(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0135558
(43) 공개일자 2021년11월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/416* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) *C07D 491/052* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/04 (2013.01)
A61K 31/416 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7031713
(22) 출원일자(국제) 2020년02월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년10월01일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2020/075849
(87) 국제공개번호 WO 2020/177534
국제공개일자 2020년09월10일
(30) 우선권주장
PCT/CN2019/076926 2019년03월05일 중국(CN)

(71) 출원인
바이오아르디스 엘엘씨
미국 92126 캘리포니아주 샌 디에고 미라마르 로드 7310 스위트 500
(72) 발명자
왕, 딩
중국 102206 베이징 창핑 디스트릭트 라이프 사이언스 파크 로드 넘버 29 이노베이션 빌딩 이
사오, 닝
중국 102206 베이징 창핑 디스트릭트 라이프 사이언스 파크 로드 넘버 29 이노베이션 빌딩 이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 **방향족 유도체, 그의 제조 방법 및 의학적 용도**

(57) 요 약

본 개시내용은 일반적으로, FGFR4의 억제제이며 FGFR4-연관 질환 또는 상태를 치료하는 데 유용한 방향족 유도체에 관한 것이다. 본 개시내용의 화합물을 함유하는 조성물이 또한 제공된다.

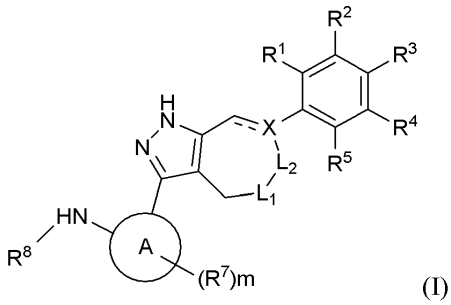
(52) CPC특허분류
A61K 31/4178 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 405/04 (2013.01)
C07D 491/052 (2013.01)
(72) 발명자
유안, 홍빈
중국 200131 상하이 와이가오차오 프리 트레이드 존 노쓰 푸 테 로드 넘버 233
카이저, 프랑크
미국 94114 캘리포니아주 산프란시스코 17쓰 스트리트 #25 4150

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염:



(I)

여기서,

---- 은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

X는 CH 또는 C이고;

L_1은 -CR'R"-, -O-, 또는 -NR"'-이고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로이고, R"'는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 아실이고;

L_2는 결합 또는 $-CH_2-$이고;

A는 C_{6-14} 아릴렌, 5- 내지 10-원 헤테로아릴렌, C_{3-8} 시클로알킬렌, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴렌이고,

단 L_1이 $-CH_2-$이고 L_2가 결합인 경우에, A는 5- 내지 10-원 헤테로아릴렌, C_{3-8} 시클로알킬렌, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴렌이고;

R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, $-OR^{13}$, 또는 $-NR^{11}R^{12}$이거나,

또는 R^1 및 X는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4- 내지 8-원 헤테로시클릴을 형성하고;

m은 0, 1, 또는 2이고;

각각의 R^7은 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, $-OR^{13}$, 또는 $-NR^aR^b$이고, 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 H, 또는 $-NR^cR^d$에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^8은 $-C(O)R^9$ 또는 $-S(O)_2R^9$이고;

R^9는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 C_{1-6} 알킬, 할로, -CN 또는 $-C(O)OR^{9a}$로 임의로 치환되고, 여기서 R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{6-14} 아릴, 5- 내지 10-원 헤

테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고;

단 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

N-(3-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드,

N-(3-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드,

N-(5-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드,

N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드,

N-(5-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드,

N-(5-(6-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드,

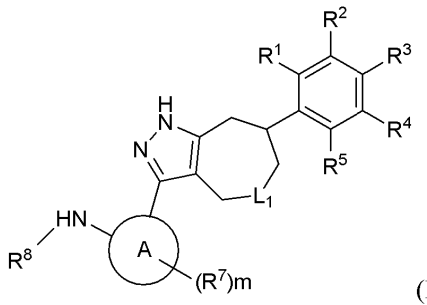
N-(5-(6-(3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드, 및

N-(5-(6-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드,

또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염은 아니다.

청구항 2

화학식 (II)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염:



(II)

여기서,

$\cdots$ 은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

X는 CH 또는 C이고;

L_1은 -CR'R"-, -O-, 또는 -NR"'-이고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로이고, R"'는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 아실이고;

L_2는 결합 또는 $-CH_2-$이고;

A는 C_{6-14} 아릴렌, 5- 내지 10-원 헤테로아릴렌, C_{3-8} 시클로알킬렌, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴렌이고; R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, $-OR^{13}$, 또는 $-NR^{11}R^{12}$이거나,

또는 R^1 및 X는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4- 내지 8-원 헤테로시클릴을 형성하고;

m은 0, 1, 또는 2이고;

각각의 R^7은 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, $-OR^{13}$, 또는 $-NR^aR^b$이고, 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 R^7의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬 및 $-OR^{13}$, 및 R^a 및 R^b의 C_{1-6} 알킬은 각각 독립적으로 $-NR^cR^d$에 의해 임의로 치환되고, 여기서 R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

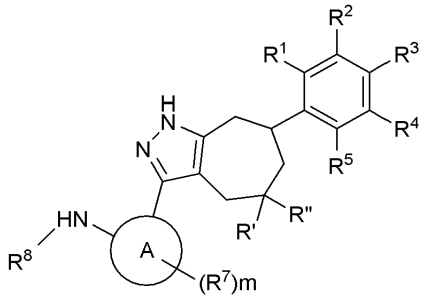
R^8은 $-C(O)R^9$ 또는 $-S(O)_2R^9$이고;

R^9는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 C_{1-6} 알킬, 할로, -CN 또는 $-C(O)OR^{9a}$로 임의로 치환되고, 여기서 R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{6-14} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이다.

청구항 3

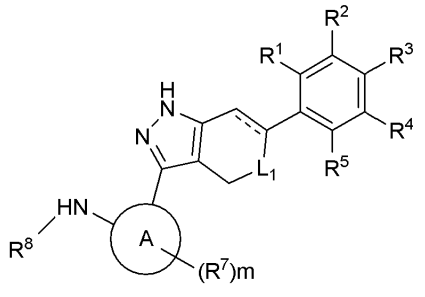
제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (II-a)의 화합물인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



(II-a)

청구항 4

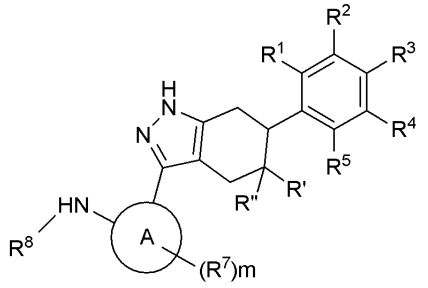
제1항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



(III)

청구항 5

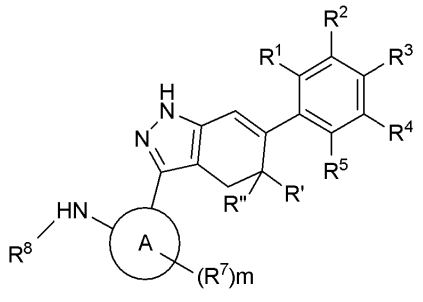
제1항 또는 제4항에 있어서, 화학식 (III-a)의 화합물인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



(III-a)

청구항 6

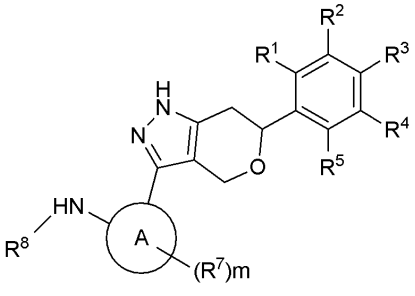
제1항 또는 제4항에 있어서, 화학식 (III-b)의 화합물인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



(III-b)

청구항 7

제1항 또는 제4항에 있어서, 화학식 (III-c)의 화합물인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



(III-c)

청구항 8

제1항 또는 제4항에 있어서, ---- 이 단일 결합인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 또는 제4항에 있어서, ---- 이 이중 결합인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서, L_1이 -CR'R"-인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서, L_1이 -O- 또는 -NR"'-인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서, L_2가 결합인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서, L_2가 $-CH_2-$인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R'가 H인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R'가 C_{1-6} 알킬인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R'가 메틸인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R"가 H인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R"가 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로인 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가 $-OR^{13}$이고, R^{13}이 C_{1-6} 알킬인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가 $-OCH_3$ 또는 $-OCD_3$인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 H인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^4가 $-OR^{13}$이고, R^{13}이 C_{1-6} 알킬인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변

이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^4가 $-OCH_3$ 또는 $-OCD_3$인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 H인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 할로인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 H인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 할로인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 28

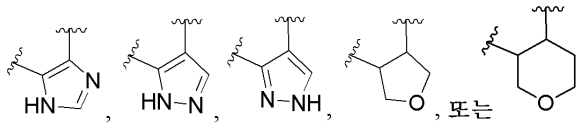
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 X가 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4- 내지 8-원 헤테로시클릴을 형성하는 것인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, A가 C_6 아릴렌, 5- 내지 6-원 헤테로아릴렌, C_{5-6} 시클로알킬렌, 또는 5- 내지 6-원 헤테로시클릴렌인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, A가



, , , , 또는 인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중

임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 33

제1항 내지 제30항 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^7이 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 34

제1항 내지 제30항 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^7이 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CD_3$, 또는 $-CH_2CF_3$인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 $-C(O)R^9$인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 36

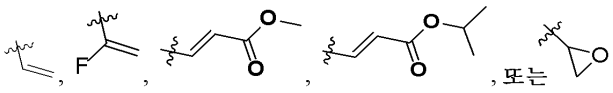
제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 $-S(O)_2R^9$인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^9가 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 할로 또는 $-C(O)OR^{9a}$로 임의로 치환되고, 여기서 R^{9a}는 C_{1-6} 알킬인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R^9가 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,



인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 39

표 1의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 적어도 1종의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 41

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 적어도 1종의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트.

청구항 42

FGFR4에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것

을 포함하는, 상기 개체에서 FGFR4에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 화합물이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 44

제42항에 있어서, 질환이 암인 방법.

청구항 45

FGFR4를 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, FGFR4를 억제하는 방법.

청구항 46

요법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 3월 5일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/CN2019/076926에 대한 우선권을 주장하며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **분야**

[0004] 본 개시내용은 일반적으로, FGFR4의 억제제이며 FGFR4-연관 질환 또는 상태를 치료하는 데 유용한 방향족 유도체에 관한 것이다. 본 개시내용의 화합물을 함유하는 조성물이 또한 제공된다.

배 경 기 술

[0005] 섬유모세포 성장 인자 수용체 (FGFR)는 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 리간드에 결합하는 수용체 티로신 키나제이다. 리간드에 결합할 수 있으며 조직 발생, 혈관신생, 상처 치유 및 대사 조절을 포함한 많은 생리학적 과정의 조절에 관여하는 4종의 FGFR 단백질 (FGFR1-4)이 존재한다. 리간드 결합 시, 수용체는 이량체화 및 인산화를 겪어 단백질 키나제 활성의 자극 및 많은 세포내 도킹 단백질의 동원을 유발한다. 이러한 상호작용은 세포 성장, 증식 및 생존에 중요한 Ras-MAPK, AKT-PI3K 및 포스포리파제 C를 포함한 일련의 세포내 신호전달 경로의 활성화를 촉진한다 (Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005;16:139-49).

[0006] FGFR4는 간세포성 암종 (HCC)의 진행 동안 증식, 생존 및 알파-태아단백질 분비를 조절하며; 따라서 FGFR4의 억제제는 이러한 미충족 의료 필요에 대한 유망한 잠재적 치료제이다 (Ho et al., Journal of Hepatology, 2009, 50: 118-27). HCC는 전세계적으로 매년 550,000명이 넘는 사람들이 걸리며, 모든 암 유형 중에서 최악의 1년 생존율을 갖는 것 중 하나이다. FGFR4와 HCC 간의 연관성에 대한 추가의 증거는 글루코스, 지질 및 에너지 항상성을 조절하는 호르몬으로 이루어진 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 패밀리의 구성원인 FGF 19의 관여를 통해 보여진다. FGF 19 트랜스제닉 마우스에서 증가된 간세포 증식 및 간 종양 형성이 관찰되었다. FGF 19는 간에서 그의 주요 수용체인 FGFR4를 활성화시키며, FGFR4의 활성화는, FGF 19가 간세포 증식을 증가시키며 간세포성 암종 형성을 유도할 수 있게 하는 메카니즘인 것으로 여겨진다 (Wu et al., J Biol Chem (2010) 285(8):5165-5170). FGF 19는 또한 다른 이들에 의해 HCC의 드라이버 유전자로서 확인되었다 (Sawey et al., Cancer Cell (2011) 19: 347-358). 따라서, FGFR4의 강력하고 선택적인 억제제인 본원에 개시된 화합물은 HCC 및 다른 간암을 치료하는 데 사용될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0007] 온코게놈 스크리닝에 의해 인간 유방암 세포주 MDA-MB-453에서 활성화 섬유모세포 성장 인자 수용체 4 (FGFR4) Y367C 돌연변이가 확인되었다. 이 돌연변이는 구성적 인산화를 유발하여 미토겐-활성화 단백질 키나제 캐스케이드의 활성화를 유도하는 것으로 나타났다. 따라서, FGFR4는 유방암에서 종양 성장의 드라이버일 수 있다는 것이 시사되었다 (Roidl et al., Oncogene (2010) 29(10): 1543-1552). 따라서, FGFR4의 강력하고 선택적인

억제제인 본원에 개시된 화합물은 FGFR4 조절 유방암을 치료하는 데 사용될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0008] FGFR4의 상류 유전자에서의 분자 변화 (예를 들어, 전위)는 FGFR4의 활성화/과다발현을 유도할 수 있다. 예를 들어, PAX3-FKHR 전위/유전자 융합은 FGFR4 과다발현을 유도할 수 있다. 이러한 메카니즘으로 인한 FGFR4의 과다발현은 횡문근육종 (RMS)과 연관된다 (Cao et al., Cancer Res (2010) 70(16): 6497-6508).

[0009] FGFR4 자체에서의 돌연변이 (예를 들어, 키나제 도메인 돌연변이)는 단백질의 과다활성화를 유도할 수 있고; 이러한 메카니즘은 RMS 하위군과 연관된다 (Taylor et al., J Clin Invest (2009) 119: 3395-3407). 따라서, FGFR4의 강력하고 선택적인 억제제인 본원에 개시된 화합물은 FGFR4 조절 RMS 및 다른 육종을 치료하는 데 사용될 수 있는 것으로 여겨진다.

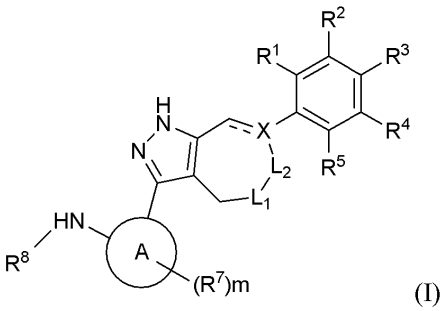
[0010] 다른 질환은 FGFR4 상류 유전자에서의 변화 또는 FGFR4 자체에서의 돌연변이와 연관된다. 예를 들어, FGFR4의 키나제 도메인에서의 돌연변이는 과다활성화를 유도하고, 이는 폐 선암종과 연관된다 (Ding et al., Nature (2008) 455(7216): 1069- 1075). FGFR4의 증폭은 신장 세포 암종과 같은 상태와 연관된다 (TCGA 잠정적 데이터). 추가로, FGFR4의 침묵 및 리간드-수용체 결합의 억제는 난소 종양의 성장을 유의하게 늦추며, 이는 FGFR4의 억제제가 난소암을 치료하는 데 유용할 수 있음을 시사한다. (Zaid et al., Clin. Cancer Res. (2013) 809).

[0011] 담즙산 수준의 병원성 상승은 FGF19 수준의 변동과 연관된다 (Vergnes et al., Cell Metabolism (2013) 17, 916-28). 따라서, FGF19 수준의 감소는 담즙산 합성을 촉진하여 고지혈증의 치료에 유익할 수 있다.

[0012] 새로운 FGFR4 억제제에 대한 필요성이 여전히 존재한다. 이와 관련하여, 본원에 제공된 화합물은 필요성을 해결한다.

발명의 내용

[0013] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



(I)

[0014]

[0015] 여기서

[0016] ----, X, L_1, L_2, A, m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 본원에 기재된 바와 같다.

[0017] 또 다른 측면에서, 화학식 (I) 또는 임의의 관련 화학식의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.

[0018] 또 다른 측면에서, 화학식 (I) 또는 임의의 관련 화학식의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트가 본원에 제공된다.

[0019] 또 다른 측면에서, FGFR4에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 화학식 (I) 또는 임의의 관련 화학식의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 FGFR4에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 질환은 암이다. 일부 실시양태에서, 질환은 간암, 예컨대 간세포성 암종, 유방암, 횡문근육종 또는 난소암이다. 일부 실시양태에서, 질환은 고지혈증이다.

[0020] 또 다른 측면에서, FGFR4를 화학식 (I) 또는 임의의 관련 화학식의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체,

또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, FGFR4를 억제하는 방법이 본원에 제공된다.

[0021] 또 다른 측면에서, 요법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 (I) 또는 임의의 관련 화학식의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] FGFR4를 억제할 수 있는, 치료제를 포함한 화합물이 본원에 기재된다. 이들 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 특정 병리학적 상태의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다.

[0023] 정의

[0024] 본원에 사용되는 경우에, 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 단수형 용어의 사용은 하나 이상을 지칭한다.

[0025] 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 값 또는 파라미터 그 자체에 대한 실시양태를 포함 (및 기재)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다.

[0026] 본원에 사용된 "알킬"은, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C_{1-10}는 1 내지 10개의 탄소 원자를 의미함) 포화 선형 (즉, 비분지형) 또는 분지형 1가 탄화수소 쇄 또는 그의 조합을 지칭하고 이를 포함한다. 특정한 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{1-20} 알킬"), 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{1-10} 알킬"), 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{6-10} 알킬"), 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{1-6} 알킬"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-6} 알킬"), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{1-4} 알킬")이다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실 등과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0027] 본원에 사용된 "알킬렌"은 알킬과 동일하지만 2가를 갖는 잔기를 지칭한다. 특정한 알킬렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{1-20} 알킬렌"), 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{1-10} 알킬렌"), 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{6-10} 알킬렌"), 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{1-6} 알킬렌"), 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{1-5} 알킬렌"), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{1-4} 알킬렌") 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{1-3} 알킬렌")이다. 알킬렌의 예는 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 이소프로필렌 ($-CH_2CH(CH_3)-$), 부틸렌 ($-CH_2(CH_2)_2CH_2-$), 이소부틸렌 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2-$), 펜틸렌 ($-CH_2(CH_2)_3CH_2-$), 헥실렌 ($-CH_2(CH_2)_4CH_2-$), 헵틸렌 ($-CH_2(CH_2)_5CH_2-$), 옥틸렌 ($-CH_2(CH_2)_6CH_2-$) 등과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0028] 본원에 사용된 "알케닐"은, 달리 언급되지 않는 한, 적어도 1개의 올레핀계 불포화 부위를 갖고 (즉, 화학식 C=C의 적어도 1개의 모이어티를 가짐) 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C_{2-10}은 2 내지 10개의 탄소 원자를 의미함) 불포화 선형 (즉, 비분지형) 또는 분지형 1가 탄화수소 쇄 또는 그의 조합을 지칭하고 이를 포함한다. 알케닐 기는 "시스" 또는 "트랜스" 배위를 갖거나, 또는 대안적으로 "E" 또는 "Z" 배위를 가질 수 있다. 특정한 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-20} 알케닐"), 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{6-10} 알케닐"), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-8} 알케닐"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-6} 알케닐"), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-4} 알케닐")이다. 알케닐 기의 예는 에테닐 (또는 비닐), 프로프-1-에닐, 프로프-2-에닐 (또는 알릴), 2-메틸프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 부타-1,3-디에닐, 2-메틸부타-1,3-디에닐, 펜트-1-에닐, 펜트-2-에닐, 헥스-1-에닐, 헥스-2-에닐, 헥스-3-에닐 등과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0029] 본원에 사용된 "알케닐렌"은 알케닐과 동일하지만 2가를 갖는 잔기를 지칭한다. 특정한 알케닐렌 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-20} 알케닐렌"), 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-10} 알케닐렌"), 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{6-10} 알케닐렌"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-6} 알케닐렌"), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-4} 알케닐렌") 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-3} 알케닐렌")이다. 알케닐렌의 예는 에테닐렌 (또는 비닐렌) (-CH=CH-), 프로페닐렌 ($-CH=CHCH_2-$), 1,4-부트-1-에닐렌 (-CH=CH-

CH_2CH_2-), 1,4-부트-2-에닐렌 (-CH_2CH=$CHCH_2$-), 1,6-헥스-1-에닐렌 (-CH=CH-$(CH_2)_3CH_2$-) 등과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0030] 본원에 사용된 "알키닐"은, 달리 언급되지 않는 한, 적어도 1개의 아세틸렌계 불포화 부위를 갖고 (즉, 화학식 C≡C의 적어도 1개의 모이어티를 가짐) 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C_{2-10}은 2 내지 10개의 탄소 원자를 의미함) 불포화 선형 (즉, 비분지형) 또는 분지형 1가 탄화수소 쇄 또는 그의 조합을 지칭하고 이를 포함한다. 특정한 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-20} 알키닐"), 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{6-10} 알키닐"), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-8} 알키닐"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-6} 알키닐"), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-4} 알키닐")이다. 알키닐 기의 예는 에티닐 (또는 아세틸레닐), 프로프-1-이닐, 프로프-2-이닐 (또는 프로파르길), 부트-1-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐 등과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0031] 본원에 사용된 "알키닐렌"은 알키닐과 동일하지만 2가를 갖는 잔기를 지칭한다. 특정한 알키닐렌 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-20} 알키닐렌"), 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-10} 알키닐렌"), 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{6-10} 알키닐렌"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-6} 알키닐렌"), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-4} 알키닐렌") 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{2-3} 알키닐렌")이다. 알키닐렌의 예는 에티닐렌 (또는 아세틸레닐렌) (-C≡C-), 프로피닐렌 (-C≡CCH_2-) 등과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0032] 본원에 사용된 "시클로알킬"은, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C_{3-10}은 3 내지 10개의 탄소 원자를 의미함), 완전 포화, 단일- 또는 다중불포화일 수 있지만 비-방향족인 시클릭 1가 비방향족 탄화수소 구조를 지칭하고 이를 포함한다. 시클로알킬은 1개의 고리, 예컨대 시클로헥실, 또는 다중 고리, 예컨대 아다만틸로 이루어질 수 있다. 1개 초과의 고리를 포함하는 시클로알킬은 융합되거나, 스피로이거나 또는 가교되거나 또는 그의 조합일 수 있다. 특정한 시클로알킬 기는 3 내지 12개의 환상 탄소 원자를 갖는 것이다. 바람직한 시클로알킬은 3 내지 8개의 환상 탄소 원자를 갖거나 ("C_{3-8} 시클로알킬"), 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖거나 ("C_{3-6} 시클로알킬"), 또는 3 내지 4개의 환상 탄소 원자를 갖는 ("C_{3-4} 시클로알킬") 시클릭 탄화수소이다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 노르보르닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 시클로알킬 기는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴과 융합될 수 있다. 한 변형에서, 1개 초과의 고리를 가지며 여기서 적어도 1개의 고리는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴인 시클로알킬 기는 비방향족 탄화수소 시클릭 기 내의 원자에서 모 구조에 연결된다.

[0033] 본원에 사용된 "시클로알킬렌"은 시클로알킬과 동일하지만 2가를 갖는 잔기를 지칭한다. 시클로알킬렌은 1개의 고리 또는 다중 고리로 이루어질 수 있고, 다중 고리는 융합되거나, 스피로이거나 또는 가교되거나 또는 그의 조합일 수 있는 다. 특정한 시클로알킬렌 기는 3 내지 12개의 환상 탄소 원자를 갖는 것이다. 바람직한 시클로알킬렌은 3 내지 8개의 환상 탄소 원자를 갖거나 ("C_{3-8} 시클로알킬렌"), 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖거나 ("C_{3-6} 시클로알킬렌"), 또는 3 내지 4개의 환상 탄소 원자를 갖는 ("C_{3-4} 시클로알킬렌") 시클릭 탄화수소이다. 시클로알킬렌 기의 예는 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌, 시클로헥실렌, 시클로헵틸렌, 노르보르닐렌 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 시클로알킬렌은 동일한 고리 탄소 원자 또는 상이한 고리 탄소 원자를 통해 나머지 구조에 부착될 수 있다. 시클로알킬렌이 2개의 상이한 고리 탄소 원자를 통해 나머지 구조에 부착되는 경우에, 연결 결합은 서로 시스- 또는 트랜스-일 수 있다.

[0034] 본원에 사용된 "아릴" 또는 "Ar"은 단일 고리 (예를 들어, 페닐) 또는 다중 축합 고리 (예를 들어, 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 불포화 방향족 카르보시클릭 기를 지칭하며, 상기 축합 고리는 방향족이거나 방향족이 아닐 수 있다. 특정한 아릴 기는 6 내지 14개의 환상 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{6-14} 아릴")이다. 아릴 기는 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴과 융합될 수 있다. 한 변형에서, 1개 초과의 고리를 가지며 여기서 적어도 1개의 고리는 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴인 아릴 기는 방향족 카르보시클릭 기 내의 원자에서 모 구조에 연결된다.

[0035] 본원에 사용된 "아릴렌"은 아릴과 동일하지만 2가를 갖는 잔기를 지칭한다. 특정한 아릴렌 기는 6 내지 14개의 환상 탄소 원자를 갖는 것 ("C_{6-14} 아릴렌")이다.

[0036] 본원에 사용된 "헤테로아릴"은 1 내지 14개의 환상 탄소 원자 및 적어도 1개의 환상 헤테로원자, 예컨대 질소, 산소 및 황을 포함하나 이에 제한되지는 않는 헤테로원자를 갖는 불포화 방향족 시클릭 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 단일 고리 (예를 들어, 피리딜, 푸릴) 또는 다중 축합 고리 (예를 들어, 인돌리지닐, 벤조티에닐)를 가질 수 있으며, 상기 축합 고리는 방향족이거나 방향족이 아닐 수 있다. 특정한 헤테로아릴 기는 1 내지 12개의 환상 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 환상 헤테로원자를 갖는 5 내지 14-원 고리, 1 내지 8개의 환상 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는 5 내지 10-원 고리, 또는 1 내지 5개의 환상 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는 5, 6 또는 7-원 고리이다. 한 변형에서, 특정한 헤테로아릴 기는 1 내지 6개의 환상 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 방향족 5-, 6- 또는 7-원 고리이다. 또 다른 변형에서, 특정한 헤테로아릴 기는 1 내지 12개의 환상 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 환상 헤테로원자를 갖는 폴리시클릭 방향족 고리이다. 헤테로아릴 기는 아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴과 융합될 수 있다. 한 변형에서, 1개 초과의 고리를 가지며 여기서 적어도 1개의 고리는 아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴인 헤테로아릴 기는 적어도 1개의 환상 헤테로원자를 갖는 방향족 시클릭 기 내의 원자에서 모 구조에 연결된다. 헤테로아릴 기는 고리 탄소 원자 또는 고리 헤테로원자에서 모 구조에 연결될 수 있다.

[0037] 본원에 사용된 "헤테로아릴렌"은 헤테로아릴과 동일하지만 2가를 갖는 잔기를 지칭한다.

[0038] 본원에 사용된 "헤테로사이클", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"은 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 갖고, 1 내지 14개의 환상 탄소 원자 및 1 내지 6개의 환상 헤테로원자, 예컨대 질소, 황 또는 산소 등을 갖는 포화 또는 불포화 비-방향족 시클릭 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릭 기의 질소 및/또는 황 원자(들)는 임의로 산화되어 N-옥시드, -S(O)- 또는 -SO_2- 모이어티를 제공한다. 1개 초과의 고리를 포함하는 헤테로사이클은 융합되거나, 가교되거나 또는 스피로이거나, 또는 그의 임의의 조합일 수 있지만, 헤테로아릴은 제외된다. 헤테로시클릴 기는 임의로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 특정한 헤테로시클릴 기는 1 내지 13개의 환상 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 환상 헤테로원자를 갖는 3 내지 14-원 고리, 1 내지 11개의 환상 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 환상 헤테로원자를 갖는 3 내지 12-원 고리, 1 내지 9개의 환상 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는 3 내지 10-원 고리, 1 내지 7개의 환상 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는 3 내지 8-원 고리, 또는 1 내지 5개의 환상 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는 3 내지 6-원 고리이다. 한 변형에서, 헤테로시클릴은 1 내지 2개, 1 내지 3개, 1 내지 4개, 1 내지 5개, 또는 1 내지 6개의 환상 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개, 1 내지 3개, 또는 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 포함한다. 또 다른 변형에서, 헤테로시클릴은 1 내지 12개의 환상 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 환상 헤테로원자를 갖는 폴리시클릭 비-방향족 고리를 포함한다. 헤테로시클릴 기는 아릴, 시클로알킬 또는 헤테로아릴과 융합될 수 있다. 한 변형에서, 1개 초과의 고리를 가지며 여기서 적어도 1개의 고리는 아릴, 시클로알킬 또는 헤테로아릴인 헤테로시클릴 기는 적어도 1개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 기 내의 원자에서 모 구조에 연결된다.

[0039] 본원에 사용된 "헤테로시클릴렌"은 헤테로시클릴과 동일하지만 2가를 갖는 잔기를 지칭한다.

[0040] "할로" 또는 "할로겐"은 원자 번호 9 내지 85를 갖는 17족 시리즈의 원자를 지칭한다. 바람직한 할로 기는 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘의 라디칼을 포함한다. 할로알킬은 1개 이상의 할로겐으로 치환된 알킬 기이다. 잔기가 1개 초과의 할로겐으로 치환된 경우에, 이는 부착되어 있는 할로겐 모이어티의 수에 상응하는 접두어를 사용함으로써 지칭될 수 있고, 예를 들어 디할로아릴, 디할로알킬, 트리할로아릴 등은 2개 ("디") 또는 3개 ("트리")의 할로 기로 치환된 아릴 및 알킬을 지칭하고, 할로 기는 동일한 할로겐일 수 있으나, 반드시 동일하지는 않으며; 따라서 4-클로로-3-플루오로페닐은 디할로아릴의 범주 내에 있다.

[0041] "카르보닐"은 기 C=O를 지칭한다.

[0042] "아실"은 -C(=O)R을 지칭하며, 여기서 R은 지방족 기, 바람직하게는 C_{1-6} 모이어티이다. 용어 "지방족"은 포화 및 불포화 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 탄화수소를 지칭한다. 지방족 기의 예시적인 예는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 C_{3-6} 시클로알킬을 포함한다.

[0043] "옥소"는 모이어티 =0를 지칭한다.

[0044] "임의로 치환된"은 달리 명시되지 않는 한, 기가 비치환되거나 또는 그 기에 대해 열거된 치환기 중 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)에 의해 치환될 수 있다는 것을 의미하며 여기서 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 한 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 1개의 치환기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 2개의 치환기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 3개의 치환기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 4개의 치환기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 1 내지 2개, 1 내지 3개, 1 내지 4개, 1 내지 5개, 2 내지 3개, 2 내지 4개, 또는 2 내지 5개의 치환기를 갖는다. 한 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 비치환된다.

[0045] 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 "개체"는 영장류, 인간, 소, 말, 고양이, 개 또는 설치류를 포함하나 이에 제한되지는 않는 포유동물을 의도한다. 한 변형에서, 개체는 인간이다.

[0046] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함한 유익하거나 또는 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 개시내용의 목적상, 유익하거나 또는 목적하는 결과는 하기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 질환으로부터 유발되는 1종 이상의 증상을 감소시키는 것, 질환의 정도를 감소시키는 것, 질환을 안정화시키는 것 (예를 들어, 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는 것), 질환의 확산을 방지 또는 지연시키는 것, 질환의 발생 또는 재발을 지연시키는 것, 질환의 진행을 지연 또는 둔화시키는 것, 질환 상태를 호전시키는 것, 질환의 완화 (부분적이든 전체적이든)를 제공하는 것, 질환을 치료하는 데 요구되는 1종 이상의 다른 의약의 용량을 감소시키는 것, 또 다른 의약의 효과를 증진시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것, 삶의 질을 증진시키는 것, 및/또는 생존을 연장시키는 것. 본 개시내용의 방법은 치료의 이들 측면 중 어느 하나 이상을 고려한다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 주어진 치료 형태에서 효과적일 수 있는 본원에 기재된 화합물의 양을 의도한다. 관련 기술분야에서 이해되는 바와 같이, 유효량은 1회 이상의 용량일 수 있고, 즉 목적하는 치료 종점을 달성하기 위해 단일 용량 또는 다중 용량이 요구될 수 있다. 유효량은 1종 이상의 치료제 (예를 들어, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)를 투여하는 것과 관련하여 고려될 수 있고, 1종 이상의 다른 작용제와 조합되어 바람직하거나 유익한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우, 단일 작용제가 유효량으로 제공된 것으로 간주될 수 있다. 임의의 공-투여되는 화합물의 적합한 용량은 화합물의 조합 작용 (예를 들어, 상가적 또는 상승작용적 효과)으로 인해 임의로 감소될 수 있다.

