



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0134887
(43) 공개일자 2024년09월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 31/18 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01) C07D 213/64 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/5377 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7023085
(22) 출원일자(국제) 2023년01월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월10일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/050692
(87) 국제공개번호 WO 2023/135233
국제공개일자 2023년07월20일
(30) 우선권주장
22305031.1 2022년01월14일
유럽특허청(EPO)(EP)

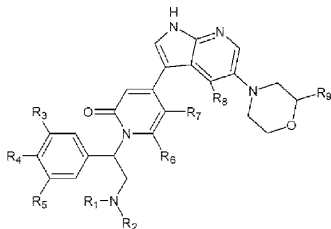
(71) 출원인
에이지브이 디스커버리
프랑스 34980 몽페리에-쉬르-레 파크 아그로폴리
스 II 바 2 볼바흐 드 라 리론드 2196
인스티튜트 내셔널 드 라 썬테 에 드 라 리세르세
메디칼르 (인 셸)
프랑스, 파리 75013, 뤼에 드 툴비아크 101
(뒷면에 계속)
(72) 발명자
보리, 씨드릭
프랑스 34830 자쿠 뤼 두 랑그독 2
마티유, 로익
프랑스 69003 리옹 뤼 트라리의 9
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 류현경

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 아자인돌 유도체 및 ERK 키나제 억제제로서의 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 특히 ERK 키나제 활성, 특히 ERK2 활성의 억제제로서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 31/18 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/04 (2018.01)
C07D 213/64 (2013.01)
C07F 5/025 (2013.01)

(71) 출원인

상프르 나쇼날 드 라 리쉴르쉬 샹띠피끄

프랑스 75794 파리 세텍스 16 뒤편 미셸-앙즈 3

유니베르시테 드 몽펠리에

프랑스 34090 몽펠리에 뒤편 어거스트 브로우소네트
163

(72) 발명자

기슈, 장-프랑수아

프랑스 66440 토헤이유 뒤편 조르쥬 비제 4

겔랑, 유리엘

프랑스 34830 클라피에 뒤편 앙드레 샹송 15

비에쉬, 오렐리앙

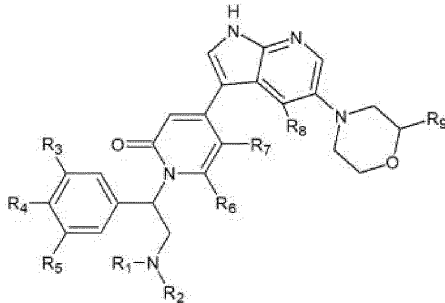
프랑스 92100 불로뉴-비양쿠르 뒤편 조르쥬 고희스
65 입센 파마

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 중 하나.



(I)

여기서:

- R_1 은 (C_1-C_6)알킬 기를 나타내고;

- R_2 는 (C_1-C_6)알킬 기, (C_3-C_6)시클로알킬 기, 또는 할로젠 원자, 시아노 기, (C_1-C_6)알콕시 기 및 (C_3-C_6)시클로알킬 기로부터 선택된 1개 이상의 라디칼에 의해 치환된 (C_1-C_6)알킬 기를 나타내거나;

또는 R_1 및 R_2 는 질소 원자와 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 기를 형성하고;

- R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, (C_1-C_6)알킬 기, 트리플루오로메틸 기 또는 시아노 기를 나타내고, 여기서 상기 (C_1-C_6)알킬은 그 자체가 (C_1-C_6)알콕시 기로 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1 이 메틸 기를 나타내는 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R_2 가 (C_1-C_6)알킬 기를 나타내고, 바람직하게는 R_2 가 메틸 기를 나타내는 것인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 및 R_2 가 둘 다 메틸 기를 나타내는 것인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 기 $-CH_2NR_1R_2$ 를 보유한 비대칭 탄소가 S 배위의 것인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 이 할로젠 원자, (C_1-C_6)알킬 기, 트리플루오로메틸 기 또는 시아노 기를 나타내고, 여기서 상기 (C_1-C_6)알킬이 그 자체가 (C_1-C_6)알콕시 기로 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 이 할로젠 원자, 특히 염소 원자, 플루오린 원자, 브로민 원자 또

는 아이오딘 원자를 나타내고, 보다 특히 R_3 이 염소 원자 또는 플루오린 원자를 나타내고, 바람직하게는 R_3 이 염소 원자를 나타내는 것인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R_4 가 수소 원자 또는 할로젠 원자, 특히 염소 원자, 플루오린 원자, 브로민 원자 또는 아이오딘 원자를 나타내고, 보다 특히 R_4 가 수소 원자, 염소 원자 또는 플루오린 원자를 나타내고, 바람직하게는 R_4 가 수소 원자 또는 염소 원자를 나타내는 것인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R_5 가 수소 원자 또는 할로젠 원자, 특히 염소 원자, 플루오린 원자, 브로민 원자 또는 아이오딘 원자를 나타내고, 보다 특히 R_5 가 수소 원자, 염소 원자 또는 플루오린 원자를 나타내고, 바람직하게는 R_5 가 수소 원자를 나타내는 것인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_6 이 수소 원자 또는 (C_1-C_6)알킬 기를 나타내고, 보다 특히 R_6 이 수소 원자 또는 메틸 기를 나타내고, 바람직하게는 R_6 이 수소 원자를 나타내는 것인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R_7 이 수소 원자 또는 할로젠 원자, 특히 염소 원자, 플루오린 원자, 브로민 원자 또는 아이오딘 원자를 나타내고, 보다 특히 R_7 이 수소 원자, 염소 원자 또는 플루오린 원자를 나타내고, 바람직하게는 R_7 이 수소 원자를 나타내는 것인 화합물.

청구항 12

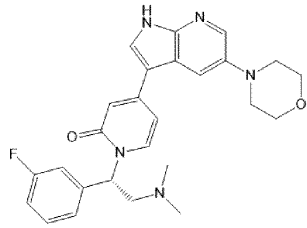
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_8 이 수소 원자 또는 할로젠 원자, 특히 염소 원자, 플루오린 원자, 브로민 원자 또는 아이오딘 원자를 나타내고, 보다 특히 R_8 이 수소 원자, 염소 원자 또는 플루오린 원자를 나타내고, 바람직하게는 R_8 이 수소 원자를 나타내는 것인 화합물.

청구항 13

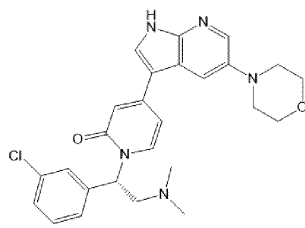
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R_9 가 수소 원자, 할로젠 원자 또는 트리플루오로메틸 기를 나타내고, 보다 특히 R_9 가 수소 원자 또는 트리플루오로메틸 기를 나타내고, 바람직하게는 R_9 가 수소 원자를 나타내는 것인 화합물.

청구항 14

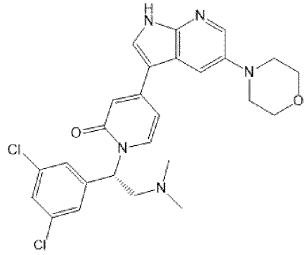
제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 중 하나.



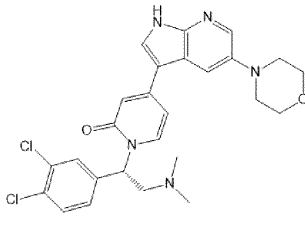
(1)



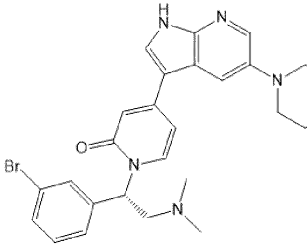
(2)



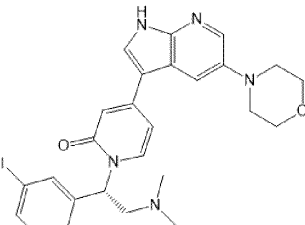
(3)



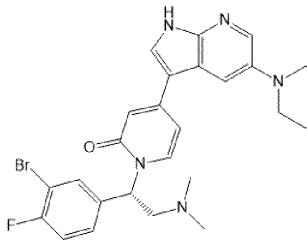
(4)



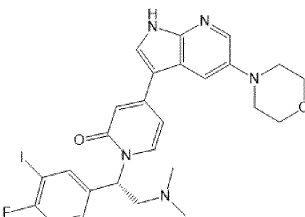
(5)



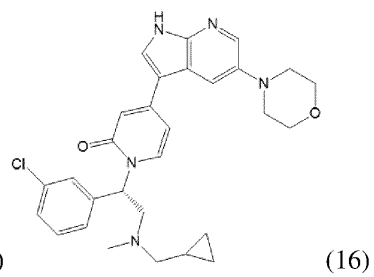
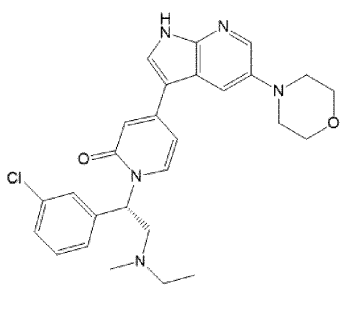
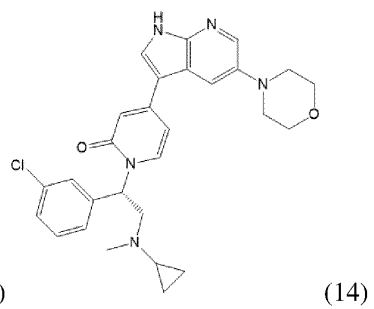
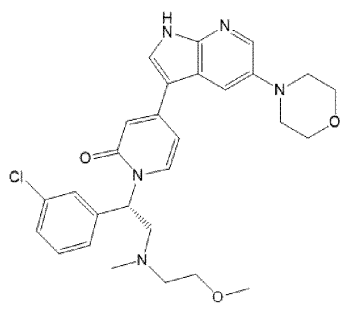
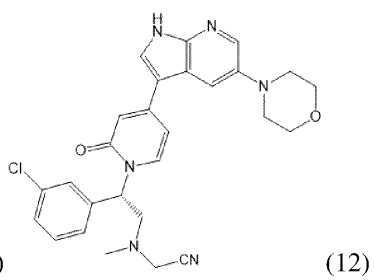
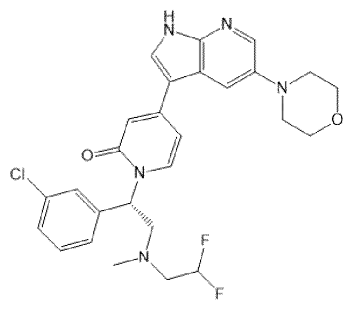
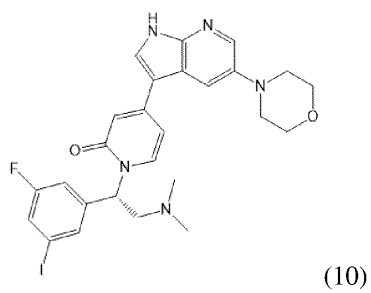
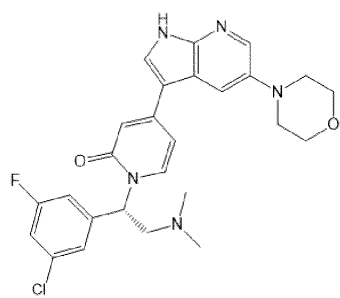
(6)

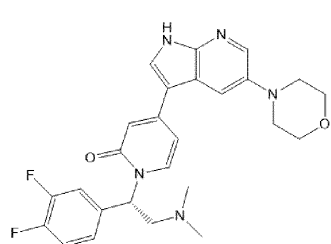


(7)

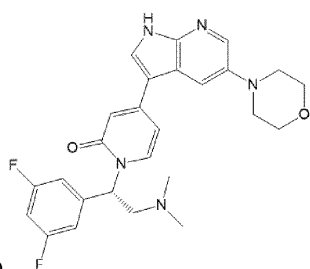


(8)

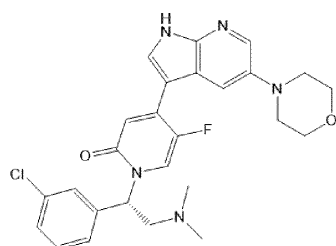




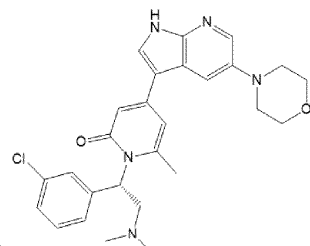
(17)



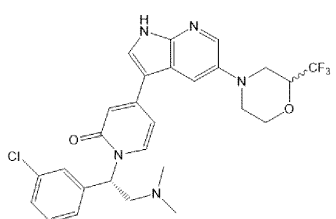
(18)



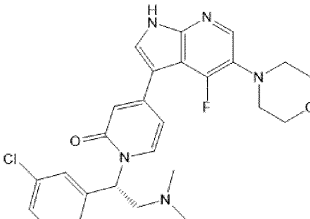
(19)



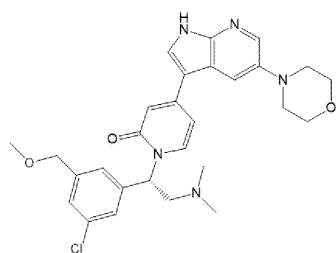
(20)



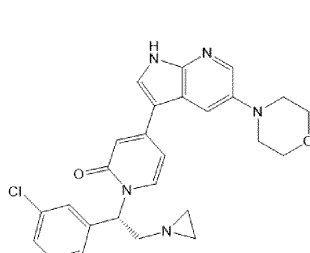
(21)



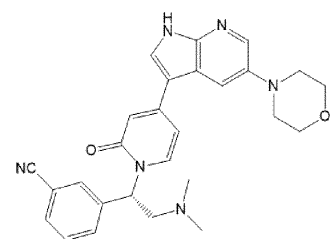
(22)



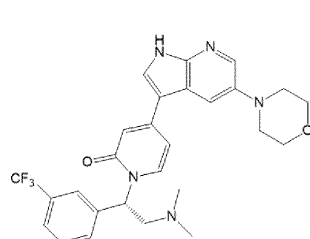
(23)



(24)



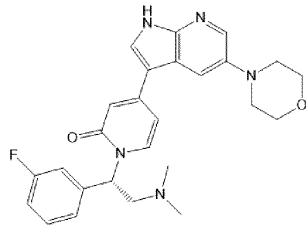
(25)



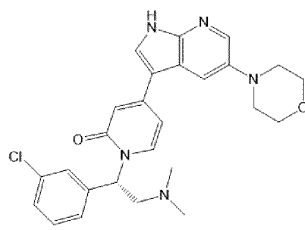
(26)

청구항 15

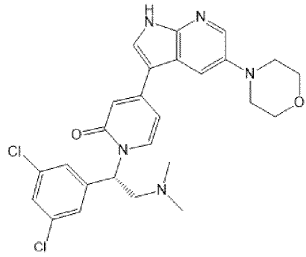
제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 중 하나.



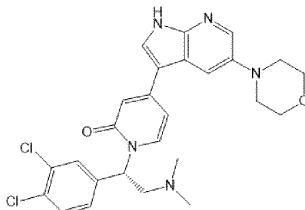
(1)



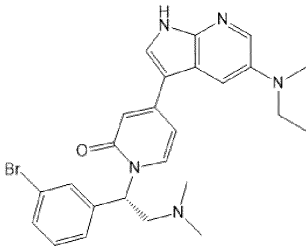
(2)



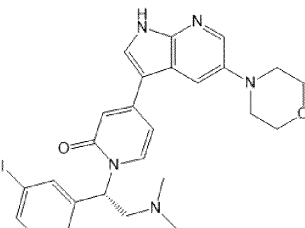
(3)



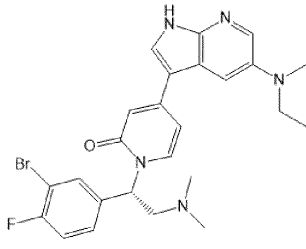
(4)



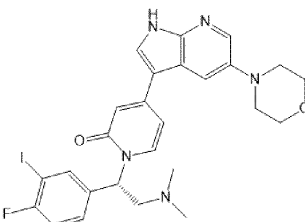
(5)



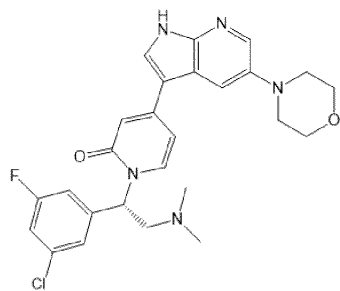
(6)



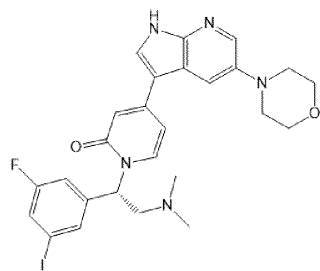
(7)



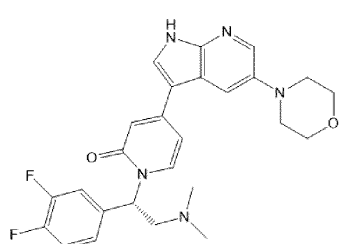
(8)



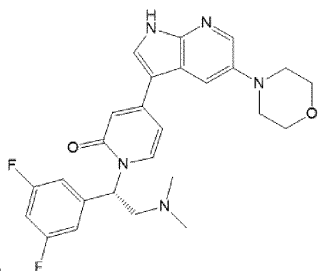
(9)



(10)



(17)



(18)

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, ERK 키나제 활성, 특히 ERK2 키나제 활성에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 예방 및/또는 억제 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, 질환 또는 상태가 암 및 전이 중에서 선택된 것인 화합물.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 질환 또는 상태가 교모세포종, 다발성 골수종, 암종, 백혈병, 특히 골수성 (AML), 림프구성, 골수구성, 골수 (CML) 또는 림프모구성 백혈병, 골수이형성 증후군, 카포시 육종, 피부 혈관 육종, 고형 종양, 림프종, 특히 비-호지킨 림프종, 흑색종, 특히 악성 흑색종, 방광암, 유방암, 위암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 비소세포암을 포함한 폐암, 췌장암, 전립선암, 직장암, 신장암, 두경부암, 간암, 난소암, 특히 장액성 난소암, 정상피종 암, 기도 및 흉부암, 갑상선암, 특히 유두상 또는 여포성 갑상선암, 및 ERK를 발현하는 다른 종양 중에서 선택된 것인 화합물.

청구항 19

제16항에 있어서, 질환 또는 상태가 신생물성 장애, 알레르기 장애, 염증성 장애, 자가면역 장애, 플라스모디움 관련 질환, 비만 세포 연관 질환, 이식편-대-숙주 질환, 대사 증후군, CNS 관련 장애, 신경변성 장애, 통증 상태, 물질 남용 장애, 프리온 질환, 심장 질환, 섬유화 질환, 특발성 동맥 고혈압 (IPAH) 및 원발성 폐고혈압 (PPH) 중에서 선택된 것인 화합물.

청구항 20

제16항에 있어서, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)를 예방 및/또는 억제 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한 화합물.

청구항 21

ERK 키나제 활성, 바람직하게는 ERK2 키나제 활성에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 예방 및/또는 억제 및/또는 치료하기 위한, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 22

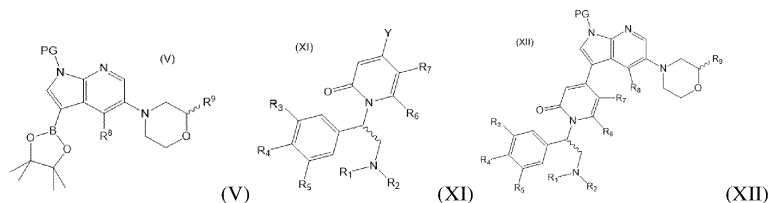
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 적어도 1종의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 의약.

청구항 23

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 적어도 1종의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 24

화학식 (V), (XI) 및 (XII)의 화합물.

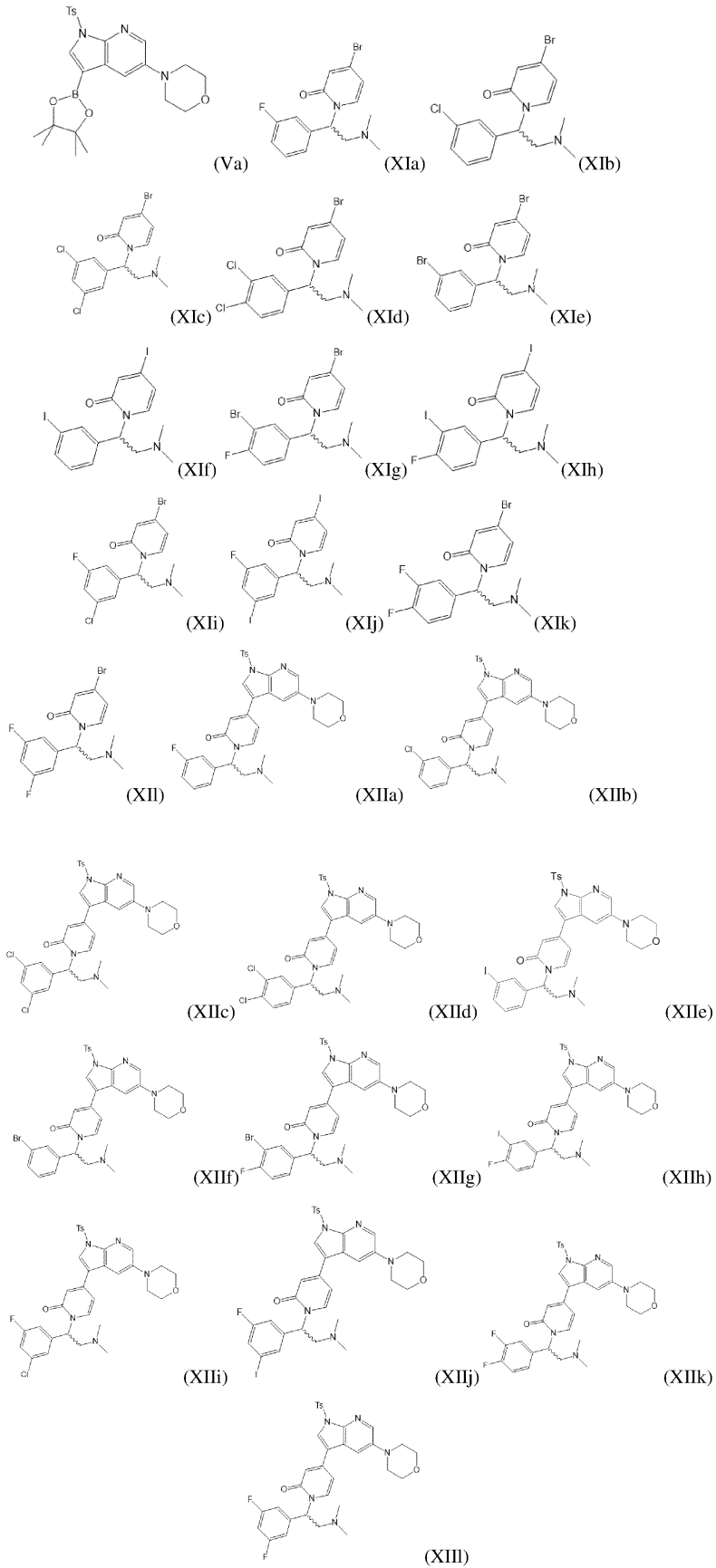


여기서:

- R_1 은 (C_1-C_6) 알킬 기를 나타내고;
- R_2 는 (C_1-C_6) 알킬 기, (C_3-C_6) 시클로알킬 기, 또는 할로겐 원자, 시아노 기, (C_1-C_6) 알콕시 기 및 (C_3-C_6) 시클로알킬 기로부터 선택된 1개 이상의 라디칼에 의해 치환된 (C_1-C_6) 알킬 기를 나타내거나;
- 또는 R_1 및 R_2 는 질소 원자와 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 기를 형성하고;
- R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, (C_1-C_6) 알킬 기, 트리플루오로메틸 기 또는 시아노 기를 나타내고, 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 그 자체가 (C_1-C_6) 알콕시 기로 임의로 치환되고;
- Y는 할로겐 원자이고;
- PG는 -토실, -메실, -브로실, -노실, -트리플릴, -tert-부틸옥시카르보닐, -트리메틸실릴에톡시메틸, -트리메틸실릴, -트라이소프로필실릴, 바람직하게는 기 -토실로부터 선택된 보호기이다.

청구항 25

제24항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물.



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 ERK 키나제 (ERK1 및 ERK2)의 억제제인 아자인돌 유도체, 그의 제조 방법 및 그의 치료 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] ERK 단백질은 세포 주기, 증식, 성장 및 생존에서 주요 역할을 하는 RAS/RAF/MEK/ERK 경로에 속한다. RAS/RAF/MEK/ERK 경로는 GTPase RAS의 활성화를 허용하는 그의 수용체 티로신 키나제를 통해 성장 인자에 의해 활성화된다. 차례로, RAS는 RAF 단백질을 활성화시킨다. 이어서, RAF는 MEK를 활성화시키고, 이는 ERK를 활성화시킨다.

[0003] 최종적으로, 이는 대사, 단백질 합성, 세포 증식 및 생존에서 주요 역할을 갖는 많은 기질의 인산화를 가능하게 한다.

[0004] RAF 돌연변이는 이러한 RAS/RAF/MEK/ERK 경로의 과다-활성화를 특이적으로 유도하고, 모든 인간 암의 7%를 담당한다 (Davies et al., Nature. 2002; Garnett et al., Cancer Cell. 2004).

[0005] 실제로, RAF 돌연변이는 흑색종 (27-70%), 갑상선암 (36-53%), 결장직장암 (5-22%) 및 난소암 (30%)에서 빈번하게 관찰된다. 마찬가지로, RAS 돌연변이는 거의 30%의 암에서 발생하고, 췌장암 (90%), 폐암 (35%), 결장직장암 (45%) 및 간암 (30%)에 존재한다 (Downward, Nat. Rev. Cancer. 2003).

[0006] 따라서, RAS/RAF/MEK/ERK 경로의 단백질은 암 치료를 위한 관심 표적을 나타낸다. 실제로, 제약 회사는 상류 키나제 (RAF, MEK)에 집중하였다.

[0007] 그러나, 저항성은 결국 RAF 및 MEK 억제제를 사용한 현행 치료 후에 나타난다 (Lito et al., Nat. Med. 2013; Caunt et al., Nat. Rev. Cancer, 2015).

[0008] 또한, MEK 또는 RAF 억제제에 대한 대부분의 저항성은 MEK 돌연변이, B-RAF 증폭, C-RAF 돌연변이와 같은 상이한 메커니즘을 통해 ERK 재활성화를 유도한다 (Little et al., Oncogene. 2013).

[0009] 또한, RAF 또는 MEK 억제는 상향 신호전달 및 최종적으로 ERK 활성을 복원하는 ERK 음성 피드백을 억제한다 (Lito et al., Nat. Med., 2013).

[0010] RAF 및 MEK 억제제를 사용한 현행 치료 후에 발생한 저항성 현상을 고려하면, 새로운 치료 옵션을 개발하는 것이 필수적이다.

[0011] 과다증식성 질환에서의 그의 주요 역할을 제외하고, ERK 신호전달은 또한 신경변성 장애, 예컨대 파킨슨병, 알츠하이머병 및 헌팅톤병 (Cheung et al., Sci. STKE. 2004; Bodai et al., Bioessays., 2012) 및 염증, 예컨대 류마티스 관절염의 발병기전 (Thalhamer et al., Rheumatology. 2008)에서 암시되는 것으로 기재되었다.

[0012] 따라서, 본 발명은 광범위한 질환을 치료하기 위한 ERK 억제제 개발에 관한 것이다.

[0013] 일부 ERK 억제제는 선행 기술에 이미 기재되어 있다. 따라서, US 8,697,697 B2는 ERK2 키나제 활성의 억제제로서 치환된 피라졸 유도체를 기재한다.

[0014] 피롤로[2,3-b]피라진 유도체는 또한 국제 특허 출원 WO 2014/060395 A1에서 ERK 억제제로서 보고되고, 아자인돌 유도체는 국제 특허 출원 WO 2017/085230 A1에서 ERK 억제제로서 보고된다.

[0015] 그러나, ERK1 및/또는 ERK2 키나제를 선택적으로 억제할 수 있는 효율적인 화합물에 대한 필요가 남아있다.

발명의 내용

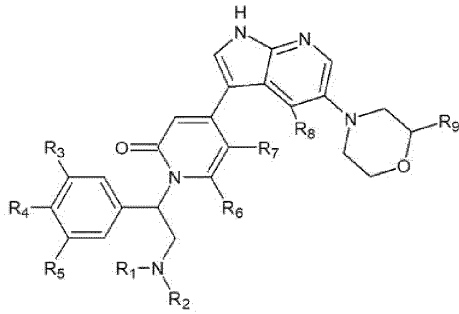
[0016] 본 발명은 정확하게 신규 화합물 및 ERK 키나제 활성의 억제제로서의 그의 용도에 관한 것이다.

[0017] 본 발명의 화합물은 적어도 증진된 항증식 활성을 갖는 신규 아자인돌 유도체이다.

[0018] 본 발명에 따른 화합물은 또한 그의 낮은 독성, 높은 투과성 및 키나제 억제 선택성을 특징으로 한다.

[0019] 전반적으로, 본 발명에 따른 화합물은 그의 약물-유사 특성에 대해 주목할 만하다.

[0020] 본 발명의 제1 대상은 화학식 (I)에 상응하는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다:



(I)

[0021]

[0022] 여기서:

[0023] - R₁은 (C₁-C₆)알킬 기를 나타내고;

[0024] - R₂는 (C₁-C₆)알킬 기, (C₃-C₆)시클로알킬 기, 또는 할로젠 원자, 시아노 기, (C₁-C₆)알콕시 기 및 (C₃-C₆)시클로알킬 기로부터 선택된 1개 이상의 라디칼에 의해 치환된 (C₁-C₆)알킬 기를 나타내거나;

[0025] 또는 R₁ 및 R₂는 질소 원자와 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 기를 형성하고;

[0026] - R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 서로 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, (C₁-C₆)알킬 기, 트리플루오로메틸 기 또는 시아노 기를 나타내고, 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬은 그 자체가 (C₁-C₆)알콕시 기로 임의로 치환된다.

[0027] ERK 결정질 구조의 광범위한 검색 및 구조적 스크리닝 시험 후에, 본 발명자들은 하기 실시예에서 입증된 바와 같이 화학식 (I)의 이들 신규 아자인돌 유도체가 ERK 키나제의 활성 부위를 선택적으로 표적화하고, ERK 키나제 활성의 효과적인 억제제로서 작용한다는 것을 확인하였다.

[0028] 본 발명의 의미에서, "키나제 억제제"는 표적화된 키나제의 활성을 상기 억제제 없이 결정된 상기 활성과 비교하여 감소 또는 억제하는 화합물을 의미하는 것으로 의도된다.

[0029] 본 발명의 의미 내에서, 사건과 관련하여 용어 "예방하다" 또는 "예방"은 상기 사건의 발생 위험의 감소를 의미하는 것으로 의도된다.

[0030] 하기 보여지는 바와 같이, 이들 화합물은 ERK의 활성의 변형이 긍정적인 치료 결과를 가질 상태 또는 질환, 특히 암의 치료에서 유용성을 갖는다.

[0031] 또 다른 대상은 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0032] 또 다른 대상은 특히 의약 또는 제약 조성물에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0033] 추가의 대상은 ERK 키나제 활성의 억제제로서 사용하기 위한, 특히 ERK1 및/또는 ERK2 키나제 활성의 억제제로서 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 약어 및 정의

[0035] 본 발명의 문맥에서, 하기 약어 및 실험식이 사용된다:

[0036] ATP 아데노신 5'-트리포스페이트

[0037] Brij-35 폴리옥시에틸렌글리콜 도데실 에테르

[0038] Boc tert-부틸옥시카르보닐

[0039] Bs 브로실

[0040] C18 칼럼 역상 C18 칼럼

[0041]	CMC 카르복시메틸셀룰로스
[0042]	Cs ₂ CO ₃ 탄산세슘
[0043]	DABCO 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄
[0044]	DIEA N,N-디이소프로필에틸아민
[0045]	DMF 디메틸포름아미드
[0046]	DMEM 둘베코 변형 이글 배지
[0047]	DMSO 디메틸설폭시드
[0048]	℃ 섭씨 온도
[0049]	DCM 디클로로메탄
[0050]	ee 거울상이성질체 과잉률
[0051]	EGTA 에그타즈산
[0052]	Eq 당량
[0053]	Et ₃ N 트리에틸아민
[0054]	Et ₂ O 디에틸 에테르
[0055]	EtOAc 에틸 아세테이트
[0056]	EtOH 에탄올
[0057]	FBS 소 태아 혈청
[0058]	g 그램
[0059]	h 시간
[0060]	HBSS 헵크 평형 염 용액
[0061]	HCl 염산
[0062]	H ₂ CO ₂ 포름산
[0063]	HEPES (4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산
[0064]	hERG 인간 에테르-아-고-고-관련 유전자
[0065]	HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
[0066]	IPA 이소프로판올
[0067]	K ₂ CO ₃ 탄산칼륨
[0068]	LC/MS 액체 크로마토그래피/질량 분광측정법
[0069]	LiAlH ₄ 수소화알루미늄리튬
[0070]	LiHMDS 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
[0071]	M 리터당 몰
[0072]	MeCN 아세토니트릴
[0073]	MeOH 메탄올
[0074]	MeTHF 2-메틸테트라하이드로푸란

[0075]	mg 밀리그램
[0076]	MH+ 슈도-분자 이온 (질량 분광측정법에서 양이온 모드)
[0077]	MHz 메가헤르츠
[0078]	Ms 메실
[0079]	μ l 마이크로리터
[0080]	ml 밀리리터
[0081]	mmol 밀리몰
[0082]	mol 몰
[0083]	Na ₂ CO ₃ 탄산나트륨
[0084]	NaHCO ₃ 탄산수소나트륨
[0085]	NaH ₂ PO ₂ 차아인산나트륨
[0086]	NaOH 수산화나트륨
[0087]	Na ₂ SO ₄ 황산나트륨
[0088]	NH ₄ Cl 염화암모늄
[0089]	Ni 라니 라니 니켈
[0090]	NMR 핵 자기 공명
[0091]	Ns 노실
[0092]	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드
[0093]	PG 보호기
[0094]	RuPhos 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐
[0095]	RuPhos Pd G2 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)
[0096]	SDS 소듐 도데실 술페이트
[0097]	TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드
[0098]	tBuONa 소듐 tert-부톡시드
[0099]	TEA 트리에틸아민
[0100]	Tf 트리플릴
[0101]	THF 테트라히드로푸란
[0102]	TIPS 트리아이소프로필실릴
[0103]	TMS 트리메틸실릴
[0104]	Ts 토실
[0105]	본 발명의 문맥에서, 하기 정의가 적용된다:
[0106]	- 할로젠 원자: 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자. 할로젠 원자는 보다 특히 염소 및 플루오린 원자 중에서 선택될 수 있다.
[0107]	- C _t -C _z : 가능하게는 t 내지 z개의 탄소 원자를 함유할 수 있는 탄소-기재쇄 (여기서 t 및 z는 1 내지 10의 값

을 취할 수 있음); 예를 들어, C_1-C_3 은 가능하게는 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유할 수 있는 탄소-기재 체이다.

[0108] - 알킬: 특히 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 포화 지방족 기. 언급될 수 있는 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 등을 포함한다.

[0109] - 알콕시: 알킬 기가 상기 정의된 바와 같은 라디칼 -O-알킬.

[0110] - 시아노 기: 라디칼 $-C\equiv N$.

[0111] - 트리플루오로메틸 기: 라디칼 $-CF_3$.

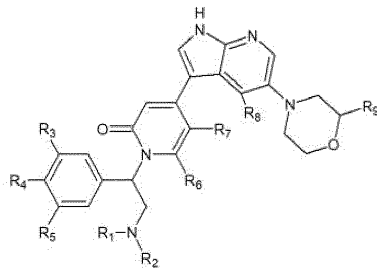
[0112] - 시클로알킬 기: 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 비-방향족 모노- 또는 비시클릭 포화 또는 부분 포화 또는 불포화 고리. 언급될 수 있는 시클로알킬 기의 예는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥센, 시클로헥산 또는 시클로헥센을 포함한다.

[0113] - 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 기: 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 포화 고리. 언급될 수 있는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 기의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐을 포함한다.

[0114] 본 발명의 다른 특색, 특성 및 이점은 하기 설명 및 실시예로부터 보다 명백하게 나타날 것이다.

[0115] 본 발명의 화합물

[0116] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 화학식 (I) 또는 그의 제약상 허용되는 염 중 하나에 상응한다:



(I)

[0117] 여기서:

[0118] - R_1 은 (C_1-C_6) 알킬 기를 나타내고;

[0119] - R_2 는 (C_1-C_6) 알킬 기, (C_3-C_6) 시클로알킬 기, 또는 할로젠 원자, 시아노 기, (C_1-C_6) 알콕시 기 및 (C_3-C_6) 시클로알킬 기로부터 선택된 1개 이상의 라디칼에 의해 치환된 (C_1-C_6) 알킬 기를 나타내거나;

[0120] 또는 R_1 및 R_2 는 질소 원자와 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 기를 형성하고;

[0121] - R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 서로 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, (C_1-C_6) 알킬 기, 트리플루오로메틸 기 또는 시아노 기를 나타내고, 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 그 자체가 (C_1-C_6) 알콕시 기로 임의로 치환된다.

[0122] 화학식 (I)의 화합물은 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서, 이들은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 이들 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 또한 라세미 혼합물을 비롯한 그의 혼합물은 본 발명의 일부를 형성한다.

[0123] 바람직한 실시양태에 따르면, 화학식 (I)의 화합물의 기 $-CH_2NR_1R_2$ 를 보유한 비대칭 탄소는 S 배위를 갖는다.

[0124] 화학식 (I)의 화합물은 또한 유리 염기 또는 산 부가염 형태로 존재할 수 있다. 이들 염은 제약상 허용되는 산으로 제조될 수 있지만, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물을 정제 또는 분리하는 데 유용한 다른 산의 염 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0125] 화학식 (I)의 화합물은 또한 수화물 또는 용매화물의 형태로, 즉 1개 이상의 물 분자 또는 용매와의 화합물 또

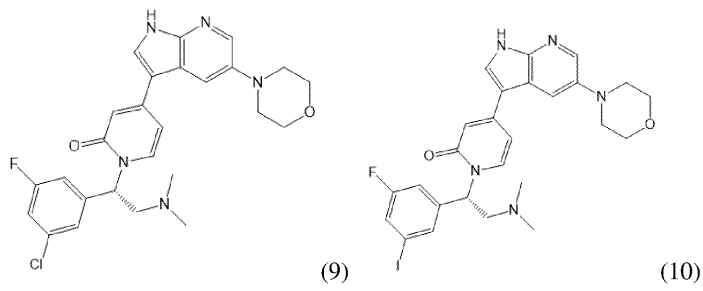
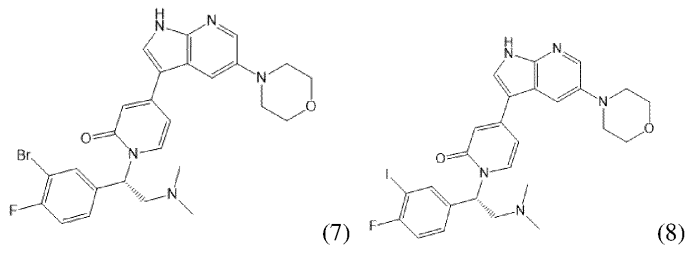
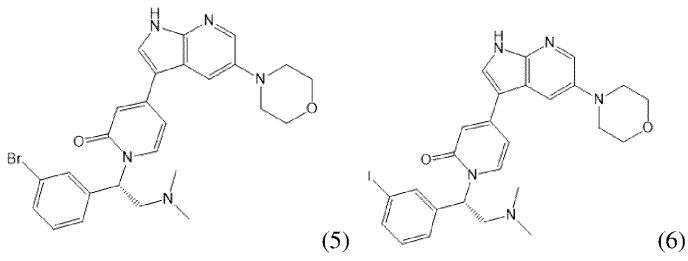
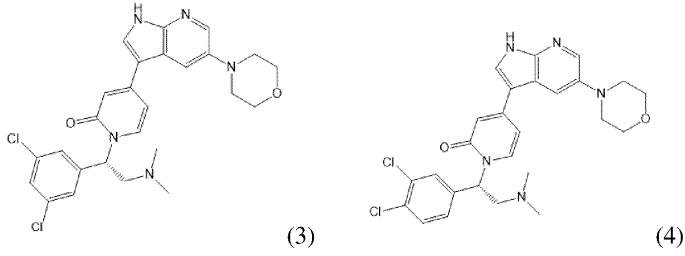
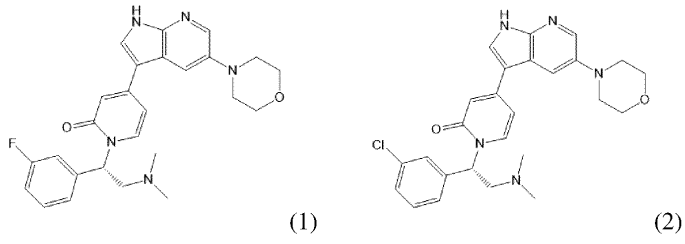
는 조합물의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 수화물 및 용매화물은 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

- [0127] 한 실시양태에 따르면, R_1 은 메틸 기, 에틸 기, 프로필 기, 부틸 기, 펜틸 기 또는 헥실 기를 나타내고, 특히 R_1 은 메틸 기, 에틸 기 또는 프로필 기를 나타내고, 바람직하게는 R_1 은 메틸 기 또는 에틸 기를 나타낸다.
- [0128] 바람직한 실시양태에 따르면, R_1 은 메틸 기를 나타낸다.
- [0129] 바람직한 실시양태에 따르면, R_2 는 (C_1-C_6) 알킬 기를 나타낸다.
- [0130] 한 실시양태에 따르면, R_2 는 메틸 기, 에틸 기, 프로필 기, 부틸 기, 펜틸 기 또는 헥실 기를 나타내고, 특히 R_2 는 메틸 기, 에틸 기 또는 프로필 기를 나타내고, 바람직하게는 R_2 는 메틸 기 또는 에틸 기를 나타낸다.
- [0131] 바람직하게는, R_2 는 메틸 기를 나타낸다.
- [0132] 또 다른 실시양태에 따르면, R_2 는 (C_3-C_6) 시클로알킬 기, 바람직하게는 시클로프로필 기를 나타낸다.
- [0133] 또 다른 실시양태에 따르면, R_2 는 할로젠 원자, 시아노 기, (C_1-C_6) 알콕시 기 및 (C_3-C_6) 시클로알킬 기로부터 선택된 1개 이상의 라디칼에 의해 치환된 (C_1-C_6) 알킬 기를 나타낸다.
- [0134] 바람직하게는, R_2 는 (C_1-C_6) 알킬 기, 특히 메틸 기 또는 에틸 기, 시클로프로필 기, $-CH_2-CF_2$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 또는 $-CH_2$ -시클로프로필을 나타낸다.
- [0135] 또 다른 실시양태에 따르면, R_1 및 R_2 는 질소 원자와 함께, 아지리디닐 기를 형성한다.
- [0136] 바람직한 실시양태에 따르면, R_1 및 R_2 둘 다는 메틸 기를 나타낸다.
- [0137] 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 은 할로젠 원자, (C_1-C_6) 알킬 기, 트리플루오로메틸 기 또는 시아노 기를 나타내고, 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 그 자체가 (C_1-C_6) 알콕시 기로 임의로 치환된다.
- [0138] 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 은 할로젠 원자, (C_1-C_6) 알킬 기, 특히 메틸 기 또는 에틸 기, $-CH_2-O-CH_3$ 기, 트리플루오로메틸 기 또는 시아노 기를 나타낸다.
- [0139] 특히, R_3 은 할로젠 원자, 특히 염소 원자, 플루오린 원자, 브로민 원자 또는 아이오딘 원자를 나타낸다.
- [0140] 바람직하게는, R_3 은 염소 원자 또는 플루오린 원자를 나타낸다.
- [0141] 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 은 염소 원자를 나타낸다.
- [0142] 또 다른 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 은 플루오린 원자를 나타낸다.
- [0143] 바람직한 실시양태에 따르면, R_4 는 수소 원자 또는 할로젠 원자, 특히 염소 원자, 플루오린 원자, 브로민 원자, 또는 아이오딘 원자를 나타낸다.
- [0144] 보다 특히, R_4 는 수소 원자, 염소 원자 또는 플루오린 원자를 나타낸다.
- [0145] 바람직하게는, R_4 는 수소 원자 또는 염소 원자를 나타낸다.
- [0146] 바람직한 실시양태에 따르면, R_4 는 염소 원자를 나타낸다.
- [0147] 또 다른 바람직한 실시양태에 따르면, R_4 는 플루오린 원자를 나타낸다.
- [0148] 또 다른 바람직한 실시양태에 따르면, R_4 는 수소 원자를 나타낸다.
- [0149] 또 다른 바람직한 실시양태에 따르면, R_5 는 수소 원자 또는 할로젠 원자, 특히 염소 원자, 플루오린 원자, 브로민 원자, 또는 아이오딘 원자를 나타낸다.
- [0150] 보다 특히, R_5 는 수소 원자, 염소 원자 또는 플루오린 원자를 나타낸다.

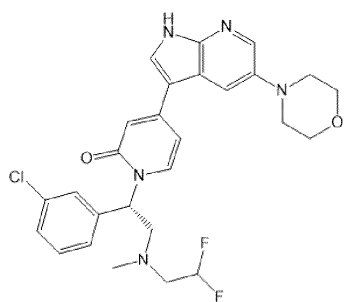
- [0151] 바람직한 실시양태에 따르면, R_5 는 염소 원자를 나타낸다.
- [0152] 또 다른 바람직한 실시양태에 따르면, R_5 는 플루오린 원자를 나타낸다.
- [0153] 또 다른 바람직한 실시양태에 따르면, R_5 는 아이오딘 원자를 나타낸다.
- [0154] 또 다른 바람직한 실시양태에 따르면, R_5 는 수소 원자를 나타낸다.
- [0155] 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 , R_4 및 R_5 중 적어도 하나는 수소 원자를 나타내지 않는다.
- [0156] 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 , R_4 및 R_5 중 적어도 1개는 할로겐 원자이고, 다른 2개는 독립적으로 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타낸다.
- [0157] 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 , R_4 및 R_5 중 1개는 염소 원자를 나타내고, 다른 2개는 독립적으로 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타낸다.
- [0158] 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 , R_4 및 R_5 중 적어도 1개는 플루오린 원자이고, 다른 2개는 독립적으로 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타낸다.
- [0159] 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 , R_4 및 R_5 중 2개는 염소 원자를 나타내고, 다른 것은 수소 원자를 나타낸다.
- [0160] 바람직한 실시양태에 따르면, R_6 은 수소 원자 또는 (C_1 - C_6)알킬 기를 나타낸다.
- [0161] 보다 특히, R_6 은 수소 원자 또는 메틸 기를 나타낸다.
- [0162] 바람직한 실시양태에 따르면, R_6 은 수소 원자를 나타낸다.
- [0163] 또 다른 바람직한 실시양태에 따르면, R_6 은 (C_1 - C_6)알킬 기, 특히 메틸 기 또는 에틸 기, 바람직하게는 메틸 기를 나타낸다.
- [0164] 바람직한 실시양태에 따르면, R_7 은 수소 원자 또는 할로겐 원자, 특히 염소 원자, 플루오린 원자, 브로민 원자 또는 아이오딘 원자를 나타낸다.
- [0165] 보다 특히, R_7 은 수소 원자, 염소 원자 또는 플루오린 원자를 나타낸다.
- [0166] 바람직한 실시양태에 따르면, R_7 은 수소 원자를 나타낸다.
- [0167] 또 다른 바람직한 실시양태에 따르면, R_7 은 할로겐 원자, 특히 염소 원자, 플루오린 원자, 브로민 원자, 또는 아이오딘 원자, 바람직하게는 플루오린 원자를 나타낸다.
- [0168] 바람직한 실시양태에 따르면, R_6 및 R_7 둘 다는 수소 원자를 나타낸다.
- [0169] 바람직한 실시양태에 따르면, R_8 은 수소 원자 또는 할로겐 원자, 특히 염소 원자, 플루오린 원자, 브로민 원자, 또는 아이오딘 원자를 나타낸다.
- [0170] 보다 특히, R_8 은 수소 원자, 염소 원자 또는 플루오린 원자를 나타낸다.
- [0171] 바람직한 실시양태에 따르면, R_8 은 수소 원자를 나타낸다.
- [0172] 또 다른 바람직한 실시양태에 따르면, R_8 은 할로겐 원자, 특히 염소 원자, 플루오린 원자, 브로민 원자, 또는 아이오딘 원자, 바람직하게는 플루오린 원자를 나타낸다.
- [0173] 바람직한 실시양태에 따르면, R_9 는 수소 원자, 할로겐 원자 또는 트리플루오로메틸 기를 나타낸다.
- [0174] 보다 특히, R_9 는 수소 원자 또는 트리플루오로메틸 기를 나타낸다.
- [0175] 바람직한 실시양태에 따르면, R_9 는 수소 원자를 나타낸다.

- [0176] 또 다른 바람직한 실시양태에 따르면, R_9 는 트리플루오로메틸 기를 나타낸다.
- [0177] 바람직한 실시양태에 따르면, R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 모두 수소 원자를 나타낸다.
- [0178] 바람직한 실시양태에 따르면, R_1 및 R_2 둘 다는 메틸 기를 나타내고, R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 모두 수소 원자를 나타낸다.
- [0179] 바람직한 실시양태에 따르면, R_1 및 R_2 둘 다는 메틸 기를 나타내고, R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 모두 수소 원자를 나타내고, R_3 은 할로젠 원자, 바람직하게는 염소 원자를 나타낸다.
- [0180] 또 다른 바람직한 실시양태에 따르면, R_1 및 R_2 둘 다는 메틸 기를 나타내고, R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 모두 수소 원자를 나타내고, R_3 은 할로젠 원자, 바람직하게는 염소 원자를 나타내고, R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠 원자를 나타낸다.
- [0181] 또 다른 바람직한 실시양태에 따르면, R_1 및 R_2 둘 다는 메틸 기를 나타내고, R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 모두 수소 원자를 나타내고, R_3 은 할로젠 원자, 바람직하게는 염소 원자를 나타내고, R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠 원자를 나타내고, 기 $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ 를 보유한 비대칭 탄소는 S 배위를 갖는다.
- [0182] 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 상기 언급된 실시양태의 특징은 서로 조합될 수 있음이 명백하다.

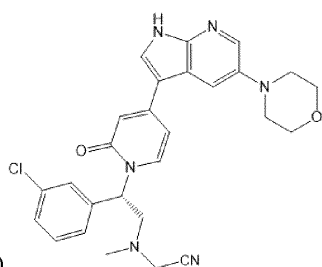
[0183] 화학식 (I)의 화합물 중에서 특히 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 중 하나가 언급될 수 있다:



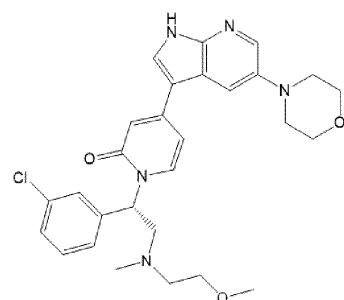
[0184]



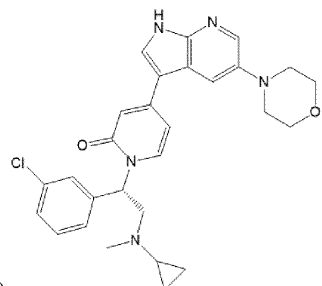
(11)



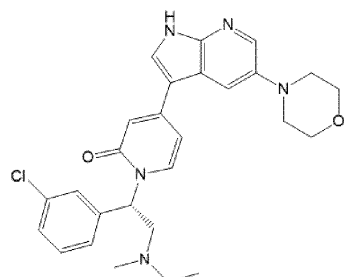
(12)



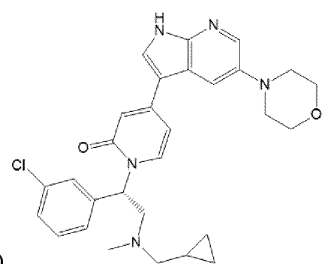
(13)



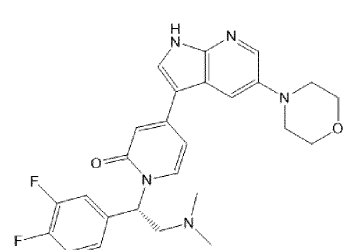
(14)



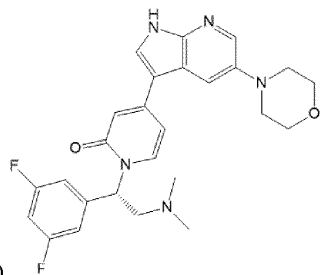
(15)



(16)

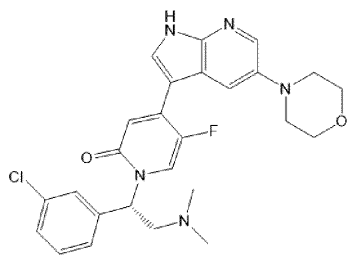


(17)

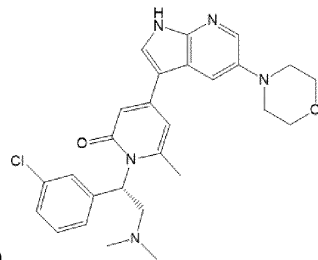


(18)

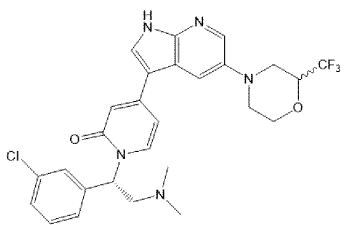
[0185]



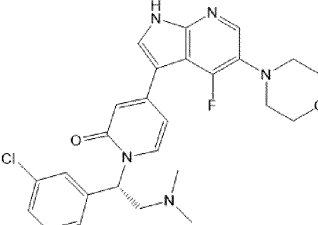
(19)



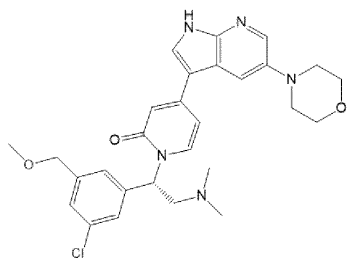
(20)



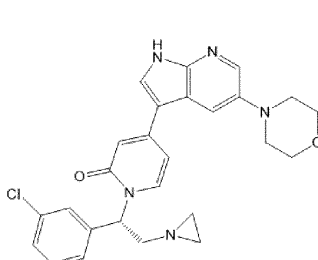
(21)



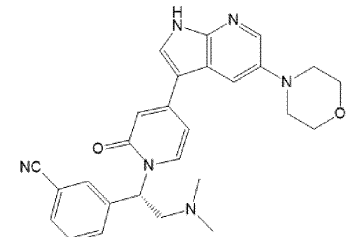
(22)



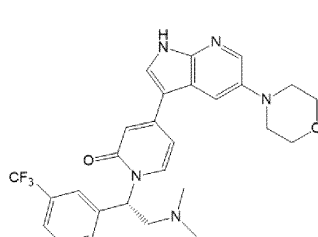
(23)



(24)



(25)

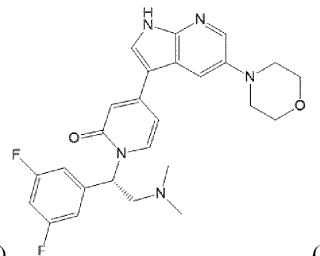
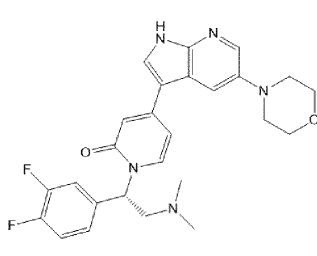
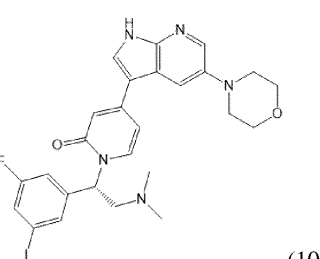
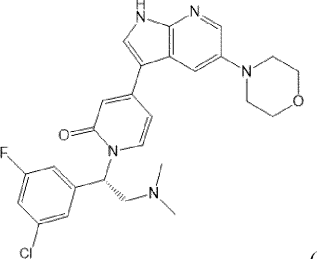
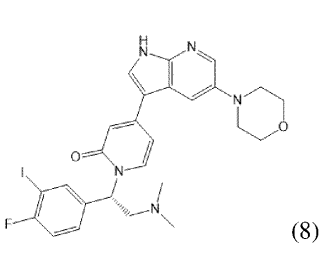
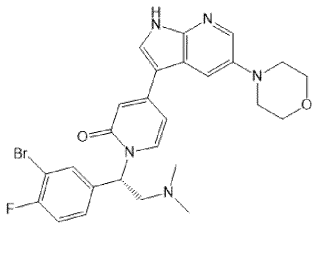
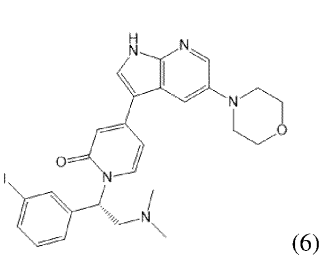
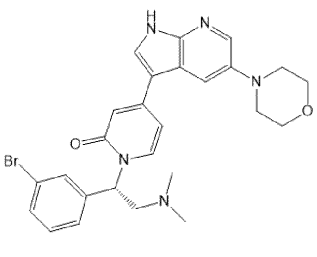
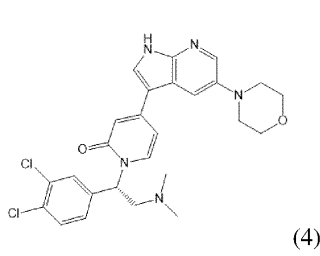
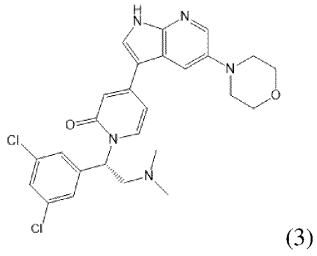
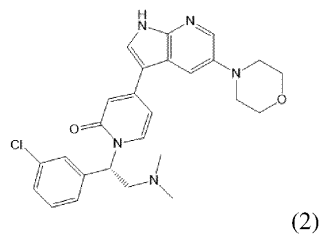
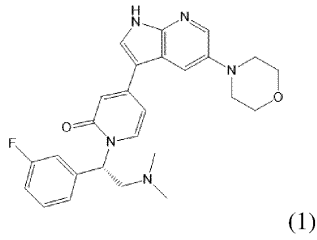


(26)

[0186]

[0187]

바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물 중에서 특히 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 중 하나가 언급될 수 있다:



[0188]

[0189]

[0190]

[0191]

[0192]

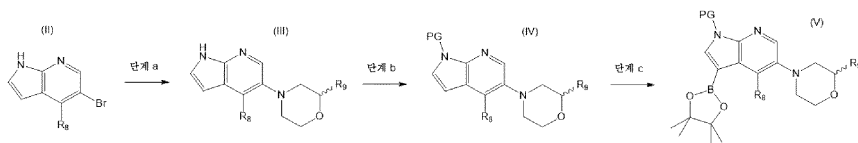
본 발명의 화합물의 제조

본 발명의 화합물은 하기 실시예에 예시된 바와 같이, 통상의 기술자에 의해 널리 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

제1 실시양태에 따르면, 본 발명의 화합물의 합성 중간체의 합성은 하기 반응식 1 및 2에 따라 달성될 수 있다.