[0048] "치료 유효량"은 목적하는 치료 결과를 생성하기에 충분한 양을 지칭한다.

[0049] 본원에 사용된 "단위 투여 형태"는 단위 투여량으로서 적합한 물리적 별개 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 요구되는 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유한다. 단위 투여 형태는 단일 또는 조합 요법을 함유할 수 있다.

[0050] 본원에 사용된 "제약상 허용되는" 또는 "약리학상 허용되는"은 생물학적으로나 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 물질을 의미하고, 예를 들어 물질은 어떠한 심각한 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하거나, 그가 함유된 조성물 중의 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호 작용하지 않으면서 환자에게 투여되는 제약 조성물에 혼입될 수 있다. 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 바람직하게는 독성학적 시험 및 제조 시험의 요구 표준을 충족시키고/거나 미국 식품 의약품국에 의해 작성된 불활성 성분 지침에 포함된다.

[0051] "제약상 허용되는 염"은 유리 (비-염) 화합물의 생물학적 활성의 적어도 일부를 보유하고, 약물 또는 제약으로서 개체에게 투여될 수 있는 염이다. 이러한 염은 예를 들어 (1) 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 형성되거나; 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 프로피온산, 숙신산, 말레산, 타르타르산 등과 형성되는 산 부가염; (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온에 의해 대체된 경우에 형성되는 염; 또는 유기 염기와의 배위물을 포함한다. 허용되는 유기 염기는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등을 포함한다. 허용되는 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염은 제조 방법에서 계내 제조되거나, 또는 개별적으로 그의 유리 산 또는 염기 형태의 정제된 본 개시내용의 화합물을 적합한 유기 또는 무기 염기 또는 산과 각각 반응시키고 그렇게 형성된 염을 후속 정제 동안 단리함으로써 제조될 수 있다.

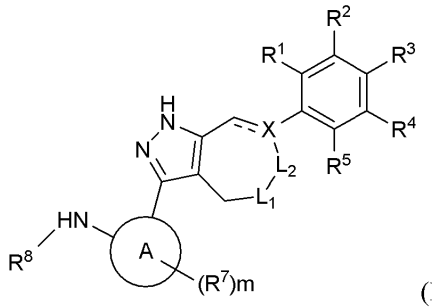
[0052] 본원에 사용된 용어 "부형제"는 약물 또는 제약품, 예컨대 활성 성분으로서 본 개시내용의 화합물을 함유하는 정제의 제조에 사용될 수 있는 불활성 또는 비활성 물질을 의미한다. 용어 부형제에는 다양한 물질이 포함될

수 있으며, 결합제, 붕해제, 코팅제, 압축/캡슐화 보조제, 크림 또는 로션, 윤활제, 비경구 투여를 위한 용액, 저작성 정제를 위한 물질, 감미제 또는 향미제, 현탁화/겔화제, 또는 습식 과립화제로서 사용되는 임의의 물질을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 결합제는 예를 들어 카르보머, 포비돈, 크산탄 검 등을 포함하고; 코팅제는 예를 들어 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 에틸셀룰로스, 겔란 검, 말토덱스트린, 장용 코팅제 등을 포함하고; 압축/캡슐화 보조제는 예를 들어 탄산칼슘, 덱스트로스, 프룩토스 dc (dc = "직접 압착가능한"), 허니 dc, 락토스 (무수물 또는 1수화물; 임의로는 아스파르탐, 셀룰로스 또는 미세결정질 셀룰로스와 조합됨), 전분 dc, 수크로스 등을 포함하고; 붕해제는 예를 들어 크로스카르멜로스 나트륨, 겔란 검, 나트륨 전분 글리콜레이트 등을 포함하고; 크림 또는 로션은 예를 들어 말토덱스트린, 카라기난 등을 포함하고; 윤활제는 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트 등을 포함하고; 저작성 정제를 위한 물질은 예를 들어 덱스트로스, 프룩토스 dc, 락토스 (1수화물, 임의로는 아스파르탐 또는 셀룰로스와 조합됨) 등을 포함하고; 현탁화/겔화제는 예를 들어 카라기난, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크산탄 검 등을 포함하고; 감미제는 예를 들어 아스파르탐, 덱스트로스, 프룩토스 dc, 소르비톨, 수크로스 dc 등을 포함하며; 습식 과립화제는 예를 들어 탄산칼슘, 말토덱스트린, 미세결정질 셀룰로스 등을 포함한다.

[0053] 모이어티가 "적어도 1개의" 치환기에 의해 치환된 것으로 표시된 경우에, 이는 또한 정확히 1개의 치환기의 개시를 포함한다.

[0054] 화합물

[0055] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



(I)

[0056]

[0057] 여기서

[0058] ---- 은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0059] X는 CH 또는 C이고;

[0060] L_1은 -CR'R"-, -O-, 또는 -NR"'-이고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로이고, R"'는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 아실이고;

[0061] L_2는 결합 또는 $-CH_2-$이고;

[0062] A는 C_{6-14} 아릴렌, 5- 내지 10-원 헤테로아릴렌, C_{3-8} 시클로알킬렌, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴렌이고,

[0063] 단 L_1이 $-CH_2-$이고 L_2가 결합인 경우에, A는 5- 내지 10-원 헤테로아릴렌, C_{3-8} 시클로알킬렌, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴렌이고;

[0064] R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, $-OR^{13}$, 또는 $-NR^{11}R^{12}$이거나,

[0065] 또는 R^1 및 X는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4- 내지 8-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0066] m은 0, 1, 또는 2이고;

[0067] 각각의 R^7은 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬,

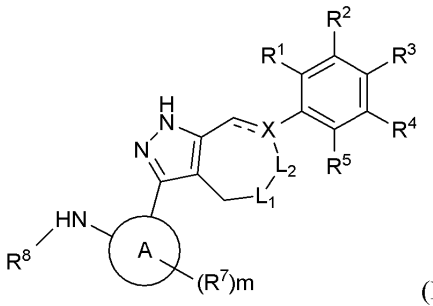
$-OR^{13}$, 또는 $-NR^aR^b$이고, 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 R^7의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬 및 $-OR^{13}$, 및 R^a 및 R^b의 C_{1-6} 알킬은 각각 독립적으로 $-NR^cR^d$에 의해 임의로 치환되고, 여기서 R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0068] R^8은 $-C(O)R^9$ 또는 $-S(O)_2R^9$이고;

[0069] R^9는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 C_{1-6} 알킬, 할로, -CN 또는 $-C(O)OR^{9a}$로 임의로 치환되고, 여기서 R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이고;

[0070] R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{6-14} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이다.

[0071] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



(I)

[0072]

[0073] 여기서,

[0074] ----- 은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0075] X는 CH 또는 C이고;

[0076] L_1은 -CR'R"-, -O-, 또는 -NR"'-이고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로이고, R"'는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 아실이고;

[0077] L_2는 결합 또는 $-CH_2-$이고;

[0078] A는 C_{6-14} 아릴렌, 5- 내지 10-원 헤테로아릴렌, C_{3-8} 시클로알킬렌, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴렌이고,

[0079] 단 L_1이 $-CH_2-$이고 L_2가 결합인 경우에, A는 5- 내지 10-원 헤테로아릴렌, C_{3-8} 시클로알킬렌, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴렌이고;

[0080] R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, $-OR^{13}$, 또는 $-NR^{11}R^{12}$이거나,

[0081] 또는 R^1 및 X는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4- 내지 8-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0082] m은 0, 1, 또는 2이고;

[0083] 각각의 R^7은 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, $-OR^{13}$, 또는 $-NR^aR^b$이고, 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 H, 또는 $-NR^cR^d$에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고,

여기서 R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0084] R^8은 $-C(O)R^9$ 또는 $-S(O)_2R^9$이고;

[0085] R^9는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 C_{1-6} 알킬, 할로, -CN 또는 $-C(O)OR^{9a}$로 임의로 치환되고, 여기서 R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이고;

[0086] R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{6-14} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이다.

[0087] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 표 1X로부터 선택된 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 아니다.

[0088] 표 1X

화합물 번호	명칭
1x	N-(3-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드
2x	N-(3-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드
3x	N-(5-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드
4x	N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드
5x	N-(5-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드
6x	N-(5-(6-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드
7x	N-(5-(6-(3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드
8x	N-(5-(6-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드

[0089]

[0090] 화학식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, ---- 은 단일 결합이다. 일부 실시양태에서, ---- 은 이중 결합이다.

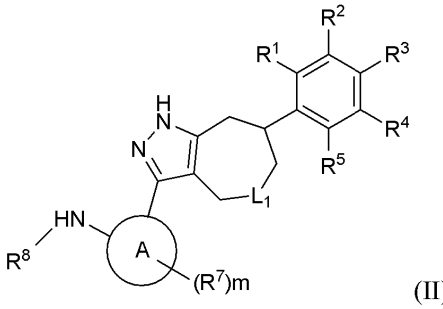
[0091] 화학식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, X는 CH이다. 일부 실시양태에서, X는 C이다. 일부 실시양태에서, ----은 단일 결합이고, X는 CH이다. 일부 실시양태에서, ---- 은 단일 결합이고, X는 C이다. 일부 실시양태에서, ----은 이중 결합이고, X는 C이다.

[0092] 화학식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, L_2는 결합이다. 일부 실시양태에서, L_2는 $-CH_2-$이다.

[0093] 화학식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부

실시양태에서, ---- 은 단일 결합이고; X는 CH이고; L_2는 결합이다. 일부 실시양태에서, ----은 단일 결합이고; X는 CH이고; L_2는 $-CH_2-$이다. 일부 실시양태에서, ---- 은 이중 결합이고; X는 C이고; L_2는 결합이다. 일부 실시양태에서, ---- 은 이중 결합이고; X는 C이고; L_2는 $-CH_2-$이다. 일부 실시양태에서, ----은 단일 결합이고; X는 C이고; L_2는 $-CH_2-$이다. 일부 실시양태에서, ---- 은 단일 결합이고; X는 C이고; L_2는 결합이다.

[0094] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이다:

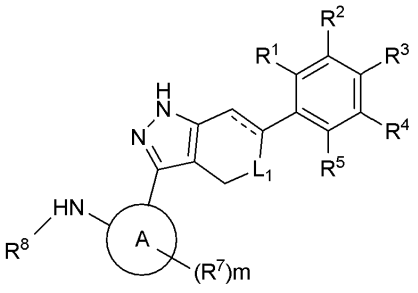


(II)

[0095]

[0096] 여기서 L_1, A, m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 실시양태에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0097] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이다:



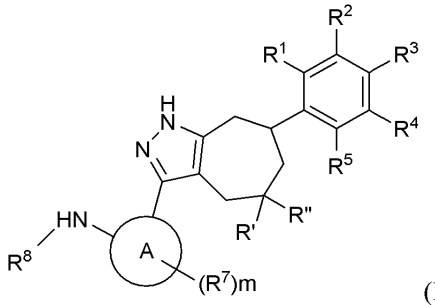
(III)

[0098]

[0099] 여기서 L_1, A, m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 실시양태에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0100] 화학식 (I) 또는 임의의 관련 화학식 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, L_1은 $-CR'R''-$이다. 일부 실시양태에서, L_1은 $-O-$이다. 일부 실시양태에서, L_1은 $-NR''-$이다. 일부 실시양태에서, L_1은 $-O-$ 또는 $-NR''-$이다. 일부 실시양태에서, L_1은 $-CR'R''-$ 또는 $-O-$이다.

[0101] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-a)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이다:

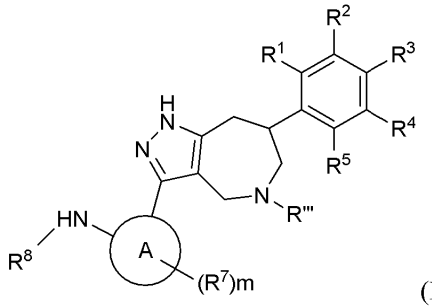


(II-a)

[0102]

[0103] 여기서 A, m, R', R", R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 실시양태에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0104] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-b)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이다:

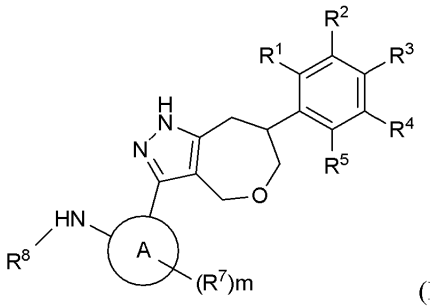


(II-b)

[0105]

[0106] 여기서 A, m, R"', R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 실시양태에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0107] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-c)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이다:

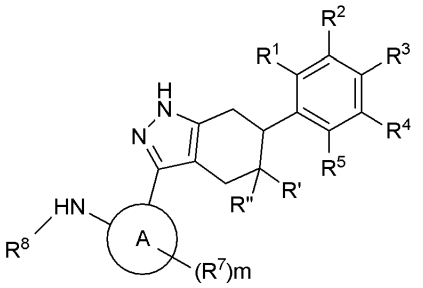


(II-c)

[0108]

[0109] 여기서 A, m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 실시양태에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0110] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-a)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이다:

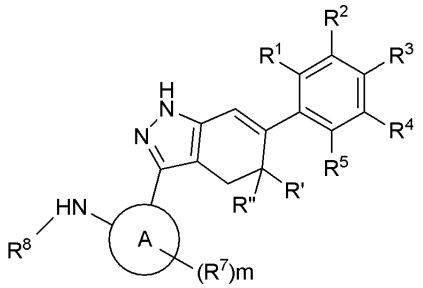


(III-a)

[0111]

[0112] 여기서 A, m, R', R", R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 실시양태에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0113] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-b)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이다:

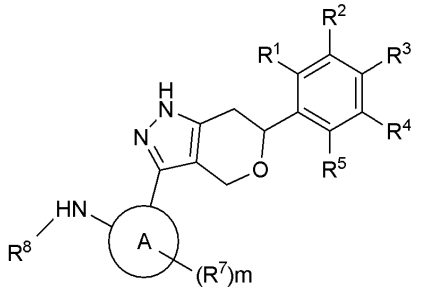


(III-b)

[0114]

[0115] 여기서 A, m, R', R", R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 실시양태에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0116] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-c)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이다:

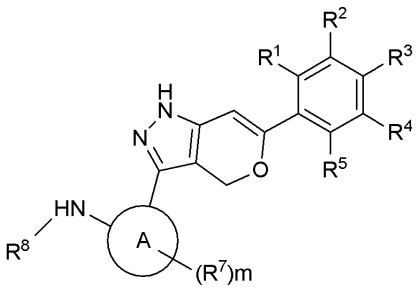


(III-c)

[0117]

[0118] 여기서 A, m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 실시양태에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0119] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-d)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이다:

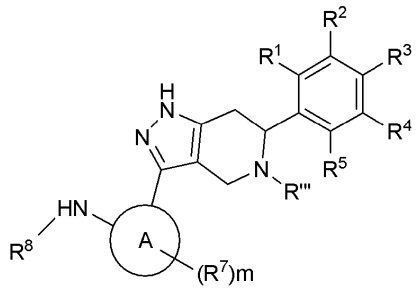


(III-d)

[0120]

[0121] 여기서 A, m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 실시양태에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0122] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-e)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이다:

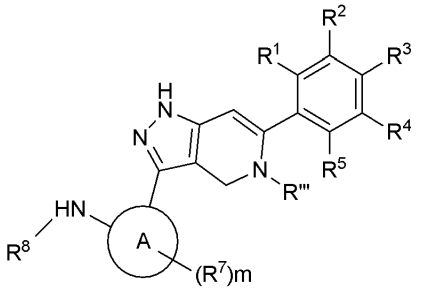


(III-e)

[0123]

[0124] 여기서 A, m, R"', R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 실시양태에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0125] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-f)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이다:



(III-f)

[0126]

[0127] 여기서 A, m, R"', R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 실시양태에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0128] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, R'는 H이다. 일부 실시양태에서, R'는 C_{1-6} 알킬 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R'는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R'는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R'는 할로 예컨대 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다. 일부 실시양태에서, R'는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

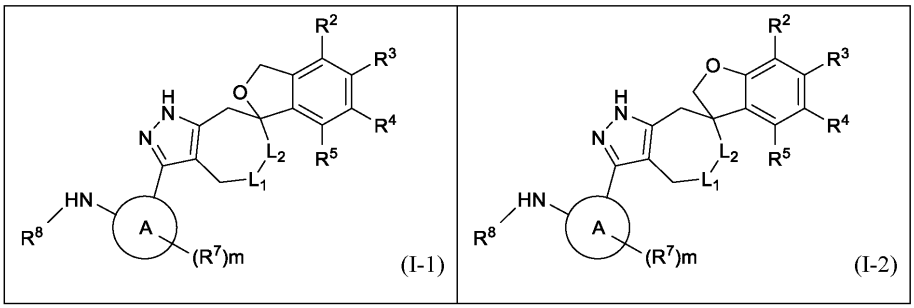
[0129] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, R"는 H이다. 일부 실시양태에서, R"는 C_{1-6} 알킬 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R"는 메틸이다. 일부

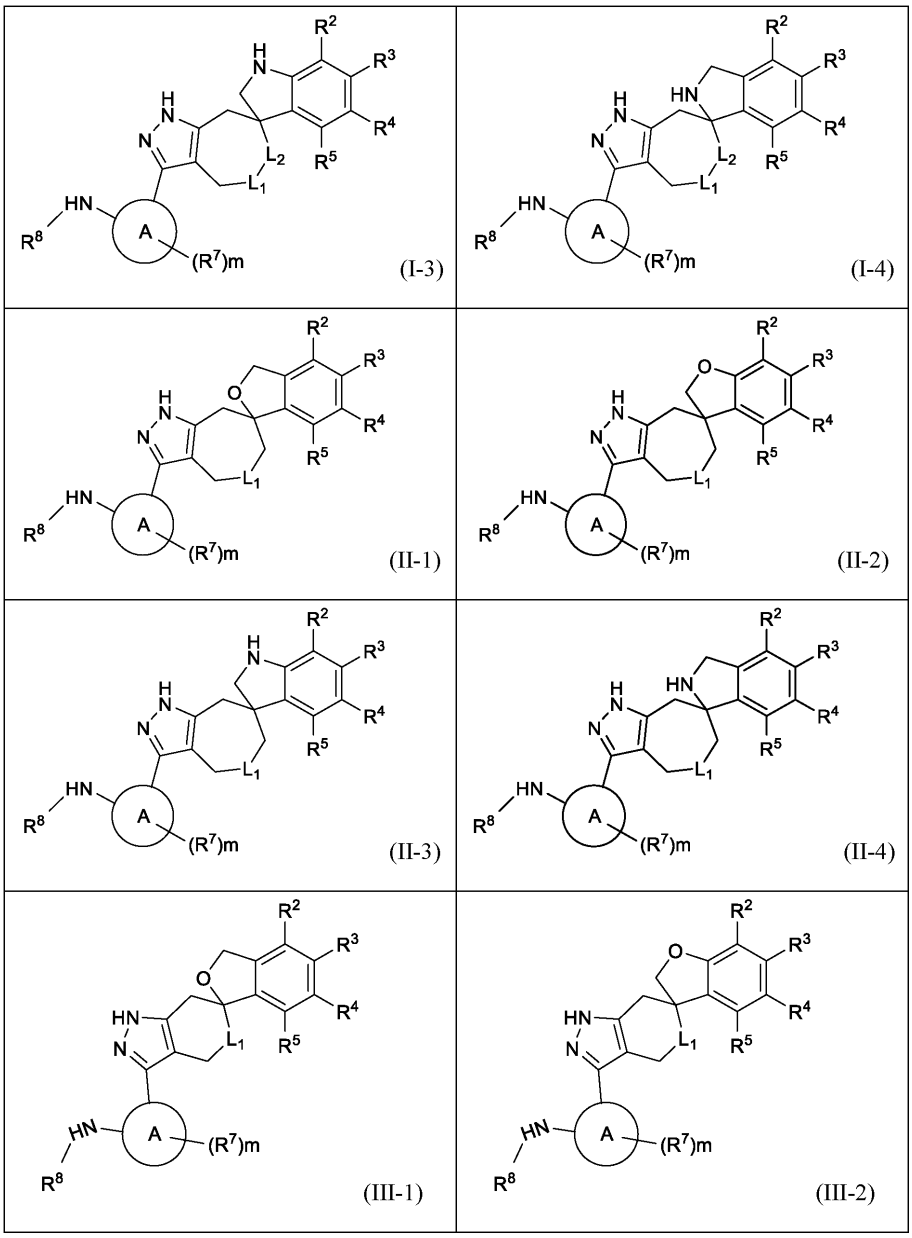
실시양태에서, R"는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R"는 할로 예컨대 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다. 일부 실시양태에서, R"는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로이다. 일부 실시양태에서, R"는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0130] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, R'는 H이고, R"는 H이다. 일부 실시양태에서, R'는 C_{1-6} 알킬이고, R"는 H이다. 일부 실시양태에서, R'는 C_{1-6} 알킬이고, R"는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R'는 C_{1-6} 알킬이고, R"는 할로이다. 일부 실시양태에서, R'는 할로이고, R"는 H이다. 일부 실시양태에서, R'는 할로이고, R"는 할로이다. 일부 실시양태에서, R'는 메틸이고, R"는 H이다. 일부 실시양태에서, R'는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; R"는 H이다.

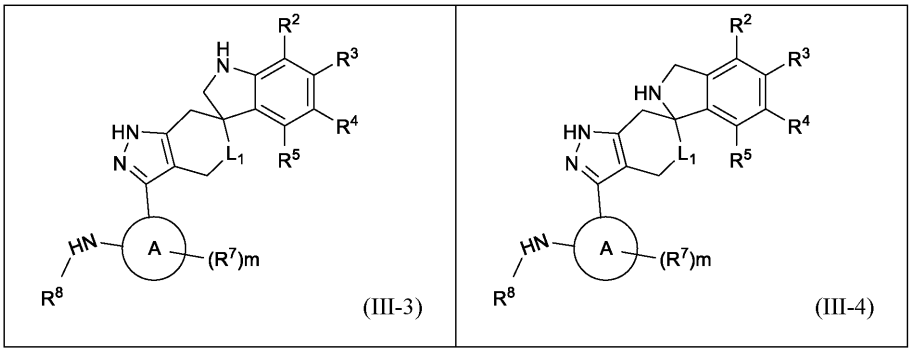
[0131] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, R"'는 H이다. 일부 실시양태에서, R"'는 C_{1-6} 알킬 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R"'는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R"'는 아실이다. 일부 실시양태에서, R"'는 -C(=O)R이고, 여기서 R은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R"'는 -C(=O)R이고, 여기서 R은 C_{1-6} 알킬 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다.

[0132] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, R^1은 H 또는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^1은 H이다. 일부 실시양태에서, R^1은 C_{1-6} 알킬 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^1은 할로이다. 일부 실시양태에서, R^1은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^1은 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^1은 $-OR^{13}$이고, R^{13}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 $-OR^{13}$이고, R^{13}은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^1 및 X는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4- 내지 8-원 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^1 및 X는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 5-원 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-1) 내지 (I-4), (II-1) 내지 (II-4), 및 (III-1) 내지 (III-4) 중 어느 하나의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이다:

[0133] 



[0134]



[0135]

[0136] 여기서 L_1, L_2, A, m, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 화학식 (I)의 임의의 실시양태에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0137] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, R^2는 H이다. 일부 실시양태에서, R^2

는 C_{1-6} 알킬 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^2는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^2는 $-OR^{13}$이고, R^{13}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2는 $-OR^{13}$이고, R^{13}은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2는 $-OCH_3$ 또는 $-OCD_3$이다.

[0138] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, R^3은 H이다. 일부 실시양태에서, R^3은 C_{1-6} 알킬 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^3은 할로이다.

[0139] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, R^4는 H이다. 일부 실시양태에서, R^4는 C_{1-6} 알킬 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^4는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^4는 $-OR^{13}$이고, R^{13}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4는 $-OR^{13}$이고, R^{13}은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4는 $-OCH_3$ 또는 $-OCD_3$이다.

[0140] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, R^5는 H 또는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^5는 H이다. 일부 실시양태에서, R^5는 C_{1-6} 알킬 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^5는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^5는 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^5는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^5는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^5는 $-OR^{13}$이고, R^{13}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4는 $-OR^{13}$이고, R^{13}은 C_{1-6} 알킬이다.

[0141] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, R^1은 H 또는 할로이고; R^2는 $-OR^{13}$이고, 여기서 R^{13}은 C_{1-6} 알킬이고; R^3은 H이고; R^4는 $-OR^{13}$이고, 여기서 R^{13}은 C_{1-6} 알킬이고; R^5는 H 또는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^1 및 X는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 5-원 헤테로시클릴을 형성하고; R^2는 $-OR^{13}$이고, 여기서 R^{13}은 C_{1-6} 알킬이고; R^3은 H이고; R^4는 $-OR^{13}$이고, 여기서 R^{13}은 C_{1-6} 알킬이고; R^5는 H 또는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^1은 H, 클로로, 또는 플루오로이고; R^2는 $-OCH_3$ 또는 $-OCD_3$이고; R^3은 H이고; R^4는 $-OCH_3$ 또는 $-OCD_3$이고; R^5는 H, 클로로, 또는 플루오로이다.

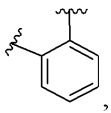
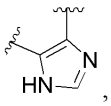
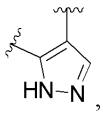
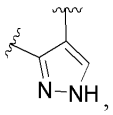
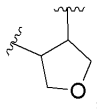
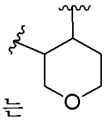
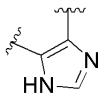
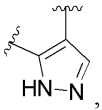
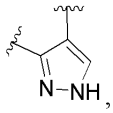
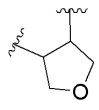
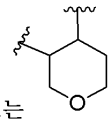
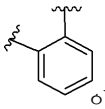
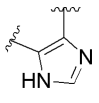
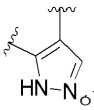
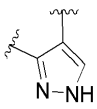
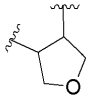
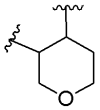
[0142] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_{6-14} 아릴렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_6 아릴렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 1, 3-페닐렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 1, 2-페닐렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 1, 4-페닐렌이다.

[0143] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, 고리 A는 5- 내지 10-원 헤테로아릴렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 5- 내지 6-원 헤테로아릴렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 6-원 헤테로아릴렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 피리딘-2,3-디일, 피리딘-2,4-디일, 피리딘-2,5-디일, 피리딘-2,6-디일, 피리딘-3,4-디일, 피리딘-3,5-디일, 피라진-2,3-디일, 피라진-2,5-디일, 피라진-2,6-디일, 피리다진-3,4-일, 피리다진-3,5-일, 피리다진-3,6-일, 피리다진-4,5-일, 피리다진-4,6-일, 피리미딘-2,4-디일, 피리미딘-2,5-디일, 피리미딘-4,5-디일, 피리미딘-4,6-디일, 트리아진-디일, 1,3,5-트리아진-2,4-디일, 1,2,3-트리아진-4,5-디일, 1,2,3-트리아진-4,6-디일, 1,2,3-트리아진-5,6-디일, 1,2,4-트리아진-3,5-디일, 1,2,4-트리아진-3,6-디일 또는 1,2,4-트리아진-5,6-디일이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 5-원 헤테로아릴렌이다. 일부 실

시양태에서, 고리 A는 피롤-2,5-디일, 피롤-1,2-디일, 피롤-3,4-디일, 피롤-2,3-디일, 피롤-1,3-디일, 피롤-1,4-디일, 피라졸-1,3-디일, 피라졸-1,4-디일, 피라졸-1,5-디일, 피라졸-3,4-디일, 피라졸-4,5-디일, 피라졸-3,5-디일, 이미다졸-1,2-디일, 이미다졸-1,4-디일, 이미다졸-1,5-디일, 이미다졸-2,4-디일, 이미다졸-2,5-디일, 트리아졸-디일, 테트라졸-디일, 옥사졸-2,5-디일, 옥사졸-2,4-디일, 티오펜-2,3-디일, 티오펜-2,4-디일, 티오펜-2,5-디일, 티아졸-2,4-디일, 티아졸-2,5-디일, 이속사졸-3,4-디일, 이속사졸-3,5-디일, 이소티아졸-3,4-일, 이소티아졸-3,5-디일, 푸란-2,3-디일, 푸란-2,4-디일 또는 푸란-2,5-디일이다.

[0144] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_{3-8} 시클로알킬렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_{5-6} 시클로알킬렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 시클로프로프-1,2-디일, 시클로부트-1,2-디일, 시클로부트-1,3-디일, 시클로펜트-1,2-디일, 시클로펜트-1,3-디일, 시클로헥스-1,2-디일, 시클로헥스-1,3-디일, 시클로헥스-1,4-디일, 시클로헵트-1,2-디일, 시클로헵트-1,3-디일, 시클로헵트-1,4-디일, 시클로옥트-1,2-디일, 시클로옥트-1,3-디일, 시클로옥트-1,4-디일 또는 시클로옥트-1,5-디일이다.

[0145] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, 고리 A는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 5- 내지 6-원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 5-원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 테트라히드로푸란-2,3-디일, 테트라히드로푸란-2,4-디일, 테트라히드로푸란-2,5-디일, 피롤리딘-2,5-디일, 피롤리딘-1,2-디일, 피롤리딘-3,4-디일, 피롤리딘-2,3-디일, 피롤리딘-1,3-디일, 피롤리딘-1,4-디일이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 6-원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 테트라히드로-2H-피란-2,3-디일, 테트라히드로-2H-피란-2,4-디일, 테트라히드로-2H-피란-2,5-디일, 테트라히드로-2H-피란-2,6-디일, 테트라히드로-2H-피란-3,4-디일, 테트라히드로-2H-피란-3,5-디일, 테트라히드로-2H-피란-3,6-디일, 피페리딘-1,2-디일, 피페리딘-1,3-디일, 피페리딘-1,4-디일, 피페리딘-2,3-디일, 피페리딘-2,4-디일, 피페리딘-2,5-디일, 또는 피페리딘-3,4-디일이다.

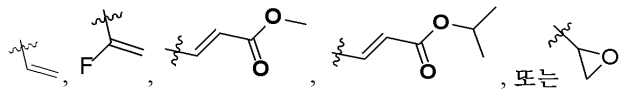
[0146] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_6 아릴렌, 5- 내지 6-원 헤테로아릴렌, C_{5-6} 시클로알킬렌, 또는 5- 내지 6-원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_6 아릴렌, 5- 내지 6-원 헤테로아릴렌 또는 5- 내지 6-원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 5- 내지 6-원 헤테로아릴렌 또는 5- 내지 6-원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 , , , , , 또는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 , , , , 또는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다.

[0147] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성

질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, m은 0이다. 일부 실시양태에서, m은 1이다. 일부 실시양태에서, m은 2이다. 일부 실시양태에서, m은 0 또는 1이다.

[0148] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CD_3$, 또는 $-CH_2CF_3$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 $-CF_3$ 또는 $-CH_2CF_3$이다. 일부 실시양태에서, m은 1이고, R^7은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CD_3$, 또는 $-CH_2CF_3$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고, 여기서 R^7의 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬은 각각 독립적으로 $-NR^cR^d$에 의해 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CD_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, 또는 $-CH_2CF_3$이다.

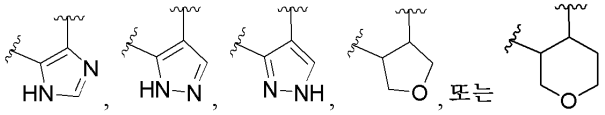
[0149] 화학식 (I), 또는 임의의 관련 화학식, 예컨대 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 일부 실시양태에서, R^8은 $-C(O)R^9$이다. 일부 실시양태에서, R^8은 $-S(O)_2R^9$이다. 일부 실시양태에서, R^9는, C_{1-6} 알킬, 할로, -CN 또는 $-C(O)OR^{9a}$로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^9는, C_{1-6} 알킬, 할로, -CN 또는 $-C(O)OR^{9a}$로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R^9는, C_{1-6} 알킬, 할로, -CN 또는 $-C(O)OR^{9a}$로 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^9는 비치환된 C_{3-8} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^9는, C_{1-6} 알킬, 할로, -CN 또는 $-C(O)OR^{9a}$로 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R^9는 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R^9는 각각 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{2-6} 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R^9는 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^9는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^9는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^9는 할로로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R^9는 비치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R^9는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 할로 또는 $-C(O)OR^{9a}$로 임의로 치환되고, 여기서 R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^9는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,

[0150] 

이다.