[0193] 보다 정확하게는, 화학식 (V)의 합성 중간체는 반응식 1에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R_8 및 R_9 는 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같고, PG는 하기 정의된 바와 같은 보호기이다.

[0194] 반응식 1



[0195]

[0196] 반응식 1에 나타난 바와 같은 화학식 (III)의 5-모르폴리노-7-아자인돌 유도체는 염기, 예컨대 LiHMDS, 촉매, 예컨대 RuPhos 및 RuPhos 리간드, 예컨대 RuPhos Pd G2를 사용한 부흐발트-하르트비히 커플링 반응을 수행하여 화학식 (II)의 시판 화합물로부터 수득한다 (단계 a). 다른 RuPhos 리간드, 예컨대 RuPhos Pd G3 또는 RuPhos Pd G4를 또한 사용하여 화학식 (III)의 화합물을 수득할 수 있다. 이 반응은 일반적으로 무수 용매 예컨대 THF 중에서 60-70°C의 온도에서 수행한다.

[0197] 이어서, 무수 용매, 예컨대 DMF, DCM 또는 THF 중에서 염기, 예컨대 NaH 또는 K_2CO_3 를 사용하여 보호기, 예컨대 Ts 또는 또 다른 술포닐 기로 7-아자인돌 코어의 피롤릴 모이어티를 보호함으로써 화학식 (IV)의 화합물을 수득한다 (단계 b). 이 반응은 또한 또 다른 보호기, 예컨대 Boc, 트리메틸실릴에톡시메틸, TMS 또는 TIPS를 사용하여 수행할 수 있다.

[0198] 최종적으로, 화학식 (V)의 화합물은 리간드, 예컨대 4,4'-디-tert-부틸비페닐, 및 붕소의 공급원, 예컨대 비스(피나콜레이트)디보론의 존재 하에 (1,5-시클로옥타디엔)(메톡시)이리듐(I)을 사용하여 위치 3에서 아자인돌 코어의 선택적 보틸화에 의해 수득한다 (단계 c). 이 반응은 일반적으로 메틸-THF 중에서 환류 하에 30분 내지 수시간 동안 아르곤 하에 수행한다.

[0199] 따라서, 본 발명은 또한 R_8 및 R_9 가 화학식 (I)에 정의된 바와 같고, PG가 하기 정의된 바와 같은 보호기인 화학식 (V)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이고, 여기서 하기 단계는 화학식 (II)의 화합물로부터 출발하여 하기 순서로 수행된다:

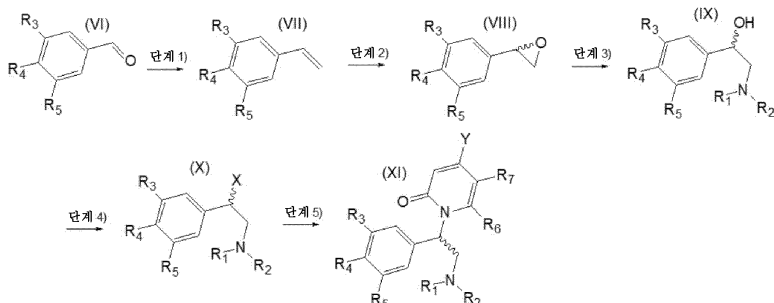
[0200] a) 부흐발트-하르트비히 커플링 반응에 의해 화학식 (III)의 5-모르폴리노-7-아자인돌을 수득하는 단계,

[0201] b) 7-아자인돌 코어의 피롤릴 잔기를 보호하여 화학식 (IV)의 화합물을 수득하는 단계,

[0202] c) 위치 3에서의 아자인돌 코어의 선택적 보틸화에 의해 최종적으로 화학식 (V)의 화합물을 수득하는 단계,

[0203] 화학식 (XI)의 합성 중간체는 반응식 2에 따라 제조할 수 있으며, 여기서 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_7 는 상기 정의된 바와 같고, X는 Cl, Br 또는 OMs이고, Y는 하기 정의된 바와 같은 할로젠 원자이다.

[0204] 반응식 2



[0205]

[0206] 화학식 (VII)의 화합물은 상업적으로 입수가능한 화학식 (VI)의 알데히드의 직접 올레핀화에 의해 수득한다. 반응은 일반적으로 염기, 예컨대 NaH의 존재 하에 무수 용매, 예컨대 Et_2O , DCM 또는 THF 중에서 메틸트리페닐 포스포늄 브로마이드를 사용하여 수행한다 (단계 1).

[0207] 이어서, 화학식 (VII)의 알켄은 전형적으로 0°C에서 커플 NBS/AcOH에 이어서 NaOH 용액을 사용하여 화학식 (VIII)의 상응하는 에폭시드로 전환시킨다 (단계 2). 에폭시드 형성은 또한 다른 시약, 예컨대 퍼옥시드 또는

NaOCl을 사용하여 수행할 수 있다.

[0208] 이어서, 화학식 (VIII)의 화합물의 선택적 에폭시드 개환은 상업적으로 입수가 가능한 이치환된 아민 HNR_1R_2 를 사용하여 수행한다 (단계 3). 반응은 바람직하게는 EtOH 96% 중에서 실온에서 24시간 동안 수행하여 최상의 위치선택성을 획득하지만, 또한 EtOH/물 혼합물 중에서 수행할 수 있고/거나 수시간 동안 가열할 수 있다.

[0209] 이어서, 화학식 (IX)의 벤질알콜 유도체는 무수 용매, 예컨대 DCM 중에서 0℃에서 MsCl을 사용하여 화학식 (X)의 상응하는 벤질클로라이드 또는 메실레이트 유도체로 전환시킨다 (단계 4). 화학식 (X)의 벤질브로마이드는 또한 0℃에서 DCM 중 MsCl 대신에 티오닐 브로마이드를 사용하여 제조할 수 있다.

[0210] 최종적으로, 화학식 (XI)의 화합물은 DMF 또는 DMA 중에서 염기, 예컨대 K_2CO_3 또는 Na_2CO_3 의 존재 하에 시판되는 4-할로게노피리딘-2-온을 사용하여 할로겐 또는 OMs 잔기를 치환함으로써 획득한다. 반응은 또한 또 다른 용매, 예컨대 THF, Et_2O , DCM 또는 아세톤 중에서 다른 염기, 예컨대 NaOH 또는 tBuOK와 함께 수행할 수 있지만, 0-알킬화 부산물 형성의 보다 높은 존재가 관찰될 수 있다 (단계 5).

[0211] 본 발명은 또한 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 이 화학식 (I)에 정의된 바와 같고, Y가 하기 정의된 바와 같은 할로겐 원자인 화학식 (XI)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이고, 여기서 하기 단계는 화학식 (VI)의 상업적으로 입수가 가능한 화합물로부터 출발하여 하기 순서로 수행된다.

[0212] 1) 알데히드를 올레핀화하여 화학식 (VII)의 상응하는 알켄을 획득하는 단계,

[0213] 2) 올레핀을 에폭시화하여 화학식 (VIII)의 화합물을 획득하는 단계,

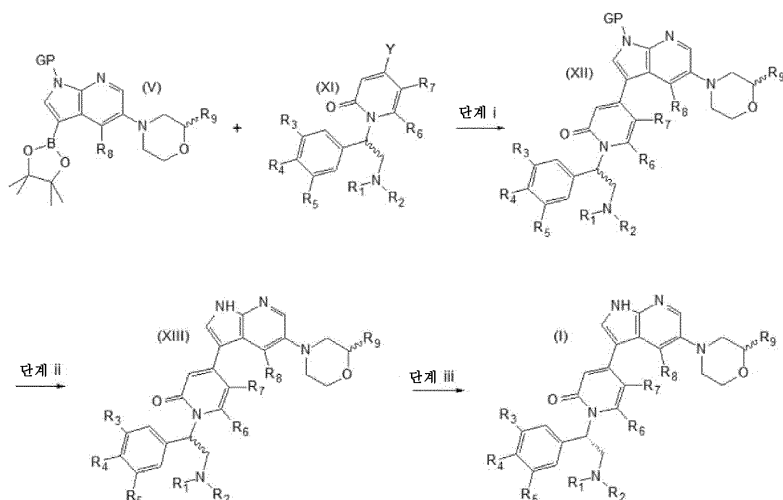
[0214] 3) 위치선택적으로 개환하여 화학식 (IX)의 벤질알콜을 유도하는 단계,

[0215] 4) 알콜을 그의 상응하는 할로게노- 또는 메실레이트 유도체로 전환시켜 화학식 (X)의 화합물을 획득하는 단계, 바로 이어서

[0216] 5) 상업적으로 입수가 가능한 4-할로게노피리딘-2-온을 N-알킬화하여 최종적으로 화학식 (XI)의 화합물을 획득하는 단계.

[0217] 최종적으로, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 3에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같고, Y는 하기 정의된 바와 같은 할로겐 원자이고, PG는 하기 정의된 바와 같은 보호기이다.

[0218] 반응식 3



[0219]

[0220] 화학식 (XII)의 화합물은 반응식 1 및 2에 이전에 기재된 화학식 (V) 및 (XI)의 합성 중간체를 커플링시킴으로써 제조한다 (단계 i). 스즈키 커플링 반응은 전형적으로 염기, 예컨대 K_2CO_3 또는 Na_2CO_3 (분말 또는 수용액 중), 팔라듐 II 촉매 예컨대 MeCN 중 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드의 존재 하에 60℃ 내지 110℃에서 포함되는 온도에서 수행한다. 다른 조건, 예를 들어 다른 용매, 예컨대 1,4-디옥산, DMSO, 1,2-디메톡시에

탄, EtOH 또는 DMF, 다른 촉매, 예컨대 염화팔라듐 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 또는 다른 염기, 예컨대 NaOH 또는 Cs_2CO_3 가 이 단계에 사용될 수 있다.

[0221] 이어서, 실온에서 DMSO 중 NaOH 또는 110°C에서 Na_2CO_3 용액을 사용함으로써 화학식 (XII)의 화합물을 탈보호하여 화학식 (XIII)의 아자인돌 유도체를 수득한다 (단계 ii). 이 단계는 또한 66°C에서 THF 중 TBAF, 또는 실온에서 MeOH 중 MeONa와 같은 다른 조건으로 수행할 수 있다.

[0222] 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (XIII)의 라세미체의 키랄 분리에 의해, 전형적으로 다이셀 키랄플래쉬 IG를 사용하여 최종적으로 수득한다 (단계 iii). (-,R)-거울상이성질체를 먼저 용리시킨 다음, 이어서 (+,S)-거울상이성질체를 용리시킨다.

[0223] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이며, 여기서 하기 단계는 화학식 (V) 및 (XI)의 합성 중간체로부터 출발하여 하기 순서로 수행된다.

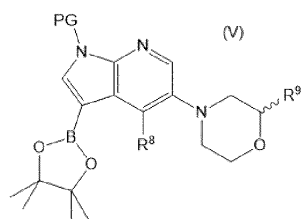
[0224] i. 60°C 내지 110°C의 온도에서 스즈키 커플링 반응을 수행하여 화학식 (XII)의 화합물을 수득하는 단계,

[0225] ii. 보호기를 탈보호시켜 화학식 (XIII)의 아자인돌을 수득하는 단계,

[0226] iii. 키랄 크로마토그래피에 의해 라세미체를 분리하는 단계.

[0227] 합성 중간체

[0228] 본 발명은 또한 화학식 (V)의 합성 중간체에 관한 것이다.

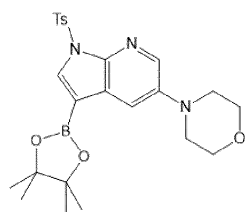


(V)

[0229]

[0230] 여기서 R₈ 및 R₉는 화학식 (I)에 정의된 바와 같고, PG는 -토실, -메실, -브로실, -노실, -트리필, -tert-부틸 옥시카르보닐, -트리메틸실릴에톡시메틸, -트리메틸실릴, -트리이소프로필실릴, 바람직하게는 기 -토실로부터 선택된 보호기이다.

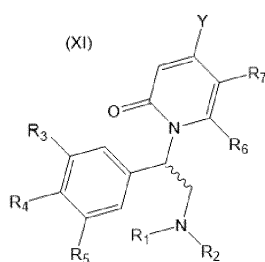
[0231] 화학식 (V)의 화합물 중에서 특히 하기 화합물 (Va)가 언급될 수 있다:



(Va)

[0232]

[0233] 본 발명은 또한 화학식 (XI)의 합성 중간체에 관한 것이다:



(XI)

[0234]

[0235] 여기서 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 화학식 (I)에 정의된 바와 같고, Y는 할로겐 원자이다.

[0236] 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 , R_4 및 R_5 중 적어도 1개는 할로겐 원자이고, 다른 2개는 독립적으로 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타낸다.

[0237] 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 , R_4 및 R_5 중 1개는 염소 원자를 나타내고, 다른 2개는 독립적으로 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타낸다.

[0238] 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 , R_4 및 R_5 중 적어도 1개는 플루오린 원자이고, 다른 2개는 독립적으로 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타낸다.

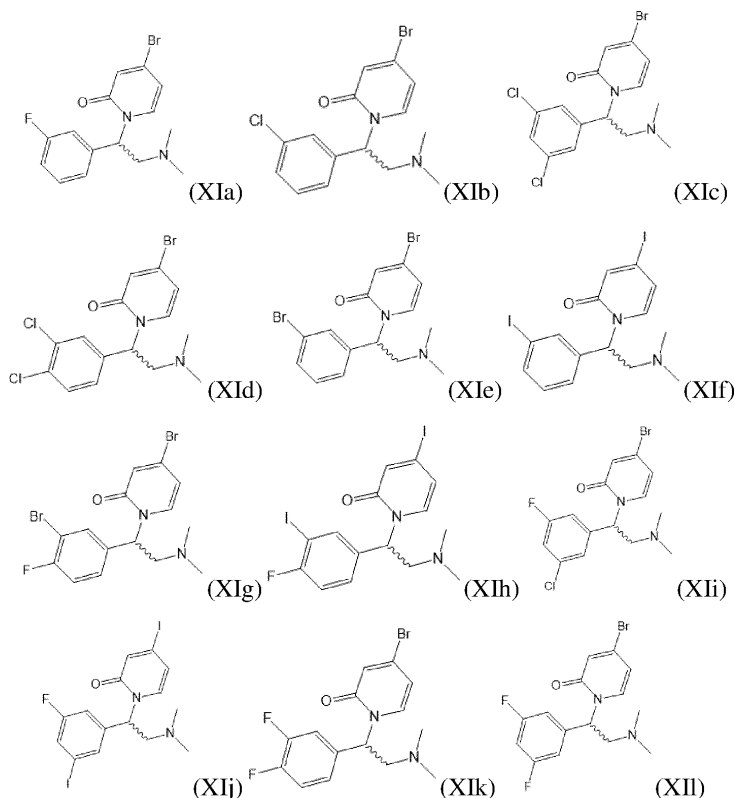
[0239] 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 , R_4 및 R_5 중 2개는 염소 원자를 나타내고, 다른 것은 수소 원자를 나타낸다.

[0240] 바람직한 실시양태에 따르면, Y는 브로민 원자 또는 아이오딘 원자이다.

[0241] 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 , R_4 및 R_5 중 임의의 것이 아이오딘 원자인 경우, Y는 아이오딘 원자이다.

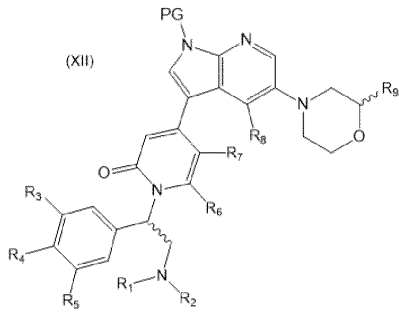
[0242] 바람직한 실시양태에 따르면, R_3 , R_4 및 R_5 중 어느 것도 아이오딘 원자가 아닌 경우, Y는 브로민 원자이다.

[0243] 화학식 (XI)의 화합물 중에서 특히 하기 화합물이 언급될 수 있다:



[0244]

[0245] 본 발명은 또한 화학식 (XII)의 합성 중간체에 관한 것이다.

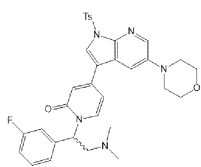


(XII)

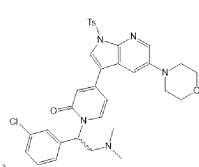
[0246]

[0247] 여기서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 화학식 (I)에 정의된 바와 같고, PG는 화학식 (V)에 정의된 바와 같다.

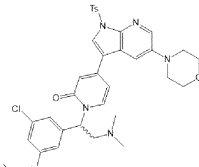
[0248] 화학식 (XII)의 화합물 중에서 특히 하기 화합물이 언급될 수 있다:



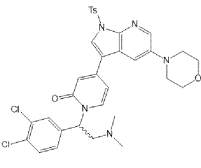
(XIIa)



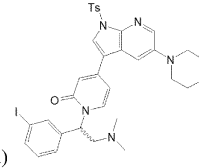
(XIIb)



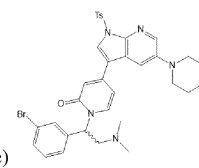
(XIIc)



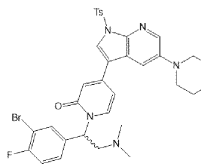
(XIId)



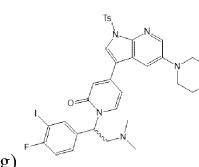
(XIIe)



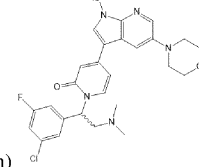
(XIIf)



(XIIg)

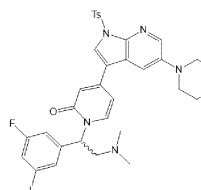


(XIIh)

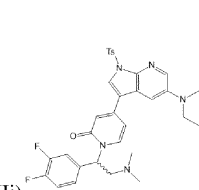


(XIIi)

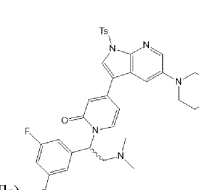
[0249]



(XIIj)



(XIIk)



(XIII)

[0250]

[0251] 따라서, 본 발명의 또 다른 대상은 화학식 (V), (XI) 및 (XII)의 화합물에 관한 것으로, 여기서:

[0252] - R₁은 (C₁-C₆)알킬 기를 나타내고;

[0253] - R₂는 (C₁-C₆)알킬 기, (C₃-C₆)시클로알킬 기, 또는 할로겐 원자, 시아노 기, (C₁-C₆)알콕시 기 및 (C₃-C₆)시클로알킬 기로부터 선택된 1개 이상의 라디칼에 의해 치환된 (C₁-C₆)알킬 기를 나타내거나;

[0254] 또는 R₁ 및 R₂는 질소 원자와 함께, 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 기를 형성하고;

[0255] - R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 서로 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, (C₁-C₆)알킬 기, 트리플루오로메틸 기 또는 시아노 기를 나타내고, 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬은 그 자체가 (C₁-C₆)알콕시 기로 임의로 치환되고;

- [0256] - Y는 할로겐 원자이고;

[0257] - PG는 -토실, -메실, -브로실, -노실, -트리플릴, -tert-부틸옥시카르보닐, -트리메틸실릴에톡시메틸, -트리메틸실릴, -트라이소프로필실릴, 바람직하게는 기 -토실로부터 선택된 보호기이다.

[0258] 본 발명의 또 다른 대상은 화합물 (Va), (XIa), (XIb), (XIc), (XId), (XIe), (XI_f), (XIg), (XIh), (XIi), (XIj), (XI_k), (XI_l), (XI_{Ia}), (XI_{Ib}), (XI_{Ic}), (XI_{Id}), (XI_{Ie}), (XI_{If}), (XI_{Ig}), (XI_{Ih}), (XI_{Ii}), (XI_{Ij}), (XI_{Ik}) 및 (XI_{Il})에 관한 것이다.

[0259] 적용

[0260] 상기 명시되고 하기 실시예에 의해 명백하게 예시된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 ERK 키나제 활성의 억제제로서 유용하다.

[0261] 제1 측면에 따르면, 본 발명의 화합물은 ERK2 키나제 활성의 억제제로서, 바람직하게는 ERK2 키나제 활성의 선택적 억제제로서 사용된다.

[0262] 보다 구체적으로, 본 발명의 화합물은 ERK 키나제 활성, 특히 ERK2 키나제 활성에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 예방 및/또는 억제 및/또는 치료하는 데 사용된다.

[0263] 따라서, 본 발명은 ERK 키나제 활성에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 개체에게 유효량의 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 투여하는 단계를 적어도 포함하는, ERK 키나제 활성에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0264] 본 발명은 또한 ERK 키나제 활성, 바람직하게는 ERK2 키나제 활성에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 예방 및/또는 억제 및/또는 치료하기 위한, 바람직하게는 예방 및/또는 치료하기 위한, 보다 바람직하게는 치료하기 위한 그의 용도를 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0265] 본 발명은 또한 ERK 키나제 활성, 바람직하게는 ERK2 키나제 활성에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 예방 및/또는 억제 및/또는 치료하기 위한, 바람직하게는 예방 및/또는 치료하기 위한, 보다 바람직하게는 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0266] 한 실시양태에 따르면, 질환 또는 상태는 암, 전이 및 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 중에서 선택될 수 있고, 바람직하게는 암 및 전이 중에서 선택된다.

[0267] 보다 구체적으로, 질환 또는 상태는 교모세포종, 다발성 골수종, 암종, 백혈병, 특히 골수성 (AML), 림프구성, 골수구성, 골수 (CML) 또는 림프모구성 백혈병, 골수이형성 증후군, 카포시 육종, 피부 혈관육종, 고형 종양, 림프종, 특히 비-호지킨 림프종, 흑색종, 특히 악성 흑색종, 방광암, 유방암, 위암, 결장암, 결장직장암, 자궁 내막암, 비소세포암을 포함한 폐암, 췌장암, 전립선암, 직장암, 신장암, 두경부암, 간암, 난소암, 특히 장액성 난소암, 정상피종 암, 기도 및 흉부암, 갑상선암, 특히 유두상 또는 여포성 갑상선암, 또는 ERK를 발현하는 다른 종양 중에서 선택될 수 있다.

[0268] 또 다른 실시양태에 따르면, 질환 또는 상태는 신생물성 장애, 알레르기 장애, 염증성 장애, 자가면역 장애, 플라즈마모디움 관련 질환, 비만 세포 연관 질환, 이식편-대-숙주 질환, 대사 증후군, CNS 관련 장애, 신경변성 장애, 통증 상태, 물질 남용 장애, 프리온 질환, 심장 질환, 섬유화 질환, 특발성 동맥 고혈압 (IPAH) 또는 원발성 폐고혈압 (PPH) 중에서 선택될 수 있다.

[0269] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명의 화합물은 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)를 예방 및/또는 억제 및/또는 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0270] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 화학요법제 또는 방사선치료 요법과 조합되어 사용될 수 있다.

[0271] 따라서, 한 실시양태에 따르면, 본 발명의 방법은 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물을 화학요법제와 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

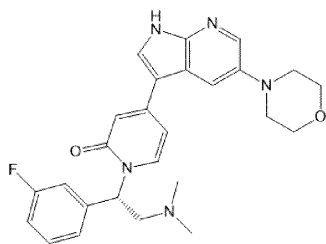
[0272] 본 발명에 적합할 수 있는 화학요법제의 예로서, 알킬화제, 삽입제, 항미세관제, 항유사분열제, 항대사물, 항증식제, 항생제, 면역조절제, 항염증제, 키나제 억제제, 항혈관신생제, 항혈관계, 에스트로젠 및 안드로젠 호르몬으로부터 선택된 화학요법제를 언급할 수 있다.

[0273] 방사선치료 요법은 그를 필요로 하는 개체를 이온화 방사선의 공급원, 예컨대 X선, 감마선 또는 베타선에 노출

시킴으로써 투여될 수 있다.