[0151] 본원의 설명에서, 모이어티의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면은, 마치 각각의 모든 설명의 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 같이, 다른 모이어티의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면과 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 화학식 (I)의 R^1과 관련하여 본원에 제공된 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면은, ----, X, L_1, L_2, A, m, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면과, 마치 각각의 모든 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 같이, 조합될 수 있다. 또한, 화학식 (I)의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면은, 적용가능한 경우, 본원에 상술된 다른 화학식에 동등하게 적용되고, 마치 각각의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면이 모든 화학식에 대해 별도로 및 개별적으로 열거된 것과 같이, 동등하게 기재된 것으로 이해된다. 예를 들어, 화학식 (I)의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면은, 적용가능한 경우, 본원에 상술된 임의의 화학식, 예컨대 화학식 (II), (III), (II-a), (II-b), (II-c), (III-a), (III-

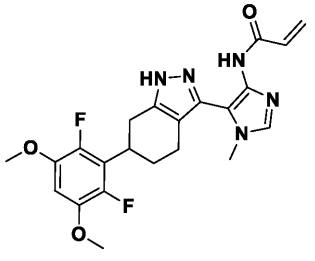
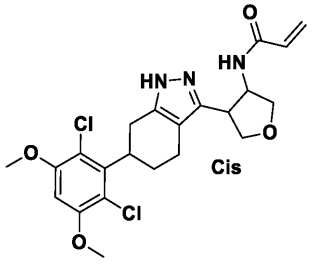
b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (I-1) 내지 (I-4), (II-1) 내지 (II-4), 및 (III-1) 내지 (III-4)에 동등하게 적용되고, 마치 각각의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면이 모든 화학식에 대해 별도로 및 개별적으로 열거된 것과 같이, 동등하게 기재된다. 예를 들어, 화학식 (I) 또는 적용가능한 경우 임의의 관련 화학식의 화합물의 일부 실시양태에서, L_1은 -CR'R"- 또는 -O-이고; R'는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; R"는 H이고; R^1은 H 또는 할로이거나, 또는 R^1 및 X는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 5-원 헤테로시클릴을 형성하고; R^2는 $-OR^{13}$이고, 여기서 R^{13}은 C_{1-6} 알킬이고; R^3은 H이고; R^4는 $-OR^{13}$이고, 여기서 R^{13}은 C_{1-6} 알킬이고; R^5는 H 또는 할로이고; 고리 A는 5- 내지 6-원 헤테로아릴렌 또는 5- 내지 6-원 헤테로시클릴렌이고; m은 0 또는 1이고; 각각의 R^7은 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고; R^8은 $-C(O)R^9$이고; R^9는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 할로 또는 $-C(O)OR^{9a}$로 임의로 치환되고, 여기서 R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이다. 또 다른 예로서, 화학식 (I) 또는 임의의 관련 화학식의 화합물의 일부 실시양태에서, L_1은 -CR'R"- 또는 -O-이고; R'는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; R"는 H이고; R^1은 H 또는 할로이고; R^2는 $-OR^{13}$이고, 여기서 R^{13}은 C_{1-6} 알킬이고; R^3은 H이고; R^4는 $-OR^{13}$이고, 여기서 R^{13}은 C_{1-6} 알킬이고; R^5는 H 또는 할로이고; 고리 A는



이고; m은 0 또는 1이고; 각각의 R^7은 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고; R^8은 $-C(O)R^9$이고; R^9는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 할로 또는 $-C(O)OR^{9a}$로 임의로 치환되고, 여기서 R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이다.

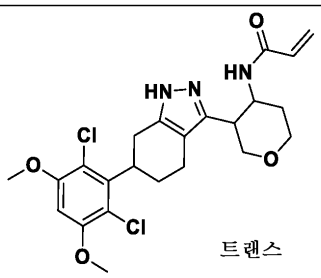
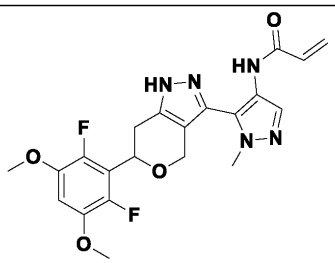
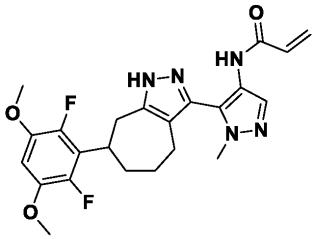
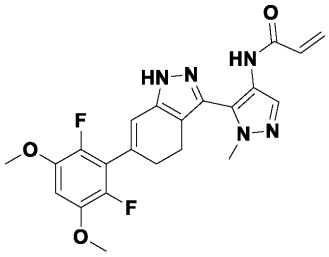
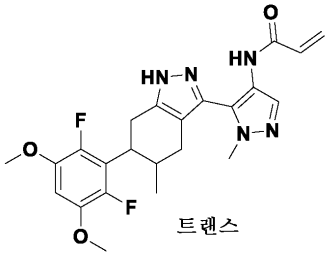
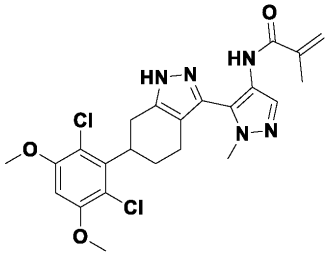
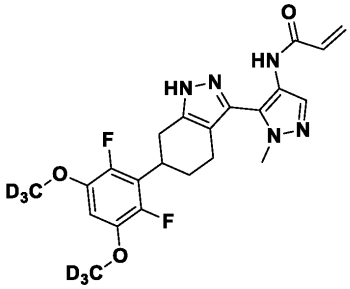
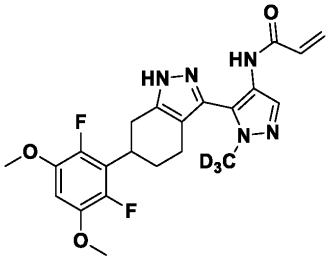
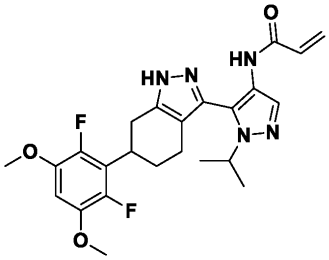
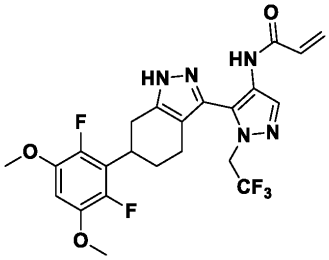
[0152] 일부 실시양태에서, 표 1의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 전구약물 또는 염이 제공된다. 일부 실시양태에서, 표 1의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 표 1에 기재된 특정 화합물은 구체적 입체이성질체로서 및/또는 비-입체화학적 형태로 제시되지만, 표 1의 임의의 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 및 임의의 호변이성질체 또는 다른 형태를 포함한 임의의 또는 모든 입체화학적 형태가 본원에 기재된 것으로 이해된다.

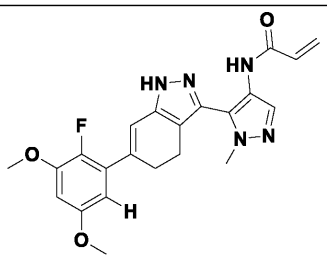
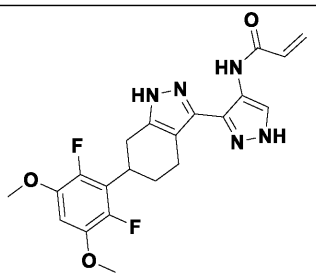
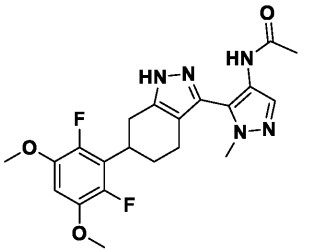
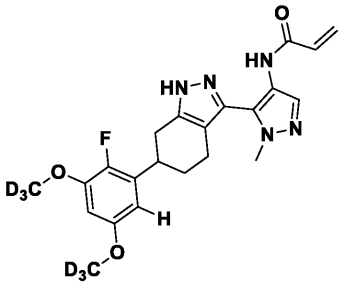
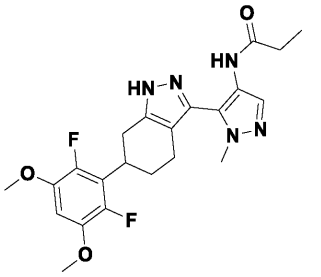
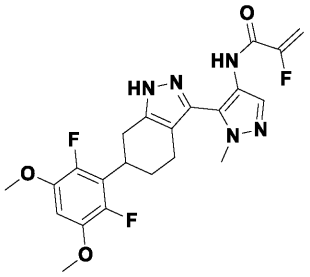
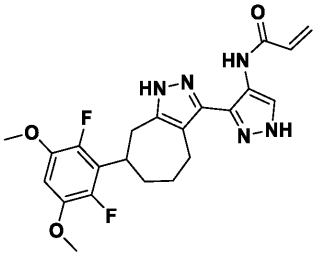
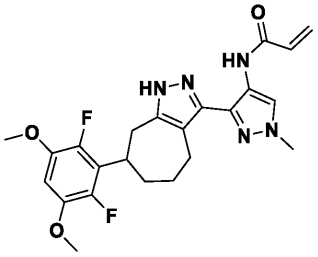
[0153] 표 1

번호	구조	번호	구조
1		2	

[0154]

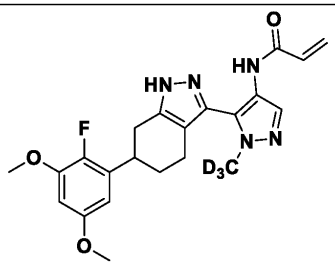
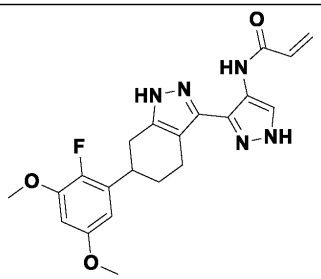
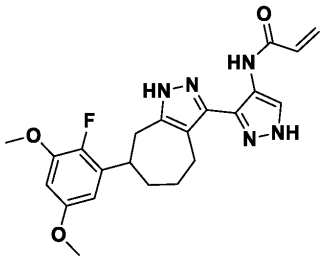
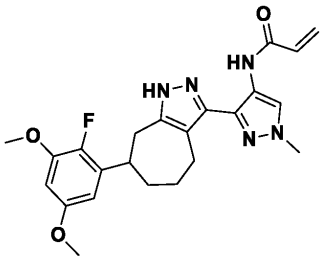
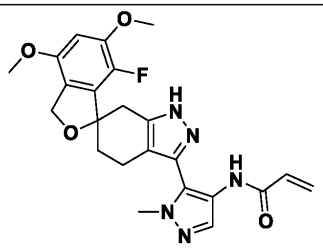
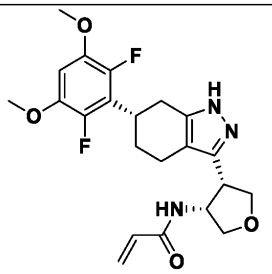
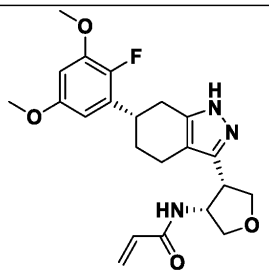
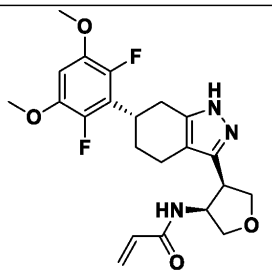
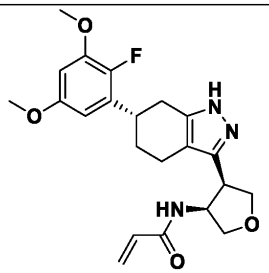
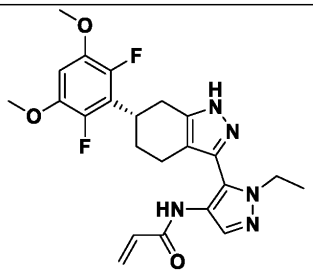
[0155]

3	 트랜스	4	
5		6	
7	 트랜스	8	
9		10	
11		12	

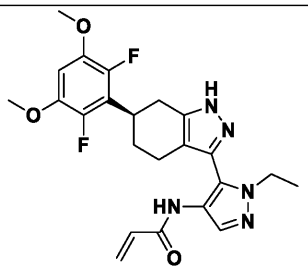
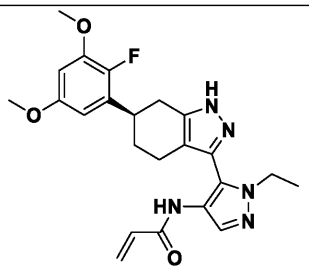
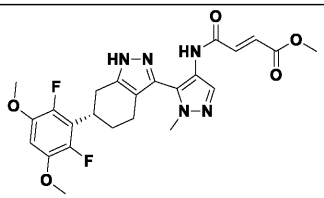
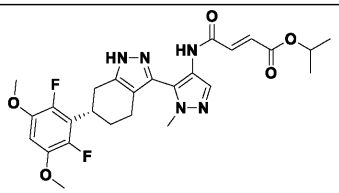
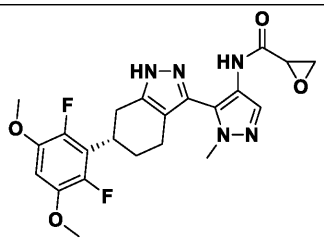
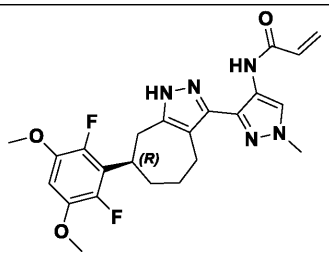
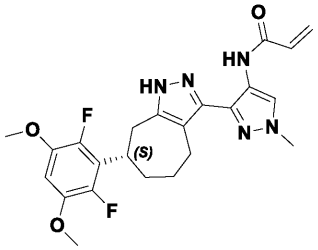
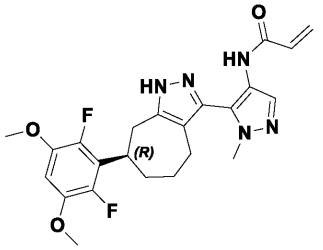
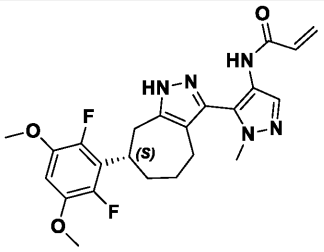
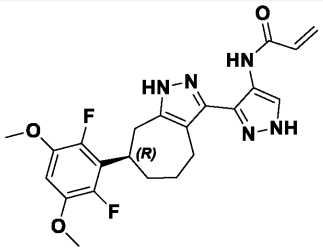
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

[0156]

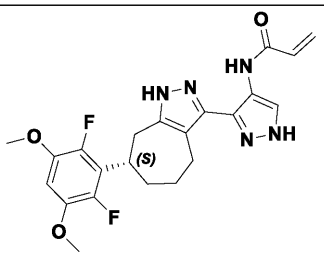
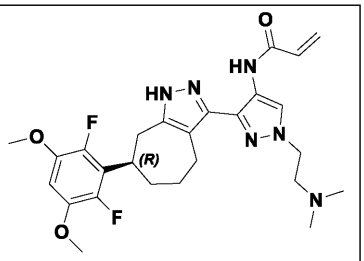
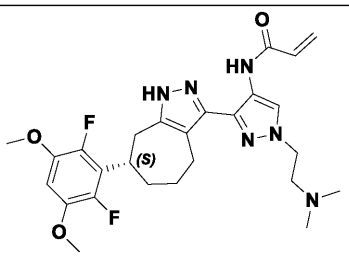
[0157]

21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

[0158]

31		32	
34		35	
37		38	
39		40	
41		42	

[0159]

43		44	
45			

[0160] 본원에 언급된 화합물의 염, 예컨대 제약상 허용되는 염이 또한 제공된다. 본 개시내용은 또한 기재된 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 및 임의의 호변이성질체 또는 다른 형태를 포함한 임의의 또는 모든 입체화학적 형태를 포함한다. 따라서, 특정한 입체화학적 형태, 예컨대 구체적 거울상이성질체 형태 또는 부분입체이성질체 형태가 주어진 화합물에 대해 도시된 경우에, 동일한 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 및 임의의 호변이성질체 또는 임의의 다른 형태를 포함한 임의의 또는 모든 입체화학적 형태가 본원에 기재된 것으로 이해된다. 본원에 기재된 임의의 화합물에 대해 호변이성질체 형태가 존재할 수 있는 경우에, 호변이성질체 형태 중 단지 하나 또는 일부만이 명백하게 도시되었더라도 각각의 모든 호변이성질체 형태가 의도된다. 구체적으로 도시된 호변이성질체 형태는 용액 중에서 또는 본원에 기재된 방법에 따라 사용되는 경우에 우세한 형태일 수도 있고 아닐 수도 있다.

[0161] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 화합물의 동위원소-표지된 및/또는 동위원소-농축된 형태를 의도한다. 본원의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 1개 이상에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 동위원소-표지된, 예컨대 화학식 (I)의 동위원소-표지된 화합물 또는 본원에 기재된 그의 변형이며, 여기서 1개 이상의 원자의 분획이 동일한 원소의 동위원소에 의해 대체된다. 본원에 기재된 화합물에 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 염소의 동위원소, 예컨대 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C ^{13}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl을 포함한다. 특정 동위원소 표지된 화합물 (예를 들어 ^{3}H 및 ^{14}C)은 화합물 또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (^{2}H)의 혼입은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기, 또는 감소된 투여량 요건으로 인한 특정의 치료 이점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 경우에 바람직할 수 있다. 본원에 기재된 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 방법 및 기술에 의해, 또는 적절한 동위원소-표지된 시약을 상응하는 비-표지된 시약 대신에 대용하는 첨부 실시예에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0162] 본 개시내용은 또한 기재된 임의의 화합물의 임의의 또는 모든 대사물을 포함한다. 대사물은 기재된 임의의 화합물의 생체변환에 의해 생성되는 임의의 화학 종, 예컨대 화합물의 대사 중간체 및 생성물, 예컨대 인간에의 투여 후에 생체내에서 생성되는 것들을 포함할 수 있다.

[0163] 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염의 용매화물 및/또는 다형체가 또한 고려된다. 용매화물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하고, 흔히 결정화 과정 동안 형성된다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되거나, 용매가 알콜인 경우에 알콜레이트가 형성된다. 다형체는 원소 조성이 동일한 화합물의 상이한 결정 패킹 배열을 포함한다. 다형체들은 통상적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성, 및/또는 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 및 저장 온도 등의 다양한 인자로 인해 단결정 형태가 우세할 수 있다.

[0164] 본원에 상술된 바와 같은 화합물은 한 측면에서 정제된 형태일 수 있고, 정제된 형태의 화합물을 포함하는 조성물이 본원에 상술된다. 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물, 예컨대 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물은 실질적으로 순수한 형태이다. 달리 언급되지 않는 한, "실질적으로 순수한"은 35% 이하의 불순물을 함유하는 조성물을 의도하며, 여기서 불순물은 조성물의 대부분을 구성하는 화합물 이외의 화합물 또는 그의 염을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 그의 염의 조성물이 제공되며 여기서 조성물은 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 이하의 불순물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 그의 염의 조성물이 제공되며 여기서 조성물은 3%, 2%, 1% 또는 0.5% 이하의 불순물을 함유한다.

[0165] 적합한 용기 내에 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 포함하는 제조 물품이 제공된다. 용기는 바이알, 자, 앰플, 사전로딩된 시린지, 정맥주사용 백 등일 수 있다.

[0166] 일부 실시양태에서, 본원에 상술된 화합물은 경구로 생체사용가능하다. 그러나, 화합물은 또한 비경구 (예를 들어, 정맥내) 투여를 위해 제제화될 수 있다.

[0167] 본원에 기재된 1종 또는 여러 화합물은 활성 성분으로서의 화합물 또는 화합물들을 관련 기술분야에 공지되어 있는 약리학상 허용되는 담체와 조합함으로써 의약의 제조에 사용될 수 있다. 의약의 치료 형태에 따라, 담체는 다양한 형태일 수 있다. 한 변형에서, 의약의 제조는 본원에 개시된 임의의 방법에 사용하기 위한 것, 예를 들어 암의 치료를 위한 것이다.

[0168] 제약 조성물 및 제제

[0169] 본원에 상술된 임의의 화합물의 제약 조성물은 본 개시내용에 의해 포괄된다. 따라서, 본 개시내용은 본원에 상술된 바와 같은 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 한 측면에서, 제약상 허용되는 염은 산 부가염, 예컨대 무기 또는 유기 산을 사용하여 형성된 염이다. 제약 조성물은 경구, 협측, 비경구, 비강, 국소 또는 직장 투여에 적합한 형태 또는 흡입에 의한 투여에 적합한 형태를 취할 수 있다.

[0170] 본원에 상술된 바와 같은 화합물은 한 측면에서 정제된 형태일 수 있고, 정제된 형태의 화합물을 포함하는 조성물이 본원에 상술된다. 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물, 예컨대 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 상술된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 함유하는 조성물은 실질적으로 순수한 형태이다.

[0171] 한 변형에서, 본원의 화합물은 개체에게 투여하기 위해 제조된 합성 화합물이다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 형태의 화합물을 함유하는 조성물이 제공된다. 또 다른 변형에서, 본 개시내용은 본원에 상술된 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포괄한다. 또 다른 변형에서, 화합물을 투여하는 방법이 제공된다. 정제된 형태, 제약 조성물, 및 화합물을 투여하는 방법은 본원에 상술된 임의의 화합물 또는 그의 형태에 적합하다.

[0172] 본원에 상술된 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염은 경구, 점막 (예를 들어, 비강, 설하, 질, 협측 또는 직장), 비경구 (예를 들어, 근육내, 피하 또는 정맥내), 국소 또는 경피 전달 형태를 포함한 임의의 이용가능한 전달 경로를 위해 제제화될 수 있다. 화합물 또는 그의 염은 정제, 캐플릿, 캡슐 (예컨대 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 젤라틴 캡슐), 카쉐, 트로키, 로젠지, 검, 분산액, 좌제, 연고, 습포제 (찜질제), 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 용액, 패치, 에어로졸 (예를 들어, 비강 스프레이 또는 흡입기), 겔, 현탁액 (예를 들어, 수성 또는 비-수성 액체 현탁액, 수중유 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼), 용액 및 엘릭시르를 포함하나 이에 제한되지는 않는 전달 형태를 제공하기에 적합한 담체와 함께 제제화될 수 있다.

[0173] 본원에 상술된 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염은 활성 성분으로서의 화합물 또는 화합물들, 또는 그의 염을 제약상 허용되는 담체와 조합함으로써 제제, 예컨대 제약 제제의 제조에 사용될 수 있다. 시스템의 치료 형태 (예를 들어, 경피 패치 vs. 경구 정제)에 따라, 담체는 다양한 형태일 수 있다. 또한, 제약 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 재-습윤제, 에멀게이터, 감미제, 염료, 조정제, 및 삼투압의 조정을 위한 염, 완충제, 코팅제 또는 항산화제를 함유할 수 있다. 화합물을 포함하는 제제는 또한 가치있는 치료적 특성을 갖는 다른 물질을 함유할 수 있다. 제약 제제는 공지된 제약 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 제제는, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20th ed. (2000)]에서 찾아볼 수 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0174] 본원에 상술된 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염은 개체에게 일반적으로 허용되는 경구 조성물의 형태, 예컨대 정제, 코팅된 정제, 및 경질 또는 연질 쉘로의 겔 캡슐, 에멀젼 또는 현탁액으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물의 제조에 사용될 수 있는 담체의 예는 락토스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아레이트 또는 그의 염 등이다. 연질 쉘을 갖는 겔 캡슐을 위한 허용되는 담체는, 예를 들어 식물 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다. 또한, 제약 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 재-습윤제, 에멀게이터, 감미제, 염료, 조정제, 및 삼투압의 조정을 위한 염, 완충제, 코팅제 또는 항산화제를 함유할 수 있다.

[0175] 본원에 기재된 임의의 화합물은 기재된 임의의 투여 형태의 정제로 제제화될 수 있고, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 염은 10 mg 정제로서 제제화될 수 있다.

[0176] 본원에 제공된 화합물을 포함하는 조성물이 또한 기재된다. 한 변형에서, 조성물은 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 인간 또는 수의학적 의약으로서 사용하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 본원에 기재된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0177] 사용 방법

[0178] 본원에 상술된 화합물 및 조성물, 예컨대 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 함유하는 제약 조성물은 본원에 제공된 바와 같은 투여 및 치료 방법에 사용될 수 있다. 화합물 및 조성물은 또한 시험관내 방법, 예컨대 스크리닝 목적을 위해 및/또는 품질 관리 검정의 수행을 위해 세포에 화합물 또는 조성물을 투여하는 시험관내 방법에 사용될 수 있다.

[0179] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 임의의 실시양태, 변형 또는 측면, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물은 본원에 기재된 투여량 및/또는 투여 방법에 따라 개체에게 투여된다.

[0180] 본원에 상술된 화합물 및 조성물은 FGFR4의 활성을 억제할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 억제량의 본 개시내용의 화합물을 세포, 개체 또는 환자에게 투여함으로써, 효소의 억제를 필요로 하는 세포 또는 개체 또는 환자에서 FGFR4의 활성을 억제하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 FGFR1, FGFR2 및/또는 FGFR3 중 1종 이상에 비해 FGFR4에 대해 선택적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 상술된 화합물 및 조성물은 FGFR1, FGFR2 및 FGFR3에 비해 FGFR4에 대해 선택적이다. 일부 실시양태에서, 선택성은 2배 이상, 3배 이상, 5배 이상, 10배 이상, 25배 이상, 50배 이상, 또는 100배 이상이다.

[0181] 본원에 상술된 화합물 및 조성물은 암의 치료에 유용하다. 암의 예는 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 소장의 암, 결장암, 직장암, 항문의 암, 자궁내막암, 위암, 두경부암 (예를 들어, 후두, 하인두, 비인두, 구인두 입술, 및 구강의 암), 신장암, 간암 (예를 들어, 간세포성 암종, 담관세포 암종), 폐암 (예를 들어, 선암종, 소세포 폐암 및 비소세포 폐 암종, 소세포 및 비소세포 암종, 기관지 암종, 기관지 선종, 흉막폐모세포종), 난소암, 전립선암, 고환암, 자궁암, 식도암, 담낭암, 췌장암 (예를 들어 외분비 췌장 암종), 위암, 갑상선암, 부갑상선암, 피부암 (예를 들어, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 메르켈 세포 피부암), 및 뇌암 (예를 들어, 성상세포종, 수모세포종, 상의세포종, 신경외배엽 종양, 송과체 종양)을 포함한다. 암의 추가의 예는 조혈 악성종양 예컨대 백혈병 또는 림프종, 다발성 골수종, 만성 림프구성 림프종, 성인 T 세포 백혈병, B-세포 림프종, 피부 T-세포 림프종, 급성 골수 백혈병, 호지킨 또는 비-호지킨 림프종, 골수증식성 신생물 (예를 들어, 진성 다혈구혈증, 본태성 혈소판혈증, 및 원발성 골수섬유증), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 모발상세포 림프종, 만성 골수원성 림프종, 급성 림프모구성 림프종, AIDS-관련 림프종, 및 버킷 림프종을 포함한다. 본원에 상술된 화합물 및 조성물로 치료가능한 다른 암은 눈의 종양, 교모세포종, 흑색종, 횡문근육종, 림프육종, 및 골육종을 포함한다. 본원에 상술된 화합물 및 조성물은 또한 종양 전이의 억제에 유용할 수 있다.

[0182] 조합물

[0183] 특정 측면에서, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 질환을 치료할 수 있는 1종 이상의 추가의 제약 작용제와 조합되어 질환의 치료를 위해 개체에게 투여된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 유효량의 화합물이 1종 이상의 추가의 항암제와 조합되어 암의 치료를 위해 개체에게 투여된다.

[0184] 1종 이상의 추가의 제약 작용제 또는 치료 방법, 예컨대, 예를 들어, 항바이러스제, 화학요법제 또는 다른 항암제, 면역 증강제, 면역억제제, 방사선, 항종양 및 항바이러스 백신, 시토카인 요법 (예를 들어, IL2, GM-CSF 등), 및/또는 티로신 키나제 억제제가 FGFR-연관 질환, 장애 또는 상태의 치료를 위해 화학식 (I)의 화합물 또는 본원에 기재된 바와 같은 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 그러한 작용제는 단일 투여 형태로 본 발명의 화합물과 조합될 수 있거나 또는 그러한 작용제는 개별 투여 형태로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0185] 본 개시내용의 화합물과 조합하여 사용하기 위해 고려되는 적합한 항바이러스제는 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NRTI), 비-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NNRTI), 프로테아제 억제제 및 다른 항바이러스 약물을 포함할 수 있다.

[0186] 적합한 NRTI의 예는 지도부딘 (AZT); 디다노신 (ddI); 잘시타빈 (ddC); 스타부딘 (d4T); 라미부딘 (3TC); 아바카비르 (1592U89); 아데포비르 디피복실 [비스(POM)-PMEA]; 로부카비르 (BMS-180194); BCH-10652; 에미트리시타빈 [(-)-FTC]; 베타-L-FD4 (또한 베타-L-D4C로도 불리고, 베타-L-2',3'-디클레옥시-5-플루오로-시티덴으로 명명됨); DAPD, ((-)-베타-D-2,6,-디아미노-퓨린 디옥솔란); 및 로데노신 (FddA)을 포함한다. 전형적인 적합한 NNRTI는 네비라핀 (BI-RG-587); 델라비라딘 (BHAP, U-90152); 에파비렌즈 (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(에톡시-메틸)-5-(1-메틸에틸)-6-(페닐메틸)-(2,4(1H,3H)-피리미딘디온); 및 (+)-칼라놀리드 A (NSC-675451) 및 B를 포함한다. 전형적인 적합한 프로테아제 억제제는 사퀴나비르 (Ro 31-8959); 리토나비르

(ABT-538); 인디나비르 (MK-639); 네프나비르 (AG-1343); 암프레나비르 (141W94); 라시나비르 (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; 및 AG-1 549를 포함한다. 다른 항바이러스제는 히드록시우레아, 리바비린, IL-2, IL-12, 펜타푸시드 및 이슘 프로젝트(Yissum Project) 번호 11607을 포함한다.

[0187] 암의 치료를 위해 본원에 기재된 화합물 또는 조성물과 조합하여 사용하기에 적합한 작용제는 화학요법제, 표적화 암 요법, 면역요법 또는 방사선 요법을 포함한다. 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 유방암 및 다른 종양의 치료를 위한 항호르몬제와 조합되어 효과적일 수 있다. 적합한 예는 항에스트로겐 작용제 예컨대 비제한적으로 타목시펜 및 토레미펜, 아로마타제 억제제 예컨대 비제한적으로 레트로졸, 아나스트로졸, 및 엑세메스탄, 아드레노코르티코스테로이드 (예를 들어 프레드니손), 프로게스틴 (예를 들어 메가스트롤 아세테이트), 및 에스트로겐 수용체 길항제 (예를 들어 풀베스트란트)이다. 전립선 및 다른 암의 치료에 사용되는 적합한 항호르몬제가 또한 본원에 기재된 화합물 또는 조성물과 조합될 수 있다. 이들은 항안드로겐 예컨대 비제한적으로 플루타미드, 비칼루타미드, 및 닐루타미드, 황체형성 호르몬-방출 호르몬 (LHRH) 유사체 예컨대 류프롤리드, 고세렐린, 트립토렐린, 및 히스트렐린, LHRH 길항제 (예를 들어 데가렐릭스), 안드로겐 수용체 차단제 (예를 들어 엔잘루타미드) 및 안드로겐 생산을 억제하는 작용제 (예를 들어 아비라테론)를 포함한다.

[0188] 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 특히 표적화 요법에 대해 1차 또는 후천성 저항성이 발생한 환자에 대해 막 수용체 키나제에 대한 다른 작용제와 함께 또는 순차적으로 조합될 수 있다. 이들 치료제는 EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, 또는 Flt-3에 대한 및 암-연관 융합 단백질 키나제, 예컨대 Bcr-Abl 및 EML4-Alk에 대한 억제제 또는 항체를 포함한다. EGFR에 대한 억제제는 게피티닙 및 에를로티닙을 포함하고, EGFR/Her2에 대한 억제제는 다코미티닙, 아파티닙, 라피티닙 및 네라티닙을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. EGFR에 대한 항체는 세툭시맙, 파니투무맙 및 네시투무맙을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. c-Met의 억제제는 FGFR 억제제와 조합되어 사용될 수 있다. 이들은 오나르툼주맙, 티반트닙 및 INC-280을 포함한다. Abl (또는 Bcr-Abl)에 대한 작용제는 이마티닙, 다사티닙, 닐로티닙 및 포나티닙을 포함하고, Alk (또는 EML4-ALK)에 대한 작용제는 크리조티닙을 포함한다.