- [0274] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0275] 본 발명에 따른 화합물은 의약, 특히 ERK 키나제 활성, 바람직하게는 ERK2 키나제 활성을 억제하기 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.
- [0276] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 의약에 관한 것이다.
- [0277] 용어 "제약상 허용되는"은 일반적으로 안전하고, 비-독성이고, 생물학적으로도 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 제약 조성물을 제조하는 데 유용한 것을 의미하고, 수의학적 용도 뿐만 아니라 인간 제약 용도에 허용되는 것을 포함한다.
- [0278] 제약 조성물은 보다 특히 유효 용량의 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 함유할 수 있다.
- [0279] "유효 용량"은 조절 또는 치료될 상태의 긍정적인 변형을 유도하기에 충분하지만, 심각한 부작용을 피하기에 충분히 낮은 양을 의미한다. 유효량은 수득하고자 하는 제약 효과, 또는 치료할 특정한 상태, 최종 사용자의 연령 및 신체 상태, 치료/예방할 상태의 중증도, 치료 지속기간, 다른 치료의 성질, 사용되는 구체적 화합물 또는 조성물, 투여 경로, 및 기타 요인에 따라 달라질 수 있다.
- [0280] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물은 관련 기술분야에서 허용되는 임의의 투여 방식에 의해 유효 용량으로 투여될 수 있다.
- [0281] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 경구, 비강, 설하, 귀, 안과, 국소, 직장, 질, 요도 또는 비경구 주사 경로에 의해 투여되도록 의도된 조성물에 사용될 수 있다.
- [0282] 투여 경로 및 생약 제제는 원하는 제약 효과에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 적합화될 것이다.
- [0283] 치료 제제의 관련 기술분야의 통상의 기술자는 과도한 실험 없이 개인 지식에 의존하여, 주어진 적응증에 대한 본 발명의 화합물의 치료 유효 용량을 확인할 수 있을 것이다.
- [0284] 본 발명의 제약 조성물은 용량, 생약 형태, 투여 경로 등에 따라 임의의 공지된 적합한 제약상 허용되는 부형제와 함께 제제화될 수 있다.
- [0285] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 부형제"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 임의의 통상적인 부형제가 활성 화합물과 비상용성인 경우를 제외하고는, 본 발명의 의약 또는 제약 조성물에서의 그의 사용이 고려된다.
- [0286] 본 발명의 의약 또는 제약 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사체, 카체, 엘릭시르, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸, 스프레이, 연고, 젤, 크림, 스틱, 로션, 페이스트, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사가 가능한 용액, 멸균 패키지 분말 등의 형태일 수 있다.
- [0287] 한 실시양태에 따르면, 본 발명의 제약 조성물은 질환 상태, 특히 암 상태의 예방 및/또는 치료에 유용한 작용제와 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에 투여되도록 의도될 수 있으며, 상기 작용제는 본 발명의 화학식 (I)의 화합물과 상이하다.
- [0288] 본 출원은 또한 암의 치료에 사용하기에 적합한 신규 부분들의 키트를 포함한다.
- [0289] 본 발명에 따른 부분들의 키트는 (i) 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물, 및 (ii) 상기 화학식 (I)의 화합물과 상이한, 암 상태의 예방 및/또는 치료에 유용한 적어도 1종의 작용제를 포함할 수 있다. 암 상태의 예방 및/또는 치료에 유용한 작용제는 화학요법제 또는 방사선요법제일 수 있다.
- [0290] 본 발명은 하기 실시예를 참조함으로써 보다 잘 이해될 것이며, 이는 단지 예시적 목적을 위해 제공되며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0291] 실시예
- [0292] 실시예의 합성에 사용된 장비 및 분석 방법
- [0293] 마이크로웨이브 조사:

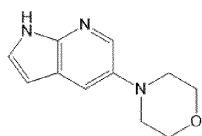
- [0294] 장치: 시너지 소프트웨어를 갖춘 CEM 디스커버.
- [0295] 방법: 10 mL 또는 30 mL 밀봉된 튜브, 최대 50W의 전력, 높은 교반.
- [0296] 플래쉬 크로마토그래피:
- [0297] 장치: 자동-수집기 및 UV 검출 (2 파장)을 갖춘 바이오타지 SP.
- [0298] 정상 칼럼: 시그마-알드리치 40-63 μm 실리카 겔이 패킹된 10, 25 또는 120 g 바이오타지 외부 건조 로드 카트리지 키트.
- [0299] 역상 칼럼: 30 g 바이오타지 SNAP 카트리지, KP-C18-HS.
- [0300] 키랄 칼럼: 다이셀 키랄플래쉬 IG 100 x 30 mm 20 μM .
- [0301] 액체 크로마토그래피:
- [0302] 장치: 오토샘플러 및 워터스 2996 다이오드 어레이 검출기를 갖춘 워터스 얼라이언스 2695 HPLC 시스템.
- [0303] 역상 조건:
- [0304] 칼럼: 마슈레-나겔 뉴클레오셀 RP18 플러스 (5 μm , 4 mm x 100 mm).
- [0305] 칼럼 온도: 40°C.
- [0306] 용매: A (H_2O 99.9%, H_2CO_2 0.1%); B (MeCN 99.9%, H_2CO_2 0.1%).
- [0307] 유량: 1mL/분.
- [0308] 구배 (A/B v/v): 95/5 (t=0분), 95/5 (t=1분), 0/100 (t=7분), 0/100 (t=10분).
- [0309] 키랄 상 조건:
- [0310] 칼럼: 다이셀 키랄팩 IG (아밀로스-기재) 20 μm , 4.6 mm x 100 mm.
- [0311] 칼럼 온도: 25°C.
- [0312] 용매: 헵탄 50% / 0.1% TEA를 함유하는 EtOH 40% / DCM 10%.
- [0313] 유량: 1mL/분.
- [0314] 질량 분광계:
- [0315] 장치: 워터스 마이크로매스 ZQ (단순 사중극자).
- [0316] 질량 검출 방법: 전기분무 양성 모드 (ESI+), 질량 범위: 50-800 uma .
- [0317] 검출: 210-400nm 범위.
- [0318] NMR 분광계:
- [0319] 장치: 브루커 400 MHz.
- [0320] 방법: DMSO-d₅를 내부 참조로서 사용하여 DMSO-d₆ 중에서 수행된 ¹H NMR 스펙트럼, 백만분율 (ppm)로 표현된 화학적 이동, 하기와 같이 표현된 신호: s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, sept = 칠중선, dd = 이중 이중선, dt = 이중 삼중선, m = 다중선 또는 큰 단일선, br = 넓은, H = 양성자.
- [0321] 실시예 1: (S)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0322]

[0323]

단계 1: 4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린



[0324]

[0325]

LiHMDS 487 ml (THF 중 1M, 487 mmol, 2.4 당량) 중에 RuPhos 947 mg (2.03 mmol, 0.01 당량) 및 RuPhos Pd G2 1.58 g (2.03 mmol, 0.01 당량)을 용해시켰다. 이어서, 아르곤 하에 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 40 g (203 mmol, 1 당량) 및 모르폴린 21.1 ml (244 mmol, 1.2 당량)를 첨가하고, 용액을 66℃에서 1시간 30분 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수조를 사용하여 10℃ 미만의 온도를 유지하면서 포화 NH_4Cl 용액 1.2 l에 적하하였다. 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반하고, 경사분리하였다. 수성 층을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜, 갈색 고체 44.4 g을 수득하였다. 조 물질을 EtOAc 및 헥산 (3/7)의 혼합물 200 ml 중에서 1시간 동안 연화처리하였다. 고체를 여과하고, EtOAc 및 헥산 (1/9)의 혼합물 200 ml로 행구고, 진공 하에 건조시켜 미갈색 분말 38.98 g을 수득하였다.

[0326]

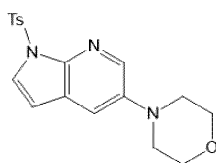
수율: 94%.

[0327]

MH⁺: 204.3 (M+1).

[0328]

단계 2: 4-(1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린



[0329]

[0330]

4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린 (이전 단계에 기재됨) 38.98 g (192 mmol, 1 당량)을 아르곤 하에 390 mL의 건조 DMF에 용해시켰다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 수소화나트륨 (파라핀 오일 중 60%) 11.5 g (288 mmol, 1.5 당량)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반한 다음, 실온에서 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키고, 토실 클로라이드 47.5 g (249 mmol, 1.3 당량)을 아르곤 하에 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간에 이어서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음/물 800 g에 적하하고, 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 수득하고, 이를 여과하고, 냉수로 수회 세정하였다. 이어서, 침전물을 DCM 1.2 l로 용해시키고, 용액을 포화 NaHCO_3 용해로 2회, 물로 2회 및 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 조 화합물을 EtOAc 및 헥산 (5/95)의 혼합물 500 ml 중에서 3시간 동안 연화처리하였다. 고체를 여과하고, 헥산으로 행구고, 진공 하에 건조시켜 회백색 고체 62.56 g을 수득하였다.

[0331]

수율: 91%.

[0332]

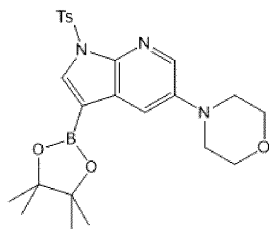
MH⁺: 358.6 (M+1).

[0333]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.18 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H); 7.92 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H); 7.78 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H); 7.52 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H); 7.39 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H); 6.68 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H); 3.76-3.71 (m, 4H); 3.12-3.07 (m,

4H); 2.33 (s, 3H).

[0334] 단계 3: 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린



[0335]

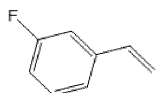
[0336] 4-(1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린 (이전 단계에 기재됨) 62.56 g (175 mmol, 1 당량)을 아르곤 하에 Me-THF 512 ml 중에 현탁시켰다. 이어서, 48.9 g의 비스(피나콜레이트)디보론 (193 mmol, 1.1 eq), 1.88 g의 4,4'-di-tert-butylbiphenyl (7 mmol, 0.036 eq) 및 2.32 g의 (1,5-시클로옥타디엔)(메톡시)이리듐(I) 이량체 (3.5 mmol, 0.018 eq)를 첨가하였다. 반응물을 환류 하에 아르곤 하에 45분 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 얼음/아세톤 조로 -10℃로 냉각시키고, MeOH (350 ml)로 조심스럽게 켄칭하였다. 용액을 실온에서 15 분 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 이어서, 암색 오일을 DCM 1 l 중에 용해시키고, 물로 3회 및 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 감압 하에 증발시켜 흑색 페이스트를 수득하였다. Et₂O 2 l을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 고체 발포체 95 g을 수득하였다. 조 혼합물을 최종적으로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 EtOAc/헥산 혼합물을 사용하여 정제하였다. 표제 화합물 75.5 g을 수득하였다.

[0337] 수율: 89%.

[0338] MH⁺: 484.6 (M+1).

[0339] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.21 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.01 (d, J=8.3Hz, 2H); 7.94 (s, 1H); 7.50 (d, J=2.4Hz, 1H); 7.41 (d, J=8.0Hz, 2H); 3.78-3.72 (m, 4H); 3.12-3.07 (m, 4H); 2.33 (s, 3H); 1.30 (s, 12H).

[0340] 단계 4: 1-플루오로-3-비닐벤젠



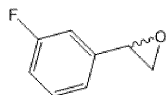
[0341]

[0342] 3-플루오로벤즈알데히드 5 g (40.3 mmol, 1 당량)을 건조 THF 50 ml 중에 용해시키고, 용액을 얼음/아세톤 조를 이용하여 -10℃로 냉각시켰다. 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 17.3 g (48.4 mmol, 1.2 당량)을 첨가한 다음, 이어서 수소화나트륨 (파라핀 오일 중 60%) 2.1 g (52.4 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 이어서, 현탁액을 실온에서 밤새 아르곤 하에 교반하였다. 혼합물을 Et₂O 100 ml로 희석하고, 침전물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여과물을 감압 하에 증발시켜 오렌지색 잔류물을 수득하였다. 조 혼합물을 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 Et₂O/헥산 혼합물 (3/97)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 최종적으로 정제하였다. 1.25 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0343] 수율: 25%.

[0344] MH⁺: 이온화가능하지 않음.

[0345] 단계 5: 2-(3-플루오로페닐)옥시란



[0346]

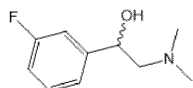
[0347] 1-플루오로-3-비닐벤젠 (이전 단계에 기재됨) 1.25 g (10.2 mmol, 1 당량)을 1,4-디옥산 6 ml 및 물 18 ml 중에 용해시켰다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 아세트산 584 μl (10.2 mmol, 1 당량)를 첨가한 다음, 이어서 N-브

로모숙신이미드 1.99 g (11.2 mmol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키고, 물 중 NaOH 2N의 용액 (35.7 mmol, 3.5 당량)을 서서히 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 수성 상을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서의 DCM/헥산 혼합물 (2/98)을 사용하여 정제하였다. 표제 화합물 1.02 g을 수득하였다.

[0348] 수율: 72%.

[0349] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0350] 단계 6: 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올



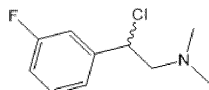
[0351]

[0352] EtOH 96% 14 ml 중 2-(3-플루오로페닐)옥시란 (이전 단계에 기재됨) 1.02 g (7.38 mmol, 1 당량)의 용액에 디메틸아민의 용액 (THF 중 2 M) 7.38 ml (14.76 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 마이크로파 조사하에 80℃에서 30분 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물로 희석하였다. 용액을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 DCM/MeOH 혼합물을 사용하여 정제하였다. 표제 화합물 0.927 g을 수득하였다.

[0353] 수율: 69%.

[0354] MH+: 322.6 (M+1).

[0355] 단계 7: 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민



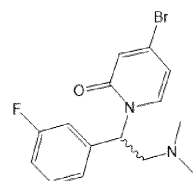
[0356]

[0357] 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 0.927 g (5.03 mmol, 1 당량)을 DCM 15 ml 중에 용해시키고, 0℃에서 두었다. 트리에틸아민 2.1 ml (15.1 mmol, 3 당량)를 첨가한 다음, 이어서 메실 클로라이드 0.781 ml (10.1 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 혼합물을 경사분리하였다. 수성 층을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 조 화합물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0358] 수율: 정량적.

[0359] MH+: 202.3; 204.3 (M; M+2).

[0360] 단계 8: 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온



[0361]

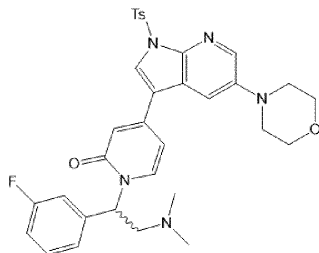
[0362] 무수 DMF 10 mL 중 4-브로모피리딘-2-(1H)-온 0.744 g (4.28 mmol, 1 당량) 및 탄산세슘 1.39 g (4.28 mmol, 1 당량)의 혼합물에 무수 DMF 5 mL 중 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 1.02 g (5.08 mmol, 1.18 당량)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였

다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 물로 4회 및 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 불활성화 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 헥산/EtOAc 혼합물을 사용하여 정제하였다. 표제 화합물 1.31 g을 수득하였다.

[0363] 수율: 76%.

[0364] MH^+ : 339.4; 341.5 (M; M+2).

[0365] 단계 9: 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



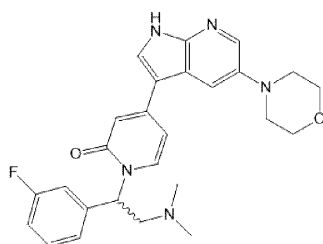
[0366]

[0367] 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 1.31 g (3.86 mmol, 1 당량) 및 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린 (단계 3에 기재됨) 2.45 g (5.01 mmol, 1.3 당량)을 MeCN 13 ml 중에 아르콘 하에 용해시켰다. 이어서, Na_2CO_3 2M의 용액 13 ml를 첨가하여 2상 혼합물을 수득하였으며, 이를 아르콘으로 15분 동안 버블링하였다. 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드 135 mg (0.19 mmol, 0.05 당량)을 첨가하고, 용액을 아르콘으로 추가 15분 동안 버블링하였다. 반응물을 아르콘 하에 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석한 다음, 경사분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 DCM/MeOH 혼합물을 사용하여 정제하였다. 표제 화합물 2.05 g을 수득하였다.

[0368] 수율: 86%.

[0369] MH^+ : 616.6 (M+1).

[0370] 단계 10: 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0371]

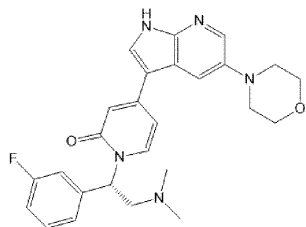
[0372] 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 2.05 g (3.33 mmol, 1 당량)을 아르콘하에 무수 THF 15 mL 중에 용해시켰다. 이어서, TBAF 용액 (THF 중 1 M) 10 ml (10 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 반응물을 아르콘 하에 66°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 포화 NaHCO_3 용액 100 ml를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 DCM/MeOH 혼합물을 사용하여 정제하였다. 1.49 g의 황색 고체를 수득하였다.

[0373] 수율: 96%.

[0374] MH^+ : 462.7 (M+1).

[0375] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.04 (br s, 1H); 8.16 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H); 8.09 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H); 7.74 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H); 7.70 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 7.45-7.36 (m, 1H); 7.30-7.18 (m, 2H); 7.18-7.10 (m, 1H); 6.72-6.64 (m, 2H); 6.27-6.16 (m, 1H); 3.84-3.73 (m, 4H); 3.32-3.22 (m, 1H); 3.20-3.08 (m, 4H); 2.80-2.69 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[0376] 단계 11: (S)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



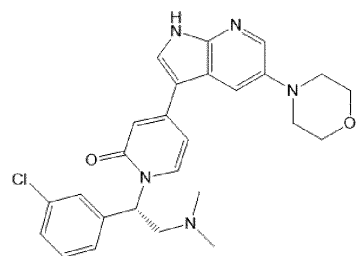
[0377]

[0378] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 1.49 g으로부터 출발하여 표제 화합물 275 mg을 수득하였다.

[0379] MH^+ : 462.7 ($\text{M}+1$).

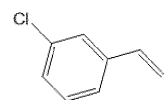
[0380] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.04 (br s, 1H); 8.16 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H); 8.09 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H); 7.74 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H); 7.70 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 7.45-7.36 (m, 1H); 7.30-7.18 (m, 2H); 7.18-7.10 (m, 1H); 6.72-6.64 (m, 2H); 6.27-6.16 (m, 1H); 3.84-3.73 (m, 4H); 3.32-3.22 (m, 1H); 3.20-3.08 (m, 4H); 2.80-2.69 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[0381] 실시예 2: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0382]

[0383] 단계 1: 1-클로로-3-비닐벤젠



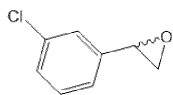
[0384]

[0385] 화합물을 3-플루오로벤즈알데히드 대신 3-클로로벤즈알데히드 10 g (71.1 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 4에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 4.05 g을 수득하였다.

[0386] 수율: 41%.

[0387] MH^+ : 이온화가능하지 않음.

[0388] 단계 2: 2-(3-클로로페닐)옥시란



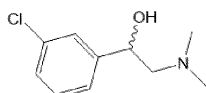
[0389]

[0390] 화합물을 1-플루오로-3-비닐벤젠 대신 1-클로로-3-비닐벤젠 (이전 단계에 기재됨) 4.05 g (29.2 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 3.85 g을 수득하였다.

[0391] 수율: 85%.

[0392] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0393] 단계 3: 1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올



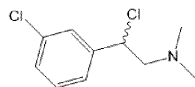
[0394]

[0395] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3-클로로페닐)옥시란 (이전 단계에 기재됨) 4.15 g (26.9 mmol)로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 4.06 g을 수득하였다.

[0396] 수율: 76%.

[0397] MH+: 200.2; 202.3 (M; M+2).

[0398] 단계 4: 2-클로로-2-(3-클로로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민



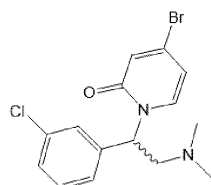
[0399]

[0400] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 4.06 g (20.3 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 4.41 g을 수득하였다.

[0401] 수율: 99%.

[0402] MH+: 218.4; 220.4 (M; M+2).

[0403] 단계 5: 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온



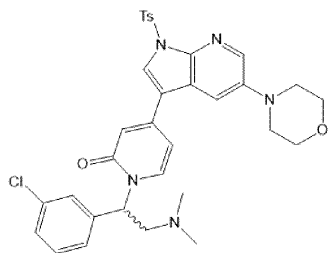
[0404]

[0405] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-2-(3-클로로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 4.41 g (20.3 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 5.02 g을 수득하였다.

[0406] 수율: 70%.

[0407] MH+: 355.2; 357.2 (M; M+2).

[0408] 단계 6: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0409]

[0410]

화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 2 g (5.6 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 2.68 g을 수득하였다.

[0411]

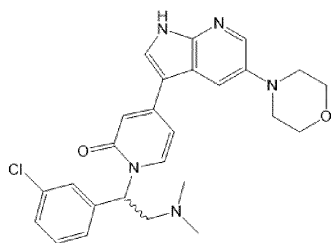
수율: 75%.

[0412]

MH⁺: 632.8; 634.8 (M; M+2).

[0413]

단계 7: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0414]

[0415]

화합물을 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 2.68 g (4.2 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 10에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 617 mg을 수득하였다.

[0416]

수율: 30%.

[0417]

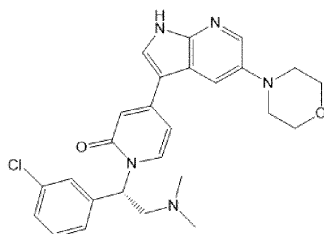
MH⁺: 478.5; 480.6 (M; M+2).

[0418]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.4Hz, 1H); 8.10 (d, J=2.3Hz, 1H); 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.70 (d, J=2.4Hz, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.44-7.32 (m, 3H); 6.72-6.65 (m, 2H); 6.23-6.13 (m, 1H); 3.84-3.73 (m, 4H); 3.34-3.23 (m, 1H); 3.20-3.08 (m, 4H); 2.78-2.67 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[0419]

단계 8: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0420]

[0421]

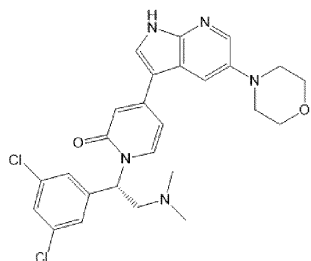
이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 617 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 227 mg을 수득하였다.

[0422]

MH⁺: 478.5; 480.6 (M; M+2).

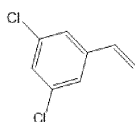
[0423] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H); 8.10 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H); 7.76 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H); 7.70 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.44-7.32 (m, 3H); 6.72-6.65 (m, 2H); 6.23-6.13 (m, 1H); 3.84-3.73 (m, 4H); 3.34-3.23 (m, 1H); 3.20-3.08 (m, 4H); 2.78-2.67 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[0424] 실시예 3:
(S)-1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0425]

[0426] 단계 1: 1,3-디클로로-5-비닐벤젠



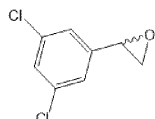
[0427]

[0428] 화합물을 3-플루오로벤즈알데히드 대신 2.00 g (11.4 mmol)의 3,5-디클로로벤즈알데히드로부터 출발하여 실시예 1, 단계 4에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 495 mg을 수득하였다.

[0429] 수율: 25%.

[0430] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0431] 단계 2: 2-(3,5-디클로로페닐)옥시란



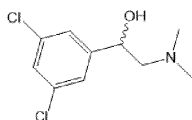
[0432]

[0433] 화합물을 1-플루오로-3-비닐벤젠 대신 1,3-디클로로-5-비닐벤젠 (이전 단계에 기재됨) 495 mg (2.86 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 433 mg을 수득하였다.

[0434] 수율: 80%.

[0435] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0436] 단계 3: 1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올



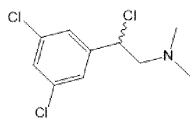
[0437]

[0438] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3,5-디클로로페닐)옥시란 (이전 단계에 기재됨) 433 mg (2.29 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 455 mg을 수득하였다.

[0439] 수율: 85%.

[0440] MH+: 234.3; 236.3 (M; M+2).

[0441] 단계 4: 2-클로로-2-(3,5-디클로로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민



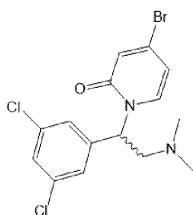
[0442]

[0443] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 455 mg (1.94 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 521 mg을 수득하였다.

[0444] 수율: 정량적.

[0445] MH+: 252.3; 254.4 (M; M+2).

[0446] 단계 5: 4-브로모-1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온



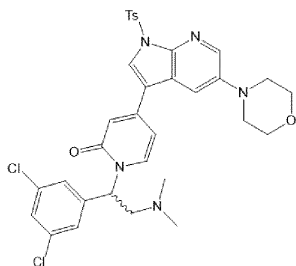
[0447]

[0448] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-2-(3,5-디클로로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 521 mg (2.06 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 276 mg을 수득하였다.

[0449] 수율: 36%.

[0450] MH+: 389.5; 391.5; 393.5 (M; M+2; M+4).

[0451] 단계 6: 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



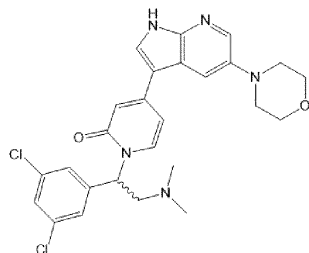
[0452]

[0453] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 276 mg (0.71 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 365 mg을 수득하였다.

[0454] 수율: 77%.

[0455] MH+: 666.9; 668.8 (M; M+2).

[0456] 단계 7: 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0457]

[0458]

1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 365 mg (0.55 mmol)을 DMSO 10 ml 중에 현탁시키고, NaOH 2N 용액 1.37 ml (2.74 mmol, 5 당량)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 빙수조로 0℃로 냉각시키고, 포화 NH₄Cl 용액으로 조심스럽게 켄칭하였다. 냉수를 첨가하고, 백색 침전물이 석출되었으며, 이를 여과하고, 물로 수회 행구고, 진공 하에 건조시켰다. 조 혼합물을 최종적으로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 DCM/MeOH 혼합물을 사용하여 정제하였다. 미황색 고체 226 mg을 수득하였다.

[0459]

수율: 80%.

[0460]

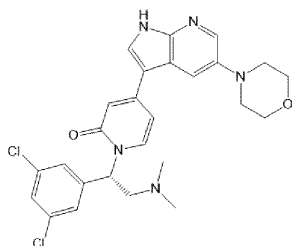
MH⁺: 512.7; 514.6 (M; M+2).

[0461]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.11 (d, J=2.8Hz, 1H); 7.79 (d, J=7.3Hz, 1H); 7.71 (d, J=2.5Hz, 1H); 7.59-7.55 (m, 1H); 7.46 (d, J=1.8Hz, 2H); 6.74-6.66 (m, 2H); 6.17-6.08 (m, 1H); 3.83-3.73 (m, 4H); 3.34-3.23 (m, 1H); 3.20-3.09 (m, 4H); 2.80-2.70 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[0462]

단계 8: (S)-1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0463]

[0464]

이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 표제 화합물 25 mg을 수득하였다.

[0465]

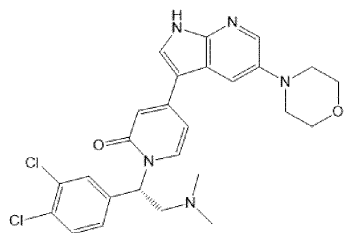
MH⁺: 512.7; 514.6 (M; M+2).

[0466]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.11 (d, J=2.8Hz, 1H); 7.79 (d, J=7.3Hz, 1H); 7.71 (d, J=2.5Hz, 1H); 7.59-7.55 (m, 1H); 7.46 (d, J=1.8Hz, 2H); 6.74-6.66 (m, 2H); 6.17-6.08 (m, 1H); 3.83-3.73 (m, 4H); 3.34-3.23 (m, 1H); 3.20-3.09 (m, 4H); 2.80-2.70 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

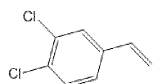
[0467]

실시예 4:
(S)-1-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0468]

[0469] 단계 1: 1,2-디클로로-4-비닐벤젠



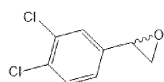
[0470]

[0471] 화합물을 3-플루오로벤즈알데히드 대신 3,4-디클로로벤즈알데히드 2.00 g (11.4 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 4에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 850 mg을 수득하였다.

[0472] 수율: 43%.

[0473] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0474] 단계 2: 2-(3,4-디클로로페닐)옥시란



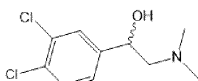
[0475]

[0476] 화합물을 1-플루오로-3-비닐벤젠 대신 1,2-디클로로-4-비닐벤젠 (이전 단계에 기재됨) 850 mg (4.91 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 630 mg을 수득하였다.

[0477] 수율: 68%.

[0478] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0479] 단계 3: 1-(3,4-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올



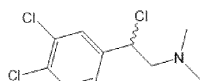
[0480]

[0481] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3,4-디클로로페닐)옥시란 (이전 단계에 기재됨) 630 mg (3.33 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 692 mg을 수득하였다.

[0482] 수율: 89%.

[0483] MH+: 234.3; 236.2 (M; M+2).

[0484] 단계 4: 2-클로로-2-(3,4-디클로로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민



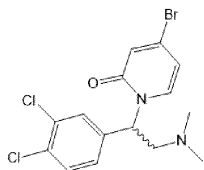
[0485]

[0486] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 1-(3,4-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 692 mg (2.96 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 760 mg을 수득하였다.

[0487] 수율: 정량적.

[0488] MH+: 252.2; 254.2 (M; M+2).

[0489] 단계 5: 4-브로모-1-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온



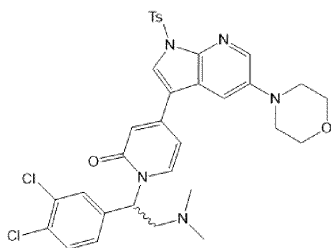
[0490]

[0491] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-2-(3,4-디클로로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 760 mg (3.01 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 553 mg을 수득하였다.

[0492] 수율: 47%.

[0493] MH+: 389.4; 391.3 (M; M+2).

[0494] 단계 6: 1-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



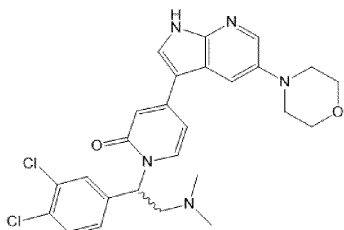
[0495]

[0496] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 276 mg (0.71 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 334 mg을 수득하였다.

[0497] 수율: 71%.

[0498] MH+: 666.6; 668.4 (M; M+2).

[0499] 단계 7: 1-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0500]

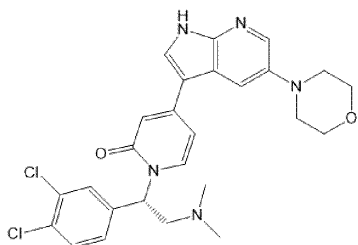
[0501] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 334 mg (0.50 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 199 mg을 수득하였다.

[0502] 수율: 77%.

[0503] MH+: 512.5; 514.5 (M; M+2).

[0504] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.08 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.11 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H); 7.76 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H); 7.69 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 2H); 7.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H); 7.39-7.33 (m, 1H); 6.73-6.66 (m, 2H); 6.20-6.10 (m, 1H); 3.82-3.73 (m, 4H); 3.33-3.23 (m, 1H); 3.18-3.09 (m, 4H); 2.79-2.69 (m, 1H); 2.20 (s, 6H).

[0505] 단계 8: (S)-1-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



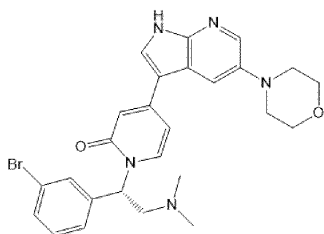
[0506]

[0507] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 199 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 39 mg을 수득하였다.

[0508] MH⁺: 512.5; 514.5 (M; M+2).

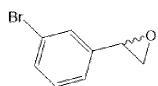
[0509] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.08 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.11 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H); 7.76 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H); 7.69 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 2H); 7.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H); 7.39-7.33 (m, 1H); 6.73-6.66 (m, 2H); 6.20-6.10 (m, 1H); 3.82-3.73 (m, 4H); 3.33-3.23 (m, 1H); 3.18-3.09 (m, 4H); 2.79-2.69 (m, 1H); 2.20 (s, 6H).

[0510] 실시예 5: (S)-1-(1-(3-브로모페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0511]

[0512] 단계 1: 2-(3-브로모페닐)옥시란



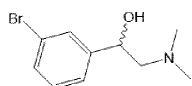
[0513]

[0514] 화합물을 1-플루오로-3-비닐벤젠 대신 1-브로모-3-비닐벤젠 2 g (11 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 2.12 g을 수득하였다.

[0515] 수율: 98%.

[0516] MH⁺: 이온화가능하지 않음.

[0517] 단계 2: 1-(3-브로모페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올



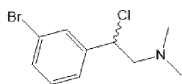
[0518]

[0519] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3-브로모페닐)옥시란 (이전 단계에 기재됨) 2.12 g (10.7 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 2.11 g을 수득하였다.

[0520] 수율: 97%.

[0521] MH+: 244.3; 246.4 (M; M+2).

[0522] 단계 3: 2-(3-브로모페닐)-2-클로로-N,N-디메틸에탄-1-아민



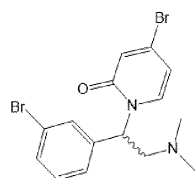
[0523]

[0524] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 1-(3-브로모페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 2.11 g (8.6 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 2.30 g을 수득하였다.

[0525] 수율: 정량적.

[0526] MH+: 262.4; 264.3 (M; M+2).

[0527] 단계 4: 4-브로모-1-(1-(3-브로모페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온



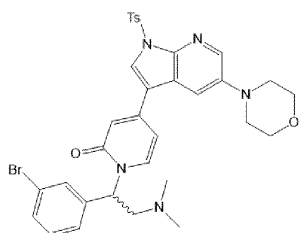
[0528]

[0529] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-(3-브로모페닐)-2-클로로-N,N-디메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 2.30 g (20.3 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 1.85 g을 수득하였다.

[0530] 수율: 52%.

[0531] MH+: 399.3; 401.4 (M; M+2).

[0532] 단계 5: 1-(1-(3-브로모페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온]



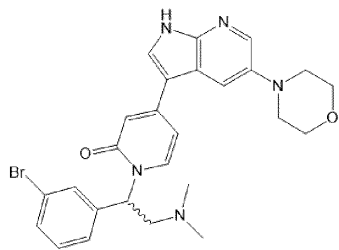
[0533]

[0534] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3-브로모페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 1.85 g (4.6 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 2.72 g을 수득하였다.

[0535] 수율: 88%.

[0536] MH+: 676.8; 678.8 (M; M+2).

[0537] 단계 6: 1-(1-(3-브로모페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0538]

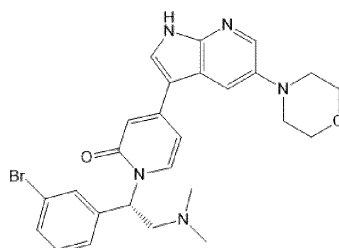
[0539] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3-브로모페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 1.04 g (1.54 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 681 mg을 수득하였다.

[0540] 수율: 85%.

[0541] MH+: 522.6; 524.5 (M; M+2).

[0542] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.04 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.75 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H); 7.70 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 7.62-7.57 (m, 1H); 7.53-7.47 (m, 1H); 7.42-7.37 (m, 1H); 7.33 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H); 6.72-6.65 (m, 2H); 6.20-6.12 (m, 1H); 3.83-3.73 (m, 4H); 3.34-3.24 (m, 1H); 3.20-3.08 (m, 4H); 2.78-2.68 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[0543] 단계 7: (S)-1-(1-(3-브로모페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



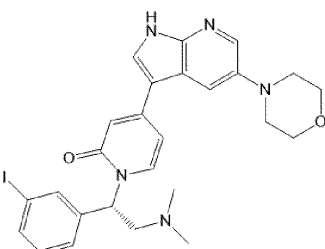
[0544]

[0545] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 681 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 292 mg을 수득하였다.

[0546] MH+: 522.6; 524.5 (M; M+2).

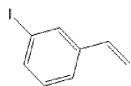
[0547] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.04 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.75 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H); 7.70 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 7.62-7.57 (m, 1H); 7.53-7.47 (m, 1H); 7.42-7.37 (m, 1H); 7.33 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H); 6.72-6.65 (m, 2H); 6.20-6.12 (m, 1H); 3.83-3.73 (m, 4H); 3.34-3.24 (m, 1H); 3.20-3.08 (m, 4H); 2.78-2.68 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[0548] 실시예 6: (S)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0549]

[0550] 단계 1: 1-아이오도-3-비닐벤젠



[0551]

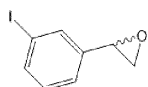
[0552] 화합물을 3-플루오로벤즈알데히드 대신 3-아이오도벤즈알데히드 5 g (21.5 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 4에 기재된 절차에 의해 수득하였다.

[0553] 3.20 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0554] 수율: 65%.

[0555] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0556] 단계 2: 2-(3-아이오도페닐)옥시란



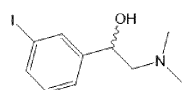
[0557]

[0558] 화합물을 1-플루오로-3-비닐벤젠 대신 1-아이오도-3-비닐벤젠 (이전 단계에 기재됨) 3.20 g (13.91 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 2.78 g을 수득하였다.

[0559] 수율: 81%.

[0560] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0561] 단계 3: 2-(디메틸아미노)-1-(3-아이오도페닐)에탄-1-올



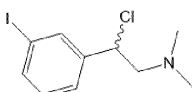
[0562]

[0563] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3-아이오도페닐)옥시란 (이전 단계에 기재됨) 2.78 g (26.9 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 2.54 g을 수득하였다.

[0564] 수율: 77%.

[0565] MH+: 292.2 (M+1).

[0566] 단계 4: 2-클로로-2-(3-아이오도페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민



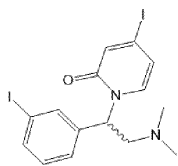
[0567]

[0568] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 2-(디메틸아미노)-1-(3-아이오도페닐)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 1.25 g (4.3 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 1.59 g을 수득하였다.

[0569] 수율: 정량적.

[0570] MH+: 310.3; 312.3 (M; M+2).

[0571] 단계 5: 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-아이오도페닐)에틸)-4-아이오도피리딘-2(1H)-온



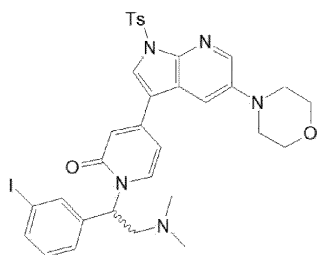
[0572]

[0573] 무수 DMF 10 mL 중 4-아이오도피리딘-2(1H)-온 1.04 g (4.70 mmol, 1 당량) 및 탄산세슘 1.68 g (5.20 mmol, 1.1 당량)의 혼합물에 무수 DMF 5 mL 중 2-클로로-2-(3-아이오도페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 1.59 g (5.14 mmol, 1 당량)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 이어서, 용액을 실온에서 1시간 30분 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 물로 4회 및 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 불활성화 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 헥산/EtOAc 혼합물을 사용하여 정제하였다. 표제 화합물 1.11 g을 수득하였다.

[0574] 수율: 52%.

[0575] MH⁺: 495.6 (M+1).

[0576] 단계 6: 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



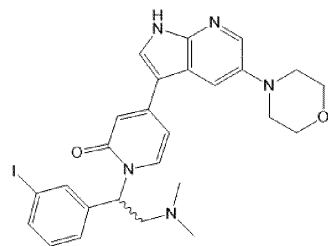
[0577]

[0578] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-아이오도페닐)에틸)-4-아이오도피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 1.11 g (22.5 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 589 mg을 수득하였다.

[0579] 수율: 80%.

[0580] MH⁺: 724.5 (M+1).

[0581] 단계 7: 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0582]

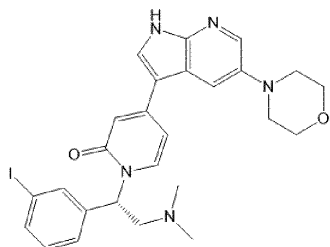
[0583] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 875 mg (1.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 674 mg을 수득하였다.

[0584] 수율: 97%.

[0585] MH⁺: 570.5 (M+1).

[0586] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.10 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H); 7.79-7.73 (m, 2H); 7.72-7.64 (m, 2H); 7.44-7.38 (m, 1H); 7.17 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H); 6.72-6.65 (m, 2H); 6.18-6.09 (m, 1H); 3.85-3.73 (m, 4H); 3.34-3.24 (m, 1H); 3.20-3.08 (m, 4H); 2.73-2.64 (m, 1H); 2.20 (s, 6H).

[0587] 단계 8: (S)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



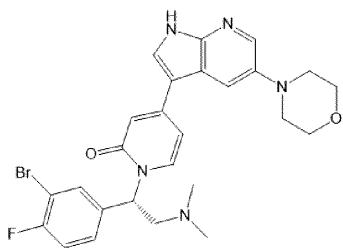
[0588]

[0589] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 674 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 262 mg을 수득하였다.

[0590] MH+: 570.5 (M+1).

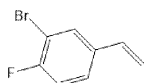
[0591] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.10 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H); 7.79-7.73 (m, 2H); 7.72-7.64 (m, 2H); 7.44-7.38 (m, 1H); 7.17 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H); 6.72-6.65 (m, 2H); 6.18-6.09 (m, 1H); 3.85-3.73 (m, 4H); 3.34-3.24 (m, 1H); 3.20-3.08 (m, 4H); 2.73-2.64 (m, 1H); 2.20 (s, 6H).

[0592] 실시예 7: (S)-1-(1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0593]

[0594] 단계 1: 2-브로모-1-플루오로-4-비닐벤젠



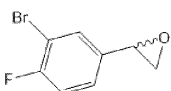
[0595]

[0596] 화합물을 3-플루오로벤즈알데히드 대신 3-브로모-4-플루오로벤즈알데히드 2.61 g (12.9 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 4에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 1.37 g을 수득하였다.

[0597] 수율: 53%.

[0598] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0599] 단계 2: 2-(3-브로모-4-플루오로페닐)옥시란



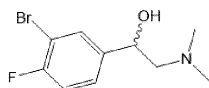
[0600]

[0601] 화합물을 1-플루오로-3-비닐벤젠 대신 2-브로모-1-플루오로-4-비닐벤젠 (이전 단계에 기재됨) 1.37 g (6.81 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 1.13 g을 수득하였다.

[0602] 수율: 76%.

[0603] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0604] 단계 3: 1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올



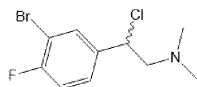
[0605]

[0606] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3-브로모-4-플루오로페닐)옥시란 (이전 단계에 기재됨) 1.13 g (5.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 1.05 g을 수득하였다.

[0607] 수율: 77%.

[0608] MH+: 262.2; 264.3 (M; M+2).

[0609] 단계 4: 2-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-클로로-N,N-디메틸에탄-1-아민



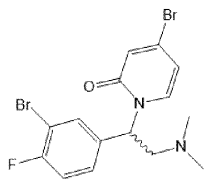
[0610]

[0611] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 1.05 g (4.00 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 1.30 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0612] 수율: 정량적.

[0613] MH+: 280.3; 282.3 (M; M+2).

[0614] 단계 5: 4-브로모-1-(1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온



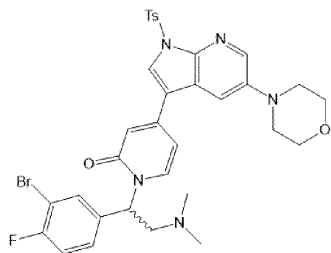
[0615]

[0616] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-클로로-N,N-디메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 1.30 g (4.64 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 733 mg을 수득하였다.

[0617] 수율: 38%.

[0618] MH+: 417.3; 419.3; 421.2 (M; M+2; M+4).

[0619] 단계 6: 1-(1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0620]

[0621]

화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 733 mg (1.74 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 1.00 g을 수득하였다.

[0622]

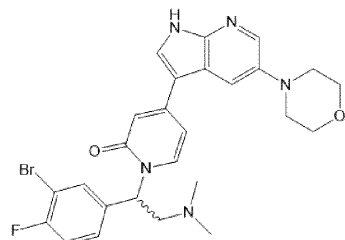
수율: 82%.

[0623]

MH⁺: 694.6; 696.5 (M; M+2).

[0624]

단계 7: 1-(1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0625]

[0626]

화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 640 mg (0.92 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 464 mg을 수득하였다.

[0627]

수율: 93%.

[0628]

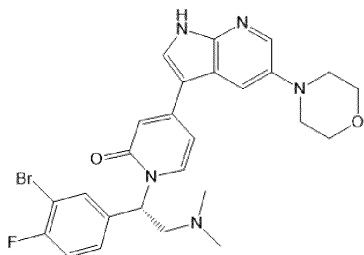
MH⁺: 540.5; 542.4 (M; M+2).

[0629]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.80-7.73 (m, 2H); 7.69 (d, J=2.5Hz, 1H); 7.48-7.41 (m, 1H); 7.38 (t, J=8.7Hz, 1H); 6.72-6.66 (m, 2H); 6.21-6.12 (m, 1H); 3.83-3.74 (m, 4H); 3.34-3.24 (m, 1H); 3.18-3.08 (m, 4H); 2.77-2.67 (m, 1H); 2.20 (s, 6H).

[0630]

단계 8: (S)-1-(1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0631]

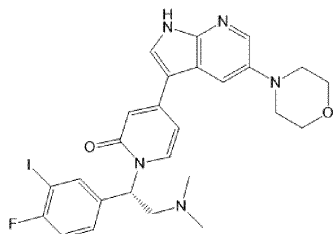
[0632]

이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 464 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 206 mg을 수득하였다.

[0633] MH+: 540.5; 542.4 (M; M+2).

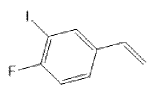
[0634] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.80-7.73 (m, 2H); 7.69 (d, J=2.5Hz, 1H); 7.48-7.41 (m, 1H); 7.38 (t, J=8.7Hz, 1H); 6.72-6.66 (m, 2H); 6.21-6.12 (m, 1H); 3.83-3.74 (m, 4H); 3.34-3.24 (m, 1H); 3.18-3.08 (m, 4H); 2.77-2.67 (m, 1H); 2.20 (s, 6H).

[0635] 실시예 8: (S)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-플루오로-3-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0636]

[0637] 단계 1: 1-플루오로-2-아이오도-4-비닐벤젠



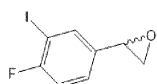
[0638]

[0639] 화합물을 3-플루오로벤즈알데히드 대신 4-플루오로-3-아이오도벤즈알데히드 3.5 g (14.0 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 4에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 2.13 g을 수득하였다.

[0640] 수율: 61%.

[0641] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0642] 단계 2: 2-(4-플루오로-3-아이오도페닐)옥시란



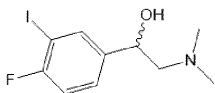
[0643]

[0644] 화합물을 실시예 1, 단계 5에 기재된 절차에 의해 1-플루오로-3-비닐벤젠 대신 1-플루오로-2-아이오도-4-비닐벤젠 (이전 단계에 기재됨) 2.13 g (8.58 mmol)으로부터 출발하여 수득하였다. 표제 화합물 1.99 g을 수득하였다.

[0645] 수율: 88%.

[0646] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0647] 단계 3: 2-(디메틸아미노)-1-(4-플루오로-3-아이오도페닐)에탄-1-올



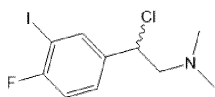
[0648]

[0649] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(4-플루오로-3-아이오도페닐)옥시란 (이전 단계에 기재됨) 1.99 g (7.54 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 1.57 g을 수득하였다.

[0650] 수율: 67%.

[0651] MH+: 310.5 (M+1).

[0652] 단계 4: 2-클로로-2-(4-플루오로-3-아이오도페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민



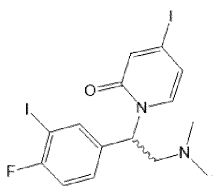
[0653]

[0654] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 2-(디메틸아미노)-1-(4-플루오로-3-아이오도페닐)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 1.57 g (5.08 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 1.64 g을 수득하였다.

[0655] 수율: 98%.

[0656] MH+: 328.4 (M+1).

[0657] 단계 5: 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-플루오로-3-아이오도페닐)에틸)-4-아이오도피리딘-2(1H)-온



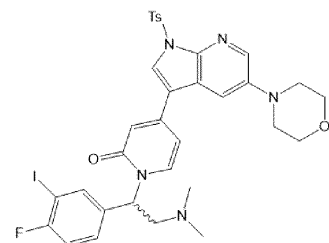
[0658]

[0659] 화합물을 2-클로로-2-(3-아이오도페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-2-(4-플루오로-3-아이오도페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 1.57 g (5.08 mmol)으로부터 출발하여 실시예 6, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 555 mg을 수득하였다.

[0660] 수율: 22%.

[0661] MH+: 513.5 (M+1).

[0662] 단계 6: 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-플루오로-3-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



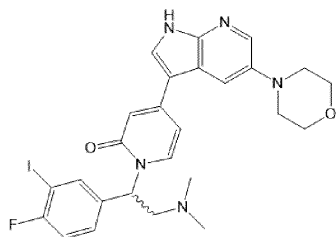
[0663]

[0664] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-플루오로-3-아이오도페닐)에틸)-4-아이오도피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 555 mg (1.08 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 780 mg을 수득하였다.

[0665] 수율: 97%.

[0666] MH+: 742.8 (M+1).

[0667] 단계 7: 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-플루오로-3-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0668]

[0669]

화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-플루오로-3-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 760 mg (1.02 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 240 mg을 수득한 다음, 키랄 분리 후에 표제 화합물 87 mg을 수득하였다 ((+) (S)-거울상이성질체).

[0670]

수율: 40%.

[0671]

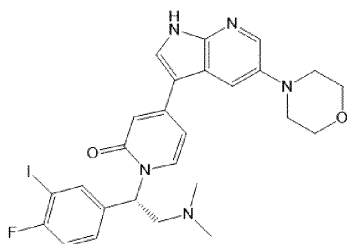
MH⁺: 588.4 (M+1).

[0672]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.16 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.91-7.85 (m, 1H); 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.69 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.49-7.41 (m, 1H); 7.26 (t, J=8.3Hz, 1H); 6.72-6.64 (m, 2H); 6.19-6.08 (m, 1H); 3.84-3.72 (m, 4H); 3.34-3.24 (m, 1H); 3.18-3.08 (m, 4H); 2.73-2.65 (m, 1H); 2.20 (s, 6H).

[0673]

단계 8: (S)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-플루오로-3-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0674]

[0675]

이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 240 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 87 mg을 수득하였다.

[0676]

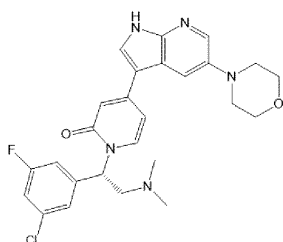
MH⁺: 588.4 (M+1).

[0677]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.16 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.91-7.85 (m, 1H); 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.69 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.49-7.41 (m, 1H); 7.26 (t, J=8.3Hz, 1H); 6.72-6.64 (m, 2H); 6.19-6.08 (m, 1H); 3.84-3.72 (m, 4H); 3.34-3.24 (m, 1H); 3.18-3.08 (m, 4H); 2.73-2.65 (m, 1H); 2.20 (s, 6H).

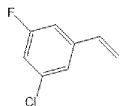
[0678]

실시예 9: (S)-1-(1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0679]

[0680] 단계 1: 1-클로로-3-플루오로-5-비닐벤젠



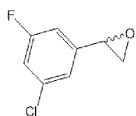
[0681]

[0682] 화합물을 3-플루오로벤즈알데히드 대신 3-클로로-5-플루오로벤즈알데히드 5 g (31.5 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 4에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 3.07 g을 수득하였다.

[0683] 수율: 62%.

[0684] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0685] 단계 2: 2-(3-클로로-5-플루오로페닐)옥시란



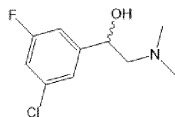
[0686]

[0687] 화합물을 1-플루오로-3-비닐벤젠 대신 1-클로로-3-플루오로-5-비닐벤젠 (이전 단계에 기재됨) 3.07 g (20 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 1.55 g을 수득하였다.

[0688] 수율: 46%.

[0689] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0690] 단계 3: 1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올



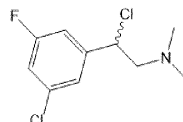
[0691]

[0692] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3-클로로-5-플루오로페닐)옥시란 (이전 단계에 기재됨) 300 mg (1.74 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 136 mg을 수득하였다.

[0693] 수율: 36%.

[0694] MH+: 218.4; 220.4 (M; M+2).

[0695] 단계 4: 2-클로로-2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민



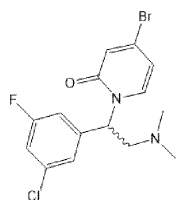
[0696]

[0697] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 136 mg (0.62 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 145 mg을 수득하였다.

[0698] 수율: 98%.

[0699] MH+: 236.2; 238.2 (M; M+2).

[0700] 단계 5: 4-브로모-1-(1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온



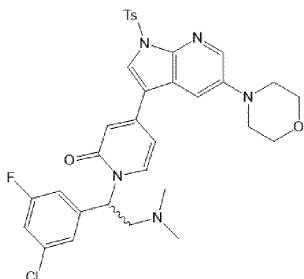
[0701]

[0702] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 145 mg (0.61 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 90 mg을 수득하였다.

[0703] 수율: 39%.

[0704] MH+: 373.3; 375.5 (M; M+2).

[0705] 단계 6: 1-(1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



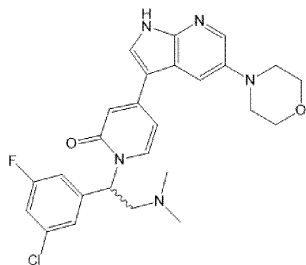
[0706]

[0707] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 90 mg (0.24 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 94 mg을 수득하였다.

[0708] 수율: 60%.

[0709] MH+: 650.5; 652.6 (M; M+2).

[0710] 단계 7: 1-(1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0711]

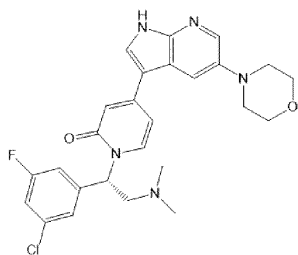
[0712] 94 mg (0.14 mmol)의 1-(1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨)을 5 mL의 MeCN 및 2.5 mL의 Na₂CO₃ 2M 용액에 현탁시켰다. 혼합물을 120°C에서 마이크로파 조사 하에서 밀봉된 튜브 (150W) 내에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 3회 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 최종적으로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 DCM/MeOH 혼합물을 사용하여 정제하였다. 백색 고체 16 mg을 수득하였다.

[0713] 수율: 23%.

[0714] MH+: 588.7 (M+1).

[0715] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.77 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H); 7.70 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 7.43-7.36 (m, 1H); 7.34-7.24 (m, 2H); 6.74-6.67 (m, 2H); 6.20-6.11 (m, 1H); 3.83-3.73 (m, 4H); 3.34-3.23 (m, 1H); 3.19-3.09 (m, 4H); 2.81-2.71 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[0716] 단계 8: (S)-1-(1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



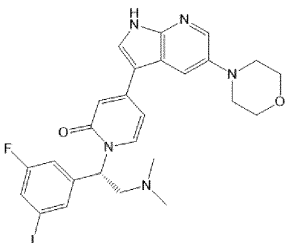
[0717]

[0718] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 16 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 5 mg을 수득하였다.

[0719] MH+: 588.7 (M+1).

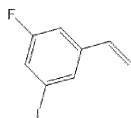
[0720] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.77 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H); 7.70 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 7.43-7.36 (m, 1H); 7.34-7.24 (m, 2H); 6.74-6.67 (m, 2H); 6.20-6.11 (m, 1H); 3.83-3.73 (m, 4H); 3.34-3.23 (m, 1H); 3.19-3.09 (m, 4H); 2.81-2.71 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[0721] 실시예 10: (S)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로-5-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0722]

[0723] 단계 1: 1-플루오로-3-아이오도-4-비닐벤젠



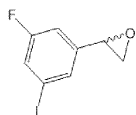
[0724]

[0725] 화합물을 3-플루오로벤즈알데히드 대신 3-플루오로-5-아이오도벤즈알데히드 2 g (7.96 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 4에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 873 mg을 수득하였다.

[0726] 수율: 44%.

[0727] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0728] 단계 2: 2-(3-플루오로-5-아이오도페닐)옥시란



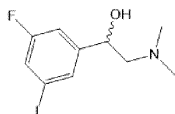
[0729]

[0730] 화합물을 1-플루오로-3-비닐벤젠 대신 1-플루오로-3-아이오도-4-비닐벤젠 (이전 단계에 기재됨) 873 mg (3.5 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 432 mg을 수득하였다.

[0731] 수율: 47%.

[0732] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0733] 단계 3: 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로-5-아이오도페닐)에탄-1-올



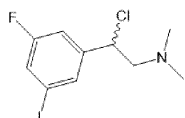
[0734]

[0735] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3-플루오로-5-아이오도페닐)옥시란 (이전 단계에 기재됨) 376 mg (1.40 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 295 mg을 수득하였다.

[0736] 수율: 67%.

[0737] MH+: 310.3 (M+1).

[0738] 단계 4: 2-클로로-2-(3-플루오로-5-아이오도페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민



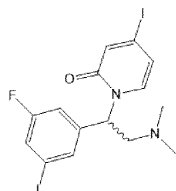
[0739]

[0740] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로-5-아이오도페닐)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 351 mg (1.14 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 328 mg을 수득하였다.

[0741] 수율: 88%.

[0742] MH+: 388.3 (M+1).

[0743] 단계 5: 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로-5-아이오도페닐)에틸)-4-아이오도피리딘-2(1H)-온



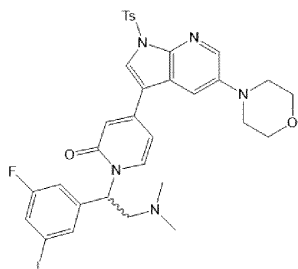
[0744]

[0745] 화합물을 2-클로로-2-(3-아이오도페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-2-(3-플루오로-5-아이오도페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 328 mg (0.85 mmol)으로부터 출발하여 실시예 6, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 236 mg을 수득하였다.

[0746] 수율: 54%.

[0747] MH+: 513.2 (M+1).

[0748] 단계 6: 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로-5-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



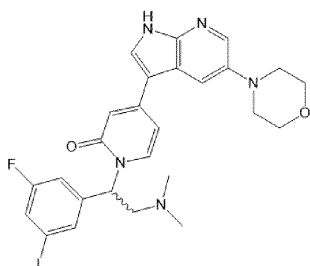
[0749]

[0750] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로-5-아이오도페닐)에틸)-4-아이오도피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 236 mg (0.46 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 340 mg을 수득하였다.

[0751] 수율: 99%.

[0752] MH⁺: 742.5 (M+1).

[0753] 단계 7: 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로-5-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0754]

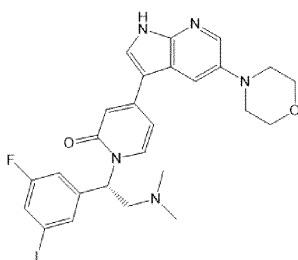
[0755] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로-5-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 207 mg (0.28 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 97 mg을 수득하였다.

[0756] 수율: 59%.

[0757] MH⁺: 588.6 (M+1).