[0189] 혈관신생 억제제는 FGFR 억제제와 조합되어 일부 종양에서 효과적일 수 있다. 이들은 VEGF 또는 VEGFR에 대한 항체 또는 VEGFR의 키나제 억제제를 포함한다. VEGF에 대한 항체 또는 다른 치료 단백질은 베바시주맙 및 아플리베르셉트를 포함한다. VEGFR 키나제의 억제제 및 다른 항혈관신생 억제제는 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙, 세디라닙, 파조파닙, 레고라페닙, 브리바닙 및 반데타닙을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0190] 세포내 신호전달 경로의 활성화는 암에서 빈번하고, 이들 경로의 성분을 표적화하는 작용제는 효능 증진 및 내성 감소를 위해 수용체 표적화제와 조합되어 왔다. 본원에 기재된 화합물 또는 조성물과 조합될 수 있는 작용제의 예는 PI3K-AKT-mTOR 경로의 억제제, Raf-MAPK 경로의 억제제, JAK-STAT 경로의 억제제, 및 단백질 샤페론 및 세포 주기 진행의 억제제를 포함한다.

[0191] PI3 키나제에 대한 작용제는 토필라랄리십, 이델라리십, 부파를리십을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. mTOR의 억제제, 예컨대 라파마이신, 시롤리무스, 템시롤리무스 및 에베롤리무스는 FGFR 억제제와 조합될 수 있다. 다른 적합한 예는 베무라페닙 및 다브라페닙 (Raf 억제제) 및 트라메티닙, 셀루메티닙 및 GDC-0973 (MEK 억제제)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 하나 이상의 JAK의 억제제 (예를 들어, 룩솔리티닙, 바리시티닙, 토파시티닙), Hsp90의 억제제 (예를 들어, 타네스피마이신), 시클린 의존성 키나제의 억제제 (예를 들어, 팔보시클립), HDAC의 억제제 (예를 들어, 파노비노스타트), PARP의 억제제 (예를 들어, 올라파립), 및 프로테아솜의 억제제 (예를 들어, 보르테조밉, 카르필조밉)가 또한 본원에 기재된 화합물 또는 조성물과 조합될 수 있다. 일부 실시양태에서, JAK 억제제는 JAK2 및 JAK3에 비해 JAK1에 대해 선택적이다.

[0192] 본원에 기재된 화합물 또는 조성물과 조합하여 사용하기 위한 다른 적합한 작용제는 화학요법 조합물, 예컨대 폐암 및 다른 고형 종양에 사용되는 백금-기반 이중 요법 (시스플라틴 또는 카르보플라틴 + 겜시타빈; 시스플라틴 또는 카르보플라틴 + 도세탁셀; 시스플라틴 또는 카르보플라틴 + 파클리탁셀; 시스플라틴 또는 카르보플라틴 + 페메트렉세드) 또는 겜시타빈 + 파클리탁셀 결합된 입자 (아브락산(Abraxane)®)를 포함한다.

[0193] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 예를 들어 알킬화제 (예컨대 비제한적으로, 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠 포함), 예컨대 우라실 머스타드, 클로르메틴, 시클로포스파미드 (시톡산(Cytoxan)™), 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌-멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아민, 부술판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진 및 테모졸로미드를 포함한다.

[0194] 본원에 기재된 화합물 또는 조성물과 조합하여 사용하기 위한 다른 적합한 작용제는 다카르바진 (DTIC)

(임의로, 다른 화학요법 약물 예컨대 카르무스틴 (BCNU) 및 시스플라틴과 함께); DTIC, BCNU, 시스플라틴 및 타목시펜으로 이루어진 "다트머스(Dartmouth) 요법"; 시스플라틴, 빈블라스틴, 및 DTIC의 조합; 또는 테모졸로미드를 포함한다. 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 또한 시토카인, 예컨대 인터페론 알파 및 인터류킨 2를 비롯한 면역요법 약물과 조합될 수 있다.

[0195] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 예를 들어, 항대사물 (예컨대 비제한적으로, 폴산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 데아미나제 억제제) 예컨대 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록수리딘, 시타라빈, 6-메르캅토퓨린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 및 겜시타빈을 포함한다.

[0196] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 예를 들어 특정 천연 생성물 및 그의 유도체 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 항종양 항생제, 효소, 림포카인 및 에피포도필로톡신) 예컨대 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 아라-C, 파클리탁셀 (탁솔(TAXOL)™), 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론 (특히 IFN-a), 에토포시드, 및 테니포시드를 추가로 포함한다.

[0197] 다른 세포독성제는 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀, 시클로포스파미드, 이포사미드, 및 드롤록사핀을 포함한다.

[0198] 세포독성제 예컨대 에피도필로톡신; 항신생물성 효소; 토포이소머라제 억제제; 프로카르바진; 미톡산트론; 백금 배위 착물 예컨대 시스-플라틴 및 카르보플라틴; 생물학적 반응 조절제; 성장 억제제; 항호르몬 치료제; 류코보린; 테가푸르; 및 조혈 성장 인자가 또한 적합하다.

[0199] 다른 항암제(들)는 항체 치료제, 예컨대 트라스투주맙 (헤르셉틴), 공동자극 분자, 예컨대 CTLA-4, 4-1BB 및 PD-1에 대한 항체, 또는 시토카인 (IL-10, TGF-β 등)에 대한 항체를 포함한다.

[0200] 다른 항암제는 또한 면역 세포 이동을 블로킹하는 것들, 예컨대 CCR2 및 CCR4를 비롯한 케모카인 수용체에 대한 길항제를 포함한다.

[0201] 다른 항암제는 또한 아주반트 또는 입양 T 세포 전달과 같은 면역계를 증강시키는 것들을 포함한다.

[0202] 항암 백신은 수지상 세포, 합성 펩티드, DNA 백신 및 재조합 바이러스를 포함한다.

[0203] 투여 및 투여 방법

[0204] 개체 (예컨대 인간)에게 투여되는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 전구약물 또는 염의 용량은 특정한 화합물 또는 그의 염, 투여 방법, 및 특정한 질환, 예컨대 치료되는 암의 유형 및 병기에 의해 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 전구약물 또는 염의 양은 치료 유효량이다.

[0205] 화합물의 유효량은 한 측면에서 약 0.01 내지 약 100 mg/kg의 용량일 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 유효량 또는 유효 용량은 상용 인자, 예를 들어, 투여 또는 약물 전달의 방식 또는 경로, 작용제의 약동학, 치료될 질환의 중증도 및 경과, 대상체의 건강 상황, 상태, 및 체중을 고려하여, 상용 방법, 예컨대 모델링, 용량 증량, 또는 임상 시험에 의해 확인될 수 있다. 예시적인 용량은 1일 약 0.7 mg 내지 7 g, 또는 1일 약 7 mg 내지 350 mg, 또는 1일 약 350 mg 내지 1.75 g, 또는 1일 약 1.75 내지 7 g 정도의 범위이다.

[0206] 본원에 제공된 임의의 방법은 한 측면에서 개체에게 유효량의 본원에 제공된 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 전구약물 또는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 함유하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0207] 본원에 제공된 화합물 또는 조성물은 개체에게 유효 투여 요법에 따라 바람직한 시간 기간 또는 지속기간, 예컨대 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 12개월 또는 그 초과 동안 투여될 수 있으며, 이는 일부 변형에서 개체의 삶의 기간 동안일 수 있다. 한 변형에서, 화합물은 매일 또는 간헐적 스케줄로 투여된다. 화합물은 개체에게 일정 시간 기간에 걸쳐 연속적으로 (예를 들어, 적어도 1일 1회) 투여될 수 있다. 투여 빈도는 또한 1일 1회 미만, 예를 들어, 매주 약 1회 투여일 수 있다. 투여 빈도는 1일 1회 초과, 예를 들어 1일 2회 또는 3회일 수 있다. 투여 빈도는 또한 '휴약기'를 포함하여 간헐적일 수 있다 (예를 들어, 7일 동안 1일 1회 투여한 후 7일 동안 투여 없음, 임의의 14일 시간 기간의 반복, 예컨대 약 2개월, 약 4개월, 약 6개월 또는 그 초과). 임의의 투여 빈도는 본원에 기재된 임의의 화합물을 본원에 기재된 임의의 투여량과 함께 사용할 수 있다.

[0208] 제조 물품 및 키트

[0209] 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 본원에 기재된 조성물, 또는 본원에 기재된 하나 이상의 단위 투여량을 적합한 포장 내에 포함하는 제조 물품을 추가로 제공한다. 특정 실시양태에서, 제조 물품은 본원에 기재된 임의의 방법에 사용하기 위한 것이다. 적합한 포장은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 바이알, 용기, 앰플, 병, 자, 가요성 포장 등을 포함한다. 제조 물품은 추가로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다.

[0210] 본 개시내용은 본원에 기재된 1종 이상의 화합물 또는 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물을 포함하는, 본 개시내용의 방법을 수행하기 위한 키트를 추가로 제공한다. 키트는 본원에 개시된 임의의 화합물을 이용할 수 있다. 한 변형에서, 키트는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 전구약물 또는 염을 사용한다. 키트는 본원에 기재된 용도 중 어느 하나 이상의 용도에 사용될 수 있고, 따라서 임의의 질환 또는 본원에 기재된 질환의 치료, 예를 들어 암의 치료를 위한 설명서를 포함할 수 있다.

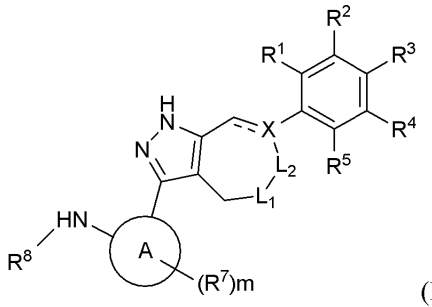
[0211] 키트는 일반적으로 적합한 포장을 포함한다. 키트는 본원에 기재된 임의의 화합물을 포함하는 1개 이상의 용기를 포함할 수 있다. 각각의 성분 (1종 초과의 성분이 존재하는 경우)이 개별 용기 내에 포장될 수 있고, 또는 일부 성분들이, 교차-반응성 및 보관 수명이 허용되는 경우, 1개의 용기 내에 조합될 수 있다.

[0212] 키트는 단위 투여 형태, 벌크 패키지 (예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 서브-단위 용량으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 연장된 기간, 예컨대 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월, 또는 그 초과 중 임의의 기간 동안 개체의 유효 치료를 제공하기에 충분한 투여량의 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및/또는 본원에 상술된 질환에 유용한 추가의 제약 활성 화합물을 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트는 또한 다중 단위 용량의 화합물 및 사용을 위한 지침서를 포함할 수 있으며, 약국 (예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국)에서의 저장 및 사용에 충분한 양으로 포장될 수 있다.

[0213] 키트는 일련의 지침서, 일반적으로 서면 지침서를 임의로 포함할 수 있지만, 본 개시내용의 방법의 성분(들)의 사용과 관련하여, 지침서를 포함하는 전자 저장 매체 (예를 들어, 자기 디스켓 또는 광 디스크)가 또한 허용된다. 키트에 포함된 지침서는 일반적으로 성분, 및 개체에 대한 그의 투여에 관한 정보를 포함한다.

[0214] 특정한 대표적 실시양태가 하기에 제공된다.

[0215] 실시양태 1. 화학식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염:



(I)

[0216]

[0217] 여기서,

[0218] ┈┈ 은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0219] X는 CH 또는 C이고;

[0220] L_1은 -CR'R"-, -O-, 또는 -NR"'-이고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로이고, R"'는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 아실이고;

[0221] L_2는 결합 또는 $-CH_2-$이고;

[0222] A는 C_{6-14} 아릴렌, 5- 내지 10-원 헤테로아릴렌, C_{3-8} 시클로알킬렌, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴렌이고,

[0223] 단 L_1이 $-CH_2-$이고 L_2가 결합인 경우에, A는 5- 내지 10-원 헤테로아릴렌, C_{3-8} 시클로알킬렌, 또는 3- 내지 10-

원 헤테로시클릴렌이고;

[0224] R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, $-OR^{13}$, 또는 $-NR^{11}R^{12}$이거나,

[0225] 또는 R^1 및 X는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4- 내지 8-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0226] m은 0, 1, 또는 2이고;

[0227] 각각의 R^7은 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, $-OR^{13}$, 또는 $-NR^aR^b$이고, 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 H, 또는 $-NR^cR^d$에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0228] R^8은 $-C(O)R^9$ 또는 $-S(O)_2R^9$이고;

[0229] R^9는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 C_{1-6} 알킬, 할로, -CN 또는 $-C(O)OR^{9a}$로 임의로 치환되고, 여기서 R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이고;

[0230] R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{6-14} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고;

[0231] 단 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

[0232] N-(3-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드,

[0233] N-(3-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드,

[0234] N-(5-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드,

[0235] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드,

[0236] N-(5-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드,

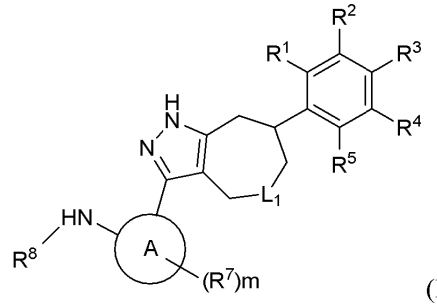
[0237] N-(5-(6-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드,

[0238] N-(5-(6-(3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드, 및

[0239] N-(5-(6-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드,

[0240] 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염은 아니다.

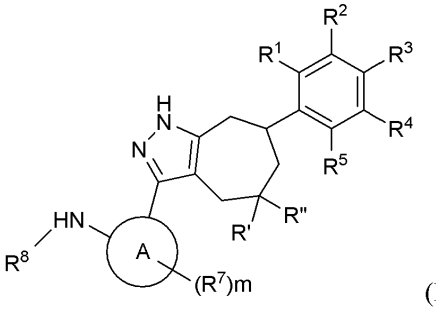
[0241] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 화학식 (II)의 화합물인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



(II)

[0242]

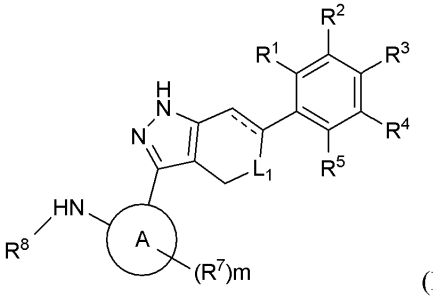
[0243] 실시양태 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 화학식 (II-a)의 화합물인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



(II-a)

[0244]

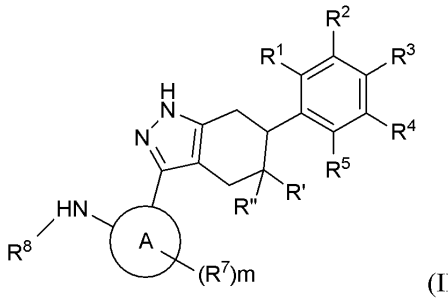
[0245] 실시양태 4. 실시양태 1에 있어서, 화학식 (III)의 화합물인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



(III)

[0246]

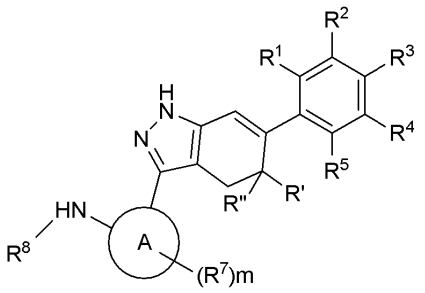
[0247] 실시양태 5. 실시양태 1 또는 4에 있어서, 화학식 (III-a)의 화합물인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



(III-a)

[0248]

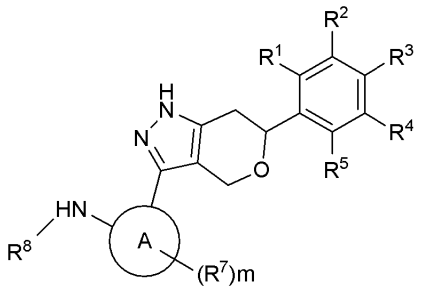
[0249] 실시양태 6. 실시양태 1 또는 4에 있어서, 화학식 (III-b)의 화합물인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



(III-b)

[0250]

[0251] 실시양태 7. 실시양태 1 또는 4에 있어서, 화학식 (III-c)의 화합물인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.



(III-c)

[0252]

[0253] 실시양태 8. 실시양태 1 또는 4에 있어서, ---- 이 단일 결합인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0254] 실시양태 9. 실시양태 1 또는 4에 있어서, ---- 이 이중 결합인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0255] 실시양태 10. 실시양태 1에 있어서, L_1이 -CR'R"-인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0256] 실시양태 11. 실시양태 1에 있어서, L_1이 -O- 또는 -NR"'-인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0257] 실시양태 12. 실시양태 1에 있어서, L_2가 결합인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0258] 실시양태 13. 실시양태 1에 있어서, L_2가 $-CH_2-$인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0259] 실시양태 14. 실시양태 1 내지 6 및 8 내지 13 중 어느 한 실시양태에 있어서, R'가 H인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0260] 실시양태 15. 실시양태 1 내지 6 및 8 내지 13 중 어느 한 실시양태에 있어서, R'가 C_{1-6} 알킬인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0261] 실시양태 16. 실시양태 1 내지 6 및 8 내지 13 중 어느 한 실시양태에 있어서, R'가 메틸인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0262] 실시양태 17. 실시양태 1 내지 6 및 8 내지 13 중 어느 한 실시양태에 있어서, R"가 H인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0263] 실시양태 18. 실시양태 1 내지 6 및 8 내지 13 중 어느 한 실시양태에 있어서, R"가 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0264] 실시양태 19. 실시양태 1 내지 18 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^2가 $-OR^{13}$이고, R^{13}이 C_{1-6} 알킬인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0265] 실시양태 20. 실시양태 1 내지 18 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^2가 $-OCH_3$ 또는 $-OCD_3$인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0266] 실시양태 21. 실시양태 1 내지 20 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^3이 H인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0267] 실시양태 22. 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^4가 $-OR^{13}$이고, R^{13}이 C_{1-6} 알킬인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0268] 실시양태 23. 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^4가 $-OCH_3$ 또는 $-OCD_3$인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0269] 실시양태 24. 실시양태 1 내지 23 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^5가 H인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0270] 실시양태 25. 실시양태 1 내지 23 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^5가 할로인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

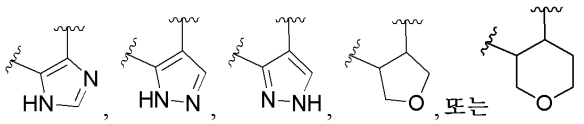
[0271] 실시양태 26. 실시양태 1 내지 25 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1이 H인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0272] 실시양태 27. 실시양태 1 내지 25 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1이 할로인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0273] 실시양태 28. 실시양태 1 내지 25 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1 및 X가 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4- 내지 8-원 헤테로시클릴을 형성하는 것인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0274] 실시양태 29. 실시양태 1 내지 28 중 어느 한 실시양태에 있어서, A가 C_6 아릴렌, 5- 내지 6-원 헤테로아릴렌, C_{5-6} 시클로알킬렌, 또는 5- 내지 6-원 헤테로시클릴렌인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0275] 실시양태 30. 실시양태 1 내지 29 중 어느 한 실시양태에 있어서, A가



인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0276] 실시양태 31. 실시양태 1 내지 30 중 어느 한 실시양태에 있어서, m이 0인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0277] 실시양태 32. 실시양태 1 내지 30 중 어느 한 실시양태에 있어서, m이 1인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0278] 실시양태 33. 실시양태 1 내지 30 및 32 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 R^7이 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

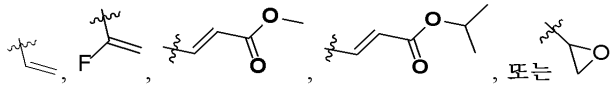
[0279] 실시양태 34. 실시양태 1 내지 30 및 32 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 R^7이 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,

-$CH(CH_3)_2$, -CD_3, 또는 -CH_2CF_3인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0280] 실시양태 35. 실시양태 1 내지 34 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^8이 -$C(O)R^9$인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0281] 실시양태 36. 실시양태 1 내지 34 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^8이 -$S(O)_2R^9$인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0282] 실시양태 37. 실시양태 1 내지 36 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^9가 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 할로 또는 -$C(O)OR^{9a}$로 임의로 치환되고, 여기서 R^{9a}는 C_{1-6} 알킬인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0283] 실시양태 38. 실시양태 1 내지 37 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^9가 -CH_3, -CH_2CH_3, , 또는 인 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0284] 실시양태 39. 표 1의 화합물 번호 1 내지 37로부터 선택된 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

[0285] 실시양태 40. 실시양태 1 내지 39 중 어느 한 실시양태에 따른 적어도 1종의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

[0286] 실시양태 41. 실시양태 1 내지 39 중 어느 한 실시양태에 따른 적어도 1종의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트.

[0287] 실시양태 42. FGFR4에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 실시양태 1 내지 39 중 어느 한 실시양태에 따른 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 FGFR4에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법.

[0288] 실시양태 43. 실시양태 42에 있어서, 화합물이 경구로 투여되는 것인 방법.

[0289] 실시양태 44. 실시양태 42에 있어서, 질환이 암인 방법.

[0290] 실시양태 45. FGFR4를 실시양태 1 내지 39 중 어느 한 실시양태에 따른 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, FGFR4를 억제하는 방법.

[0291] 실시양태 46. 요법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 실시양태 1 내지 39 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염의 용도.

[0292] 일반적인 합성 방법

[0293] 본 개시내용의 화합물은 일반적으로 하기에 및 보다 구체적으로 이하 실시예 (예컨대 하기 실시예에 제공된 반응식)에 기재된 바와 같은 다수의 방법에 의해 제조할 수 있다. 하기 방법 설명에서, 제시된 화학식에 사용된 기호는 본원의 화학식과 관련하여 상기 기재된 기를 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

[0294] 화합물의 특정 거울상이성질체를 얻는 것이 바람직한 경우에, 이는 거울상이성질체를 분리 또는 분해하기 위한 임의의 적합한 통상적인 절차를 사용하여 상응하는 거울상이성질체의 혼합물로부터 달성할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 부분입체이성질체 유도체를 거울상이성질체의 혼합물, 예를 들어, 라세미체, 및 적절한 키랄 화합물의 반응에 의해 제조할 수 있다. 이어서 부분입체이성질체들을 임의의 편리한 수단에 의해, 예를 들어 결정화에 의해 분리할 수 있고, 목적하는 거울상이성질체를 회수한다. 또 다른 분해 방법에서, 키랄 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하여 라세미체를 분리할 수 있다. 대안적으로, 원하는 경우, 기재된 방법 중 하나에서 적절한 키랄 중간체를 사용함으로써 특정 거울상이성질체를 얻을 수 있다.

[0295] 화합물의 특정 이성질체를 얻거나 또는 달리 반응 생성물을 정제하고자 하는 경우에, 중간체 또는 최종 생성물에 크로마토그래피, 재결정화 및 다른 통상적인 분리 절차를 또한 사용할 수 있다.

[0296] 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염의 용매화물 및/또는 다형체가 또한 고려된다. 용매화물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하고, 흔히 결정화 과정 동안 형성된다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되거나, 용매가 알콜인 경우에 알콜레이트가 형성된다. 다형체는 원소 조성이 동일한 화합물의 상이한 결정 패킹 배열을 포함한다. 다형체들은 통상적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성, 및/또는 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도 및 저장 온도 등의 다양한 인자로 인해 단결정 형태가 우세할 수 있다.

[0297] 화합물의 특정 이성질체를 얻거나 또는 달리 반응 생성물을 정제하고자 하는 경우에, 중간체 또는 최종 생성물에 크로마토그래피, 재결정화 및 다른 통상적인 분리 절차를 또한 사용할 수 있다.

[0298] **실시예**

[0299] 본 개시내용은 단지 예로서 이루어진 것으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 청구범위에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 부분들의 조합 및 배열에 있어서 수많은 변화를 가할 수 있음을 이해해야 한다.

[0300] 실시예에 기재된 화학 반응은 본원에 개시된 다수의 다른 화합물을 제조하는 데 용이하게 적용될 수 있으며, 본 개시내용의 화합물을 제조하기 위한 대안적 방법들도 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 간주된다. 예를 들어, 본 개시내용에 따라 예시되지 않는 화합물의 합성은 통상의 기술자에게 명백한 변형, 예를 들어 간섭기의 적절한 보호, 기재된 것 이외의 관련 기술분야에 공지된 다른 적합한 시약의 사용, 또는 반응 조건, 시약 및 출발 물질의 통상적 변형을 통해 성공적으로 수행될 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시되거나 관련 기술분야에 공지된 다른 반응이 본 개시내용의 다른 화합물을 제조하기 위해 적용될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 하기 실시예는 본 개시내용을 예시하기 위한 것이지만, 이를 제한하지 않는다.

[0301] 하기 약어가 본원에서 사용될 수 있다:

~	약
+ve 또는 pos. ion	양이온
Δ	열
Ac	아세틸
ACN	아세토니트릴
Ac_2O	아세트산 무수물
aq	수성
AcOH	아세트산
ATP	아데노신 트리포스페이트
Bn	벤질
Boc	tert-부틸옥시카르보닐
BSA	소 혈청 알부민
Bz	벤조일
Calcd 또는 Calc'd	계산치
Conc.	진한
d	일 또는 이중선 (NMR)
DCE	디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
dd	이중선의 이중선 (NMR)
DEA	디에틸아민
DIEA 또는 DIPEA	디이소프로필에틸아민
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
EA	에틸 아세테이트
eq	당량
ESI	전기분무 이온화
Et	에틸
Et_2O	디에틸 에테르
Et_3N	트리에틸아민
EtOAc	에틸 아세테이트

[0302]

[0303]

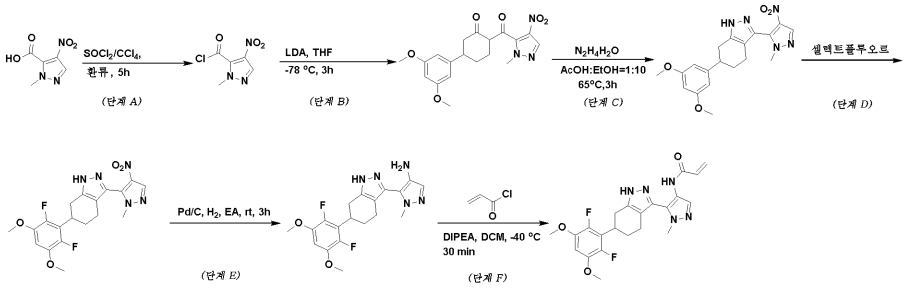
EtOH	에틸 알콜
FA	포름산
FRET	형광 공명 에너지 전달
g	그램
h	시간
HEPES	2-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]에탄술폰산
Hex	헥산
HMPA	헥사메틸포스포르아미드
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
Hz	헤르츠
IPA 또는 iPrOH	이소프로필 알콜
J	커플링 상수 (NMR), Hz
KOAc	아세트산칼륨
LCMS, LC-MS 또는 LC/MS	액체 크로마토그래피 질량 분광측정법
LDA	리튬 디이소프로필아미드
LHMDS 또는 LiHMDS	리튬 헥사메틸디실라지드
m	다중선 (NMR)
M	몰 (mol L^{-1})
Me	메틸
MeCN	아세토니트릴
MeI	아이오도메탄
MeOH	메틸 알콜
mg	밀리그램
min	분
mL	밀리리터
M	몰
MS	질량 분광측정법
MsCl	메탄술포닐 클로라이드
MTBE 또는 MtBE	메틸 tert-부틸 에테르
m/z	질량-대-전하 비
NaHMDS	소듐 헥사메틸디실라지드
NaOtBu	소듐 tert-부톡시드

nBuLi	n-부틸 리튬
NCS	N-클로로 숙신이미드
nm	나노미터 (파장)
NMR	핵 자기 공명
P1	생성물 1; 보다 빠르게 용리된 이성질체
P2	생성물 2; 보다 천천히 용리된 이성질체
PCC	피리디늄 클로로크로메이트, CAS 번호: 26299-14-9
PE	석유 에테르, CAS 번호: 101316-46-5
PBS	포스페이트 완충 염수
PMB	*파라*-메톡시벤질, 4-메톡시벤질
Pr	프로필
prep-TLC	정제용 박층 크로마토그래피
ppm	백만분율
p-tol	파라-톨루오일
rac	라세미
RP-HPLC 또는 RPHPLC	역상 고성능 액체 크로마토그래피
RT 또는 rt 또는 r.t.	실온
s	단일선 (NMR)
Sat. 또는 sat'd 또는 satd	포화
셀렉트플루오르™	1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트)
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
t	삼중선 (NMR)
TBS	tert-부틸디메틸실릴
TBSCl	tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
TEA	트리에틸아민
tert 또는 t	3급
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피
TMS	트리메틸실릴 또는 트리메틸실란
tBuOH	tert-부틸 알콜
v/v	부피 당 부피

[0304]

[0305] 실시예 S1

[0306] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성



[0307]

[0308] 단계 A: 둥근 바닥 플라스크에 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-카르복실산 (10 g, 0.06 mol), 100 mL $SOCl_2$ 및 2 방울의 DMF를 넣었다. 혼합물을 환류 하에 76℃에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시켜 갈색 슬러리

(10.5 g, 95%)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0309] 단계 B: THF (200 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)시클로헥산-1-온 (13.0 g, 0.05 mol)의 용액에 LDA (180 mL)를 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-카르보닐클로라이드 (10.5 g, 0.05 mol)의 용액을 상기 용액에 -78℃에서 적가한 다음, 혼합물을 실온으로 가온하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 시사하였다. 혼합물에 포화 수성 NH_4Cl을 첨가하였다. 유기 층을 물 (300 mL)로 희석하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 H_2O (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물 (19.0 g, 0.04 mol)을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS m/z (ESI): 387.7 [M+H$^+$].

[0310] 단계 C: 5-(3,5-디메톡시페닐)-2-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-카르보닐) 시클로헥산-1-온 (19.0 g, 0.04 mol) 및 히드라진 수화물 (5.1 g, 0.1 mol)을 AcOH 및 EtOH의 혼합물 (20 mL AcOH, 180 mL EtOH)에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 증발시켜 제거하고, 나머지를 EtOAc (40 mL)로 희석하고, H_2O (3 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액: PE/EtOAc, 구배 용리 5:1 → 1:1)에 의해 정제하여 6-(3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸을 황색 고체 (8 g, 42%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 384.1 [M+H$^+$].

[0311] 단계 D: CH_3CN (400 mL) 중 6-(3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (8 g, 0.02 mol)의 용액을 빙조를 사용하여 0℃로 냉각시켰다. 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) ("셀렉트플루오르", 14.5 g, 0.04 mol)를 여러 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 및 SFC (크로마토그래피 칼럼: 키랄팩(Chiralpak)-AD (다이셀 코포레이션(Daicel Corporation)); 이동상: CO_2-EtOH (DEA)) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (400 mg, 5%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 420.0 [M+H$^+$].

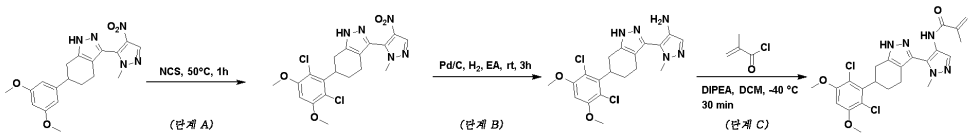
[0312] 단계 E: EtOAc (25 mL) 중 6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (50 mg, 0.13 mmol), Pd/C (10 mg)의 현탁액을 H_2 분위기 하에 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. Pd/C를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민을 갈색 고체 (240 mg, 65%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 390.0 [M+H$^+$].

[0313] 단계 F: DCM (20 mL) 중 5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (240 mg, 0.57 mmol) 및 DIPEA (200 mg, 0.12 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (52.6 mg, 0.57 mmol)를 -40℃에서 적가하고, 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC (H_2O (0.05% $NH_3.H_2O$)-ACN (0.05% $NH_3.H_2O$), ACN 10% → 100%, 8분에 걸침) 및 SFC (크로마토그래피 칼럼: 키랄팩-AD (다이셀 코포레이션); 이동상: CO_2-ETOH (DEA))에 의해 정제하여 표제 화합물의 단일 거울상이성질체 (P1 = 25 mg; P2 = 25 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0314] P1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.92 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.93 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.90 (d, J = 12.4 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 443.8 [M+H$^+$]. P2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.92 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.93 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.90 (d, J = 12.4 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 443.8 [M+H$^+$.

[0315] 실시예 S2

[0316] N-(5-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일) 메타크릴아미드의 합성

[0317] 

[0318] 단계 A: AcOH (15 mL) 중 6-(3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (500 mg, 1.11 mol)의 용액에 NCS (296 mg, 2.22 mol)를 여러 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE:EA, 구배 용리 5:1 → 1:1)에 의해 정제하여 6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸을 백색 고체 (200 mg, 35%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 451.9 (M+1).

[0319] 단계 B: 에틸 아세테이트 (40 mL) 중 6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (200 mg, 0.44 mmol) 및 Pd/C (200 mg)의 현탁액을 H_2 분위기 하에 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. Pd/C를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민을 갈색 고체 (90 mg, 52%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 422.1 (M+1).

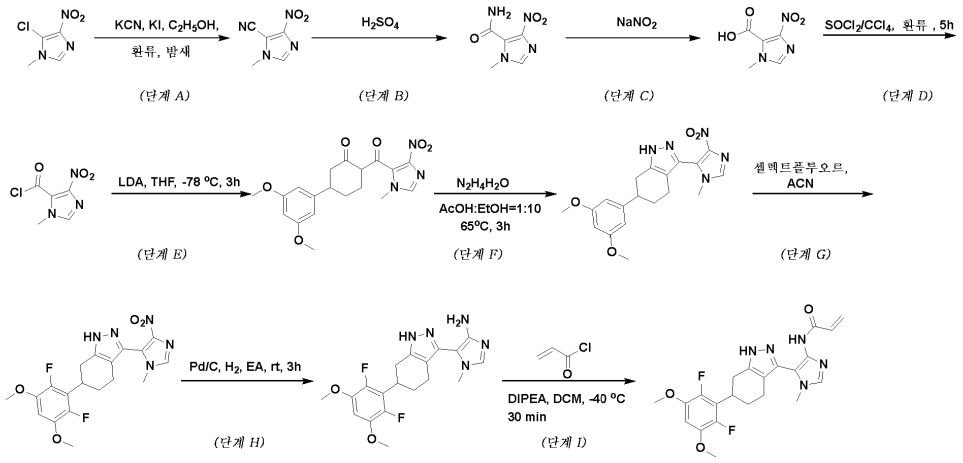
[0320] 단계 C: DCM (20 mL) 중 5-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (90 mg, 0.21 mmol) 및 DIPEA (90 mg, 0.63 mmol)의 용액에 메타크릴로일 클로라이드 (21.8 mg, 0.21 mmol)를 -40℃에서 적가한 다음, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC (H_2O (0.05% $NH_3.H_2O$)-ACN (H_2O 중 0.05% NH_3), ACN 10% → 100%, 8분에 걸침) 및 SFC (크로마토그래피 칼럼: 키랄팩-AD (다이셀 코포레이션); 이동상: CO_2-ETOH (DEA))에 의해 정제하여 표제 화합물의 단일 거울상이성질체 (P1 = 13.4 mg; P2 = 6.4 mg)를 수득하였다.

[0321] P1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.93 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.00 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 2.75 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.75 (d, J = 10.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 490.1 (M+1).

[0322] P2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.93 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.00 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 2.75 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.75 (d, J = 10.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 490.1 (M+1).

[0323] 실시예 S3

[0324] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일) 아크릴아미드의 합성



[0325]

[0326] 단계 A: 5-클로로-1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸 (11 g, 0.068 mol)을 무수 KI (1.1 g, 6.6 mmol)와 함께 무수 DMF 150 mL 중에 용해하고, 온도계가 장착된 2구 플라스크 내의 자석 교반기 상에 두었다. 이어서, 건조 및 미분된 시안화칼륨 (6 g, 0.092 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃로 가온하고, 필요한 경우에 냉수조에서 때때로 냉각시키면서 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 50℃로 가온하고, 일정하게 교반하면서 이 온도에서 4시간 동안 유지하였다. 무기 잔류물을 여과한 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 화합물을 냉수로 세척하고, 여과하였다. 물로부터 재결정화하여 1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-5-카르보니트릴 (3.7 g, 36%)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 153.1 (M+1).

[0327] 단계 B: 1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-5-카르보니트릴 (3.7 g, 24 mmol)을 98% 황산 30 ml 중에 용해시키고, 비등 수조에서 교반하면서 2시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 얼음 160 g에 붓고, 얼음이 용융될 때까지 실온에서 유지하여 1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-5-카르복스아미드를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 171.1 (M+1).

[0328] 단계 C: 5 g (0.073 mol)의 $NaNO_2$를 조 1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-5-카르복스아미드에 1시간에 걸쳐 일정하게 교반하면서 여러 부분으로 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 두고, 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 생성된 조 생성물을 5% 탄산나트륨 용액 70 ml 중에 용해시키고, 불용성 물질을 여과함으로써 정제하고, 여과물을 10% 수성 HCl을 사용해 pH ~2로 산성화시켰다. 여과한 후, 생성된 침전물을 물로 세척하고, 건조시켜 1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-5-카르복실산 (3 g, 81%)을 수득하였으며, 이를 LCMS에 의해 확인하였다. MS (ESI) m/z: 172.1 (M+1).

[0329] 단계 D: 둥근 바닥 플라스크에 1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-5-카르복실산 (3 g, 17 mmol), $SOCl_2$ (30 mL) 및 DMF 2 방울을 넣었다. 플라스크에 환류 응축기를 장착하고, 혼합물을 환류 하에 76℃에서 1시간 동안 가열하였다. $SOCl_2$를 증발시켜 1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-5-카르보닐 클로라이드 (2.5 g, 71%)를 갈색 슬러리로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 387.0 (M+ CH_3OH).

[0330] 단계 E: THF (20 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)시클로헥산-1-온 (3.14 g, 13 mmol)의 용액에 LDA (8 mL, 16 mmol)를 -78℃에서 첨가한 다음, -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-5-카르보닐 클로라이드의 용액 (2.5 g, 13 mmol)을 상기 용액에 -78℃에서 적가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 모니터링 후, LCMS에 의해 반응이 완결되었음이 시사되었고, 포화 수성 NH_4Cl을 첨가하고, THF 층을 물 (30 mL)로 희석하고, 수성 층을 추가로 EtOAc (3 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 PE / EtOAc (구배 용리 5:1 → 2:1)로 용리시키면서 정제하여 5-(3,5-디메톡시페닐)-2-(1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-5-카르보닐) 시클로헥산-1-온 (2.5g, 62%)을 담황색 액체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 388.0 (M+1).

[0331] 단계 F: 5-(3,5-디메톡시페닐)-2-(1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-5-카르보닐) 시클로헥산-1-온 (2.5 g, 6 mmol) 및 히드라진 수화물 (1.5 ml)을 AcOH 및 EtOH의 혼합물 (18 mL AcOH: 2 mL EtOH)에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석한 다음, 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서

크로마토그래피 (PE : EA, 구배 용리 5:1 → 1:1)에 의해 정제하여 6-(3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸을 황색 고체 (1.8 g, 71%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 384.1 (M+1).

[0332] 단계 G: CH_3CN 중 6-(3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (1 g, 2.6 mmol)의 현탁액을 빙조에 의해 0℃로 냉각시켰다. 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) ("셀렉트플루오르(Selectfluor)", 1.8 g, 5.2 mol)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (320 mg, 29%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 420.0 (M+1).

[0333] 단계 H: H_2 분위기 하에 EtOAc (25 mL) 중 6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (300 mg, 0.7 mmol), Pd/C (100 mg)의 현탁액을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. Pd/C를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-아민 (160 mg, 58%)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 390.1 (M+1).

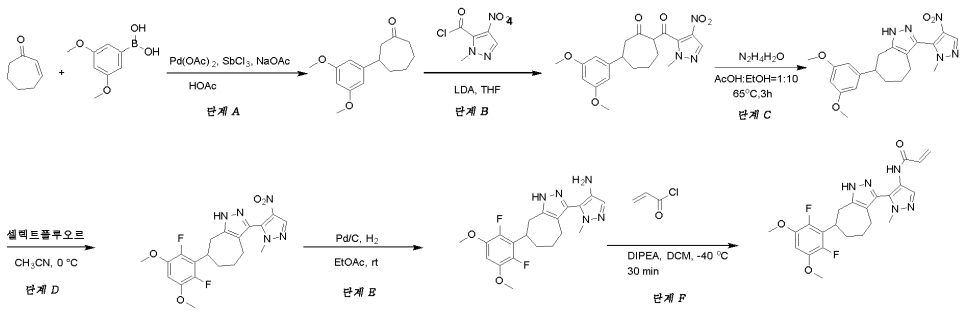
[0334] 단계 I: DCM (20 mL) 중 5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-아민 (160 mg, 0.4 mmol) 및 DIPEA (103 mg,0.08 mol)의 용액에 -40℃에서 아크릴로일 클로라이드 (52 mg,0.4 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 및 SFC (크로마토그래피 칼럼: 키랄팩-AD (다이셀 코포레이션); 이동상: CO_2-EtOH (DEA))에 의해 정제하여 표제 화합물의 단일 거울상이성질체를 백색 고체로서 수득하였다. (P1 = 2.6 mg; P2 = 2.8 mg).

[0335] P1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.64 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.37 (dd, J = 28.9, 7.1 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 53.4 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 444.0 (M+1).

[0336] P2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.64 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.37 (dd, J = 28.9, 7.1 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 53.4 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 444.0 (M+1).

[0337] 실시예 S4

[0338] N-(5-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성

[0339] 

[0340] 단계 A: 질소 분위기 하에 교반되는 AcOH (150 mL) 중 (3,5-디메톡시페닐)보론산 (9.09 g, 50 mmol), 아세트산나트륨 (7.47 g, 90.8 mmol), 삼염화안티모니 (1.04 g, 4.54 mmol) 및 아세트산팔라듐 (1.02 g, 4.54 mmol)의 현탁액에 시클로헵트-2-엔-1-온 (5 g, 45.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하고, EtOAc (200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)

로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 PE / EtOAc (구배 용리 50:1 → 8:1)로 용리시키면서 정제하여 3-(3,5-디메톡시페닐)시클로헵탄-1-온 (5.2 g, 46%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0341] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.36 - 6.34 (m, 2H), 6.34 - 6.30 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.97 - 2.80 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.16 - 1.95 (m, 3H), 1.82 - 1.63 (m, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 248.9 $[M+H]^+$.

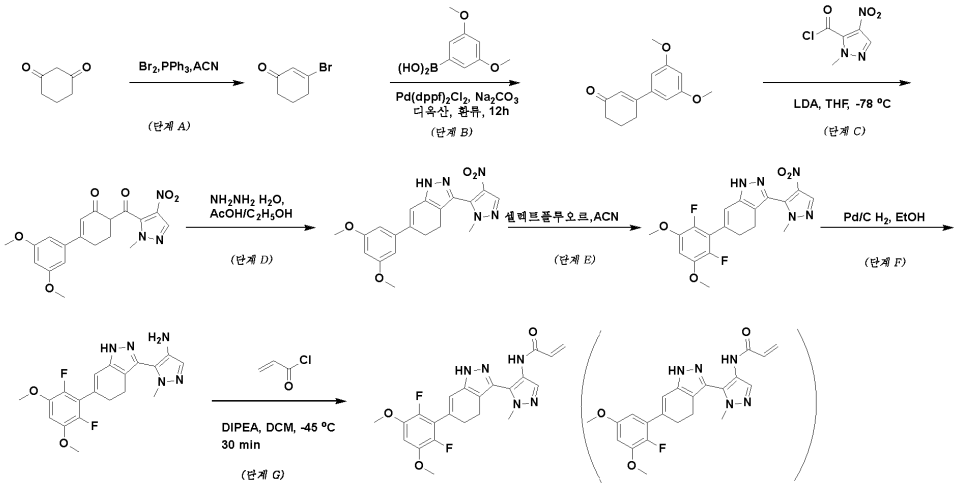
[0342] 단계 B: N-(5-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 단일 거울상이성질체를, 단계 B에서의 3-(3,5-디메톡시페닐) 시클로헥산-1-온을 상기 단계 A에서 수득된 3-(3,5-디메톡시페닐) 시클로헵탄-1-온으로 대체하여 실시예 S1에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[0343] P1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.89 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.52-6.45 (m, 1H), 6.18 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 2.87 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 457.5 $[M+H^+]$; HPLC: 97.65% (214 nm), 97.35% (254 nm). 키랄 HPLC: 100% ee.

[0344] P2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.89 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 457.5 $[M+H]^+$; HPLC: 95.14% (214 nm), 95.50% (254 nm). 키랄 HPLC: 100% ee.

[0345] 실시예 S5

[0346] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5-디히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드 및 N-(5-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5-디히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성

[0347] 

[0348] 단계 A: 0℃에서 유지되는 건조 아세토니트릴 (250 mL) 중 트리페닐포스핀 (26 g, 99 mmol)의 자기 교반 용액을 첨가 깔때기를 통해 건조 아세토니트릴 (100 mL) 중 브로민 (16 g, 100 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 22℃로 가온하고, 0.5시간 후 이를 트리에틸아민 (10 g, 100 mmol)에 이어서 시클로헥산-1,3-디온 (10 g, 100 mmol)으로 처리한 후, 22℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 이와 같이 하여 수득한 잔류물을 디에틸 에테르 (300 mL)와 함께 격렬히 교반하고, 상청액을 경사분리하였다. 이 과정을 2회 더 반복한 다음, 합한 유기 상을 40-60 석유 에테르 (50 mL)로 희석하여 트리페닐포스핀 옥시드를 침전시켰다. 생성된 혼합물을 셀라이트(Celite)® (제이.티. 베이커, 뉴저지주 필립스버그, 규조토)로 토핑된

TLC-등급 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 3-브로모시클로헥스-2-엔-1-온 (10.5 g, 67%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0349] 단계 B: 아르곤 하에 디옥산 (100 ml) 중 (3,5-디메톡시페닐) 보론산 (12.6 g, 69 mmol), 3-브로모시클로헥스-2-엔-1-온 (10 g, 57 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1 g, 1.37 mmol), 및 Na_2CO_3 (12 g, 113 mmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 PE / EtOAc (구배 용리 5:1 → 2:1)로 용리시키면서 정제하여 3',5'-디메톡시-5,6-디히드로-[1,1'-비페닐]-3 (4H)-온을 황색 액체 화합물 (5.3 g, 41%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 233.1 (M+1).

[0350] 단계 C: THF (20 mL) 중 3',5'-디메톡시-5,6-디히드로-[1,1'-비페닐]-3 (4H)-온 (3.14 g, 13.5 mmol)의 용액에 LDA (8 mL, 16 mmol)를 -78℃에서 첨가한 다음, -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-카르보닐 클로라이드의 용액 (2.5 g,13 mmol)을 상기 용액에 -78℃에서 적가한 후, 교반을 실온에서 2시간 동안 계속하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 시사하였다. 포화 수성 NH_4Cl 용액을 첨가하고, THF 층을 물 (30 mL)로 희석하였다. 수성 층을 추가로 EtOAc (3*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시킨 다음, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 386.1 (M+1).

[0351] 단계 D: 3',5'-디메톡시-4-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-카르보닐)-5,6-디히드로-[1,1'-비페닐]-3 (4H)-온 (2.17 g,5.6 mmol) 및 히드라진 (3 ml)을 AcOH / EtOH (20 mL, AcOH: EtOH = 1:10)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석한 다음, 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE / EtOAc (구배 용리 5:1 → 1:1)로 용리시키면서 정제하여 6-(3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5-디히드로-1H-인다졸 (1.2 g, 30%)을 담황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 381.8 (M+1).

[0352] 단계 E: CH_3CN 중 6-(3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (2.5 g, 6 mmol)의 현탁액을 빙조를 사용하여 0℃로 냉각시켰다. 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) ("셀렉트플루오르", 3.5 g, 12 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-1,4,6,7-테트라히드로피라노[4,3-c] 피라졸, 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 421.7 (M+1) 및 6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5-디히드로-1H-인다졸, MS (ESI) m/z: 403.7 (M+1)을 백색 고체 (600 mg, 15%)로서 수득하였다.

[0353] 단계 F: 에틸 아세테이트 (25 mL) 중 6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-1,4,6,7-테트라히드로피라노[4,3-c] 피라졸 및 6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5-디히드로-1H-인다졸 (600 mg, 1.4 mmol), Pd/C (600 mg)의 현탁액을 H_2 분위기 하에 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. Pd/C를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민, 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 388.1 (M+1) 및 5-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5-디히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민, MS (ESI) m/z: 370.1 (M+1)의 혼합물 (350 mg, 65%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0354] 단계 G: DCM (20 mL) 중 5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 및 5-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5-디히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (200 mg, 0.52 mmol) 및 DIPEA (130 mg, 1 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (46 mg)를 -40℃에서 적가한 다음, 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC 및 SFC (크로마토그래피 칼럼: 키랄팩-AD (다이셀 코포레이션); 이동상: CO_2-ETOH (DEA))에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (P1 = 8.3 mg, P2 = 11.7 mg)로서 수득하였다.

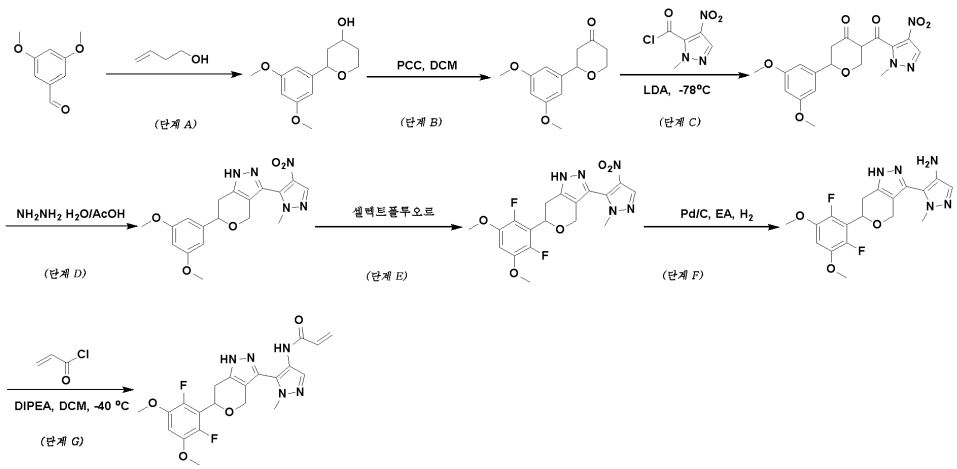
[0355] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5-디히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미

드 (P1): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 13.24 (s, 1H), 9.53 (d, J = 45.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 37.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.69 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.67 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.67 (m, 9H), 2.65 - 2.53 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 442.1 (M+1).

[0356] N-(5-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5-디히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (P2): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 6.57 - 6.40 (m, 2H), 6.19 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.72 - 5.62 (m, 1H), 4.01 - 3.57 (m, 9H), 2.67 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.59 (dd, J = 12.2, 4.7 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 424.1 (M+1).

[0357] 실시예 S6

[0358] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,6,7-테트라히드로피라노[4,3-c] 피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드의 합성



[0359]

[0360] 단계 A: 둥근 바닥 플라스크에 물 중 3,5-디메톡시벤즈알데히드 (25 g, 150.6 mmol), 부트-3-엔-1-올 (22 g, 301.2 mmol) 및 포스포몰리브데넘산 수화물 (136 g, 75 mmol)을 넣었다. 플라스크에 환류 응축기를 장착하고, 혼합물을 환류 하에 90℃에서 밤새 가열하였다. 수성 층을 EtOAc (3*50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(3,5-디메톡시페닐) 테트라히드로-2H-피란-4-올 (10 g, 35%)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 239.0 (M+1).

[0361] 단계 B: DCM (200 mL) 중 2-(3,5-디메톡시페닐) 테트라히드로-2H-피란-4-올 (10 g, 0.04 mol)의 용액에 PCC (20 g, 0.09)를 실온에서 첨가한 다음, 2시간 동안 교반하고, 유기 층을 H_2O (3*50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE 및 EtOAc (구배 용리 5:1 → 2:1)로 용리시키면서 정제하여 2-(3,5-디메톡시페닐) 테트라히드로-4H-피란-4-온 (5.5 g, 55%)을 담황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 237.0 (M+1).

[0362] 단계 C: THF (200 mL) 중 2-(3,5-디메톡시페닐) 테트라히드로-4H-피란-4-온 (5.5 g, 0.02 mol)의 용액에 LiHMDS (18 mL)를 -78℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, THF 20 mL 중 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-카르보닐 클로라이드 (4.75 g, 0.024 mol)의 용액을 상기 용액에 -78℃에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS가 반응이 완결되었음을 시사하였을 때, 이를 포화 수성 NH_4Cl 용액에 의해 켄칭하였다. THF 층을 물 (300 mL)로 희석하고, 수성 층을 추가로 EtOAc (3 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시켜 2-(3,5-디메톡시페닐)-5-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-카르보닐) 테트라히드로-4H-피란-4-온 (5.2 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 390.0 (M+1).

[0363] 단계 D: 2-(3,5-디메톡시페닐)-5-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-카르보닐)테트라히드로-4H-피란-4-온 (5.2 g, 조 물질) 및 히드라진 수화물 (1.38 g, 13 mmol)에 AcOH 및 EtOH의 혼합물 (2 mL AcOH, 18 mL EtOH)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 증발시키고, EtOAc로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마

토그래피 (PE : EA= 5:1 → 1:1)에 의해 정제하여 6-(3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (2.5 g, 71%)을 황색 고체 화합물로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 387.0 (M+1).

[0364] 단계 E: CH_3CN 중 6-(3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (2.5 g, 6 mmol)의 현탁액을 빙조를 사용하여 0℃로 냉각시켰다. 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) ("셀렉트플루오르", 3.5 g, 12 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 유기 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 및 SFC에 의해 정제하여 6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-1,4,6,7-테트라히드로피라노[4,3-c] 피라졸을 백색 고체 (600 mg, 15%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 421.7 (M+1).

[0365] 단계 F: 에틸 아세테이트 (25 mL) 중 6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-1,4,6,7-테트라히드로피라노[4,3-c] 피라졸 (600 mg, 1.4 mmol), Pd/C (600 mg)의 현탁액을 H_2 분위기 하에 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. Pd/C를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민을 갈색 고체 (350 mg, 65%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 391.8 (M+1).

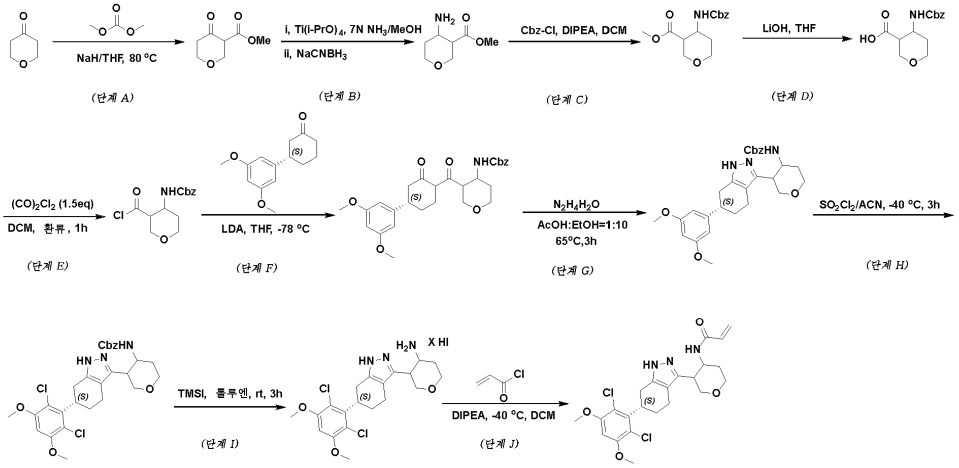
[0366] 단계 G: DCM (20 mL) 중 5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (350 mg, 0.89 mmol) 및 DIPEA (200 mg, 1.78 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (80.1 mg, 0.89 mmol)를 -40℃에서 적가한 다음, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 용매를 농축시키고, 역상 HPLC (H_2O (0.05% $NH_3.H_2O$)-ACN (0.05% NH_3H_2O), ACN 10% → 100%, 8분에 걸침) 및 SFC (크로마토그래피 칼럼: 키랄팩-AD (다이셀 코포레이션); 이동상: CO_2-ETOH (DEA))에 의해 정제하여 N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,6,7-테트라히드로피라노[4,3-c] 피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드의 단일 거울상이성질체 (P1 = 4.94 mg; P2 = 13.4 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0367] P1 (3.0 분): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.40 (qd, J = 17.0, 5.9 Hz, 2H), 5.77 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 4.86 - 4.56 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 15.8, 2.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 446.1 [$M+H^+$].

[0368] P2 (4.7 분): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.40 (qd, J = 17.0, 5.9 Hz, 2H), 5.77 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 4.86 - 4.56 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 15.8, 2.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 446.1 [$M+H^+$].

[0369] 실시예 S7

[0370] N-(3-((S)-6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로-2H-피란-4-일) 아크릴아미드의 합성



[0371]

[0372] 단계 A: 둥근 바닥 플라스크에 수소화나트륨 (100 g, 1 mol) 및 THF (1000 ml)를 넣었다. 플라스크를 드라이 아이스/에탄올로 -20℃로 냉각시키고, THF (300 ml) 중 테트라히드로-4H-피란-4-온 (100 g, 2.5 mol) 및 디메틸 카르보네이트 (225 g, 2.5 mol)를 시스템에 서서히 적가하고, 혼합물을 40℃로 서서히 가온하였다. 이어서, 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (300 ml)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 X 150 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-옥소테트라히드로-2H-피란-3-카르복실레이트 (65 g, 48%)를 담황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 157.0 (M+1).

[0373] 단계 B: 밀봉된 튜브에 메틸 4-옥소테트라히드로-2H-피란-3-카르복실레이트 (20 g, 0.127 mol), 테트라이소프로필 티타네이트 (72 g, 0.254 mol), 암모니아 (메탄올 중 7M, 60 ml) 및 메탄올 (100 ml)을 넣었다. 혼합물을 50℃로 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 MeOH 중 소듐 시아노보로히드라이드의 용액에 0℃에서 10분에 걸쳐 적가하였다. MeOH를 증발시키고, 조 물질을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (PE / EtOAc로 용리, 구배 용리 30:1 → 20:1)에 의해 정제하여 메틸 4-아미노테트라히드로-2H-피란-3-카르복실레이트 (12 g, 60%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 160.0 (M+1).

[0374] 단계 C: 둥근 바닥 플라스크에 메틸 4-아미노테트라히드로-2H-피란-3-카르복실레이트 (12 g, 0.075 mol) 및 DIPEA (14.5 g, 0.11 mol)를 넣고, 플라스크를 빙수조의 이용로 0℃로 냉각시키고, 벤질 클로로포르메이트 (15.3 g, 0.09 mol)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에, 포화 수성 $NaHCO_3$ (60 ml)을 첨가하고, DCM 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트 (3*30 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 정제하여 메틸 4-(((벤질옥시) 카르보닐) 아미노) 테트라히드로-2H-피란-3-카르복실레이트 (13.5 g, 61%)를 백색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 294 (M+1).

[0375] 단계 D: 둥근 바닥 플라스크에 메틸 4-(((벤질옥시) 카르보닐) 아미노) 테트라히드로-2H-피란-3-카르복실레이트 (13.5 g, 0.046 mol), LiOH (2.9 g, 0.069 mol) 및 THF/ MeOH/ H_2O (30: 30: 10 ml)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 pH = 3으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 용매를 증발시켜 4-(((벤질옥시) 카르보닐) 아미노) 테트라히드로-2H-피란-3-카르복실산 (11.1 g, 조 물질)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 280 (M+1).

[0376] 단계 E: 둥근 바닥 플라스크에 4-(((벤질옥시) 카르보닐) 아미노) 테트라히드로-2H-피란-3-카르복실산 (2 g, 0.072 mol) 및 DCM (50 ml)을 넣었다. 옥살릴 클로라이드 (1.1 g, 0.086 mol)를 혼합물에 0℃에서 적가한 다음, 2 방울의 DMF를 첨가하고, 교반을 2시간 동안 계속하였다. DCM을 증발시켜 벤질 (3-(클로로카르보닐) 테트라히드로-2H-피란-4-일) 카르바메이트를 황색 슬러리 (2 g, 조 물질)로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 294 (M+1).

[0377] 단계 F: THF (30 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐) 시클로헥산-1-온 (1.3 g, 0.006 mol)의 용액에 LDA (3.5 mL)를 -78℃에서 첨가한 다음, -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 벤질 (3-(클로로카르보닐) 테트라히드로-2H-피란-4-일) 카르바메이트 (2 g, 0.007 mol)의 용액을 상기 용액에 -78℃에서 적가하고, 이를 후속적으로 실온으로 가온하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 시사하였다. 혼합물에 포화 수성 NH_4Cl 용액을 첨가하고,

THF 층을 물 (30 mL)로 희석하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트 (3*10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 H_2O (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 벤질 (3-((4S)-4-(3,5-디메톡시페닐)-2-옥소시클로헥산-1-카르보닐) 테트라히드로-2H-피란-4-일) 카르바메이트 (3.0 g)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 496 (M+1).

[0378] 단계 G: 벤질 (3-((4S)-4-(3,5-디메톡시페닐)-2-옥소시클로헥산-1-카르보닐) 테트라히드로-2H-피란-4-일) 카르바메이트 (3 g, 0.06 mol) 및 히드라진 수화물 (0.76 g, 0.015 mol)을 AcOH/EtOH (20 mL, AcOH/EtOH=1:10)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 증발시키고, 염수로 희석하고, EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 벤질 (3-((S)-6-(3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일) 테트라히드로-2H-피란-4-일) 카르바메이트 (0.9 g, 30%)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 492 (M+1).

[0379] 단계 H: CH_3CN (30 ml) 중 벤질 (3-((S)-6-(3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로-2H-피란-4-일) 카르바메이트 (0.45 g, 0.91 mmol)의 현탁액을 드라이 아이스 에탄올 조를 사용하여 -40℃로 냉각시켰다. 클로로술포닐 클로라이드 (0.22 g, 1.638 mmol)를 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 -40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질(3-((S)-6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로-2H-피란-4-일) 카르바메이트 (380 mg, 50%)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 561 (M+1).

[0380] 단계 I: 둥근 바닥 플라스크에서, 벤질(3-((S)-6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로-2H-피란-4-일)카르바메이트 (380 mg, 0.38 mmol), 트리메틸실릴 아이오다이드 (410 mg, 2.04 mmol) 및 DCM (40 mL)을 0℃에서 합하였다. 1시간 후, 혼합물을 증발시켜 3-((S)-6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로-2H-피란-4-아민 (280 mg, 87%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 427 (M+1).

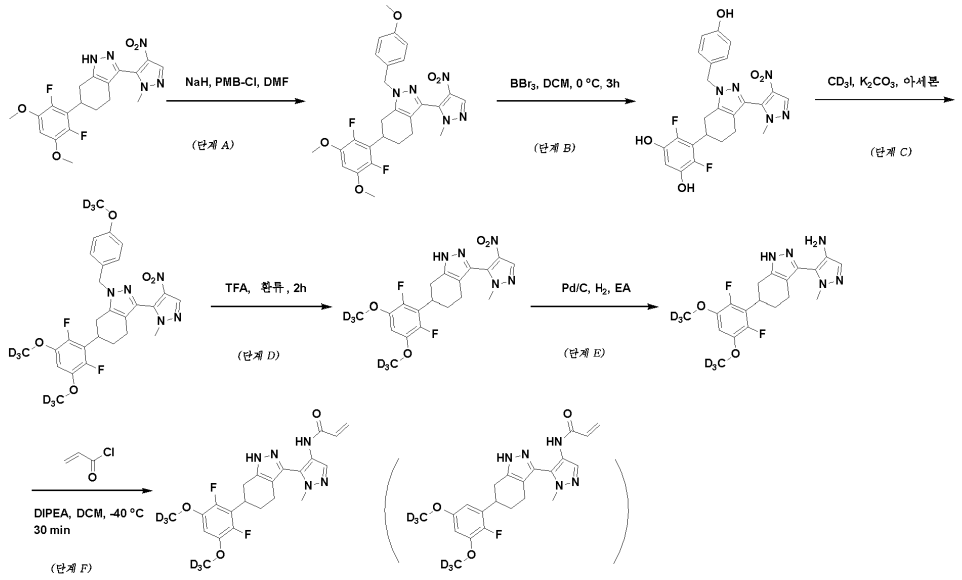
[0381] 단계 J: DCM (20 mL) 중 3-((S)-6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로-2H-피란-4-아민 (280 mg, 0.6 mmol) 및 DIPEA (350 mg, 2.72 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (50 mg, 0.6 mmol)를 -40℃에서 첨가한 다음, 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (H_2O (0.05%TFA)-ACN (0.05%TFA) ACN 10% → 100%, 1분 유지) 및 SFC (크로마토그래피 칼럼: 키랄팩-AD (다이셀 코포레이션); 이동상: CO_2-ETOH (DEA))에 의해 정제하여 N-(3-((S)-6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일) 테트라히드로-2H-피란-4-일) 아크릴아미드의 단일 거울상이성질체 (P1 = 14 mg; P2 = 30 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0382] P1: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.16 - 5.90 (m, 2H), 5.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 7H), 3.78 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.98 - 2.66 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.41 (s, 1H), 1.85 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.51 (s, 1H). MS (ESI) m/z: 481 (M+1).