[0758] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.77 (d, J=7.8Hz, 1H); 7.71 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.64-7.57 (m, 2H); 7.35-7.28 (m, 1H); 6.74-6.67 (m, 2H); 6.17-6.08 (m, 1H); 3.83-3.74 (m, 4H); 3.34-3.22 (m, 1H); 3.19-3.08 (m, 4H); 2.78-2.68 (m, 1H); 2.20 (s, 6H).

[0759] 단계 8: (S)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로-5-아이오도페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0760]

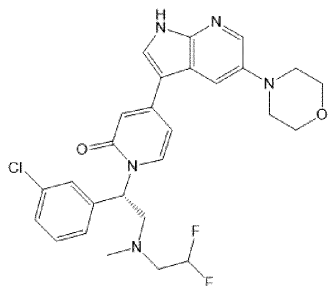
[0761] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을

사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 표제 화합물 2.9 mg을 수득하였다.

[0762] MH+: 588.6 (M+1).

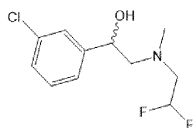
[0763] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.77 (d, J=7.8Hz, 1H); 7.71 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.64-7.57 (m, 2H); 7.35-7.28 (m, 1H); 6.74-6.67 (m, 2H); 6.17-6.08 (m, 1H); 3.83-3.74 (m, 4H); 3.34-3.22 (m, 1H); 3.19-3.08 (m, 4H); 2.78-2.68 (m, 1H); 2.20 (s, 6H).

[0764] 실시예 11: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-((2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로 [2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0765]

[0766] 단계 1: 1-(3-클로로페닐)-2-((2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올



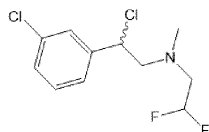
[0767]

[0768] 상기 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3-클로로페닐)옥시란 (실시예 2 단계 2에 기재됨) 500 mg (3.23 mmol) 및 디메틸아민 대신 (2,2-디플루오로에틸)(메틸)아민 히드록로라이드 843 mg (6.46 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 277 mg을 수득하였다.

[0769] 수율: 34%.

[0770] MH+: 250.4; 252.3 (M; M+2).

[0771] 단계 2: 2-클로로-2-(3-클로로페닐)-N-(2,2-디플루오로에틸)-N-메틸에탄-1-아민



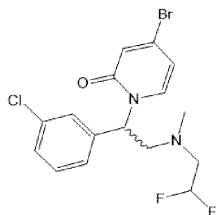
[0772]

[0773] 상기 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 1-(3-클로로페닐)-2-((2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 277 mg (1.10 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 302 mg을 수득하였다.

[0774] 수율: 정량적.

[0775] MH+: 268.4; 270.3 (M; M+2).

[0776] 단계 3: 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-((2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온



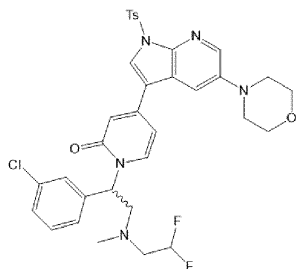
[0777]

[0778] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-2-(3-클로로페닐)-N-(2,2-디플루오로에틸)-N-메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 302 mg (1.10 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 197 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0779] 수율: 44%.

[0780] MH+: 405.4; 407.4; 409.3 (M; M+2; M+4).

[0781] 단계 4: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-((2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0782]

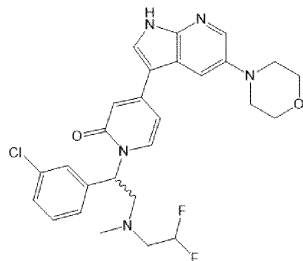
[0783] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-((2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 197 mg (0.49 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다.

[0784] 표제 화합물 341 mg을 수득하였다.

[0785] 수율: 정량적.

[0786] MH+: 682.6; 684.0 (M; M+2).

[0787] 단계 5: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-((2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0788]

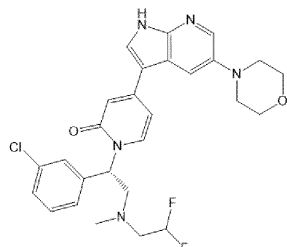
[0789] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 341 mg (0.49 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 137 mg을 수득하였다.

[0790] 수율: 51%.

[0791] MH+: 528.5; 530.5 (M; M+2).

[0792] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.04 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 8.11 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H); 7.73 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H); 7.70 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 7.50-7.46 (m, 1H); 7.43-7.33 (m, 3H); 6.73-6.67 (m, 2H); 6.24-6.17 (m, 1H); 6.06 (dt, $J=55.8$ and 4.3Hz , 1H); 3.83-3.74 (m, 4H); 3.50-3.41 (m, 1H); 3.18-3.08 (m, 5H); 2.99-2.79 (m, 2H); 2.37 (s, 3H).

[0793] 단계 6: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-((2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



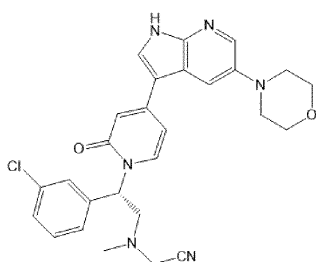
[0794]

[0795] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 137 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 19 mg을 수득하였다.

[0796] MH+: 528.5; 530.5 (M; M+2).

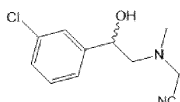
[0797] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.04 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 8.11 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H); 7.73 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H); 7.70 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 7.50-7.46 (m, 1H); 7.43-7.33 (m, 3H); 6.73-6.67 (m, 2H); 6.24-6.17 (m, 1H); 6.06 (dt, $J=55.8$ and 4.3Hz , 1H); 3.83-3.74 (m, 4H); 3.50-3.41 (m, 1H); 3.18-3.08 (m, 5H); 2.99-2.79 (m, 2H); 2.37 (s, 3H).

[0798] 실시예 12: (S)-2-((2-(3-클로로페닐)-2-(4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)(메틸)아미노)아세트니트릴의 합성



[0799]

[0800] 단계 1: 2-((2-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸)(메틸)아미노)아세트니트릴



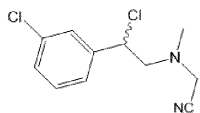
[0801]

[0802] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3-클로로페닐)옥시란 (실시예 2 단계 2에 기재됨) 500 mg (3.23 mmol) 및 디메틸아민 대신 2-(메틸아미노)아세트니트릴 히드록로라이드 688 mg (6.46 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 398 mg을 수득하였다.

[0803] 수율: 55%.

[0804] MH+: 225.4; 227.1 (M; M+2).

[0805] 단계 2: 2-((2-클로로-2-(3-클로로페닐)에틸)(메틸)아미노)아세트니트릴



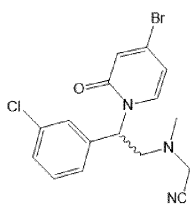
[0806]

[0807] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 2-((2-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸)(메틸)아미노)아세트니트릴 (이전 단계에 기재됨) 398 mg (1.77 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 430 mg을 수득하였다.

[0808] 수율: 정량적.

[0809] MH+: 243.3; 245.2 (M; M+2).

[0810] 단계 3: 2-((2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-2-(3-클로로페닐)에틸)(메틸)아미노)아세트니트릴



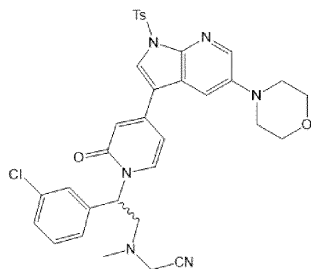
[0811]

[0812] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-((2-클로로-2-(3-클로로페닐)에틸)(메틸)아미노)아세트니트릴 (이전 단계에 기재됨) 430 mg (1.77 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 205 mg을 수득하였다.

[0813] 수율: 30%.

[0814] MH+: 380.4; 382.3; 384.3 (M; M+2; M+4).

[0815] 단계 4: 2-((2-(3-클로로페닐)-2-(4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)(메틸)아미노)아세트니트릴



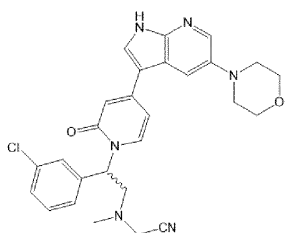
[0816]

[0817] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 2-((2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-2-(3-클로로페닐)에틸)(메틸)아미노)아세트니트릴 (이전 단계에 기재됨) 205 mg (0.54 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 346 mg을 수득하였다.

[0818] 수율: 98%.

[0819] MH+: 657.6; 659.6 (M; M+2).

[0820] 단계 5:
2-((2-(3-클로로페닐)-2-(4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)(메틸)아미노)아세트니트릴



[0821]

[0822]

화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 2-((2-(3-클로로페닐)-2-(4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)(메틸)아미노)아세트니트릴 (이전 단계에 기재됨) 346 mg (0.52 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 150 mg을 수득하였다.

[0823]

수율: 56%.

[0824]

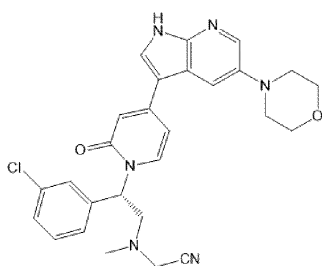
MH⁺: 503.5; 505.5 (M; M+2).

[0825]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.07 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H); 7.70 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.51-7.47 (m, 1H); 7.46-7.34 (m, 3H); 6.74-6.68 (m, 2H); 6.26-6.17 (m, 1H); 3.84-3.73 (m, 6H); 3.52-3.41 (m, 1H); 3.18-3.09 (m, 4H); 3.00-2.90 (m, 1H); 2.33 (s, 3H).

[0826]

단계 6: (S)-2-((2-(3-클로로페닐)-2-(4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)(메틸)아미노)아세트니트릴



[0827]

[0828]

이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 150 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 58 mg을 수득하였다.

[0829]

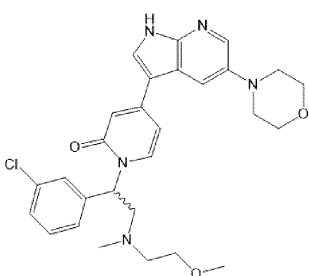
MH⁺: 503.5; 505.5 (M; M+2).

[0830]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.07 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H); 7.70 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.51-7.47 (m, 1H); 7.46-7.34 (m, 3H); 6.74-6.68 (m, 2H); 6.26-6.17 (m, 1H); 3.84-3.73 (m, 6H); 3.52-3.41 (m, 1H); 3.18-3.09 (m, 4H); 3.00-2.90 (m, 1H); 2.33 (s, 3H).

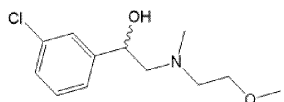
[0831]

실시예 13: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0832]

[0833] 단계 1: 1-(3-클로로페닐)-2-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올



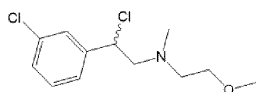
[0834]

[0835] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3-클로로페닐)옥시란 (실시예 2 단계 2에 기재됨) 400 mg (2.59 mmol) 및 디메틸아민 대신 N-(2-메톡시에틸)메틸아민 462 mg (5.18 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 470 mg을 수득하였다.

[0836] 수율: 74%.

[0837] MH+: 244.4; 246.2 (M; M+2).

[0838] 단계 2: 2-클로로-2-(3-클로로페닐)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸에탄-1-아민



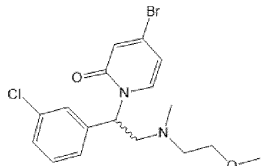
[0839]

[0840] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 1-(3-클로로페닐)-2-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 470 mg (1.93 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 552 mg을 수득하였다.

[0841] 수율: 정량적.

[0842] MH+: 262.4; 264.3 (M; M+2).

[0843] 단계 3: 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온



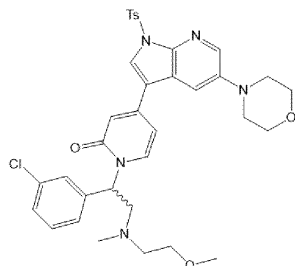
[0844]

[0845] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-2-(3-클로로페닐)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 506 mg (1.92 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 525 mg을 수득하였다.

[0846] 수율: 68%.

[0847] MH+: 399.3; 401.4; 403.2 (M; M+2; M+4).

[0848] 단계 4: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0849]

[0850] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 262 mg (0.66 mmol)으로부터

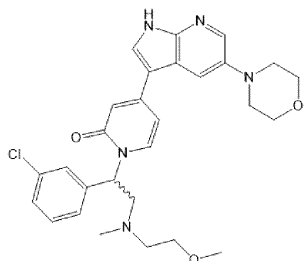
터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다.

[0851] 표제 화합물 421 mg을 수득하였다.

[0852] 수율: 95%.

[0853] MH⁺: 676.7; 678.0 (M; M+2).

[0854] 단계 5: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0855]

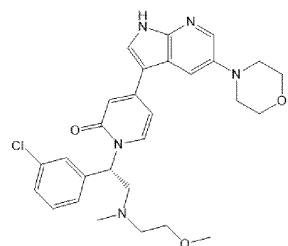
[0856] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3-클로로페닐)-2-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 421 mg (0.62 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 240 mg을 수득하였다.

[0857] 수율: 74%.

[0858] MH⁺: 522.6; 524.6 (M; M+2).

[0859] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.08 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.75 (d, J=7.8Hz, 1H); 7.70 (d, J=2.5Hz, 1H); 7.49-7.45 (m, 1H); 7.43-7.30 (m, 3H); 6.73-6.67 (m, 2H); 6.23-6.14 (m, 1H); 3.83-3.73 (m, 4H); 3.45-3.31 (m, 3H); 3.20 (s, 3H); 3.18-3.09 (m, 4H); 3.00-2.91 (m, 1H); 2.65-2.57 (m, 2H); 2.26 (s, 3H).

[0860] 단계 6: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



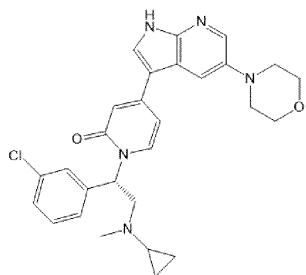
[0861]

[0862] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 240 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 56 mg을 수득하였다.

[0863] MH⁺: 522.6; 524.6 (M; M+2).

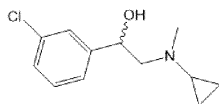
[0864] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.08 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.75 (d, J=7.8Hz, 1H); 7.70 (d, J=2.5Hz, 1H); 7.49-7.45 (m, 1H); 7.43-7.30 (m, 3H); 6.73-6.67 (m, 2H); 6.23-6.14 (m, 1H); 3.83-3.73 (m, 4H); 3.45-3.31 (m, 3H); 3.20 (s, 3H); 3.18-3.09 (m, 4H); 3.00-2.91 (m, 1H); 2.65-2.57 (m, 2H); 2.26 (s, 3H).

[0865] 실시예 14: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(시클로프로필(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0866]

[0867] 단계 1: 1-(3-클로로페닐)-2-(시클로프로필(메틸)아미노)에탄-1-올



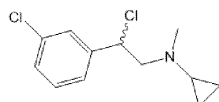
[0868]

[0869] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3-클로로페닐)옥시란 (실시예 2 단계 2에 기재됨) 400 mg (2.59 mmol) 및 디메틸아민 대신 N-시클로프로필메틸아민 히드로클로라이드 557 mg (5.18 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 412 mg을 수득하였다.

[0870] 수율: 70%.

[0871] MH+: 226.4; 228.3 (M; M+2).

[0872] 단계 2: N-(2-클로로-2-(3-클로로페닐)에틸)-N-메틸시클로프로판아민



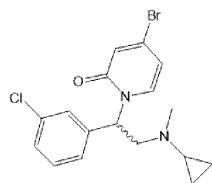
[0873]

[0874] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 1-(3-클로로페닐)-2-(시클로프로필(메틸)아미노)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 402 mg (1.78 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 505 mg을 수득하였다.

[0875] 수율: 58%.

[0876] MH+: 244.3; 246.3 (M; M+2).

[0877] 단계 3: 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(시클로프로필(메틸)아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온



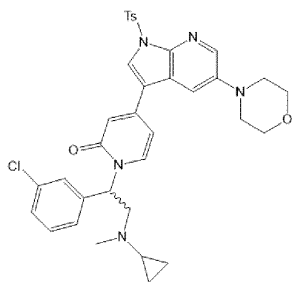
[0878]

[0879] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 N-(2-클로로-2-(3-클로로페닐)에틸)-N-메틸시클로프로판아민 (이전 단계에 기재됨) 505 mg (2.07 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 253 mg을 수득하였다.

[0880] 수율: 32%.

[0881] MH+: 381.3; 383.3; 385.3 (M; M+2; M+4).

[0882] 단계 4: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(시클로프로필(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0883]

[0884]

화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(시클로프로필(메틸)아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 253 mg (0.66 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다.

[0885]

표제 화합물 210 mg을 수득하였다.

[0886]

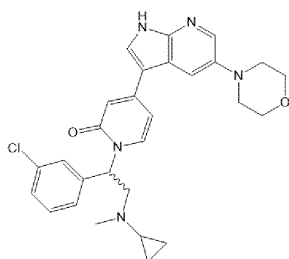
수율: 48%.

[0887]

MH⁺: 658.4; 659.7; 660.6 (M; M+1; M+2).

[0888]

단계 5: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(시클로프로필(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0889]

[0890]

화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(시클로프로필(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 210 mg (0.32 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 146 mg을 수득하였다.

[0891]

수율: 91%.

[0892]

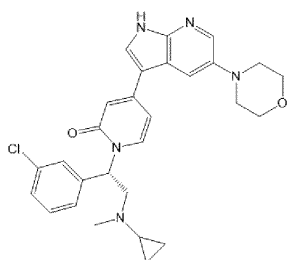
MH⁺: 504.6; 506.5 (M; M+2).

[0893]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.08 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.77 (d, J=8.1Hz, 1H); 7.69 (d, J=2.5Hz, 1H); 7.50-7.46 (m, 1H); 7.43-7.33 (m, 3H); 6.72-6.65 (m, 2H); 6.30-6.20 (m, 1H); 3.83-3.74 (m, 4H); 3.53-3.41 (m, 1H); 3.18-3.10 (m, 4H); 3.08-2.99 (m, 1H); 2.32 (s, 3H); 1.78-1.69 (m, 1H); 0.45-0.36 (m, 2H); 0.25-0.14 (m, 2H).

[0894]

단계 6: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(시클로프로필(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0895]

[0896]

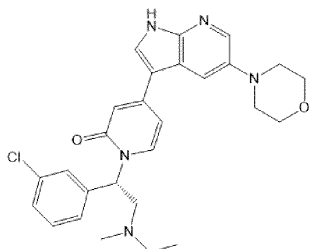
이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을

사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 146 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 38 mg을 수득하였다.

[0897] MH+: 504.6; 506.5 (M; M+2).

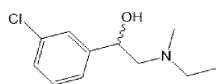
[0898] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.08 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.77 (d, J=8.1Hz, 1H); 7.69 (d, J=2.5Hz, 1H); 7.50-7.46 (m, 1H); 7.43-7.33 (m, 3H); 6.72-6.65 (m, 2H); 6.30-6.20 (m, 1H); 3.83-3.74 (m, 4H); 3.53-3.41 (m, 1H); 3.18-3.10 (m, 4H); 3.08-2.99 (m, 1H); 2.32 (s, 3H); 1.78-1.69 (m, 1H); 0.45-0.36 (m, 2H); 0.25-0.14 (m, 2H).

[0899] 실시예 15: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(에틸(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0900]

[0901] 단계 1: 1-(3-클로로페닐)-2-(에틸(메틸)아미노)에탄-1-올



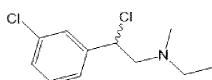
[0902]

[0903] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3-클로로페닐)옥시란 (실시예 2 단계 2에 기재됨) 400 mg (2.59 mmol) 및 디메틸아민 대신 N-메틸에탄아민 히드록로라이드 495 mg (5.18 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 103 mg을 수득하였다.

[0904] 수율: 19%.

[0905] MH+: 214.3; 216.2 (M; M+2).

[0906] 단계 2: 2-클로로-2-(3-클로로페닐)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민



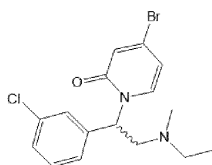
[0907]

[0908] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 1-(3-클로로페닐)-2-(에틸(메틸)아미노)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 103 mg (0.48 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 125 mg을 수득하였다.

[0909] 수율: 정량적.

[0910] MH+: 232.3; 234.2 (M; M+2).

[0911] 단계 3: 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(에틸(메틸)아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온



[0912]

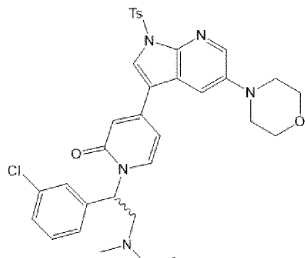
[0913] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-2-(3-클로로페닐)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 125 mg (0.54 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의

해 수득하였다. 표제 화합물 78 mg을 수득하였다.

[0914] 수율: 39%.

[0915] MH⁺: 369.4; 371.3; 373.3 (M; M+2; M+4).

[0916] 단계 4: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(에틸(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



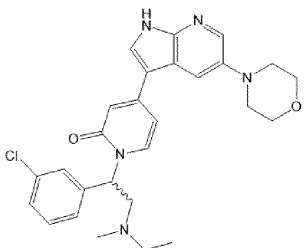
[0917]

[0918] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(에틸(메틸)아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 78 mg (0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 128 mg을 수득하였다.

[0919] 수율: 94%.

[0920] MH⁺: 646.7; 648.6 (M; M+2).

[0921] 단계 5: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(에틸(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0922]

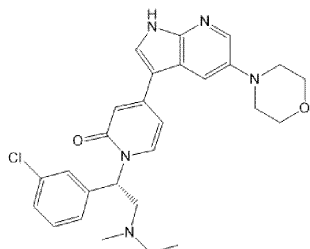
[0923] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(에틸(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 128 mg (0.20 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 45 mg을 수득하였다.

[0924] 수율: 46%.

[0925] MH⁺: 492.6; 494.6 (M; M+2).

[0926] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.03 (br s, 1H); 8.16 (d, J=2.6Hz, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.70 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.49-7.45 (m, 1H); 7.43-7.34 (m, 3H); 6.71-6.66 (m, 2H); 6.22-6.15 (m, 1H); 3.82-3.74 (m, 4H); 3.34-3.24 (m, 1H); 3.17-3.10 (m, 4H); 2.91-2.83 (m, 1H); 2.51-2.40 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 0.95 (t, J=7.1Hz, 3H).

[0927] 단계 6: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(에틸(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0928]

[0929]

이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 45 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 16 mg을 수득하였다.

[0930]

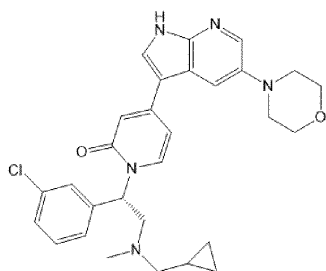
MH⁺: 492.6; 494.6 (M; M+2).

[0931]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.03 (br s, 1H); 8.16 (d, J=2.6Hz, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.70 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.49-7.45 (m, 1H); 7.43-7.34 (m, 3H); 6.71-6.66 (m, 2H); 6.22-6.15 (m, 1H); 3.82-3.74 (m, 4H); 3.34-3.24 (m, 1H); 3.17-3.10 (m, 4H); 2.91-2.83 (m, 1H); 2.51-2.40 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 0.95 (t, J=7.1Hz, 3H).

[0932]

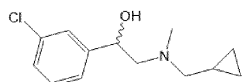
실시예 16: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로 [2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0933]

[0934]

단계 1: 1-(3-클로로페닐)-2-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)에탄-1-올



[0935]

[0936]

화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3-클로로페닐)옥시란 (실시예 2 단계 2에 기재됨) 400 mg (2.59 mmol) 및 디메틸아민 대신 1-시클로프로필-N-메틸메탄아민 히드록로라이드 630 mg (5.18 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 183 mg을 수득하였다.

[0937]

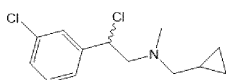
수율: 29%.

[0938]

MH⁺: 240.4; 242.2 (M; M+2).

[0939]

단계 2: 2-클로로-2-(3-클로로페닐)-N-(시클로프로필메틸)-N-메틸에탄-1-아민



[0940]

[0941]

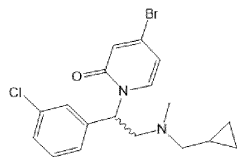
화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 1-(3-클로로페닐)-2-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 183 mg (0.76 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 220 mg을 수득하였다.

[0942]

수율: 정량적.

[0943] MH+: 258.4; 260.2 (M; M+2).

[0944] 단계 3: 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온



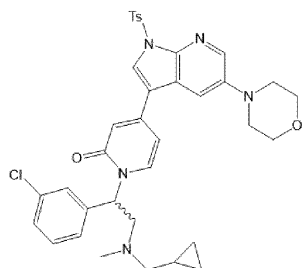
[0945]

[0946] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-2-(3-클로로페닐)-N-(시클로프로필메틸)-N-메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 220 mg (0.85 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 115 mg을 수득하였다.

[0947] 수율: 34%.

[0948] MH+: 395.4; 397.4; 399.3 (M; M+2; M+4).

[0949] 단계 4: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



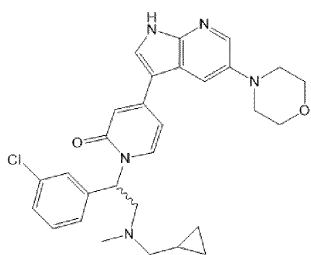
[0950]

[0951] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 115 mg (0.29 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 144 mg을 수득하였다.

[0952] 수율: 73%.

[0953] MH+: 672.7; 674.7 (M; M+2).

[0954] 단계 5: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0955]

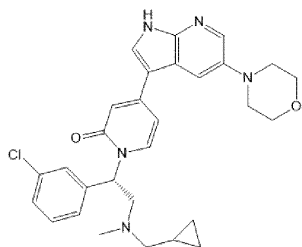
[0956] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3-클로로페닐)-2-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 144 mg (0.21 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 68 mg을 수득하였다.

[0957] 수율: 61%.

[0958] MH+: 518.7; 520.6 (M; M+2).

[0959] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.03 (br s, 1H); 8.14 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.71 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H); 7.69 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 7.49-7.45 (m, 1H); 7.42-7.32 (m, 3H); 6.71-6.64 (m, 2H); 6.24-6.16 (m, 1H); 3.83-3.74 (m, 4H); 3.36-3.26 (m, 1H); 3.17-3.09 (m, 4H); 2.99-2.91 (m, 1H); 2.31 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H); 2.29 (s, 3H); 0.88-0.78 (m, 1H); 0.48-0.38 (m, 2H); 0.09-0.03 (m, 2H).

[0960] 단계 6: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



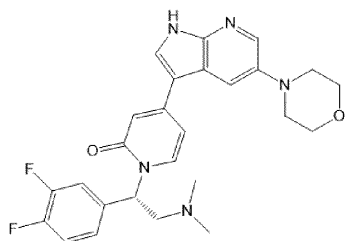
[0961]

[0962] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 68 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 29 mg을 수득하였다.

[0963] MH+: 518.7; 520.6 (M; M+2).

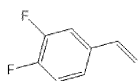
[0964] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.03 (br s, 1H); 8.14 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.71 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H); 7.69 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 7.49-7.45 (m, 1H); 7.42-7.32 (m, 3H); 6.71-6.64 (m, 2H); 6.24-6.16 (m, 1H); 3.83-3.74 (m, 4H); 3.36-3.26 (m, 1H); 3.17-3.09 (m, 4H); 2.99-2.91 (m, 1H); 2.31 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H); 2.29 (s, 3H); 0.88-0.78 (m, 1H); 0.48-0.38 (m, 2H); 0.09-0.03 (m, 2H).

[0965] 실시예 17: (S)-1-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[0966]

[0967] 단계 1: 1,2-디플루오로-4-비닐벤젠



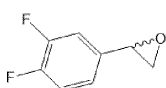
[0968]

[0969] 화합물을 3-플루오로벤즈알데히드 대신 3,4-디플루오로벤즈알데히드 2.5 g (17.6 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 4에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 1.38 g을 수득하였다.

[0970] 수율: 56%.

[0971] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0972] 단계 2: 2-(3,4-디플루오로페닐)옥시란



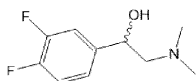
[0973]

[0974] 화합물을 1-플루오로-3-비닐벤젠 대신 1,2-디플루오로-4-비닐벤젠 (이전 단계에 기재됨) 1.38 g (9.85 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 884 mg을 수득하였다.

[0975] 수율: 57%.

[0976] MH+: 이온화가능하지 않음.