[0383] P2: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.05 (dt, *J* = 35.0, 13.3 Hz, 2H), 5.50 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.89 (s, 7H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.30 - 3.16 (m, 1H), 2.92 - 2.61 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.41 (s, 1H), 1.77 (dd, *J* = 32.6, 10.7 Hz, 2H), 1.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 481 (M+1).

[0384] 실시예 S8

[0385] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-비스(메톡시-d_3) 페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드 및 N-(5-(6-(2-플루오로-3,5-비스(메톡시-d_3) 페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드의 합성



[0386]

[0387] 단계 A: DMF (20 mL) 중 6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 및 6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 및 6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (3.2 g, 7.6 mmol)의 혼합물에 0℃에서 NaH (458 mg, 11 mmol)를 첨가한 다음, 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠의 용액 (1.79 g,11 mmol)을 상기 용액에 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 시사하였다. 혼합물에 포화 수성 NH_4Cl 용액 (10 ml)을 첨가하고, DMF 층을 물 (30 mL)로 희석하고, 수성 층을 추가로 EtOAc (3*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 PE / EtOAc (구배 용리 5:1 → 2:1)로 용리시키면서 정제하여 6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(4-메톡시벤질)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸, MS (ESI) m/z: 540.1 (M+1) 및 6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(4-메톡시벤질)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸, MS (ESI) m/z: 522.1 (M+1)의 혼합물 (3.6 g, 88%)을 황색 액체로서 수득하였다.

[0388] 단계 B: 자기 교반 막대를 함유하는 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 저온 온도계를 장착하였다. 질소 하에 DCM (50 ml) 중 6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(4-메톡시벤질)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 및 6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(4-메톡시벤질)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (3.5 g, 7 mmol)의 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, BBr_3 (10 ml)을 용액에 10분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 반응물을 CH_3OH로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE / EA= 5: 1, v/v)에 의해 정제하여 4,6-디플루오로-5-(1-(4-히드록시벤질)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-6-일) 벤젠-1,3-디올, 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 498.0 (M+1) 및 4-플루오로-5-(1-(4-히드록시벤질)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-6-일)벤젠-1,3-디올의 혼합물을 황색 고체 (1.5 g, 47%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 480.1 (M+1).

[0389] 단계 C: 밀봉된 튜브에 4,6-디플루오로-5-(1-(4-히드록시벤질)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-6-일) 벤젠-1,3-디올 및 4-플루오로-5-(1-(4-히드록시벤질)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-6-일)벤젠-1,3-디올 (1.3 g, 2.6 mmol), CD_3I (1.3 g, 9 mmol), K_2CO_3 (1.5 g, 11 mmol), 및 ACN (50 ml)을 채웠다. 반응 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 셀라이트® (제이.티. 베이커, 뉴저지주 필립스버그, 규조토)를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2,6-디플루오로-3,5-비스(메톡시-d_3) 페닐)-1-(4-(메톡시-d_3) 벤질)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸, 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 549.2 (M+1) 및 6-(2-플루오로-3,5-비스

(메톡시-d_3)페닐)-1-(4-(메톡시-d_3)벤질)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸을 백색 고체 (1.1 g, 77%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 531.2 (M+1).

[0390] 단계 D: 둥근 바닥 플라스크를 6-(2,6-디플루오로-3,5-비스(메톡시-d_3) 페닐)-1-(4-(메톡시-d_3) 벤질)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 및 6-(2-플루오로-3,5-비스(메톡시-d_3)페닐)-1-(4-(메톡시-d_3)벤질)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (900 mg, 1.6 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (10 ml)의 혼합물로 교체하고, 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE / EA = 2 : 1, v/v)에 의해 정제하여 6-(2,6-디플루오로-3,5-비스(메톡시-d_3) 페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸, MS (ESI) m/z: 425.8 (M+1) 및 6-(2-플루오로-3,5-비스(메톡시-d_3)페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸의 혼합물 (700 mg, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 408.2 (M+1).

[0391] 단계 E: EtOAc (25 mL) 중 6-(2,6-디플루오로-3,5-비스(메톡시-d_3) 페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 및 6-(2-플루오로-3,5-비스(메톡시-d_3)페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (650 mg, 1.53 mmol), Pd/C (300 mg)의 현탁액을 H_2 분위기 하에 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. Pd/C를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-비스(메톡시-d_3) 페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민, MS (ESI) m/z: 396.1 (M+1) 및 5-(6-(2-플루오로-3,5-비스(메톡시-d_3)페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민의 혼합물 (350 mg, 58%)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 378.1 (M+1).

[0392] 단계 F: DCM (20 mL) 중 5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-비스(메톡시-d_3) 페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (300 mg, 0.76 mmol) 및 DIPEA (196 mg, 1.52 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (68 mg, 0.75 mmol)를 -40℃에서 적가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 농축시키고, 역상 HPLC 및 SFC (크로마토그래피 칼럼: 키랄팩-AD (다이셀 코포레이션); 이동상: CO_2-ETOH (DEA))에 의해 정제하여 N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-비스(메톡시-d_3) 페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드의 단일 거울상이성질체 (P1 = 7 mg; P2 = 9.2 mg)를 수득하였다.

[0393] P1: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.96 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 24.6, 6.0 Hz, 2H), 5.75 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (t, J = 22.6 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 25.4, 9.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 16.0, 5.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.23 (dd, J = 19.3, 11.9 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 27.8, 15.6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 450.1 (M+1).

[0394] P2: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.96 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 24.6, 6.0 Hz, 2H), 5.75 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (t, J = 22.6 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 25.4, 9.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 16.0, 5.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.23 (dd, J = 19.3, 11.9 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 27.8, 15.6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 450.1 (M+1).

[0395] 추가로 용리시켜 N-(5-(6-(2-플루오로-3,5-비스(메톡시-d_3) 페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드의 단일 거울상이성질체 (P3 = 7.9 mg; P4 = 6.1 mg)를 수득하였다.

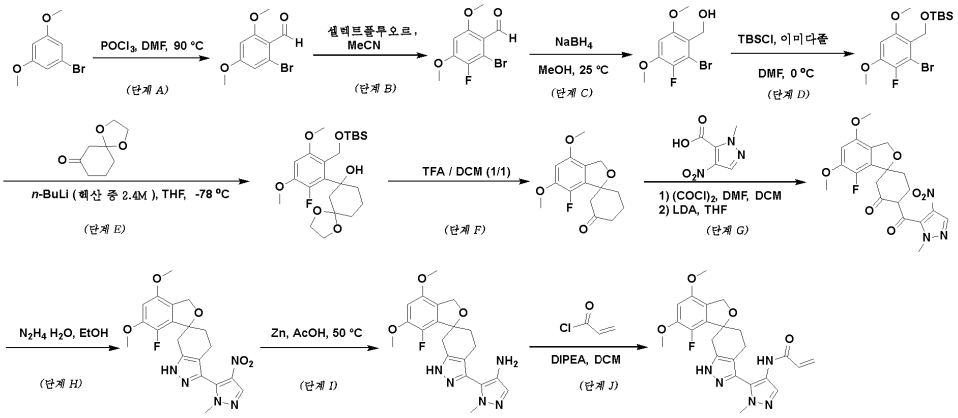
[0396] P3: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 6.56 (dd, J = 6.9, 2.9 Hz, 1H), 6.47 - 6.38 (m, 2H), 6.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 16.0, 5.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 16.0, 11.1 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 2.03 (s, 2H). MS (ESI) m/z: 432.1 [M+1].

[0397] P4: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 6.56 (dd, J = 6.9, 2.9 Hz, 1H), 6.47 - 6.38 (m, 2H), 6.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.03 (dd, J =

16.0, 5.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 16.0, 11.1 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 2.03 (s, 2H). MS (ESI) m/z: 432.1 [M+1].

[0398] 실시예 S9

[0399] N-(5-(7'-플루오로-4',6'-디메톡시-1,4,5,7-테트라히드로-3'H-스피로[인다졸-6,1'-이소벤조푸란]-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성

[0400] 

[0401] 단계 A: DMF 중 1-브로모-3,5-디메톡시벤젠 (10.0 g, 46.1 mmol)의 용액에 0℃에서 $POCl_3$ (21.2 g, 138.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 90℃로 추가로 2시간 동안 가온하였다. 반응 혼합물을 빙수 (150 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (200mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 2-브로모-4,6-디메톡시벤즈알데히드 (8.0 g, 32.64 mmol, 70.8%)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0402] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.31 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 245.0 $[M+H]^+$.

[0403] 단계 B: CH_3CN (300 mL) 및 물 (30 mL) 중 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄비스(테트라플루오로보레이트) (65.05 g, 183.6 mmol)의 용액에 2-브로모-4,6-디메톡시벤즈알데히드 (30 g, 122.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (500 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (500 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축시키켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE / EtOAc = 3 : 1)에 의해 정제하여 2-브로모-3-플루오로-4,6-디메톡시벤즈알데히드 (11.9 g, 1.52 mmol, 36.95%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0404] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.31 (s, 1H), 6.55-6.49 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 135.30. MS (ESI) m/z: 263.0 $[M+H]^+$.

[0405] 단계 C: THF (150 mL) 중 2-브로모-4,6-디메톡시벤즈알데히드 (12 g, 45.6 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (3.45 g, 91.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (300 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 (2-브로모-4,6-디메톡시페닐)메탄올 (9.85 g, 37.16 mmol, 81.49%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0406] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 247.0 $[M-17+H]^+$.

[0407] 단계 D: DMF (150 mL) 중 (2-브로모-3-플루오로-4,6-디메톡시페닐)메탄올 (9.85 g, 37.1 mmol) 및 1H-이미다졸

(3.6 g, 51.94 mmol)의 용액에 0℃에서 tert-부틸 (클로로)디메틸실란 (7.8 g, 51.94 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (500 mL)로 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (500 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE / EtOAc = 20: 1)에 의해 정제하여 [(2-브로모-3-플루오로-4,6-디메톡시페닐)메톡시](tert-부틸)디메틸실란 (11.4 g, 30.05 mmol, 81%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0408] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.51 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

[0409] 단계 E: THF (10 mL) 중 [(2-브로모-3-플루오로-4,6-디메톡시페닐)메톡시](tert-부틸)디메틸실란 (1.0 g, 2.64 mmol)의 용액에 -78℃에서 n-부틸리튬 (THF 중 2.4 M) (1.2 mL, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-7-온 (453 mg, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 추가로 2.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NH_4Cl (20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 prep-TLC (PE / EtOAc = 2 : 1)에 의해 정제하여 7-(2-{[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]메틸}-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-7-올 (110 mg, 9%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0410] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.44 (s, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.06-3.89 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 3H), 1.48-1.39 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), -0.01 (s, 6H).

[0411] 단계 F: DCM (10 mL) 중 7-(2-{[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]메틸}-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-7-올 (800 mg, 1.75 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (998 mg, 8.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 $NaHCO_3$ (20 mL)으로 켄칭하고, DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 prep-TLC (PE / EtOAc = 2 : 1)에 의해 정제하여 7-플루오로-4,6-디메톡시-3H-스피로[2-벤조푸란-1,1'-시클로헥산]-5'-온 (110 mg, 22.3%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0412] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.45 (s, 1H), 4.98 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 281.2 $[M+H]^+$.

[0413] 단계 G: THF (3 mL) 중 7-플루오로-4,6-디메톡시-3H-스피로[2-벤조푸란-1,1'-시클로헥산]-(110 mg, 0.393 mmol)의 용액에 -78℃에서 디이소프로필 (리티오)아민 (51 mg, 0.4716 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 THF (1 mL) 중 2-메틸-4-니트로피라졸-3-카르보닐 클로라이드 (90 mg, 0.47 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 추가로 2.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NH_4Cl 용액 (10 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 prep-TLC (PE/EtOAc = 2:1)에 의해 정제하여 7'-플루오로-4',6'-디메톡시-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-1,4,5,7-테트라히드로-3'H-스피로[인다졸-6,1'-이소벤조푸란] (47 mg, 수율: 27.9%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0414] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 2.53 (m, 3H), 2.27-2.08 (m, 2H), 1.92 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 433.2 $[M+H]^+$.

[0415] 단계 H: EtOH (5 mL) 중 7-플루오로-4,6-디메톡시-4'-[(2-메틸-4-니트로피라졸-3-일)카르보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,1'-시클로헥산]-5'-온 (80 mg, 0.1849 mmol)의 용액에 히드라진 수화물 (90 mg, 1.85 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트

(10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 prep-TLC (PE / EtOAc = 1:1)에 의해 정제하여 7'-플루오로-4',6'-디메톡시-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-1,4,5,7-테트라히드로-3'H-스피로[인다졸-6,1'-이소벤조푸란] (15 mg, 16%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0416] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.05 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.35 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.06 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 430.2 $[M+H]^+$.

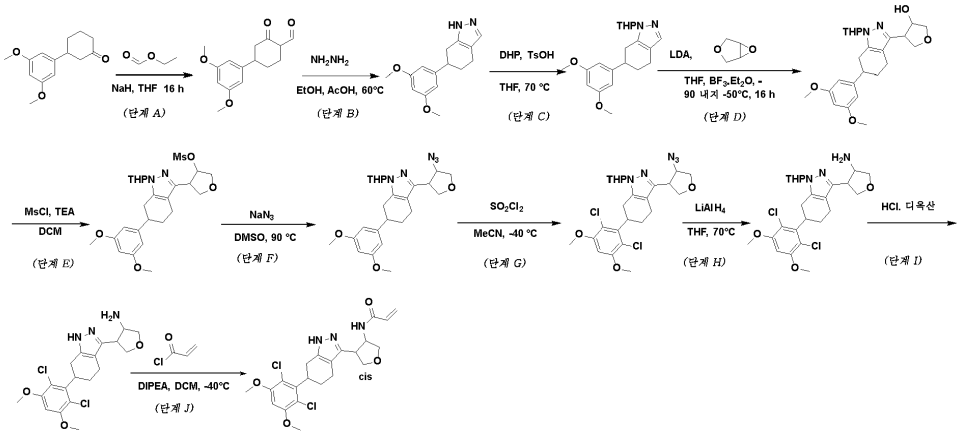
[0417] 단계 I: AcOH (2 mL) 중 7-플루오로-4,6-디메톡시-3'-(2-메틸-4-니트로피라졸-3-일)-1',4',5',7'-테트라히드로-3H-스피로[2-벤조푸란-1,6'-인다졸] (15 mg, 0.034 mmol)의 용액에 Zn 분말 (11.4 mg, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 $NaHCO_3$ (20 mL)으로 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 5-(7'-플루오로-4',6'-디메톡시-1,4,5,7-테트라히드로-3'H-스피로[인다졸-6,1'-이소벤조푸란]-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (9 mg, 59%)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 400.2 $[M+H]^+$.

[0418] 단계 J: DCM (2 mL) 중 5-{7-플루오로-4,6-디메톡시-1',4',5',7'-테트라히드로-3H-스피로[2-벤조푸란-1,6'-인다졸]-3'-일}-1-메틸피라졸-4-아민 (9 mg, 0.023 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (5.95 mg, 0.046 mmol)의 용액에 프로프-2-에노일 클로라이드 (2.5 mg, 0.0276 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (5 mL)로 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (크로마토그래피 칼럼: 크로마실-C18, 100 x 21.2 mm, 5um, 이동상: CH_3CN--H_2O (0.1% FA) 구배: 6분 내 35-45%; 유량: 25 mL/분)에 의해 정제하여 N-(5-(7'-플루오로-4',6'-디메톡시-1,4,5,7-테트라히드로-3'H-스피로[인다졸-6,1'-이소벤조푸란]-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (1.1 mg, 10.5% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0419] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.70-6.69 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 454.2 $[M+H]^+$.

[0420] 실시예 S10

[0421] N-(4-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일) 테트라히드로푸란-3-일) 아크릴아미드의 합성



[0422]

[0423] 단계 A: THF (70 ml) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)시클로헥산-1-온 (7 g, 30 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨 (2.2 g, 33 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 에틸 포르메이트 (4.4 g, 60 mmol)를 첨가하였다.

반응 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (100 ml)으로 켄칭하고, DCM (3*70 ml)으로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 4-(3,5-디메톡시페닐)-2-옥소시클로헥산-1-카르브알데히드 (8 g, 조 물질)를 담황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 263.2 (M+1).

[0424] 단계 B: 에탄올 (80 mL) 및 아세트산 (8 mL) 중 4-(3,5-디메톡시페닐)-2-옥소시클로헥산-1-카르브알데히드 (8 g, 조 물질), 히드라진 (1.9 g, 90 mmol)의 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$으로 중화시켰다. DCM (3*100 ml)으로 추출한 후, 유기 층을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE / EtOAc로 용리, 구배 용리 40:1 → 1:1)에 의해 정제하여 6-(3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (5.6 g, 2 단계에서 73%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 259.1 [$M+H^+$].

[0425] 단계 C: THF (60 ml) 중 6-(3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (5.6 g, 21 mmol), 3,4-디히드로-2H-피란 (3.2 g, 42 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 (800 mg, 5 mmol)의 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (PE / EtOAc로 용리, 구배 용리 40:1 → 4:1)에 의해 정제하여 6-(3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (4.1 g, 55%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 343.2 [$M+H^+$].

[0426] 단계 D: THF (40 mL) 중 6-(3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (3.1 g, 8.8 mmol)의 용액에 N_2 하에 -90℃에서 BuLi (5.5 mL, 13.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -90℃에서 45분 동안 교반한 다음, $BF_3 \cdot Et_2O$ (1.5 g, 10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -90℃에서 15분 동안 계속 교반한 다음, 3,6-디옥사비시클로 [3.1.0]헥산 (1.5 g, 17.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -50℃에서 추가로 4시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl 용액 및 물 (30 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 DCM (3*100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (PE / EtOAc로 용리, 구배 용리 10:1 → 1:1)에 의해 정제하여 (3R,4S)-4-(6-(3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-올 (1.7 g, 45%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 429.2 [$M+H^+$].

[0427] 단계 E: 둥근 바닥 플라스크에 (3R,4S)-4-(6-(3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-올 (1.5 g, 3.5 mmol) 및 DCM (20 ml)을 넣었다. 메탄술포닐 클로라이드 (1.2 g, 1.5 mmol)를 반응 혼합물에 0℃에서 적가하고, 교반을 5시간 동안 계속하였다. DCM을 증발시켜 (3R,4S)-4-(6-(3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-일 메탄술포네이트 (1.5 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 507.1 [$M+H^+$].

[0428] 단계 F: DMF (15 mL) 중 (3R,4S)-4-(6-(3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-일 메탄술포네이트 (1.5 g, 3 mmol), 아지드화나트륨 (780 mg, 12 mmol)의 혼합물을 90℃에서 36시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 수성 층을 추가로 DCM (3*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O (4*20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 층을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE / EtOAc로 용리, 구배 용리 10:1 → 1:1)에 의해 정제하여 3-((3S,4S)-4-아지도테트라히드로푸란-3-일)-6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (770 mg, 2 단계에서 49%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 454.2 [$M+H^+$].

[0429] 단계 G: MeCN (10 ml) 중 3-((3S,4S)-4-아지도테트라히드로푸란-3-일)-6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (770 mg, 1.7 mmol)의 용액에 -40℃에서 SO_2Cl_2 (620 mg, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (20 ml)으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$으로 중화시켰다. DCM (3*20 ml)으로 추출한 후, 유기 층을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE / EtOAc로 용리, 구배 용리 20:1 → 2:1)에 의해 정제하여 (3S,4S)-4-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트

라히드로푸란-3-아민 (460 mg, 38.8%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 521.6 [M+1].

[0430] 단계 H: THF (40 ml) 중 $LiAlH_4$ (360 mg, 9.5 mmol)의 용액에 70℃에서 (3S,4S)-4-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-아민 (360 mg, 0.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 5분 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 물 (0.4 ml)에 의해 켄칭하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (DCM / 메탄올로 용리, 구배 용리 10:0 → 40:1)에 의해 정제하여 (3S,4S)-4-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-아민 (220g, 62%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 495.8 [M+1].

[0431] 단계 I: HCl/디옥산 (6 ml) 중 (3S,4S)-4-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-아민 (220 mg, 0.44 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시켜 N-((3S,4S)-4-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-일)아크릴아미드 (160 mg, 조 물질)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 412.0 [M+1].

[0432] 단계 J: DCM (20 mL) 중 N-((3S,4S)-4-(6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-일)아크릴아미드 (160 mg, 0.38 mmol) 및 DIPEA (223 mg, 1.72 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (15 mg, 0.19 mmol)를 -40℃에서 첨가한 다음, 교반을 15분 동안 계속하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (H_2O (0.05%TFA)-ACN (0.05%TFA) ACN 10% → 100%, 1분 유지) 및 SFC (크로마토그래피 칼럼: 키랄팩-AD (다이셀 코포레이션); 이동상: CO_2-ETOH (DEA))에 의해 정제하여 N-((3R,4R)-4-((R)-6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-일)아크릴아미드 (P1, 6.8 mg), N-((3S,4S)-4-((R)-6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-일)아크릴아미드 (P2, 3.4 mg), N-((3S,4S)-4-((S)-6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-일)아크릴아미드 (P3, 4.4 mg), 및 N-((3R,4R)-4-((S)-6-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-일)아크릴아미드 (P4, 6.8 mg)를 수득하였다.

[0433] P1: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.76 (s, 1H), 6.16 - 6.10 (m, 2H),5.60 (dd, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 3H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.94 - 3.93 (m, 6H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.81 - 2.61 (m, 3H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 465.8 [M+1].

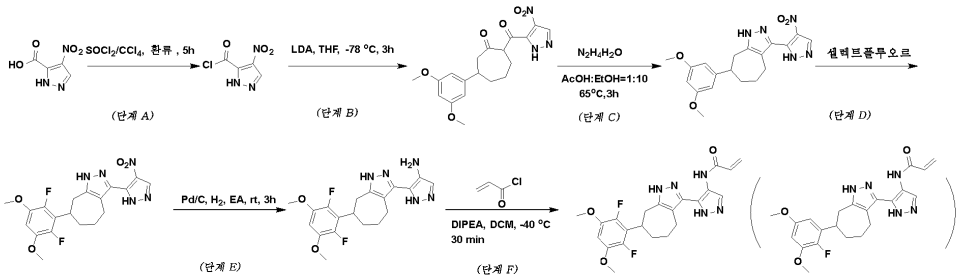
[0434] P2: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.74 (s, 1H), 6.16 - 6.07 (m, 2H), 5.58 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.31 - 4.08 (m, 3H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.90 (m, 6H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 2.75 - 2.58 (m, 3H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 1.80 - 1.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 465.8 [M+1]

[0435] P3: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.74 (s, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 2H), 5.58 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 4.30 - 4.07 (m, 3H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.91 (m, 6H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.51 - 3.36 (m, 1H), 2.79 - 2.56 (m, 3H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 1.80 - 1.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 465.7 [M+1].

[0436] P4: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.74 (s, 1H), 6.15 - 6.03 (m, 2H), 5.58 (dd, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 2H), 4.28 - 4.09 (m, 3H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.92 - 3.91 (m, 6H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 3H), 2.47 - 2.44 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 465.6 [M+1].

[0437] 실시예 S11

[0438] N-(5-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 및 N-(5-(7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성



[0439]

[0440] 단계 A: 둥근 바닥 플라스크에 4-니트로-1H-피라졸-5-카르복실산 (10 g, 0.064 mol), $SOCl_2$ (100 mL) 및 2 방울의 DMF를 넣었다. 플라스크에 환류 응축기를 장착하고, 혼합물을 환류 하에 76℃에서 1시간 동안 가열하였다. $SOCl_2$를 증발시켜 4-니트로-1H-피라졸-5-카르보닐 클로라이드를 갈색 슬러리 (9.1 g, 82%)로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 172.0 ($M+CH_3O^-$).

[0441] 단계 B: THF (200 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)시클로헵탄-1-온 (7.2 g, 0.029 mol)의 용액에 LDA (16.8 mL)를 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, THF (20mL) 중 4-니트로-1H-피라졸-5-카르보닐 클로라이드 (5.04 g, 0.029 mol)의 용액을 상기 용액에 -78℃에서 적가하고, 교반을 실온에서 2시간 동안 계속하였다. LCMS가 반응이 완결되었음을 시사했을 때, 포화 수성 NH_4Cl 용액을 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (PE : EA, 구배 용리 5:1 → 2:1)에 의해 정제하여 6-(3,5-디메톡시페닐)-2-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-카르보닐) 시클로헵탄-1-온 (4.0 g, 35%)을 황색 액체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 388.0 (M+1).

[0442] 단계 C: 6-(3,5-디메톡시페닐)-2-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-카르보닐)시클로헵탄-1-온 (4.0 g, 0.01 mol) 및 히드라진 수화물 (2.0 g, 0.04 mol)을 AcOH / EtOH (20 mL, AcOH:EtOH = 1:10)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석한 다음, 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE 및 EtOAc (구배 용리 5:1 → 1:1)로 용리시키면서 정제하여 7-(3,5-디메톡시페닐)-3-(4-니트로-1H-피라졸-5-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸 (2 g, 50%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 384.1 (M+1).

[0443] 단계 D: CH_3CN (20 ml) 중 7-(3,5-디메톡시페닐)-3-(4-니트로-1H-피라졸-5-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸 (1.9 g, 0.02 mol)의 현탁액을 빙조를 사용하여 0℃로 냉각시켰다. 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) ("셀렉트플루오르", 14.5 g, 0.04 mol)를 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(4-니트로-1H-피라졸-5-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸, 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 420.0 (M+1) 및 7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(4-니트로-1H-피라졸-5-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸 (0.7g, 35%)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 402.0 (M+1).

[0444] 단계 E: 에틸 아세테이트 (25 mL) 중 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(4-니트로-1H-피라졸-5-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸 및 7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(4-니트로-1H-피라졸-5-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸 (600 mg, 1.54 mmol) 및 Pd/C (300 mg)의 혼합물을 H_2 분위기 하에 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. Pd/C를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타 [c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-아민, MS (ESI) m/z: 390.2 (M+1) 및 5-(7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-아민의 혼합물 (400 mg, 72%)을 고체로서 수득

하였다. MS (ESI) m/z: 372.2 (M+1).

[0445] 단계 F: DCM (20 mL) 중 5-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-아민 및 5-(7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (300 mg, 0.77 mmol) 및 DIPEA (300 mg, 2.3mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (68 mg, 0.76mmol)를 -40℃에서 적가한 다음, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 SFC (크로마토그래피 칼럼: 키랄팩-AD (다이셀 코포레이션); 이동상: CO_2-EtOH (DEA))에 의해 정제하여 N-(5-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드를 단일 거울상이성질체 (P1, 7.36분, 13.5 mg); (P2, 10.0분, 18.4 mg)로서 수득하였다.

[0446] P1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 2H), 10.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.64 (d, J = 29.8 Hz, 1H), 3.19 (dt, J = 22.8, 11.6 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.33 - 1.78 (m, 4H), 1.45 (d, J = 12.3 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 444.1 [M+H$^+$].

[0447] P2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 2H), 10.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.64 (d, J = 29.8 Hz, 1H), 3.19 (dt, J = 22.8, 11.6 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.33 - 1.78 (m, 4H), 1.45 (d, J = 12.3 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 444.1 [M+H$^+$].

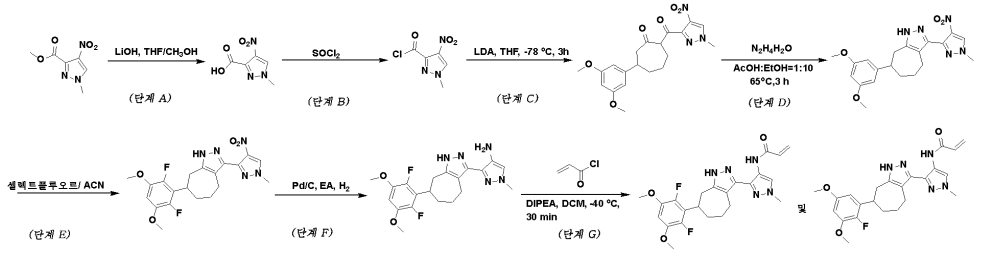
[0448] 추가로 용리시켜 N-(5-(7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 단일 거울상이성질체 (P3, 8.8분, 4 mg); (P4, 12.7분, 4.9 mg)를 수득하였다.

[0449] P3: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.26 (s, 1H), 6.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 6.34 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (t, J = 45.0 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.23 - 1.94 (m, 3H), 1.58 (d, J = 12.2 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 426.1 [M+H$^+$].

[0450] P4: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.26 (s, 1H), 6.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 6.34 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (t, J = 45.0 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.23 - 1.94 (m, 3H), 1.58 (d, J = 12.2 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 426.1 [M+H$^+$].

[0451] 실시예 S12

[0452] N-(3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 및 N-(3-(7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드의 합성

[0453] 

[0454] 단계 A: THF (90 ml) / CH_3OH (10ml) 중 메틸 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (10 g, 0.05 mol) 및 LiOH (2.4 g, 0.1 mol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 H_2O로 희석하고, 2N 수성 염산을 사용하여 pH = 3으로 조정하고, 에틸 아세테이트 (3*20 ml)로 추출하고, 유기 상을 증발시켜 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (8 g, 87%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 172.0 (M+1)

[0455] 단계 B: 둥근 바닥 플라스크에 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (4 g, 0.02 mol), $SOCl_2$ (80 mL) 및 2방울의 DMF를 넣었다. 용액을 환류 하에 76℃에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시켜 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르보닐 클로라이드를 갈색 슬러리 (10.5 g, 95%)로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0456] 단계 C: THF (200 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐) 시클로헵탄-1-온 (4.0 g, 16 mmol)의 용액에 -78℃에서 LDA (8 mL, 16 mmol, 2M)를 첨가한 다음, 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 후속적으로 THF 중 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르보닐 클로라이드 (3 g, 15 mmol)의 용액을 상기 용액에 -78℃에서 적가한 다음, 실온으로 가온하였다. LCMS가 반응이 완결되었음을 시사하였을 때, 이를 포화 수성 NH_4Cl 용액의 첨가에 의해 켄칭하였다. 물 (300 mL)을 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트 (3*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 6-(3,5-디메톡시페닐)-2-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르보닐) 시클로헵탄-1-온 (4.0 g, 조 물질)을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 402.1 [$M+H^+$].

[0457] 단계 D: 6-(3,5-디메톡시페닐)-2-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르보닐) 시클로헵탄-1-온 (4.0 g, 9 mmol) 및 히드라진 수화물 (0.9 g, 1.8 mmol)을 AcOH 및 EtOH의 혼합물 (5 mL, AcOH, 45 mL EtOH) 중에서 합하였다. 혼합물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, H_2O로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 PE : EtOAc (구배 용리 5:1 → 1:1)로 용리시키면서 정제하여 7-(3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타 [c]피라졸 (2 g, 55%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 397.9 [$M+H^+$].

[0458] 단계 E: CH_3CN (400 mL) 중 7-(3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸 (2 g, 5 mmol)의 용액을 빙조를 사용하여 0℃로 냉각시켰다. 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) ("셀렉트플루오르", 2.5 g, 10 mmol)를 여러 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸, MS (ESI) m/z: 434.1 (M+1) 및 7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸, MS (ESI) m/z: 416.1 (M+1)의 혼합물을 백색 고체 (900 mg, 30%)로서 수득하였다.

[0459] 단계 F: 에틸 아세테이트 (40 mL) 중 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸 및 7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸 (900 mg, 2 mmol), 및 Pd/C (900 mg)의 혼합물을 H_2 분위기 하에 실온에서 8시간 동안 교반하였다. Pd/C를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민, MS (ESI) m/z: 403.9 (M+1) 및 3-(7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민, MS (ESI) m/z: 385.9 (M+1)을 고체 (500 mg, 65%)로서 수득하였다.

[0460] 단계 G: DCM (20 mL) 중 3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 및 3-(7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (200 mg, 0.49 mmol) 및 DIPEA (190 mg, 1.47 mmol)의 혼합물에 -40℃에서 아크릴로일 클로라이드 (40.0 mg, 0.44 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC에 이어서 SFC (크로마토그래피 칼럼: 키랄팩-AD (다이셀 코포레이션); 이동상: CO_2-ETOH (DEA))에 의해 추가로 정제하여 N-(3-(7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드의 단일 거울상이성질체 (P3, 6.6분, 3.5 mg); (P4, 8.6분, 4.8 mg)를 수득하였다.

[0461] P3: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.37 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.19 - 1.82 (m, 4H), 1.44 (d, J = 12.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 439.9 (M+1).