[0977] 단계 3: 1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올



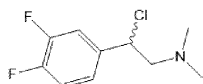
[0978]

[0979] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3,4-디플루오로페닐)옥시란 (이전 단계에 기재됨) 884 mg (5.66 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 784 mg을 수득하였다.

[0980] 수율: 69%.

[0981] MH+: 202.2 (M+1).

[0982] 단계 4: 2-클로로-2-(3,4-디플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민



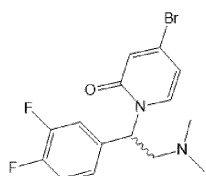
[0983]

[0984] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 784 mg (3.90 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 770 mg을 수득하였다.

[0985] 수율: 90%.

[0986] MH+: 220.3; 222.1 (M; M+2).

[0987] 단계 5: 4-브로모-1-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온



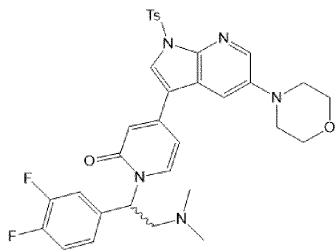
[0988]

[0989] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-2-(3,4-디플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 770 mg (3.51 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 560 mg을 수득하였다.

[0990] 수율: 45%.

[0991] MH+: 357.3; 359.3 (M; M+2).

[0992] 단계 6: 1-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0993]

[0994]

화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 560 mg (1.57 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 685 mg을 수득하였다.

[0995]

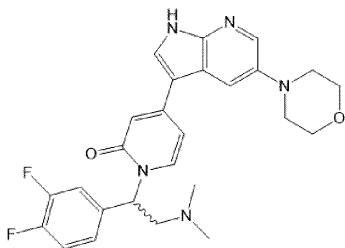
수율: 69%.

[0996]

MH⁺: 634.5 (M+1).

[0997]

단계 7: 1-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[0998]

[0999]

화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 685 mg (1.08 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 400 mg을 수득하였다.

[1000]

수율: 77%.

[1001]

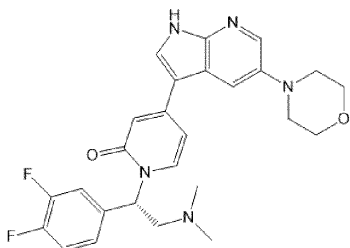
MH⁺: 480.6 (M+1).

[1002]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.03 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.6Hz, 1H); 8.08 (d, J=2.9Hz, 1H); 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H); 7.69 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.56-7.50 (m, 1H); 7.46-7.39 (m, 1H); 7.25-7.20 (m, 1H); 6.70-6.65 (m, 2H); 6.20-6.14 (m, 1H); 3.81-3.74 (m, 4H); 3.28-3.21 (m, 1H); 3.17-3.09 (m, 4H); 2.79-2.70 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[1003]

단계 8:
(S)-1-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1004]

[1005]

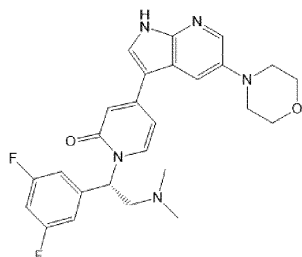
이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+)

(S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 표제 화합물 16 mg을 수득하였다.

[1006] MH+: 480.6 (M+1).

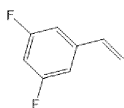
[1007] ^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.03 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.6Hz, 1H); 8.08 (d, J=2.9Hz, 1H); 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H); 7.69 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.56-7.50 (m, 1H); 7.46-7.39 (m, 1H); 7.25-7.20 (m, 1H); 6.70-6.65 (m, 2H); 6.20-6.14 (m, 1H); 3.81-3.74 (m, 4H); 3.28-3.21 (m, 1H); 3.17-3.09 (m, 4H); 2.79-2.70 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[1008] 실시예 18: (S)-1-(1-(3,5-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[1009]

[1010] 단계 1: 1,3-디플루오로-5-비닐벤젠



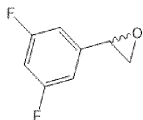
[1011]

[1012] 화합물을 3-플루오로벤즈알데히드 대신 3,5-디플루오로벤즈알데히드 2.5 g (17.6 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 4에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 0.52 g을 수득하였다.

[1013] 수율: 21%.

[1014] MH+: 이온화가능하지 않음.

[1015] 단계 2: 2-(3,5-디플루오로페닐)옥시란



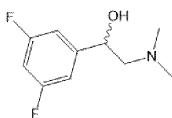
[1016]

[1017] 화합물을 1-플루오로-3-비닐벤젠 대신 1,3-디플루오로-5-비닐벤젠 (이전 단계에 기재됨) 0.52 g (3.71 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 226 mg을 수득하였다.

[1018] 수율: 39%.

[1019] MH+: 이온화가능하지 않음.

[1020] 단계 3: 1-(3,5-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올



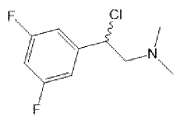
[1021]

[1022] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3,5-디플루오로페닐)옥시란 (이전 단계에 기재됨) 226 mg (1.45 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 120 mg을 수득하였다.

[1023] 수율: 41%.

[1024] MH+: 202.2 (M+1).

[1025] 단계 4: 2-클로로-2-(3,5-디플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민



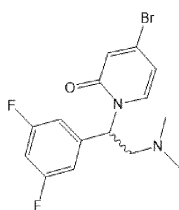
[1026]

[1027] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 1-(3,5-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 120 mg (0.60 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 105 mg을 수득하였다.

[1028] 수율: 80%.

[1029] MH+: 220.3; 221.1 (M; M+2).

[1030] 단계 5: 4-브로모-1-(1-(3,5-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온



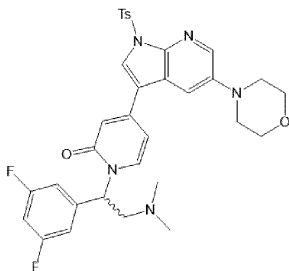
[1031]

[1032] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-2-(3,5-디플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 105 mg (0.48 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 57 mg을 수득하였다.

[1033] 수율: 33%.

[1034] MH+: 3573; 359.3 (M; M+2).

[1035] 단계 6: 1-(1-(3,5-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



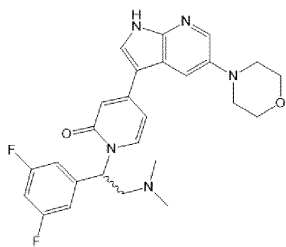
[1036]

[1037] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3,5-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 57 mg (0.16 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 65 mg을 수득하였다.

[1038] 수율: 64%.

[1039] MH+: 634.5 (M+1).

[1040] 단계 7: 1-(1-(3,5-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1041]

[1042]

화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3,5-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 65 mg (0.10 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 12 mg을 수득하였다.

[1043]

수율: 25%.

[1044]

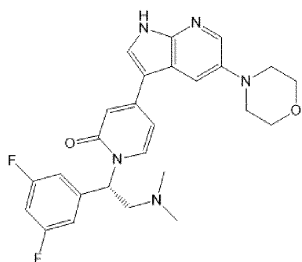
MH⁺: 480.5 (M+1).

[1045]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.05 (br s, 1H); 8.16 (d, J=2.6Hz, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.70 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.22-7.16 (m, 1H); 7.16-7.10 (m, 2H); 6.73-6.66 (m, 2H); 6.21-6.14 (m, 1H); 3.84-3.74 (m, 4H); 3.31-3.22 (m, 1H); 3.17-3.10 (m, 4H); 2.81-2.72 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[1046]

단계 8:
(S)-1-(1-(3,5-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1047]

[1048]

이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 12 mg 으로부터 출발하여 표제 화합물 3 mg을 수득하였다.

[1049]

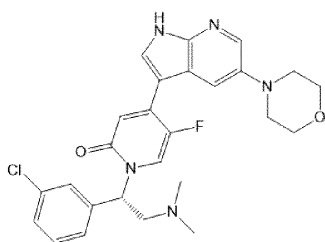
MH⁺: 480.5 (M+1).

[1050]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.05 (br s, 1H); 8.16 (d, J=2.6Hz, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.70 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.22-7.16 (m, 1H); 7.16-7.10 (m, 2H); 6.73-6.66 (m, 2H); 6.21-6.14 (m, 1H); 3.84-3.74 (m, 4H); 3.31-3.22 (m, 1H); 3.17-3.10 (m, 4H); 2.81-2.72 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

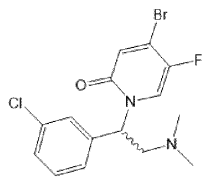
[1051]

실시예 19: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-5-플루오로-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[1052]

[1053] 단계 1: 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-5-플루오로피리딘-2(1H)-온



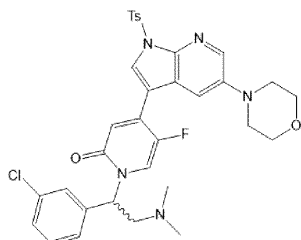
[1054]

[1055] 화합물은 4-브로모피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-5-플루오로-1H-피리딘-2-온 220 mg (1.15 mmol), 및 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-2-(3-클로로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (실시예 2 단계 4에 기재됨) 250 mg (1.15 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 145 mg을 수득하였다.

[1056] 수율: 34%.

[1057] MH+: 373.3; 375.3; 377.2 (M; M+2; M+4).

[1058] 단계 2: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-5-플루오로-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



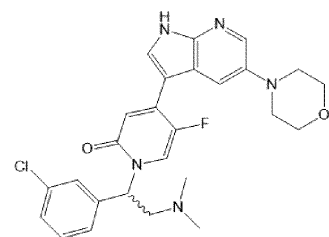
[1059]

[1060] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-5-플루오로피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 145 mg (0.39 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 211 mg을 수득하였다.

[1061] 수율: 84%.

[1062] MH+: 650.5; 651.9; 652.7 (M; M+1; M+2).

[1063] 단계 3: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-5-플루오로-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1064]

[1065] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-5-플루오로-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 211 mg (0.32 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 95 mg을 수득하였다.

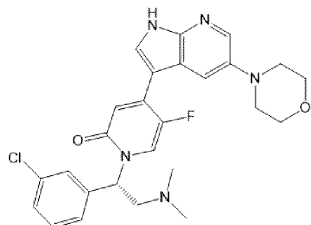
[1066] 수율: 59%.

[1067] MH+: 496.5; 498.5 (M; M+2).

[1068] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.16 (br s, 1H); 8.19 (d, J=2.6Hz, 1H); 8.12 (d, J=7.7Hz, 1H); 7.92 (d,

$J=2.8\text{Hz}$, 1H); 7.63-7.59 (m, 1H); 7.54-7.51 (m, 1H); 7.44-7.36 (m, 3H); 6.67 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H); 6.18-6.10 (m, 1H); 3.82-3.73 (m, 4H); 3.43-3.35 (m, 1H); 3.16-3.08 (m, 4H); 2.72-2.63 (m, 1H); 2.22 (s, 6H).

[1069] 단계 4: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-5-플루오로-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



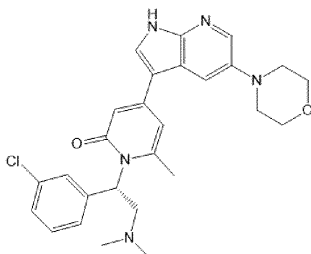
[1070]

[1071] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 95 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 34 mg을 수득하였다.

[1072] MH+: 496.5; 498.5 (M; M+2).

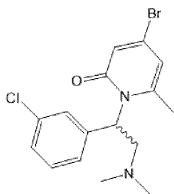
[1073] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.16 (br s, 1H); 8.19 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 8.12 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H); 7.92 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H); 7.63-7.59 (m, 1H); 7.54-7.51 (m, 1H); 7.44-7.36 (m, 3H); 6.67 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H); 6.18-6.10 (m, 1H); 3.82-3.73 (m, 4H); 3.43-3.35 (m, 1H); 3.16-3.08 (m, 4H); 2.72-2.63 (m, 1H); 2.22 (s, 6H).

[1074] 실시예 20: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-6-메틸-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[1075]

[1076] 단계 1: 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-6-메틸피리딘-2(1H)-온



[1077]

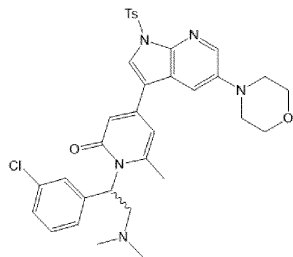
[1078] 화합물은 4-브로모피리딘-2(1H)-온 대신 216 mg (1.15 mmol)의 4-브로모-6-메틸피리딘-2(1H)-온, 및 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 250 mg (1.15 mmol)의 2-클로로-2-(3-클로로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (실시예 2, 단계 4에 기재됨)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 40 mg을 수득하였다.

[1079] 수율: 9%.

[1080] MH+: 369.3; 371.3; 373.2 (M; M+2; M+4).

[1081] 단계 2: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-6-메틸-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-

3-일)피리딘-2(1H)-온



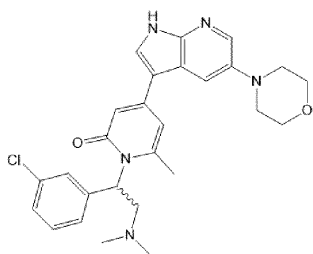
[1082]

[1083] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-6-메틸피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 40 mg (0.39 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 78 mg을 수득하였다.

[1084] 수율: 정량적.

[1085] MH⁺: 646.6; 648.4 (M; M+2).

[1086] 단계 3: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-6-메틸-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1087]

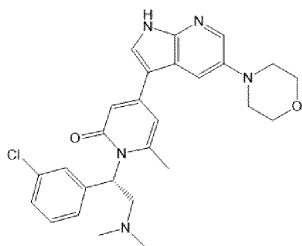
[1088] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-6-메틸-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 78 mg (0.12 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 12 mg을 수득하였다.

[1089] 수율: 20%.

[1090] MH⁺: 492.5; 494.5 (M; M+2).

[1091] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.05 (br s, 1H); 8.17 (m, 1H); 8.06 (m, 1H); 7.80-7.64 (m, 1H); 7.47-7.18 (m, 4H); 6.77-6.53 (m, 1H); 6.50-6.40 (m, 1H); 5.40-5.30 (m, 1H); 3.87-3.71 (m, 4H); 3.33-3.21 (m, 1H); 3.21-3.07 (m, 4H); 2.90-2.78 (m, 1H); 2.54 (s, 3H); 2.26 (s, 6H).

[1092] 단계 4: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-6-메틸-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1093]

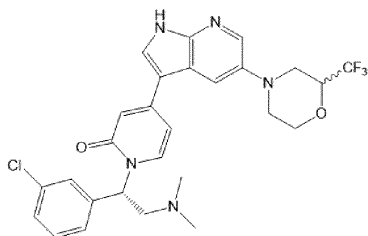
[1094] 이전 단계에서 수득한 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헵탄/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+)

(S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 12 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 4 mg을 수득하였다.

[1095] MH+: 492.5; 494.5 (M; M+2).

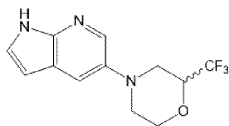
[1096] ^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.05 (br s, 1H); 8.17 (m, 1H); 8.06 (m, 1H); 7.80-7.64 (m, 1H); 7.47-7.18 (m, 4H); 6.77-6.53 (m, 1H); 6.50-6.40 (m, 1H); 5.40-5.30 (m, 1H); 3.87-3.71 (m, 4H); 3.33-3.21 (m, 1H); 3.21-3.07 (m, 4H); 2.90-2.78 (m, 1H); 2.54 (s, 3H); 2.26 (s, 6H).

[1097] 실시예 21: 1-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-(2-(트리플루오로메틸)모르폴리노)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[1098]

[1099] 단계 1: 4-(1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(트리플루오로메틸)모르폴린



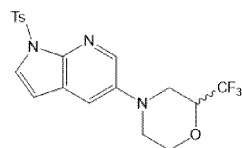
[1100]

[1101] 화합물을 모르폴린 대신 2-(트리플루오로메틸)모르폴린 히드록로라이드 119 mg (0.62 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 1에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 161 mg을 수득하였다.

[1102] 수율: 정량적.

[1103] MH+: 272.4 (M+1).

[1104] 단계 2: 4-(1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(트리플루오로메틸)모르폴린



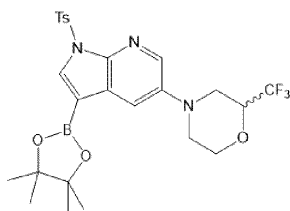
[1105]

[1106] 화합물을 4-(1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린 대신 4-(1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(트리플루오로메틸)모르폴린 (이전 단계에 기재됨) 161 mg (0.59 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 2에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 305 mg을 수득하였다.

[1107] 수율: 정량적.

[1108] MH+: 426.6 (M+1).

[1109] 단계 3: 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(트리플루오로메틸)모르폴린



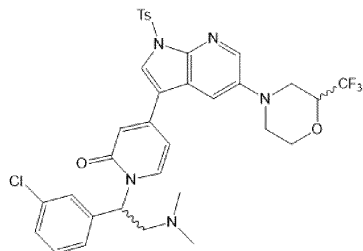
[1110]

[1111] 화합물은 4-(1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린 대신 4-(1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(트리플루오로메틸)모르폴린 (이전 단계에 기재됨) 305 mg (0.72 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 3에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 330 mg을 수득하였다.

[1112] 수율: 84%.

[1113] MH+: 552.5 (M+1).

[1114] 단계 4: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(1-토실-5-(2-(트리플루오로메틸)모르폴리노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1115]

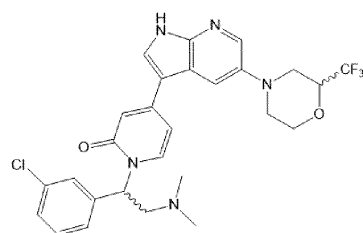
[1116] 화합물은 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린 대신 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(트리플루오로메틸)모르폴린 (이전 단계에 기재됨) 160 mg (0.29 mmol), 및 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (실시예 2, 단계 5에 기재됨) 103 mg (0.29 mmol)으로부터 출발하여, 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다.

[1117] 표제 화합물 155 mg을 수득하였다.

[1118] 수율: 76%.

[1119] MH+: 700.6; 701.9; 702.7 (M; M+1; M+2).

[1120] 단계 5: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-(2-(트리플루오로메틸)모르폴리노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1121]

[1122] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(1-토실-5-(2-(트리플루오로메틸)모르폴리노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 155 mg (0.22 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 73 mg을 수득하였다.

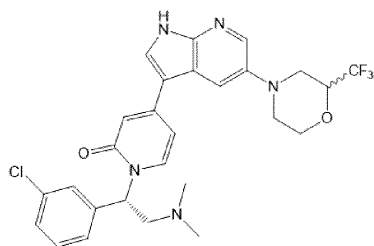
[1123] 수율: 60%.

[1124] MH+: 546.6; 548.6 (M; M+2).

[1125] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.10 (br s, 1H); 8.21 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.83 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 7.76 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H); 7.49-7.44 (m, 1H); 7.44-7.33 (m, 3H); 6.76-6.66 (m, 2H); 6.23-6.13 (m, 1H); 4.46-4.33 (m, 1H); 4.15-4.05 (m, 1H); 3.91-3.78 (m, 1H); 3.78-3.63 (m, 1H); 3.54-3.44 (m, 1H); 3.32-3.23 (m, 1H); 2.96-2.79 (m, 2H); 2.79-2.69 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[1126] 단계 6: 1-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-(2-(트리플루오로메틸)모르폴리노)-1H-피롤로

[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



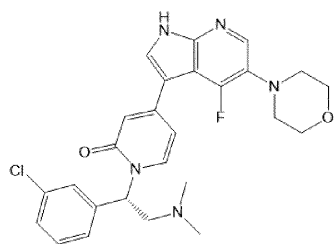
[1127]

[1128] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 73 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 30 mg을 수득하였다.

[1129] MH⁺: 546.6; 548.6 (M; M+2).

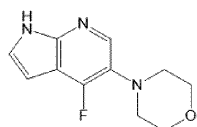
[1130] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.10 (br s, 1H); 8.21 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.83 (d, J=2.5Hz, 1H); 7.76 (d, J=7.4Hz, 1H); 7.49-7.44 (m, 1H); 7.44-7.33 (m, 3H); 6.76-6.66 (m, 2H); 6.23-6.13 (m, 1H); 4.46-4.33 (m, 1H); 4.15-4.05 (m, 1H); 3.91-3.78 (m, 1H); 3.78-3.63 (m, 1H); 3.54-3.44 (m, 1H); 3.32-3.23 (m, 1H); 2.96-2.79 (m, 2H); 2.79-2.69 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[1131] 실시예 22: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(4-플루오로-5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[1132]

[1133] 단계 1: 4-(4-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린



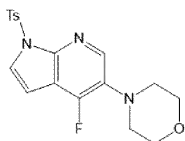
[1134]

[1135] 화합물을 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 대신 5-브로모-4-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 145 mg (0.67 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 1에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 35 mg을 수득하였다.

[1136] 수율: 23%.

[1137] MH⁺: 222.3 (M+1).

[1138] 단계 2: 4-(4-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린



[1139]

[1140] 화합물을 4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린 대신 4-(4-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린 (이전 단계에 기재됨) 35 mg (0.16 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 2에 기재된 절차에 의해

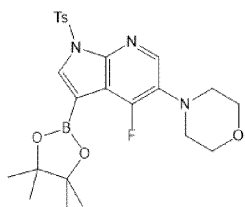
수득하였다.

[1141] 표제 화합물 53 mg을 수득하였다.

[1142] 수율: 53%.

[1143] MH+: 376.4 (M+1).

[1144] 단계 3: 4-(4-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린



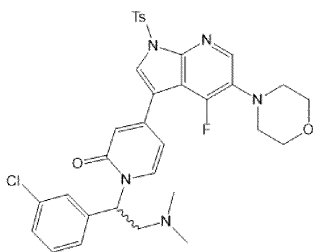
[1145]

[1146] 화합물을 4-(1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린 대신 4-(4-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린 (이전 단계에 기재됨) 53 mg (0.14 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 3에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 22 mg을 수득하였다.

[1147] 수율: 31%.

[1148] MH+: 502.5 (M+1).

[1149] 단계 4: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(4-플루오로-5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1150]

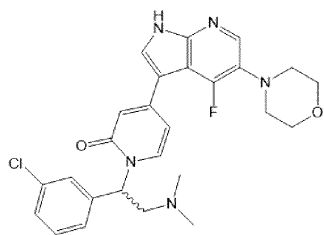
[1151] 화합물은 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린 대신 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(4-플루오로-5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 22 mg (0.044 mmol), 및 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)피리딘-2(1H)-온 (실시예 2, 단계 5에 기재됨) 16 mg (0.044 mmol)으로부터 출발하여, 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다.

[1152] 표제 화합물 17 mg을 수득하였다.

[1153] 수율: 61%.

[1154] MH+: 700.6; 701.9; 702.8 (M; M+1; M+2).

[1155] 단계 5: 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(4-플루오로-5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1156]

[1157] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(4-플루오로-5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 17 mg (0.026 mmol) 으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 5 mg을 수득하였다.

[1158]

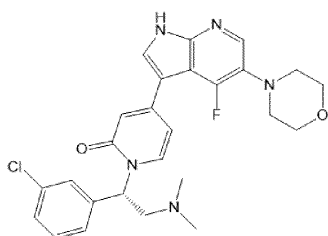
수율: 42%.

[1159]

MH⁺: 496.6; 498.5 (M; M+2)

[1160]

단계 6: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(4-플루오로-5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1161]

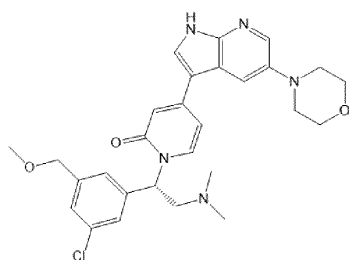
[1162] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 5 mg 으로부터 출발하여 표제 화합물 2 mg을 수득하였다.

[1163]

MH⁺: 496.6; 498.5 (M; M+2)

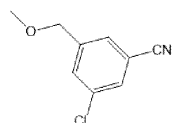
[1164]

실시예 23: (S)-1-(1-(3-클로로-5-(메톡시메틸)페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[1165]

[1166] 단계 1: 3-클로로-5-(메톡시메틸)벤조니트릴



[1167]

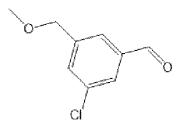
[1168] 3-클로로-5-시아노벤질 알콜 500 mg (2.98 mmol, 1 당량)을 건조 DMF 30 ml 중에 용해시키고, 용액을 빙수조를 사용하여 0℃로 냉각시켰다. 수소화나트륨 (파라핀 오일 중 60%) 155 mg (3.88 mmol, 1.3 당량)을 천천히 첨가하고, 슬러리를 15분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 아이오다이드 441 μL (8.95 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O 100 ml로 희석하고, 물로 3회 및 염수로 1회 세척하였

다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물 664 mg을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 Et_2O /헥산 혼합물을 사용하여 정제하였다. 표제 화합물 497 mg을 수득하였다.

[1169] 수율: 92%.

[1170] MH^+ : 182.2 ($\text{M}+1$).

[1171] 단계 2: 3-클로로-5-(메톡시메틸)벤즈알데히드



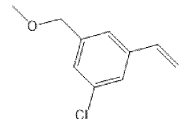
[1172]

[1173] 3-클로로-5-(메톡시메틸)벤조니트릴 (이전 단계에 기재됨) 437 mg (2.40 mmol, 1 당량)을 피리딘 1.25 ml, 아세트산 1.25 mL 및 물 1.25 mL의 혼합물 중에 용해시켰다. 용액을 0°C 로 냉각시키고, NaH_2PO_2 1수화물 2.04 g (19.25 mmol, 8 당량)을 첨가한 다음, 이어서 소량의 Ni 라니 (물 중 50%)를 첨가하였다. 반응물을 0°C 에서 1 시간 동안 교반하고, 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 침전물을 EtOAc로 여러 번 행구었다. 합한 여과물을 포화 NaHCO_3 용액으로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 최종적으로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 EtOAc/헥산 혼합물을 사용하여 정제하였다. 표제 화합물 278 mg을 수득하였다.

[1174] 수율: 59%.

[1175] MH^+ : 185.2; 187.1 ($\text{M}+1$; $\text{M}+3$).

[1176] 단계 3: 1-클로로-3-(메톡시메틸)-5-비닐벤젠



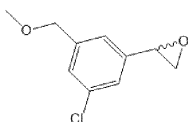
[1177]

[1178] 화합물을 3-플루오로벤즈알데히드 대신 3-클로로-5-(메톡시메틸)벤즈알데히드 (이전 단계에 기재됨) 278 mg (1.50 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 4에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 100 mg을 수득하였다.

[1179] 수율: 36%.

[1180] MH^+ : 이온화가능하지 않음.

[1181] 단계 4: 2-(3-클로로-5-(메톡시메틸)페닐)옥시란



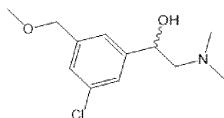
[1182]

[1183] 화합물을 1-플루오로-3-비닐벤젠 대신 1-클로로-3-(메톡시메틸)-5-비닐벤젠 (이전 단계에 기재됨) 100 mg (0.55 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 66 mg을 수득하였다.

[1184] 수율: 60%.

[1185] MH^+ : 이온화가능하지 않음.

[1186] 단계 5: 1-(3-클로로-5-(메톡시메틸)페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올



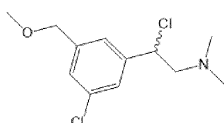
[1187]

[1188] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 2-(3-클로로-5-(메톡시메틸)페닐)옥시란 (이전 단계에 기재됨) 66 mg (0.33 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 58 mg을 수득하였다.

[1189] 수율: 71%.

[1190] MH+: 244.3; 246.2 (M; M+2).

[1191] 단계 6: 2-클로로-2-(3-클로로-5-(메톡시메틸)페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민



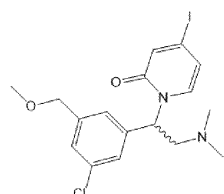
[1192]

[1193] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 1-(3-클로로-5-(메톡시메틸)페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 58 mg (0.24 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 70 mg을 수득하였다.

[1194] 수율: 정량적.

[1195] MH+: 262.3; 264.3 (M; M+2).

[1196] 단계 7: 1-(1-(3-클로로-5-(메톡시메틸)페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-아이오도피리딘-2(1H)-온



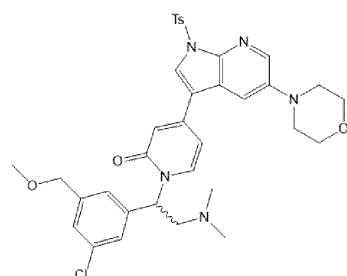
[1197]

[1198] 화합물을 2-클로로-2-(3-아이오도페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-2-(3-클로로-5-(메톡시메틸)페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 70 mg (0.27 mmol)으로부터 출발하여 실시예 6, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 35 mg을 수득하였다.