[0462] P4: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.37 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.19 - 1.82 (m, 4H), 1.44 (d, J = 12.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 439.9 (M+1).

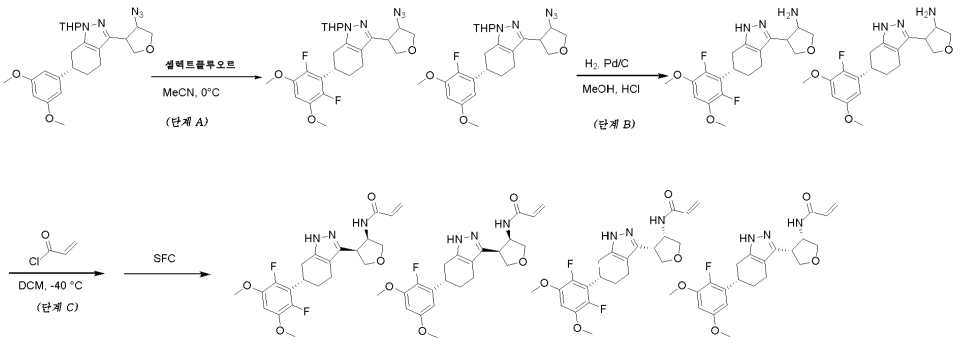
[0463] 추가로 용리시켜 N-(3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드를 단일 거울상이성질체 (P1, 9.43분, 4.6 mg); (P2, 12.95분, 4.7 mg)로서 수득하였다.

[0464] P1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.50 - 6.29 (m, 1H), 6.20 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.59 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.16 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.44 (d, J = 12.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 457.8 [M+H$^+$].

[0465] P2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.47 - 6.34 (m, 1H), 6.20 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 9H), 3.74 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.23 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.84 (m, 3H), 1.44 (d, J = 12.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 457.8 [M+H$^+$].

[0466] 실시예 S13

[0467] N-((3R,4R)-4-((S)-6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일) 테트라히드로푸란-3-일)아크릴아미드, N-((3S,4S)-4-((S)-6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일) 테트라히드로푸란-3-일)아크릴아미드, N-((3R,4R)-4-((S)-6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일) 테트라히드로푸란-3-일)아크릴아미드, 및 N-((3S,4S)-4-((S)-6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일) 테트라히드로푸란-3-일)아크릴아미드의 합성



[0468]

[0469] 단계 A: (6S)-3-(4-아지도테트라히드로푸란-3-일)-6-(3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (1.5 g, 3.3 mmol)을 MeCN (15 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) ("셀렉트플루오르", 2.3 g, 6.6mmol)를 MeCN (10 mL) 중에 용해시키고, 제1 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (35 mL) 중에 용해시키고, 물 (45 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mLx2)로 추출하고, 합한 유기부를 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE : EA, 구배 용리 10:1 - 4:1)

에 의해 정제하여 (6S)-3-(4-아지도테트라히드로푸란-3-일)-6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 및 (6S)-3-(4-아지도테트라히드로푸란-3-일)-6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸의 혼합물을 담황색 고체(660 mg, 혼합물)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 489.9, 471.8 [M+1].

[0470] 단계 B: (6S)-3-(4-아지도테트라히드로푸란-3-일)-6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 및 (6S)-3-(4-아지도테트라히드로푸란-3-일)-6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸의 혼합물 (660 mg, 조 물질)을 MeOH (15ml) 중에 용해시켰다. Pd/C (150 mg)를 첨가하고, 농축시켰다. 수성 HCl (0.1 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2 하에 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, 셀라이트® (제이.티. 베이커, 뉴저지주 필립스버그, 규조토)를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (DCM : MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 4-((S)-6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-아민 및 4-((S)-6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-아민의 혼합물 (70 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 362.2, 380.2 [M+1].

[0471] 단계 C: DCM (10 mL) 중 4-((S)-6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-아민 및 4-((S)-6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)테트라히드로푸란-3-아민 (70 mg, 조 물질) 및 TEA (46 mg, 0.46 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (11 mg, 0.12 mmol)를 -40℃에서 첨가한 다음, 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (H_2O (0.05%TFA)-ACN (0.05%TFA) ACN 10% → 100%, 1분 유지) 및 SFC (크로마토그래피 칼럼: 키랄팩-AD (다이셀 코포레이션); 이동상: CO_2-ETOH (DEA))에 의해 정제하여 N-((3R,4R)-4-((S)-6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일) 테트라히드로푸란-3-일)아크릴아미드 (P1, 6.4 mg), N-((3S,4S)-4-((S)-6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일) 테트라히드로푸란-3-일)아크릴아미드 (P2, 11.8 mg), N-((3R,4R)-4-((S)-6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일) 테트라히드로푸란-3-일)아크릴아미드 (P3, 1.8 mg), 및 N-((3S,4S)-4-((S)-6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일) 테트라히드로푸란-3-일)아크릴아미드 (P4, 5.3 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0472] P1: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.79 - 6.74 (m, 1H), 6.17 - 6.10 (m, 2H), 5.60 - 5.57 (m, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.81 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 2.27 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 434.1 [M+1].

[0473] P2: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.79 - 6.74 (m, 1H), 6.17 - 6.05 (m, 2H), 5.59 (dd, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 3H), 3.89 - 3.69 (m, 8H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.81 - 2.62 (m, 2H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 2.85 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 434.2 [M+1].

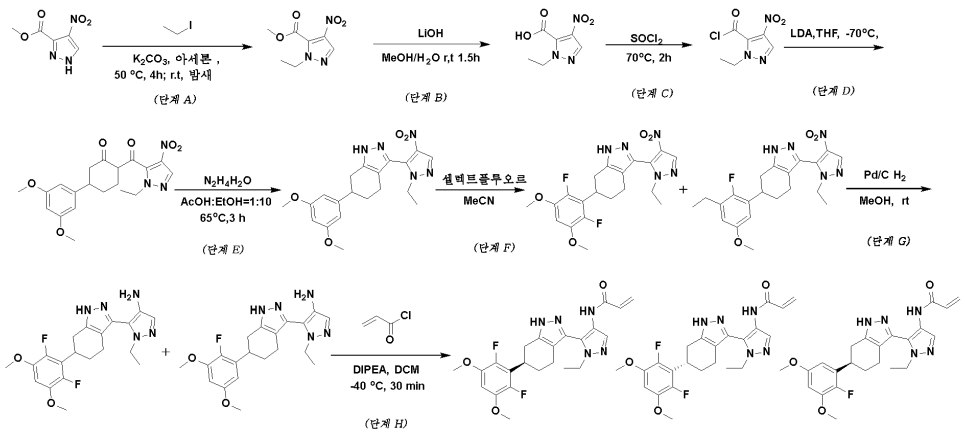
[0474] P3: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.53 - 6.50 (m, 1H), 6.36 - 6.35 (m, 1H), 6.16 - 6.10 (m, 2H), 5.60 - 5.57 (m, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 3H), 3.85 - 3.68 (m, 8H), 3.30 - 3.14 (m, 1H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.76 - 2.48 (m, 3H), 2.06 - 1.83 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 415.9 [M+1].

[0475] P4: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.53 - 6.50 (m, 1H), 6.39 - 6.31 (m, 1H), 6.18 - 6.06 (m, 2H), 5.58 (dd, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 3H), 3.92 - 3.66 (m, 8H), 3.86 - 3.70 (m, 1H), 2.88 - 2.83 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.03 - 1.83 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 416.1 [M+1].

[0476] 실시예 S14

[0477] (R)-N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드, (S)-N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드, 및 (R)-N-(1-에틸-5-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라

히드로-1H-인다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드의 합성



[0478]

[0479] 단계 A: 아세톤 (150 ml) 중 메틸 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (15 g, 87.7 mmol), 아이오도에탄 (16406 mg, 105.19 mmol) 및 탄산칼륨 (24.6 g, 175.32 mmol)의 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE : EtOAc = 20:1-5:1)에 의해 정제하여 메틸 2-에틸-4-니트로피라졸-3-카르복실레이트 (5900 mg, 33.8%)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0480] MS (ESI) m/z: 200.1 $[M+H]^+$.

[0481] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 4.32 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.50 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0482] 단계 B: MeOH (136 ml) 중 메틸 2-에틸-4-니트로피라졸-3-카르복실레이트 (5900 mg, 29.62 mmol)의 교반 용액에, 물 34 ml 중 수산화리튬 (3546.7 mg, 148.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 2N 수성 염산을 사용하여 pH ~ 4-5로 조정하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. EtOAc (100 ml)를 첨가하고, 현탁액을 15분 동안 초음파처리하고, 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 2-에틸-4-니트로피라졸-3-카르복실산 (5200 mg, 94.83%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0483] MS (ESI) m/z: 186.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97 (s, 1H), 4.06 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0484] 단계 C: 2-에틸-4-니트로피라졸-3-카르복실산 (5200 mg, 28.09 mmol)을 $SOCl_2$ (30 mL)에 이어서 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 2-에틸-4-니트로피라졸-3-카르보닐 클로라이드 (5800 mg)를 백색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 200.2 (메틸 에스테르) $[M+H]^+$.

[0485] 단계 D: LDA (24 mL, THF 중 2 M)를 THF (30 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐) 시클로헥산-1-온 (5600 mg, 23.6 mmol)의 용액에 N_2 보호 하에 -70℃에서 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, -40℃로 가온하였다. THF (30 mL) 중 2-에틸-4-니트로피라졸-3-카르보닐 클로라이드 (5400 mg, 26.3 mmol)를 -40℃에서 적가한 다음, 생성된 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 5-(3,5-디메톡시페닐)-2-(1-에틸-4-니트로-1H-피라졸-5-카르보닐) 시클로헥산-1-온 (8300 mg)을 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 402.2 $[M+H]^+$.

[0486] 단계 E: EtOH:AcOH = 44:4.4 (mL) 중 5-(3,5-디메톡시페닐)-2-[(2-에틸-4-니트로피라졸-3-일)카르보닐]시클로헥산-1-온 (8300 mg, 조 물질)의 용액에 히드라진 수화물 (10 mL, 80%)을 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 PE : EtOAc = 10:1 - 2:1로 용리시키면서 정제하여 6-(3,5-디메톡시페닐)-3-(2-에틸-4-니트로

피라졸-3-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (3000 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0487] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 6.40 (dd, J = 17.6, 2.1 Hz, 3H), 4.14 (dd, J = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 4.2 Hz, 6H), 3.07 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.48 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 398.2 $[M+H]^+$.

[0488] 단계 F: 6-(3,5-디메톡시페닐)-3-(2-에틸-4-니트로피라졸-3-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 (3000 mg, 7.55 mmol)을 MeCN (30 mL) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) ("셀렉트플루오르", 5350 mg, 15.1 mmol)를 MeCN (150 mL) 중에 용해시키고, 제1 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (35 mL) 중에 용해시켰다. 물 (45 mL)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mLx2)로 추출하고, 합한 유기부를 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE : EtOAc =10:1-2:1)에 의해 정제하여 6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-에틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸, MS (ESI) m/z: 434.2 $[M+H]^+$, 및 3-(1-에틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸의 혼합물을 담황색 고체 (840 mg, 혼합물)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 416.2 $[M+H]^+$.

[0489] 단계 G: 6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-에틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 및 3-(1-에틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸의 혼합물 (840 mg, 조 물질)을 MeOH (15 ml) 중에 용해시켰다. Pd/C (90 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 하에 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 셀라이트® (제이.티. 베이커, 뉴저지주 필립스버그, 규조토)를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (DCM : MeOH= 15:1)에 의해 정제하여 1-에틸-5-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1H-피라졸-4-아민 및 5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-아민의 혼합물 (400 mg, 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 404.2, 386.3 $[M+H]^+$.

[0490] 단계 H: DCM (10 mL) 중 5-[6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일]-1-에틸피라졸-4-아민 (400 mg, 0.99 mmol)의 용액에, DIPEA (383.85 mg, 2.97 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40℃로 냉각시킨 다음, DCM (2 mL) 중 아크릴로일 클로라이드 (89.6 mg, 0.99 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 -40℃에서 30분 동안 교반하였다. 물 (15 mL) 및 DCM (30mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기부를 염수 (15mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 TLC (DCM:MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 라세미 생성물 (310mg, 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 SFC로 분리하여 (R)-N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드 (P1, 64.5 mg, 백색 고체) 및 (S)-N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드 (P2, 72.4 mg, 백색 고체), 뿐만 아니라 (R)-N-(1-에틸-5-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드 (P3, 29.6 mg, 백색 고체)를 수득하였다.

[0491] P1: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 2H), 6.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.33 - 6.24 (m, 1H), 5.72 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.52 (s, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.97 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 458.2 $[M+H^+]$.

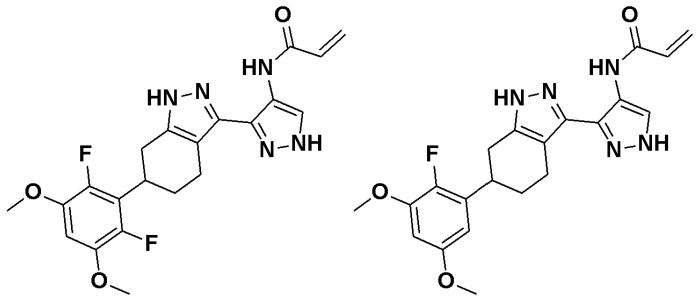
[0492] P2: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.53 (s, 1H), 3.12 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.58 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.05 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 458.2 $[M+H^+]$.

[0493] P3: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 2H), 6.32 - 6.21 (m, 2H),

5.72 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.81 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 440.2 $[M+H]^+$.

[0494] 실시예 S15

[0495] N-(3-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 및 N-(3-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성

[0496] 

[0497] N-(3-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 및 N-(3-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드를, 단계 A를 생략하고 단계 B에서 메틸 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 사용하여 실시예 S14에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[0498] N-(3-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (P1)의 거울상이성질체 1: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.26 (s, 1H), 6.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.43 (dt, J = 39.9, 13.6 Hz, 2H), 5.81 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.50 (s, 1H), 3.16- 3.02 (m, 2H), 2.91 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.29 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 430 [M+1].

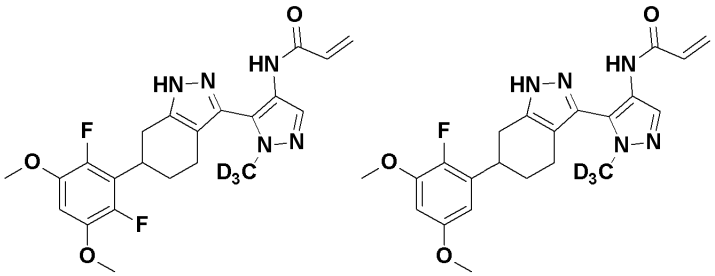
[0499] N-(3-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (P2)의 거울상이성질체 2: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.26 (s, 1H), 6.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 16.7, 10.1 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 17.2 Hz,1H), 5.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.50 (s, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.92 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.29 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 10.3 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 430 [M+1].

[0500] N-(3-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (P3)의 거울상이성질체 1: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.26 (s, 1H), 6.56 (dd, J = 6.9, 2.8 Hz, 1H), 6.50-6.42 (m, 2H), 6.35 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.00 (dd, J = 15.8, 4.9 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 15.5, 10.7 Hz, 2H), 2.04 (dd, J = 14.0, 8.9 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 412 [M+1].

[0501] N-(3-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (P4)의 거울상이성질체 2: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.24 (s, 0H), 6.56 (dd, J = 6.9, 2.8 Hz, 0H), 6.50-6.42 (m, 1H), 6.37 (d, J = 1.6 Hz, 0H), 5.81 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 0H), 3.87 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.35 (s, 0H), 3.00 (dd, J = 15.9, 4.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 412 [M+1].

[0502] 실시예 S16

[0503] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 및 N-(5-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성



[0504]

[0505] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 및 N-(5-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드를, 단계 A에서의 아이오도에탄을 아이오도메탄-d3으로 대체하여 실시예 S14에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[0506] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (P1)의 거울상이성질체 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.92 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.93 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.39 (s, 1H), 2.93 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.11 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H). MS (ESI) m/z: 447 [M+H$^+$].

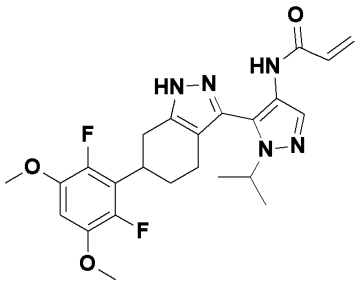
[0507] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (P2)의 거울상이성질체 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.42 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 12.3, 4.1 Hz, 1H), 6.57-6.48 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 5.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 6H), 3.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 2.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 3.4 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 447 [M+H$^+$].

[0508] N-(5-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (P3)의 거울상이성질체 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.90 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 7.0, 2.8 Hz, 1H), 6.55-6.46 (m, 2H), 6.18 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 15.7, 5.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.36 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 1.89 (s, 2H). MS (ESI) m/z: 429 [M+H$^+$].

[0509] N-(5-(6-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (P4)의 거울상이성질체 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.90 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 7.0, 2.8 Hz, 1H), 6.55- 6.46 (m, 2H), 6.18 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 15.7, 5.2 Hz, 1H), 2.84- 2.73 (m, 1H), 2.36 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 1.89 (s, 2H). MS (ESI) m/z: 429 [M+H$^+$].

[0510] 실시예 S17

[0511] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성



[0512]

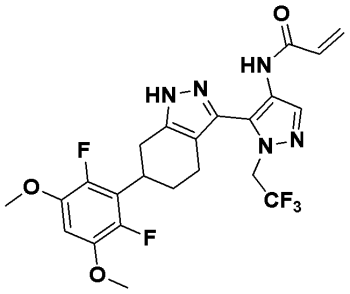
[0513] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드를, 단계 A에서의 아이오도에탄을 2-아이오도프로판으로 대체하여 실시예 S14에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[0514] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (P1)의 거울상이성질체 1: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.42 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.02 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 472 [M+H$^+$].

[0515] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (P2)의 거울상이성질체 2: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.42 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.02 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 472 [M+H$^+$].

[0516] 실시예 S18

[0517] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성



[0518]

[0519] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드를, 단계 A에서의 아이오도에탄을 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트로 대체하여 실시예 S14에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

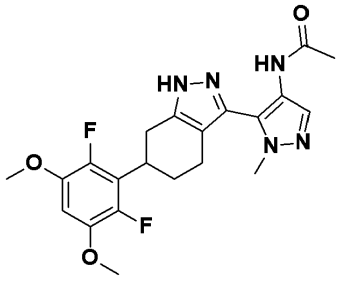
[0520] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (P1)의 거울상이성질체 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.02 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.93 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.56-6.49 (m, 1H), 6.22 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.50 (m, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 511.6 [M+H$^+$].

[0521] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에

틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (P2)의 거울상이성질체 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.02 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.93 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.56 - 6.46 (m, 1H), 6.25-6.15 (m, 1H), 5.69 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.25 - 5.20(m, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 511.6 [M+H$^+$].

[0522] 실시예 S19

[0523] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아세트아미드의 합성

[0524] 

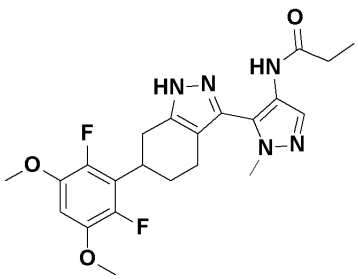
[0525] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아세트아미드를, 단계 F에서의 아크릴로일 클로라이드를 아세틸 클로라이드로 대체하여 실시예 S1에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[0526] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (P1)의 거울상이성질체 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 12.87 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.93 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 17.3, 10.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 4H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.41 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.96 (s, 4H). MS (ESI) m/z: 432.1 [M+1].

[0527] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아세트아미드 (P2)의 거울상이성질체 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 12.88 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.93 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 17.4, 10.7 Hz, 1H), 3.47 - 3.25 (m, 1H), 2.92 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.10 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 1.97 (s, 4H). MS (ESI) m/z: 432.1 [M+1].

[0528] 실시예 S20

[0529] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로피온아미드의 합성

[0530] 

[0531] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로피온아미드를, 단계 F에서의 아크릴로일 클로라이드를 프로피오닐 클로라이드로 대체하여, 실시예 S1에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

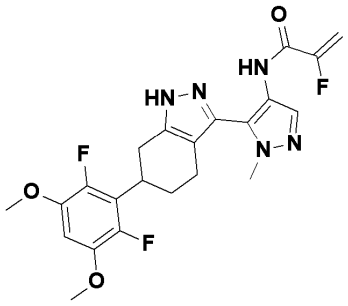
[0532] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로피온아미드 (P1)의 거울상이성질체 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.88 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.72

(s, 1H), 6.93 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 18.0, 11.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.41 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.26 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 445.8 [M+H$^+$].

[0533] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로피온아미드 (P2)의 거울상이성질체 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.88 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.93 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 18.0, 11.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.41 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.26 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 445.8 [M+H$^+$].

[0534] 실시예 S21

[0535] N-(5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로아크릴아미드



[0536]

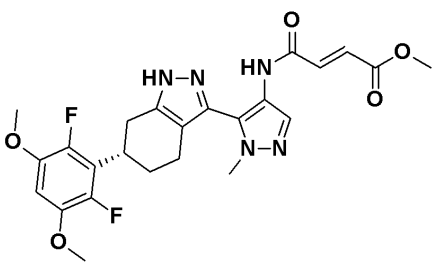
[0537] (5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로아크릴아미드를, 단계 F에서의 아크릴로일 클로라이드를 2-플루오로아크릴로일 클로라이드로 대체하여 실시예 S1에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[0538] (5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로아크릴아미드 (P1)의 거울상이성질체 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.98 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 44.6 Hz, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 2.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.92 (d, J = 11.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 462.4 [M+H$^+$].

[0539] (5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로아크릴아미드 (P2)의 거울상이성질체 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.98 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.71 - 5.58 (m, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 2.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.92 (d, J = 10.3 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 462.4 [M+H$^+$].

[0540] 실시예 S22

[0541] 메틸 (S,E)-4-((5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-옥소부트-2-에노에이트의 합성



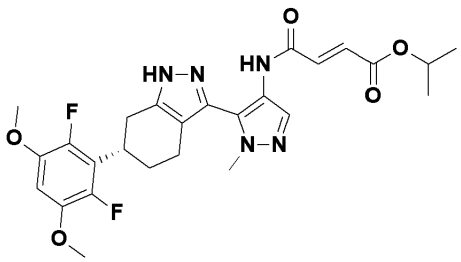
[0542]

[0543] 메틸 (S,E)-4-((5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-옥소부트-2-에노에이트를, 단계 F에서의 아크릴로일 클로라이드를 (E)-4-메톡시-4-옥소부트-2-엔산으로 대체하여 실시예 S1에 기재된 것과 유사한 절차에 의해, 제조하였다.

[0544] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 44.4, 15.3 Hz, 2H), 6.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 9H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.15 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 16.0, 5.3 Hz, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.25 (d, *J* = 36.4 Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 503.1 [M+H$^+$].

[0545] 실시예 S23

[0546] 이소프로필 (S,E)-4-((5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-옥소부트-2-에노에이트의 합성

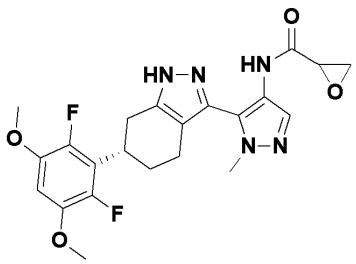
[0547] 

[0548] 이소프로필 (S,E)-4-((5-(6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-4-옥소부트-2-에노에이트를, 단계 F에서의 아크릴로일 클로라이드를 (E)-4-이소프로폭시-4-옥소부트-2-엔산으로 대체하여 실시예 S1에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[0549] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.31 - 5.03 (m, 1H), 3.91 (s, 9H), 3.58 (s, 1H), 3.15 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H). MS (ESI) m/z: 530.1 [M+H$^+$].

[0550] 실시예 S24

[0551] N-(5-((S)-6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시란-2-카르복스아미드의 합성

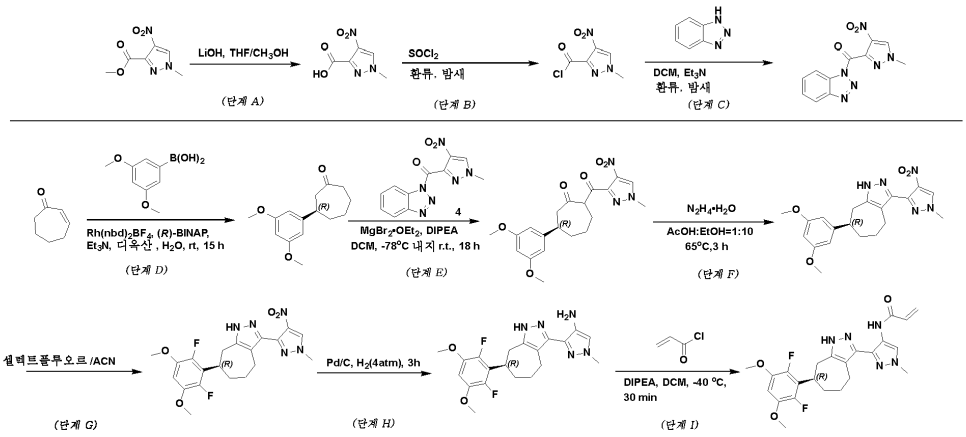
[0552] 

[0553] N-(5-((S)-6-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시란-2-카르복스아미드를, 단계 F에서의 아크릴로일 클로라이드를 옥시란-2-카르복실산으로 대체하여 실시예 S1에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[0554] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, *J* = 35.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.89 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.02 - 2.84 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 460.0 [M+H$^+$].

[0555] 실시예 S25

[0556] (R)-N-(3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성



[0557]

[0558] 단계 A: THF (900 ml) / CH_3OH (100 ml) 중 메틸 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (100 g, 0.5 mol), LiOH (24 g, 1.0 mol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 H_2O로 희석하고, pH = 3으로 조정하고, 에틸 아세테이트 (3*200 ml)로 추출하고, 합한 유기 층을 증발시켜 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (80 g, 87%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 172.0 $[M+H]^+$

[0559] 단계 B: 둥근 바닥 플라스크에 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (50 g, 3.18 mol), 200 mL $SOCl_2$ 및 0.5 ml DMF를 넣었다. 플라스크에 환류 응축기를 장착하고, 혼합물을 76℃에서 1시간 동안 환류하였다. $SOCl_2$를 증발시키고, 잔류물을 DCM으로 세척하여 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르보닐 클로라이드를 담황색 고체 (50 g, 90%)로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0560] 단계 C: Et_3N (4.24 g, 42 mmol, 1.2 당량)을 무수 CH_2Cl_2 (120 mL) 중 1H-1,2,3-벤조트리아졸 (5.0 g, 42 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 실온에서 적가한 다음, 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르보닐 클로라이드 (9.34 g, 49.28 mmol, 1.4 당량) (아르곤 분위기)를 (10분의 기간에 걸쳐) 천천히 첨가하였다. 이어서, 용액을 40℃로 가온하고, 3시간 동안 교반한 다음, 증발시켜 (1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일) (1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)메타논을 담황색 분말로서 수득하였다 (후속 단계에 정제 없이 사용함). MS (ESI) m/z: 272.9 $[M+H]^+$

[0561] 단계 D: 디옥산 (1800 ml) 중 (3,5-디메톡시페닐) 보론산 (125 g, 1.13 mol)의 용액에 $Rh(nbd)_2BF_4$ (6.35 g, 0.017 mol) 및 (R)-BINAP (12.7 g, 0.020 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, Et_3N (114.6 g, 1.13 mol), 시클로헵트-2-엔-1-온 (268.5 g, 1.47 mol) 및 60 ml 물을 혼합물에 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, 질소로 퍼징하였다. 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS가 반응이 완결되었음을 시사했을 때, 혼합물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE / EA, 구배 용리, 5:1 → 2:1)에 의해 정제하여 (R)-3-(3,5-디메톡시페닐) 시클로헵탄-1-온을 담황색 오일 (250 g, 89%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 249.0 $[M+H]^+$

[0562] 단계 E: (1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일) (1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)메타논을 CH_2Cl_2 (750 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 드라이 아이스-에탄올 조를 사용하여 -78℃로 냉각시켰다. $MgBr_2 \cdot OEt_2$ (113.5 g, 0.44 mol, 2.5 당량)를 용액에 첨가하고, 이어서 250 mL CH_2Cl_2 중 (R)-3-(3,5-디메톡시페닐) 시클로헵탄-1-온 (43.6 g, 0.176 mol, 1.0 당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. DIEA (68.2 g, 0.528 mol, 3.0 당량)를 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하면서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 수성 포화 NH_4Cl 용액 (200 mL)을 이어서 첨가하고, 교반을 5분 동안 계속하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 (5 x 500

mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물 (70 g, 조 물질)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 402.1 $[M+H]^+$

[0563] 단계 F: (6R)-6-(3,5-디메톡시페닐)-2-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카르보닐)-시클로헵탄-1-온 (70 g, 0.17 mol) 및 히드라진 수화물 (21.5 g,0.43 mmol)을 EtOH (550 mL) 및 AcOH (55 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS가 반응이 완료되었음을 나타내었을 때, 반응 혼합물을 70℃에서 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM, 0-2.5% MeOH)에 의해 정제하여 (R)-7-(3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸 (55 g, 2 단계에 걸쳐 75%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 397.9 $[M+H]^+$

[0564] 단계 G: CH_3CN (4 L) 중 7-(3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸 (20 g, 0.05 mmol)의 용액을 빙조를 사용하여 0℃로 냉각시켰다. 셀렉트플루오르 (25 g, 0.10 mol)를 여러 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM, 0-2.5% MeOH)에 의해 정제하여 (R)-7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸, MS (ESI) m/z: 434.1 $[M+H]^+$ 및 (R)-7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸, MS (ESI) m/z: 416.1 $[M+H]^+$의 혼합물을 백색 고체 (9 g, 30%)로서 수득하였다.

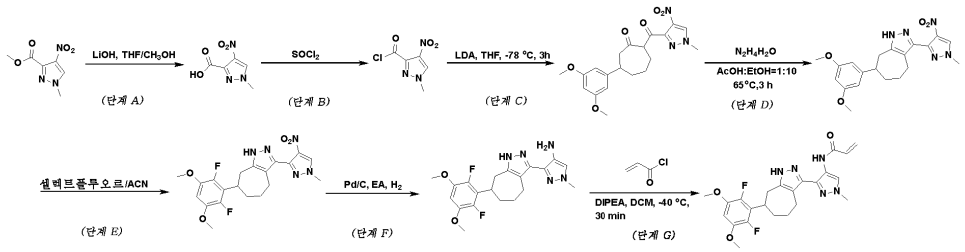
[0565] 단계 H: MeOH/에틸 아세테이트 (50/5 ml) 중 (R)-7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸 (5 g, 10.4 mmol, (R)-7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸과의 혼합물), Pd/C (1.5 g)의 현탁액을 H_2 분위기 하에 40℃에서 밤새 교반하였다. Pd/C를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM, 0-3% MeOH)에 의해 정제하여 (R)-3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c] 피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (1.9 g, (R)-3-(7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c] 피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-아민과의 혼합물)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 390 $[M+H]^+$

[0566] 단계 I: DCM (200 mL) 중 (R)-3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (1.9 g, (R)-3-(7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c] 피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-아민과의 혼합물, 4.65 mmol) 및 DIPEA (1.8 g, 14.0 mmol)의 혼합물에 -40℃에서 아크릴로일 클로라이드 (380 mg, 4.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC에 이어서 SFC (크로마토그래피 칼럼: 키랄팩-AD (다이셀 코포레이션); 이동상: CO_2-ETOH (DEA))에 의해 추가로 정제하여 (R)-N-(3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드 (43 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0567] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.47 - 6.34 (m, 1H), 6.20 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 9H), 3.74 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.23 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.84 (m, 3H), 1.44 (d, J = 12.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 457.8 $[M+H]^+$

[0568] 실시예 S26

[0569] (S)-N-(3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성



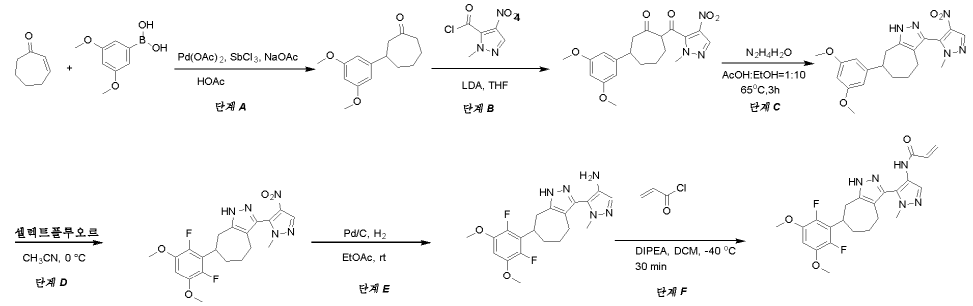
[0570]

[0571] (S)-N-(3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드를 실시예 S12에 기재된 라세미 방법에 의해 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC에 이어서 SFC에 의한 추가 정제에 의해 정제하였다.

[0572] P1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.50 - 6.29 (m, 1H), 6.20 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.59 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.16 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.44 (d, J = 12.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 457.8 $[M+H]^+$

[0573] 실시예 S27

[0574] (R)-N-(5-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성



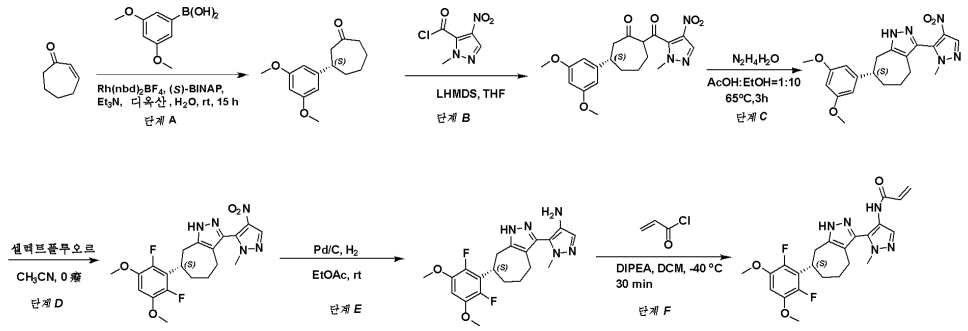
[0575]

[0576] (R)-N-(5-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드를 실시예 S4에 기재된 라세미 방법에 의해 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC에 이어서 SFC에 의한 추가 정제에 의해 정제하였다.

[0577] P1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.89 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.52-6.45 (m, 1H), 6.18 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 2.87 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 457.5 $[M+H^+]$

[0578] 실시예 S28

[0579] (S)-N-(5-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성



[0580]

[0581] 단계 A: 디옥산 (1800 ml) 중 (3,5-디메톡시페닐) 보론산 (125 g, 1.13 mol)의 용액에 $Rh(nbd)_2BF_4$ (6.35 g, 0.017 mol) 및 (S)-BINAP (12.7 g, 0.020 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, Et_3N (114.6 g, 1.13 mol), 시클로헵트-2-엔-1-온 (268.5 g, 1.47 mol) 및 60 ml 물을 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, 질소로 퍼징하였다. 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS가 반응이 완결되었음을 시사했을 때, 혼합물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-3-(3,5-디메톡시페닐) 시클로헵탄-1-온을 담황색 오일 (250 g, 89%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 249.0 $[M+H]^+$

[0582] 단계 B: THF (1.0 L) 중 (S)-3-(3,5-디메톡시페닐)시클로헵탄-1-온 (51.4 g, 0.21 mol, 1.0 당량)의 용액에 액체 질소-에틸 아세테이트 조 (첨가는 50분 동안 지속됨) 중에서 LHMDS (0.22 L, 1.1 당량)를 -78℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 -40℃로 천천히 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-카르보닐 클로라이드 (43.6 g, 0.23 mol, 1.1 당량)를 상기 용액에 -78℃에서 개별적으로 첨가하고 (첨가는 30분 동안 지속됨), 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 천천히 가온하고 (액체 질소 - 에틸 아세테이트 조에서 유지), 교반을 실온에서 추가로 2시간 동안 계속하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액의 첨가에 의해 켄칭하였다. THF 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트 (2*500 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 고체 (60 g, 조 물질)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 402.1 $[M+H]^+$

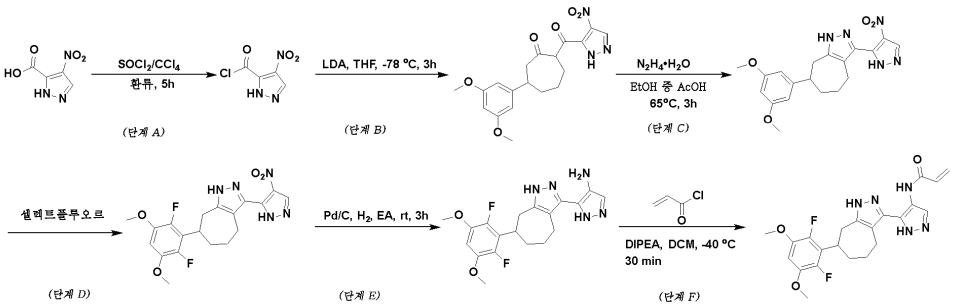
[0583] 단계 C: (6S)-6-(3,5-디메톡시페닐)-2-(4-니트로-1H-피라졸-3-카르보닐)시클로헵탄-1-온 (60 g, 0.15 mol, 1.0 당량) 및 히드라진 수화물 (22.5 g, 0.45 mol, 3.0 당량)을 아세트산 및 EtOH의 혼합물 (1200 mL, 아세트산/EtOH= 1:10)에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 증발시키고, 포화 수성 NaCl로 희석하고, EA (400 mL)로 추출하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 (S)-7-(3,5-디메톡시페닐)-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸 (33 g, 단계 B 및 C의 2 단계에 걸쳐 40%)을 담황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 397.9 $[M+H]^+$

[0584] 단계 D-F: (S)-N-(5-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드를 (R)-N-(3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC에 이어서 SFC에 의한 추가 정제에 의해 정제하였다.

[0585] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.89 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 2.88 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 457.5 $[M+H]^+$

[0586] 실시예 S29

[0587] (R)-N-(5-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성



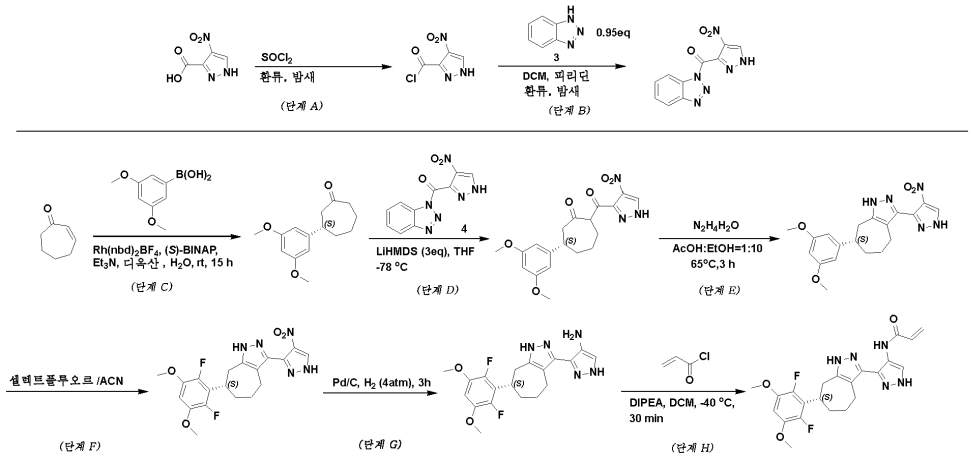
[0588]

[0589] (R)-N-(5-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드를 실시예 S11에 대해 기재된 방법에 의해 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC에 이어서 SFC에 의한 추가 정제에 의해 정제하였다.

[0590] P2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 2H), 10.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.64 (d, J = 29.8 Hz, 1H), 3.19 (dt, J = 22.8, 11.6 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.33 - 1.78 (m, 4H), 1.45 (d, J = 12.3 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 444.1 $[M+H]^+$

[0591] 실시예 S30

[0592] (S)-N-(5-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성



[0593]

[0594] 단계 A: 둥근 바닥 플라스크에 4-니트로-1H-피라졸-5-카르복실산 (500 g, 3.18 mol), $SOCl_2$ 2000 mL 및 DMF 5 mL를 넣었다. 플라스크에 환류 응축기를 장착하고, 혼합물을 76℃에서 1시간 동안 환류하였다. $SOCl_2$를 증발시키고, 잔류물을 DCM으로 세척하여 담황색 고체 (500 g, 90%)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0595] 단계 B: 피리딘 (21.5 mL, 0.27 mol, 0.95 당량)을 시린지를 통해 무수 CH_2Cl_2 (1.0 L) 중 1H-1,2,3-벤조트리아졸 (31.8 g, 0.27 mol, 0.95 당량)의 교반 용액에 실온에서 적가한 다음, 4-니트로-1H-피라졸-3-카르보닐 클로라이드 (50.7 g, 0.29 mol, 1.0 당량)를 천천히 (아르곤 분위기) 첨가하였다. 첨가를 30분의 기간에 걸쳐 수행하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 40℃로 가온하고, 밤새 교반한 다음, 용매를 증발시켜 (1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일) (4-니트로-1H-피라졸-3-일)메타논을 백색 분말로서 수득하였다 (후속 단계에 추가 정제 없이 사용함). MS (ESI) m/z: 258.8 $[M+H]^+$

[0596] 단계 C: 디옥산 (1800 ml) 중 (3,5-디메톡시페닐) 보론산 (125 g, 1.13 mol)의 용액에 $Rh(nbd)_2BF_4$ (6.35 g, 0.017 mol) 및 (S)-BINAP (12.7 g, 0.020 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, Et_3N (114.6 g, 1.13 mol), 시클로헵트-2-엔-1-온 (268.5 g, 1.47 mol) 및 60 ml 물을 혼합물에 첨가하

였다. 플라스크를 배기시키고, 질소로 퍼징하였다. 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS 분석이 반응이 완결되었음을 시사했을 때, 혼합물을 염수로 세척하고, 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE / EA= 5:1-2:1)에 의해 정제하여 (S)-3-(3,5-디메톡시페닐) 시클로헵탄-1-온을 오일 (250 g, 89%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 249 $[M+H]^+$

[0597] 단계 D: THF (1.0 L) 중 (S)-3-(3,5-디메톡시페닐)시클로헵탄-1-온 (51.4 g, 0.21 mol, 1.0 당량)의 용액에 액체 질소 - 에틸 아세테이트 조를 사용하여 -78℃에서 LHMDS (0.62 L, 3.0 당량)를 첨가한 다음 (첨가는 50분 동안 지속됨), 혼합물을 -40℃로 천천히 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, (1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일) (4-니트로-1H-피라졸-3-일)메타논을 상기 용액에 -78℃에서 개별적으로 첨가하고 (첨가는 30분 동안 지속됨), 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 천천히 가온하였다 (액체 질소 - 에틸 아세테이트 조에서 유지함). 교반을 실온에서 추가로 2시간 동안 계속하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 EA (2*500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 고체 (60 g, 조 물질)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 387.8 $[M+H]^+$

[0598] 단계 E: (6S)-6-(3,5-디메톡시페닐)-2-(4-니트로-1H-피라졸-3-카르보닐)시클로헵탄-1-온 (60 g, 0.15 mol, 1.0 당량) 및 히드라진 수화물 (22.5 g, 0.45 mol, 3.0 당량)을 아세트산 / EtOH의 혼합물 (1200 mL, 아세트산 / EtOH= 1:10) 중에 용해시켰다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 증발시키고, 포화 수성 NaCl로 희석하고, EA (400 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 (S)-7-(3,5-디메톡시페닐)-3-(4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로-시클로헵타[c]피라졸 (53 g, 단계 D 및 E의 2 단계에 대해 70%)을 담황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 383.9 $[M+H]^+$

[0599] 단계 F: CH_3CN (3000 ml) 중 (S)-7-(3,5-디메톡시페닐)-3-(4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로-시클로헵타[c]피라졸 (40 g, 104.3 mmol)의 현탁액을 빙조를 이용하여 4℃로 냉각시켰다. 셀렉트플루오르 (73.8 g, 208.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 4℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (50 g, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 420 $[M+H]^+$

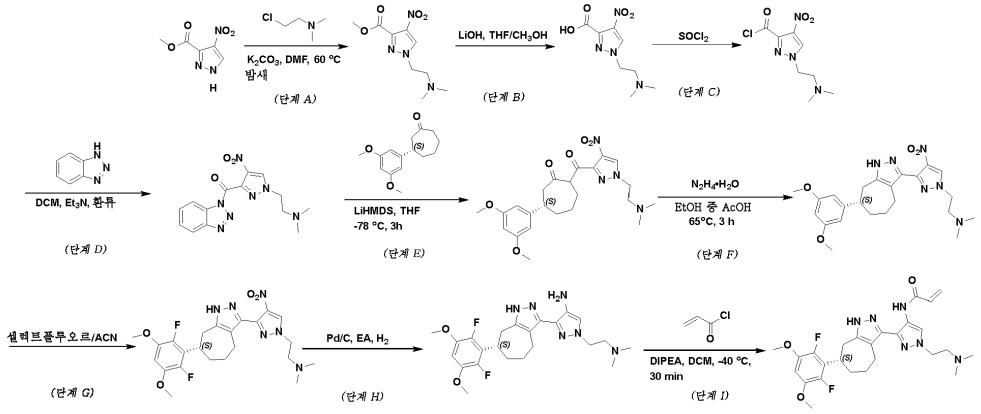
[0600] 단계 G: MeOH/에틸 아세테이트 (500/50 ml) 중 (S)-7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-(4-니트로-1H-피라졸-3-일)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸 (50 g, 104.3 mmol), Pd/C (15 g)의 현탁액을 H_2 분위기 하에 40℃에서 밤새 교반하였다. Pd/C를 셀라이트® (제이.티. 베이커, 뉴저지주 필립스버그, 규조토)의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM, 0-2.5% MeOH)에 의해 정제하여 (S)-3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c] 피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (19 g, (S)-3-(7-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c] 피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-아민과의 혼합물)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 390 $[M+H]^+$

[0601] 단계 H: DCM (100 mL) 중 (S)-3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (19 g, 48.8 mmol) 및 DIPEA (12.3 g, 122 mmol)의 용액에, 아크릴로일 클로라이드 (3.9 g, 43.92 mmol)를 -40℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC 및 SFC에 의해 정제하여 (S)-N-(3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드 (P = 2.4 g)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0602] P: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 2H), 10.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.64 (d, J = 29.8 Hz, 1H), 3.19 (dt, J = 22.8, 11.6 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.33 - 1.78 (m, 4H), 1.45 (d, J = 12.3 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 444.1 $[M+H]^+$

[0603] 실시예 S31

[0604] (S)-N-(3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성



[0605]

[0606] 단계 A: DMF 1000 mL 중 메틸 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (140 g, 0.82 mol, 1.0 당량)의 용액에 2-클로로-N,N-디메틸에탄-1-아민 (92 g, 0.9 mol, 1.1 당량) 및 K_2CO_3 (226 g, 1.64 mol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (1 L) 중에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE / EtOAc = 20:1 - 1:1)에 의해 정제하여 메틸 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (77 g, 35%)를 담황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 242.9 $[M+H]^+$.

[0607] 단계 B: THF (250 ml) / CH_3OH (250 ml) / H_2O (100 ml) 중 메틸 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (77 g, 0.32 mol), LiOH (26.7 g, 0.64 mol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 H_2O로 희석하고, pH = 6으로 조정하고, 농축시키고, 여과하여 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (55 g, 72%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 172.0 $[M+H]^+$

[0608] 단계 C: 둥근 바닥 플라스크에 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (71 g, 0.29 mol), 300 mL $SOCl_2$ 및 5 ml DMF를 넣었다. 플라스크에 환류 응축기를 장착하고, 혼합물을 76℃에서 2시간 동안 환류하였다. $SOCl_2$를 증발시키고, 잔류물을 DCM으로 세척하여 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-니트로-1H-피라졸-3-카르보닐 클로라이드를 담황색 고체 (90 g, 89%)로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0609] 단계 D: 트리에틸아민 (15.1 mL, 0.27 mol, 0.95 당량)을 시린지를 통해 무수 CH_2Cl_2 (1.0 L) 중 1H-1,2,3-벤조트리아졸 (31.8 g, 0.19 mol, 0.95 당량)의 교반 용액에 실온에서 적가한 다음, 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-니트로-1H-피라졸-3-카르보닐 클로라이드 (50 g, 0.20 mol, 1.0 당량)를 30분의 기간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 40℃로 가온하고, 6시간 동안 교반한 다음, 증발시켜 (1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일) (1-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-니트로-1H-피라졸-3-일)메타논을 백색 분말로서 수득하였다 (후속 단계에 정제 없이 사용함). MS (ESI) m/z: 329.8 $[M+H]^+$

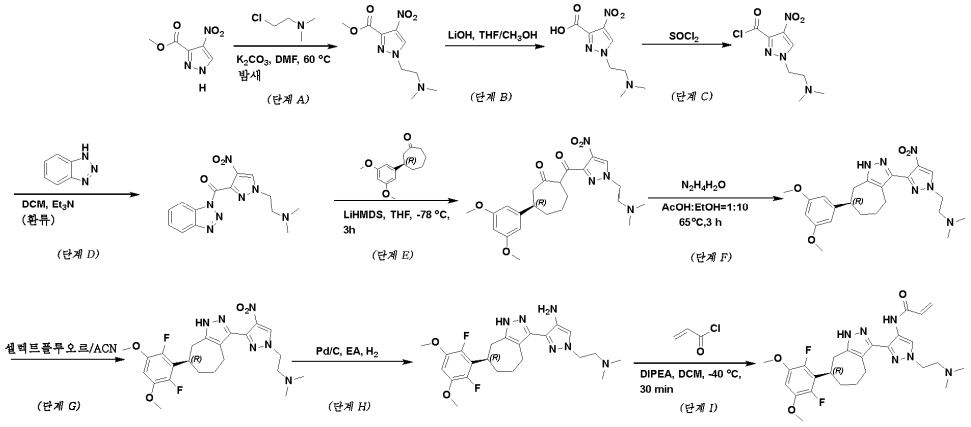
[0610] 단계 E-I: (S)-N-(3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드를, 단계 E에서의 (1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)(4-니트로-1H-피라졸-3-일)메타논을 상기 단계 D에서 수득된 (1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일) (1-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-니트로-1H-피라졸-3-일)메타논으로 대체하여 (S)-N-(3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1H-피라졸-4-일) 아크릴아미드에 대해 실시예 S30에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC에 이어서 SFC에 의한 추가 정제에 의해 정제하였다.

[0611] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.67 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 6.91 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 16.7, 9.9 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.22 (td, J = 6.4, 3.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.28 - 3.08 (m, 3H), 2.86 (d, J = 14.6 Hz, 1H),

2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.02 (dd, J = 18.1, 12.6 Hz, 2H), 1.50 - 1.34 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 514.7 $[M+H]^+$

[0612] 실시예 S32

[0613] (R)-N-(3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드의 합성



[0614]

[0615] (R)-N-(3-(7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사히드로시클로헵타[c]피라졸-3-일)-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미드를 또한, 단계 E에서의 (S)-3-(3,5-디메톡시페닐)시클로헵탄-1-온을 (R)-3-(3,5-디메톡시페닐)시클로헵탄-1-온으로 대체하여 실시예 S31에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC에 이어서 SFC에 의한 추가 정제에 의해 정제하였다.

[0616] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.45 - 6.35 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.56 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.87 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.07 (dd, J = 34.1, 21.1 Hz, 4H), 1.52 - 1.39 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 514.7 $[M+H]^+$

[0617] 생물학적 실시예

[0618] 다양한 검정을 사용하여 섬유모세포 성장 인자 수용체 4 (FGFR4 야생형)에 대한 화합물의 억제를 평가할 수 있다.

[0619] 본 발명의 화합물은 하기 검정에서 FGFR4의 억제를 나타낸다.

[0620] **실시예 B1. FGFR4 효소적 검정**

[0621] 인간 FGFR4 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물의 능력을 상업적으로 입수가능한 HTRF®-KinEASE™-TK 키트 (시스바이오(*CISBIO*), Cat # 62TK0PEC)를 사용하여 제조업체의 프로토콜에 따라 결정하였다. N-말단 GST-태그를 갖는 야생형 인간 FGFR4 세포질 도메인 (460-802)을 카르나 바이오사이언시스(Carna Biosciences) (카르나, Cat # 08-136)로부터 구입하고, 키나제 효소적 검정에 사용하였다. 384-웰 플레이트 포맷으로 실행되는 이 검정은 하나의 기질 및 범용 검출 시스템을 사용하여 티로신 키나제 활성을 측정하는 일반적 방법이다. 이는 두 단계를 포함한다: (1) 효소적 단계: 비오틴 표지된 TK 기질을 키나제와 함께 인큐베이션한 다음, ATP를 첨가하여 효소적 반응을 시작함; 이 단계 동안, FGFR4는 TK 기질-비오틴을 인산화할 것임. (2) 검출 단계: Eu^{3+}-크립테이트로 표지된 TK-항체는 인산화된 TK 기질-비오틴을 인식할 수 있음. 스트렙타비딘-XL665 접합체가 비오틴에 결합하면, FRET 신호가 검출될 것이다. 간략하게, 효소 완충제 용액 (250 mM HEPES, pH7.0, 0.1% NaN_3, 0.05% BSA, 0.5 mM 오르토바나데이트) 중의 인간 FGFR4 (0.25 μg/ml)를 다양한 농도의 시험 화합물 (100% DMSO 중에 용해됨)과 혼합하였다. 이들 용액을 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하고, 후속적으로 기질 펩티드 및 ATP의 혼합물을 각각 0.3 μM 및 200 μM의 최종 펩티드 및 ATP 농도로 첨가하였다. 효소-기질-ATP-화합물의 최종 반응 혼합물을 37℃에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 한편, 검출 완충제 (50 mM HEPES, pH 7.0, 첨가제 함유) 중에

희석된 TK-항체 및 스트렙타비딘-XL665를 함유하는 검출 혼합물을 제조하고, 각각 25 nM 및 18.5 nM의 최종 농도로 반응 혼합물에 첨가하였다. 25℃에서 60분 동안 인큐베이션한 후, 최종 용액의 FRET 신호를 테칸 스파크(TECAN Spark) 10M 기기 (테칸(TECAN))에서 665 nm 및 612 nm 방출에서 측정하였다. 화합물의 각각의 농도에서의 퍼센트 (%) 억제를 각각의 검정 플레이트 내에 포함된 Max 및 Min 대조군 웰의 FRET 신호에 대해 계산하였다. Max 대조군 웰은 0% 억제로서 효소 및 기질을 함유하였고, Min 대조군 웰은 100% 억제로서 효소 없이 기질만을 함유하였다. 시험 화합물에 대한 농도 및 퍼센트 억제 값을 플롯팅하고, 50% 억제를 달성하는 데 요구되는 화합물의 농도 (IC_{50})를 4-파라미터 로지스틱 용량 반응 방정식으로 결정하였다. 프리즘(Prism) (그래프패드 소프트웨어(GraphPad Software), 미국 캘리포니아주 라 졸라)을 사용하여 용량-반응 곡선을 생성하여, 시험된 각각의 화합물에 대한 IC_{50} 값을 계산하였다. 일부 예가 하기 표 2에 제시된다.

[0622] **표 2**

화합물	효력	화합물	효력
S1-P1	A	S1-P2	A
S2-P1	C	S2-P2	C
S3-P1	C	S3-P2	B
S4-P1	A	S4-P2	A
S5-P1	B	S5-P2	B
S6-P1	C	S6-P2	B
S7-P1	C	S7-P2	C
S8-P1	A	S8-P2	A
S8-P3	B	S8-P4	B
S9	B	S10-P1	C
S10-P2	C	S10-P3	C

[0623]

S10-P4	C	S11-P1	A
S11-P2	A	S11-P3	A
S11-P4	A	S12-P1	A
S12-P2	A	S12-P3	B
S12-P4	A	S13-P1	C
S13-P2	C	S13-P3	C
S13-P4	C	S14-P1	B
S14-P2	A	S14-P3	C
S15-P1	A	S15-P2	A
S15-P3	B	S15-P4	B
S16-P1	A	S16-P2	A
S16-P3	B	S16-P4	B
S17-P1	B	S17-P2	B
S18-P1	C	S18-P2	C
S19-P1	C	S19-P2	C
S20-P1	C	S20-P2	C
S21-P1	C	S21-P2	C
S22	C	S23	C
S24	C	S31	A
S32	A		

[0624]

[0625] 표에서 "A"는 <10 nM의 IC_{50}을 의미하고, "B"는 10 - 100 nM의 IC_{50}을 의미하고, "C"는 >100 nM의 IC_{50}을 의미한다.

[0626] **실시예 B2. Hep3B 세포 배양**

[0627] 간세포 암종 세포주 Hep3B (ATCC, Cat # HB-8064)를 10% 태아 소 혈청; 1% 페니실린-스트렙토마이신으로 보충된 ATCC-제형화된 이글 최소 필수 배지에서 37℃, 5% CO_2에서 배양하였다.

[0628] **실시예 B3. 세포-기반 FGFR4 증식 검정**

[0629] 세포주: 간세포성 암종 세포주 Hep3B (ATCC, Cat # HB-8064).

[0630] 본 검정에서, Hep3B 세포를 384-웰 마이크로플레이트에 시딩하고, 2일 동안 실험 화합물에 노출시킨 후, 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)® 발광 세포 생존율 검정 키트 (프로메가(Promega), Cat # G7572)를 사용하여, 대사적 활성 세포의 존재를 신호하는 ATP 존재의 정량화에 기초하여 배양물 중의 생존 세포의 수를 결정하였다. 발광 신호는 ATP 존재의 양에 비례한다. ATP의 양은 배양물에 존재하는 세포의 수에 정비례하므로, 세포 증식에 대한 약물-유도 효과를 측정할 수 있다.

[0631] Hep3B 세포를 웰 당 20 μl의 MEM 배지 (깁코 Cat. # 11095-080)(10% 태아 소 혈청; 1% 페니실린-스트렙토마이신으로 보충됨)를 갖는 384-웰 블랙/투명 마이크로플레이트에 $4x10^4$/ml 세포 밀도로 플레이팅하고, 37℃, 5% CO_2에서 밤새 배양하였다. 다양한 농도의 시험 화합물 (100% DMSO 중에 용해됨)을 세포 플레이트의 웰에 첨가하였다. 세포를 3일 동안 37℃, 5% CO_2에서 시험 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 셀타이터-글로® 시약 5 μL를 세포 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 세포 플레이트를 플레이트 진탕기 (IKA MTS 2/4) 상에서 300 rpm에서 25℃에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 발광 신호를 테칸 스파크 10M 기기 (테칸) 상에서 판독하였다. 화합물의 퍼센트 (%) 억제를 하기 식에 따라 계산하였다:

[0632] % 억제 = 100 - 100 * (발광 값 - Min) / (Max - Min)

[0633] 여기서 Max 대조군은 시험 화합물이 없는 웰이고; Min 대조군은 Hep3B 세포가 없는 웰이다. 시험 화합물에 대한 농도 및 퍼센트 억제 값을 플롯팅하고, 50% 억제를 달성하는 데 요구되는 화합물의 농도 (IC_{50})를 4-파라미터 로지스틱 용량 반응 방정식으로 결정하였다. 프리즘 (그래프패드 소프트웨어, 미국 캘리포니아주 라 졸라)을 사용하여 용량-반응 곡선을 생성하여, 시험된 각각의 화합물에 대한 IC_{50} 값을 계산하였다. 일부 예가 하기 표 3에 제시된다.

[0634] **표 3**

화합물	효력	화합물	효력
S1-P1	B	S1-P2	B
S3-P1	C	S3-P2	C
S4-P1	A	S4-P2	A
S5-P1	B	S5-P2	C
S6-P1	C	S6-P2	C
S8-P1	B	S8-P2	B
S8-P3	C	S8-P4	C
S9	C	S11-P1	A
S11-P2	A	S11-P3	B
S11-P4	A	S12-P1	B
S12-P2	A	S12-P3	B
S12-P4	A	S14-P1	C
S14-P2	B	S15-P1	A
S15-P2	A	S15-P3	B
S15-P4	B	S16-P1	B
S16-P2	B	S16-P3	C
S16-P4	C	S17-P1	C
S17-P2	B	S31	B
S32	A		

[0635]

[0636] 표에서 "A"는 <10 nM의 IC_{50}을 의미하고, "B"는 10 - 100 nM의 IC_{50}을 의미하고, "C"는 >100 nM의 IC_{50}을 의미한다.

[0637] **실시예 B4. FGFR4 pMAPK 알파리사 슈어파이어 울트라 검정(AlphaLISA SureFire Ultra Assay)**

[0638] 세포주: 간세포성 암종 세포주 Hep3B (ATCC, Cat # HB-8064).

[0639] 정상 간에서, 순환 FGF19는 간 세포 증식을 유도하고, 담즙산 생산을 조절한다. 그러나, 간에서의 FGF19의 이상 발현은 HCC 종양발생을 구동시키고, FGF19-증폭된 악성 간 세포에서 MAPK 인산화를 상향조절한다. 알파스크린 슈어파이어(AlphaScreen SureFire) 기술은 고도 민감성, 정량적 검정에서 세포 용해물 중의 인산화 단백질의 검출을 가능하게 한다. 이들 검정에서, 분석물의 존재 하에서만 형성되는 샌드위치 항체 복합체가 알파스크린 공여자 및 수용자 비드에 의해 포획되어, 이들을 매우 근접하게 만든다. 공여자 비드의 여기는 수용자 비드에서의 에너지 전달의 캐스케이드를 촉발하는 일중항 산소 분자의 방출을 유발하고, 결과로 520-620 nm에서 광 방출을 일으킨다.

[0640] Hep3B 세포를 웰 당 100 μL의 MEM 배지 (깁코 Cat # 11095-080)(10% 태아 소 혈청; 1% 페니실린-스트렙토마이

신으로 보충됨)를 갖는 96-웰 플레이트 (코닝(Corning) #3599)에 $1x10^4$/ml 세포 밀도로 플레이팅하고, 37℃, 5% CO_2에서 밤새 배양하였다. Hep3B 세포를 0.2% BSA가 보충된 무혈청 배지 (SFM)에서 고갈시키고, 세포를 다시 37℃, 5% CO_2에서 밤새 인큐베이션하였다. 다양한 농도의 시험 화합물 (2x SFM 중에서 제조됨)을 세포 플레이트의 웰에 첨가한 다음, 37℃, 5% CO_2에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 최종 FGF19 농도가 100 ng/ml가 되도록 세포 플레이트의 각 웰에 SFM 중 FGF19 50 μL를 첨가하고, FGF19로 처리된 세포를 37℃, 5% CO_2에서 4시간 동안 자극하였다. 5 μL의 새로 제조된 공여자 믹스 및 수용자 믹스를 세포 플레이트에 순차적으로 첨가한 다음, 각각 25℃, 5% CO_2에서 1시간 인큐베이션하였다. 세포 플레이트를 알파 테크놀로지-상용성 플레이트 판독기 상에서 570 nm 알파스크린에서 표준 알파LISA 설정을 사용하여 판독하였다.

[0641] 퍼센트 (%) 억제 = ((ZPE - 알파-신호) / (ZPE - HPE))*100%

[0642] 여기서, HPE 및 ZPE의 의미는 하기 제공된 바와 같다.

[0643] HPE: 100% 효과, FGF19도 화합물도 없는 음성 대조군 웰. DMSO의 최종 농도는 0.1%임.

[0644] ZPE: 0% 효과, 화합물이 없는 양성 대조군 웰. FGF19의 최종 농도는 100 ng/mL이고, DMSO는 0.1%임.

[0645] 시험 화합물에 대한 농도 및 퍼센트 억제 값을 플롯팅하고, 50% 억제를 달성하는 데 요구되는 화합물의 농도 (IC_{50})를 4-파라미터 로지스틱 용량 반응 방정식으로 결정하였다. 프리즘 (그래프패드 소프트웨어, 미국 캘리포니아주 라 졸라)을 사용하여 용량-반응 곡선을 생성하여, 시험된 각각의 화합물에 대한 IC_{50} 값을 계산하였다. 일부 예가 하기 표 4에 제시된다.

[0646] **표 4**

화합물	효력	화합물	효력
S1-P1	A	S1-P2	A
S3-P2	C	S4-P1	A
S4-P2	A	S5-P1	A
S5-P2	B	S6-P2	B
S8-P1	A	S8-P2	A
S8-P3	B	S8-P4	B
S9	C	S11-P1	A
S11-P2	A	S11-P3	A
S11-P4	A	S12-P1	A
S12-P2	A	S12-P3	A
S12-P4	A	S14-P1	B
S14-P2	A	S15-P1	A
S15-P2	A	S15-P3	A
S15-P4	A	S16-P1	A
S16-P1	A	S16-P3	B
S16-P4	B	S17-P1	B
S17-P2	A		

[0647]

[0648] 표에서 "A"는 <10 nM의 IC_{50}을 의미하고, "B"는 10 - 100 nM의 IC_{50}을 의미하고, "C"는 >100 nM의 IC_{50}을 의미한다.

[0649] 본원 전반의 모든 참고문헌, 예컨대 간행물, 특허, 특허 출원 및 공개 특허 출원은 그 전문이 본원에 참조로 포

함된다.