[1199] 수율: 33%.

[1200] MH+: 448.2; 450.3 (M; M+2).

[1201] 단계 8: 1-(1-(3-클로로-5-(메톡시메틸)페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



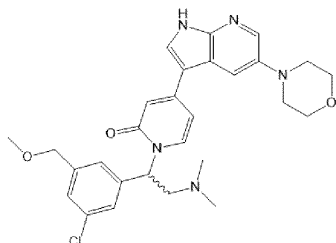
[1202]

[1203] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3-클로로-5-(메톡시메틸)페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-아이오도피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 136 mg (0.30 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 168 mg을 수득하였다.

[1204] 수율: 81%.

[1205] MH+: 676.5; 678.5 (M; M+2).

[1206] 단계 9: 1-(1-(3-클로로-5-(메톡시메틸)페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1207]

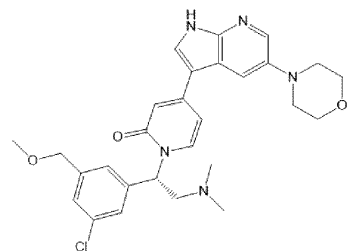
[1208] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(1-(3-클로로-5-(메톡시메틸)페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 150 mg (0.22 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 57 mg을 수득하였다.

[1209] 수율: 49%.

[1210] MH+: 522.5; 524.7 (M; M+2).

[1211] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.76 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H); 7.70 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 7.42-7.37 (m, 1H); 7.33-7.27 (m, 2H); 6.73-6.65 (m, 2H); 6.22-6.12 (m, 1H); 4.40 (s, 2H); 3.83-3.73 (m, 4H); 3.43-3.35 (m, 1H); 3.29 (s, 3H); 3.18-3.08 (m, 4H); 2.75-2.64 (m, 1H); 2.20 (s, 6H).

[1212] 단계 10: (S)-1-(1-(3-클로로-5-(메톡시메틸)페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1213]

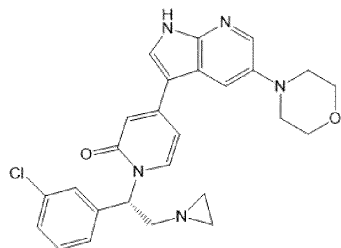
[1214] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 57 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 24 mg을 수득하였다.

[1215] MH+: 522.5; 524.7 (M; M+2).

[1216] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.76 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H); 7.70 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 7.42-7.37 (m, 1H); 7.33-7.27 (m, 2H); 6.73-6.65 (m, 2H); 6.22-6.12 (m, 1H); 4.40 (s, 2H); 3.83-3.73 (m, 4H); 3.43-3.35 (m, 1H); 3.29 (s, 3H); 3.18-3.08 (m, 4H); 2.75-2.64 (m, 1H); 2.20 (s, 6H).

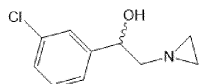
[1217] 실시예 24: (S)-1-(2-(아지리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)

피리딘-2(1H)-온의 합성



[1218]

[1219] 단계 1: 2-(아지리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에탄-1-올



[1220]

[1221] 물 1 ml 중 2-클로로에탄아민 히드로클로라이드 450 mg (3.88 mmol, 2 당량)의 용액에 물 1 ml 중 수산화나트륨 310 mg (7.76 mmol, 4 당량)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, 1,4-디옥산 3 ml 중 2-(3-클로로페닐)옥시란 (실시예 2, 단계 2에 기재됨) 300 mg (1.94 mmol, 1 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 3회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 조 화합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 표제 화합물 460 mg을 수득하였다.

[1222]

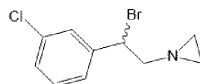
수율: 정량적.

[1223]

MH⁺: 198.1; 200.1 (M; M+2).

[1224]

단계 2: 1-(2-브로모-2-(3-클로로페닐)에틸)아지리딘



[1225]

[1226] 0℃에서 빙수조와 함께 둔 건조 DCM 3 ml 중 2-(아지리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 165 mg (0.83 mmol, 1 당량)의 용액에 티오닐 브로마이드 129 μl (1.67 mmol, 2 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에 도달하도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 DCM/MeOH 혼합물을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 직접 정제하였다. 표제 화합물 176 mg을 수득하였다.

[1227]

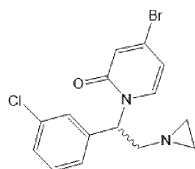
수율: 76%.

[1228]

MH⁺: 260.2; 262.2; 264.1 (M; M+2; M+4).

[1229]

단계 3: 1-(2-(아지리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸)-4-브로모피리딘-2(1H)-온



[1230]

[1231] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 1-(2-브로모-2-(3-클로로페닐)에틸)아지리딘 (이전 단계에 기재됨) 166 mg (0.64 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 77 mg을 수득하였다.

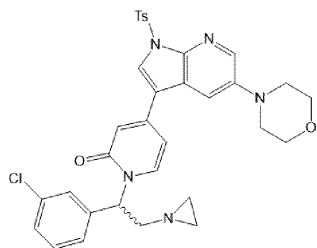
[1232]

수율: 34%.

[1233]

MH⁺: 353.3; 355.3; 357.2 (M; M+2; M+4).

- [1234] 단계 4: 1-(2-(아지리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



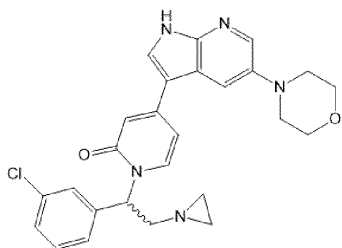
[1235]

- [1236] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(2-(아지리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸)-4-브로모피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 77 mg (0.23 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 69 mg을 수득하였다.

[1237] 수율: 48%.

[1238] MH+: 630.6; 631.9; 632.7 (M; M+1; M+2).

- [1239] 단계 5: 1-(2-(아지리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1240]

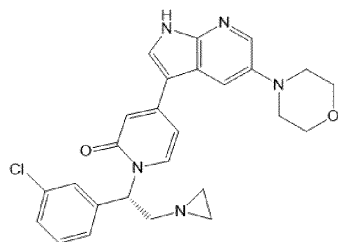
- [1241] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(2-(아지리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 69 mg (0.11 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 32 mg을 수득하였다.

[1242] 수율: 61%.

[1243] MH+: 476.5; 478.5 (M; M+2).

- [1244] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.03 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.67 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 7.52 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H); 7.30-7.22 (m, 2H); 7.21-7.12 (m, 2H); 6.67-6.63 (m, 1H); 6.55-6.50 (m, 1H); 4.11-4.00 (m, 2H); 3.84-3.74 (m, 4H); 3.19-3.10 (m, 4H); 2.77-2.58 (m, 3H); 1.83-1.74 (m, 2H).

- [1245] 단계 6: (S)-1-(2-(아지리딘-1-일)-1-(3-클로로페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1246]

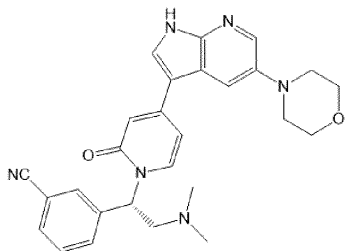
- [1247] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를, 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/IPA/0.1% TEA 혼합물을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-

거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 32 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 14 mg을 수득하였다.

[1248] MH+: 476.5; 478.5 (M; M+2).

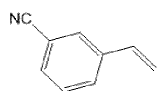
[1249] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.03 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.67 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.52 (d, J=7.2Hz, 1H); 7.30-7.22 (m, 2H); 7.21-7.12 (m, 2H); 6.67-6.63 (m, 1H); 6.55-6.50 (m, 1H); 4.11-4.00 (m, 2H); 3.84-3.74 (m, 4H); 3.19-3.10 (m, 4H); 2.77-2.58 (m, 3H); 1.83-1.74 (m, 2H).

[1250] 실시예 25: (S)-3-(2-(디메틸아미노)-1-(4-(5-모르폴리노-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)벤조니트릴의 합성



[1251]

[1252] 단계 1: 3-비닐벤조니트릴



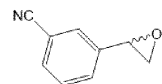
[1253]

[1254] 화합물을 3-플루오로벤즈알데히드 대신 3-시아노벤즈알데히드 0.5 g (3.8 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 4에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 180 mg을 수득하였다.

[1255] 수율: 37%.

[1256] MH+: 이온화가능하지 않음.

[1257] 단계 2: 3-(옥시란-2-일)벤조니트릴



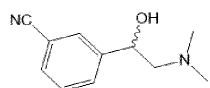
[1258]

[1259] 화합물을 1-플루오로-3-비닐벤젠 대신 3-비닐벤조니트릴 (이전 단계에 기재됨) 180 mg (1.39 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 136 mg을 수득하였다.

[1260] 수율: 67%.

[1261] MH+: 이온화가능하지 않음.

[1262] 단계 3: 3-(2-(디메틸아미노)-1-히드록시에틸)벤조니트릴



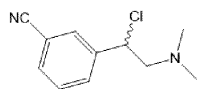
[1263]

[1264] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 3-(옥시란-2-일)벤조니트릴 (이전 단계에 기재됨) 136 mg (0.94 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 156 mg을 수득하였다.

[1265] 수율: 88%.

[1266] MH+: 191.2 (M+1).

[1267] 단계 4: 3-(1-클로로-2-(디메틸아미노)에틸)벤조니트릴



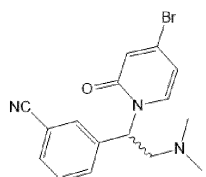
[1268]

[1269] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 3-(2-(디메틸아미노)-1-히드록시에틸)벤조니트릴 (이전 단계에 기재됨) 156 mg (0.82 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 188 mg을 수득하였다.

[1270] 수율: 정량적.

[1271] MH+: 209.2; 211.1 (M; M+2).

[1272] 단계 5: 3-(1-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-2-(디메틸아미노)에틸)벤조니트릴



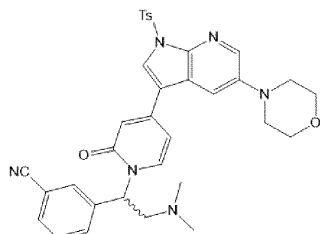
[1273]

[1274] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 3-(1-클로로-2-(디메틸아미노)에틸)벤조니트릴 (이전 단계에 기재됨) 171 mg (0.82 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 109 mg을 수득하였다.

[1275] 수율: 38%.

[1276] MH+: 346.4; 348.4 (M; M+2).

[1277] 단계 6: 3-(2-(디메틸아미노)-1-(4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)벤조니트릴



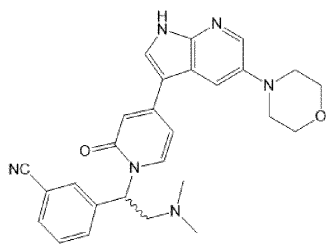
[1278]

[1279] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 3-(1-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-2-(디메틸아미노)에틸)벤조니트릴 (이전 단계에 기재됨) 109 mg (0.31 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 138 mg을 수득하였다.

[1280] 수율: 70%.

[1281] MH+: 623.7 (M+1).

[1282] 단계 7: 3-(2-(디메틸아미노)-1-(4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)벤조니트릴



[1283]

[1284]

화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 3-(2-(디메틸아미노)-1-(4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)벤조니트릴 (이전 단계에 기재됨) 138 mg (0.22 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 32 mg을 수득하였다.

[1285]

수율: 30%.

[1286]

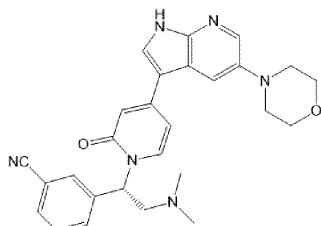
MH⁺: 469.7 (M+1).

[1287]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.07 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.93-7.88 (m, 1H); 7.82-7.74 (m, 2H); 7.73-7.67 (m, 2H); 7.58 (t, J=7.8Hz, 1H); 6.74-6.66 (m, 2H); 6.25-6.15 (m, 1H); 3.84-3.73 (m, 4H); 3.34-3.24 (m, 1H); 3.18-3.08 (m, 4H); 2.83-2.72 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

[1288]

단계 8: (S)-3-(2-(디메틸아미노)-1-(4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)벤조니트릴



[1289]

[1290]

이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 32 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 8 mg을 수득하였다.

[1291]

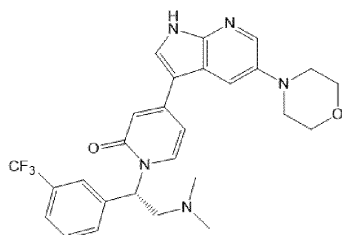
MH⁺: 469.7 (M+1).

[1292]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.07 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.93-7.88 (m, 1H); 7.82-7.74 (m, 2H); 7.73-7.67 (m, 2H); 7.58 (t, J=7.8Hz, 1H); 6.74-6.66 (m, 2H); 6.25-6.15 (m, 1H); 3.84-3.73 (m, 4H); 3.34-3.24 (m, 1H); 3.18-3.08 (m, 4H); 2.83-2.72 (m, 1H); 2.21 (s, 6H).

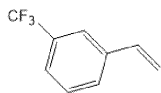
[1293]

실시예 26: (S)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온의 합성



[1294]

[1295] 단계 1: 1-(트리플루오로메틸)-3-비닐벤젠



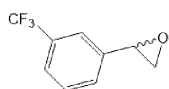
[1296]

[1297] 화합물을 3-플루오로벤즈알데히드 대신 3-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 0.5 g (2.87 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 4에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 295 mg을 수득하였다.

[1298] 수율: 60%.

[1299] MH+: 이온화가능하지 않음.

[1300] 단계 2: 2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)옥시란



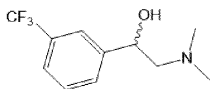
[1301]

[1302] 화합물을 1-플루오로-3-비닐벤젠 대신 1-(트리플루오로메틸)-3-비닐벤젠 (이전 단계에 기재됨) 295 mg (1.71 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 5에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 176 mg을 수득하였다.

[1303] 수율: 55%.

[1304] MH+: 이온화가능하지 않음.

[1305] 단계 3: 2-(디메틸아미노)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-올



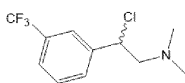
[1306]

[1307] 화합물을 2-(3-플루오로페닐)옥시란 대신 1-(트리플루오로메틸)-3-비닐벤젠 (이전 단계에 기재됨) 176 mg (0.94 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 183 mg을 수득하였다.

[1308] 수율: 84%.

[1309] MH+: 234.4 (M+1).

[1310] 단계 4: 2-클로로-N,N-디메틸-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민



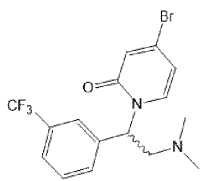
[1311]

[1312] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 2-(디메틸아미노)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 183 mg (0.78 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 203 mg을 수득하였다.

[1313] 수율: 정량적.

[1314] MH+: 252.2; 254.2 (M; M+2).

[1315] 단계 5: 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온



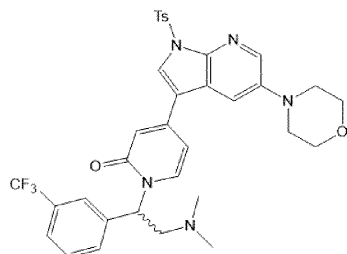
[1316]

[1317] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-클로로-N,N-디메틸-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 (이전 단계에 기재됨) 197 mg (0.78 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 126 mg을 수득하였다.

[1318] 수율: 41%.

[1319] MH+: 389.4; 391.3 (M; M+2).

[1320] 단계 6: 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



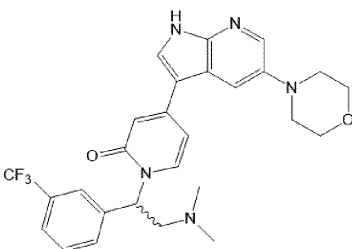
[1321]

[1322] 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 126 mg (0.32 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 178 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1323] 수율: 83%.

[1324] MH+: 666.7 (M+1).

[1325] 단계 7: 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1326]

[1327] 화합물을 1-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (이전 단계에 기재됨) 178 mg (0.26 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 106 mg을 수득하였다.

[1328] 수율: 77%.

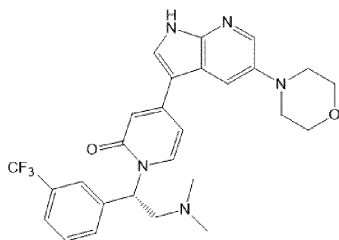
[1329] MH+: 512.6 (M+1).

[1330] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.07 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.83-7.78 (m, 1H); 7.78-7.74 (m, 1H); 7.73-7.65 (m, 3H); 7.61 (t, J=7.7Hz, 1H); 6.74-6.66 (m, 2H); 6.30-6.20 (m,

1H); 3.83-3.73 (m, 4H); 3.38-3.28 (m, 1H); 3.18-3.09 (m, 4H); 2.82-2.72 (m, 1H); 2.22 (s, 6H).

[1331]

단계 8: (S)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1332]

[1333]

이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 106 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 41 mg을 수득하였다.

[1334]

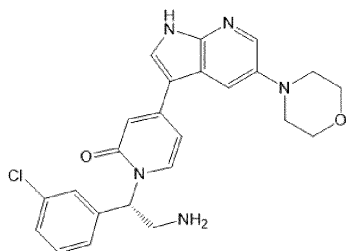
MH+: 512.6 (M+1).

[1335]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.07 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.83-7.78 (m, 1H); 7.78-7.74 (m, 1H); 7.73-7.65 (m, 3H); 7.61 (t, J=7.7Hz, 1H); 6.74-6.66 (m, 2H); 6.30-6.20 (m, 1H); 3.83-3.73 (m, 4H); 3.38-3.28 (m, 1H); 3.18-3.09 (m, 4H); 2.82-2.72 (m, 1H); 2.22 (s, 6H).

[1336]

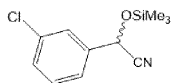
실시예 27: 비교 화합물 (S)-1-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (화합물 A)의 합성



[1337]

[1338]

단계 1: 2-(3-클로로페닐)-2-((트리메틸실릴)옥시)아세토니트릴



[1339]

[1340]

아르곤 하에, 건조 DCM 50 ml 중 3-클로로벤즈알데히드 5 g (36 mmol, 1 당량)의 용액에 DABCO 399 mg (36 mmol, 1 당량)에 이어서 트리메틸실릴 시아나이드 4.45 ml (36 mmol, 1 당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 40 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 2회 및 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 표제 화합물 7.80 g을 수득하였다.

[1341]

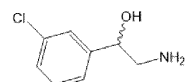
수율: 91%.

[1342]

MH+: 이온화가능하지 않음.

[1343]

단계 2: 2-아미노-1-(3-클로로페닐)에탄-1-올



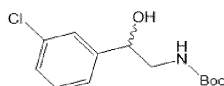
[1344]

[1345] 0℃에서 빙수조와 함께 둔 건조 Et₂O 80 ml 중 2-(3-클로로페닐)-2-((트리메틸실릴)옥시)아세트니트릴 (이전 단계에 기재됨) 7.80 g (33 mmol, 1 당량)의 용액에 LiAlH₄ 1.85 g (49 mmol, 1.5 당량)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 기체가 더 이상 형성되지 않을 때까지 얼음을 0℃에서 반응물에 천천히 첨가하고, 최종적으로 물 100 ml를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 침전물을 셀라이트 상에서 여과하고, Et₂O로 2회 세척하였다. 여과물을 경사분리하고, 수성 층을 Et₂O로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 표제 화합물 5.95 g을 수득하였다.

[1346] 수율: 정량적.

[1347] MH+: 172.3; 174.3 (M; M+2).

[1348] 단계 3: tert-부틸 (2-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸)카르바메이트



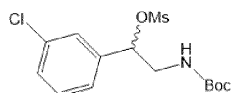
[1349]

[1350] THF 60 ml 중 2-아미노-1-(3-클로로페닐)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 5.95 g (35 mmol, 1 당량)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 8.32 g (38 mmol, 1.1 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고, 혼합물을 EtOAc 100 ml로 희석하였다. 유기 층을 물로 2회, 염수로 1회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 DCM/MeOH 혼합물을 사용하여 정제하였다. 표제 화합물 6.78 g을 수득하였다.

[1351] 수율: 72%.

[1352] MH+: 272.6; 274.7 (M; M+2).

[1353] 단계 4: 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-(3-클로로페닐)에틸 메탄술포네이트



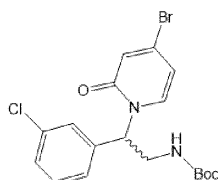
[1354]

[1355] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 tert-부틸 (2-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸)카르바메이트 (이전 단계에 기재됨) 6.78 g (25 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 9.28 g을 수득하였다.

[1356] 수율: 정량적.

[1357] MH+ (이량체): 700.2; 702.2 (M; M+2).

[1358] 단계 5: tert-부틸 (2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-2-(3-클로로페닐)에틸)카르바메이트



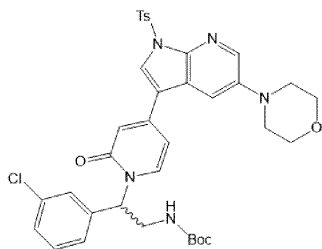
[1359]

[1360] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-(3-클로로페닐)에틸 메탄술포네이트 (이전 단계에 기재됨) 8.73 g (25 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 5.56 g을 수득하였다.

[1361] 수율: 52%.

[1362] MH+: 427.7; 429.7; 431.7 (M; M+2; M+4).

[1363] 단계 6: tert-부틸 (2-(3-클로로페닐)-2-(4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)카르바메이트

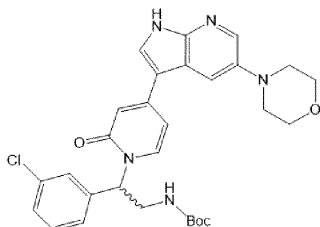


[1364]

[1365] tert-부틸 (2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-2-(3-클로로페닐)에틸)카르바메이트 (이전 단계에 기재됨) 2.8 g (6.50 mmol, 1 당량), 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)모르폴린 (실시예 1, 단계 3에 기재됨) 3.16 g (6.50 mmol, 1 당량) 및 K₂CO₃ 905 mg (6.50 mmol, 1 당량)을 아르콘 하에 MeCN 140 ml 중에 넣었다. 혼합물을 아르콘으로 15분 동안 버블링하고, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드 459 mg (0.65 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 15분 동안 버블링한 다음, 반응물을 아르콘 하에 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 140 ml로 희석하고, 물로 3회 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 DCM/MeOH 혼합물을 사용하여 정제하였다. 표제 화합물 4.79 g을 수득하였다.

[1366] 수율: 정량적.

[1367] 단계 7: tert-부틸 (2-(3-클로로페닐)-2-(4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)카르바메이트



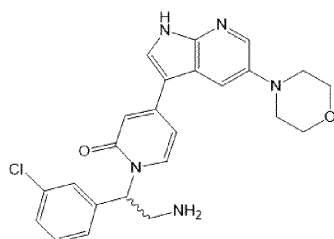
[1368]

[1369] 화합물을 1-(1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 tert-부틸 (2-(3-클로로페닐)-2-(4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)카르바메이트 (이전 단계에 기재됨) 1.0 g (1.4 mmol)으로부터 출발하여 실시예 9, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 644 mg을 수득하였다.

[1370] 수율: 82%.

[1371] MH+: 550.6; 552.6 (M; M+2).

[1372] 단계 8: 1-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1373]

[1374] 빙수조를 사용하여 0℃에서 둔 DCM 6 mL 중 tert-부틸 (2-(3-클로로페닐)-2-(4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-

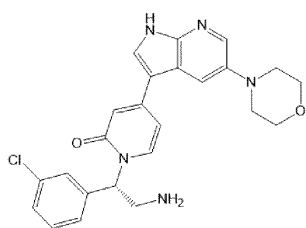
b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)카르바메이트 (이전 단계에 기재됨) 644 mg (1.17 mmol, 1 당량)의 용액에 3 mL의 트리플루오로아세트산을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 1시간 30분 동안 교반한 다음, 용매를 감압 하에 제거하고, 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액 100 mL로 희석하였다. 용액을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 C18 칼럼 및 용리액으로서 물/MeOH 혼합물을 사용하여 정제하였다. 표제 화합물 340 mg을 수득하였다.

[1375] 수율: 64%.

[1376] MH⁺: 450.7; 452.7 (M; M+2).

[1377] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.75 (d, J=8.1Hz, 1H); 7.70 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.44-7.29 (m, 4H); 6.74-6.67 (m, 2H); 5.90 (t, J=7.5Hz, 1H); 3.84-3.72 (m, 4H); 3.34-3.25 (m, 2H); 3.18-3.09 (m, 4H); 1.60 (br s, 2H).

[1378] 단계 9: (S)-1-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온

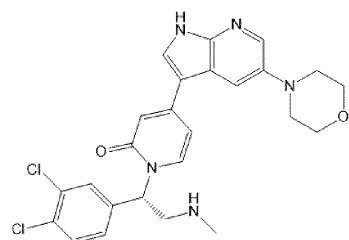


[1379] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 120 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 33 mg을 수득하였다.

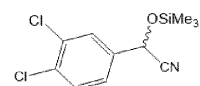
[1381] MH⁺: 450.7; 452.7 (M; M+2).

[1382] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.06 (br s, 1H); 8.17 (d, J=2.5Hz, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.75 (d, J=8.1Hz, 1H); 7.70 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.44-7.29 (m, 4H); 6.74-6.67 (m, 2H); 5.90 (t, J=7.5Hz, 1H); 3.84-3.72 (m, 4H); 3.34-3.25 (m, 2H); 3.18-3.09 (m, 4H); 1.60 (br s, 2H).

[1383] 실시예 28: 비교 화합물 (S)-1-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 (화합물 B)의 합성



[1384] 단계 1: 2-(3,4-디클로로페닐)-2-((트리메틸실릴)옥시)아세트니트릴

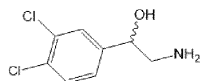


[1385] 화합물을 3-클로로벤즈알데히드 대신 3,4-디클로로벤즈알데히드 2.5 g (14.3 mmol)으로부터 출발하여 실시예 27, 단계 1에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 3.70 g을 수득하였다.

[1388] 수율: 94%.

[1389] MH+: 이온화가능하지 않음.

[1390] 단계 2: 2-아미노-1-(3,4-디클로로페닐)에탄-1-올



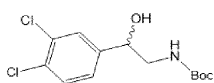
[1391]

[1392] 화합물을 2-(3-클로로페닐)-2-((트리메틸실릴)옥시)아세트니트릴 대신 2-(3,4-디클로로페닐)-2-((트리메틸실릴)옥시)아세트니트릴 (이전 단계에 기재됨) 3.70 g (13.5 mmol)으로부터 출발하여 실시예 27, 단계 2에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 1.66 g을 수득하였다.

[1393] 수율: 60%.

[1394] MH+: 206.1; 208.2; 210.1 (M; M+2; M+4).

[1395] 단계 3: tert-부틸 (2-(3,4-디클로로페닐)-2-히드록시에틸)카르바메이트



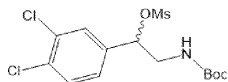
[1396]

[1397] 화합물을 2-아미노-1-(3-클로로페닐)에탄-1-올 대신 2-아미노-1-(3,4-디클로로페닐)에탄-1-올 (이전 단계에 기재됨) 1.66 g (8.03 mmol)으로부터 출발하여 실시예 27, 단계 3에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 2.55 g을 수득하였다.

[1398] 수율: 정량적.

[1399] MH+: 306.3; 308.3 (M; M+2).

[1400] 단계 4: 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸 메탄술포네이트



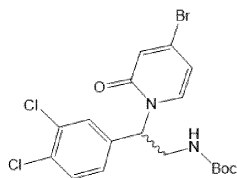
[1401]

[1402] 화합물을 2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올 대신 tert-부틸 (2-(3,4-디클로로페닐)-2-히드록시에틸)카르바메이트 (이전 단계에 기재됨) 2.46 g (8.03 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 3.23 g을 수득하였다.

[1403] 수율: 정량적.

[1404] MH+ (이량체): 767.5; 769.4; 771.6 (M; M+2; M+4).

[1405] 단계 5: tert-부틸 (2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-2-(3,4-디클로로페닐)에틸)카르바메이트



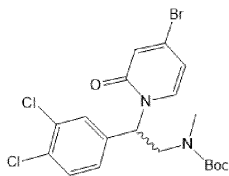
[1406]

[1407] 화합물을 2-클로로-2-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸에탄-1-아민 대신 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸 메탄술포네이트 (이전 단계에 기재됨) 3.09 g (8.03 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 1.74 g을 수득하였다.

[1408] 수율: 47%.

[1409] MH+: 461.3; 463.3; 465.2 (M; M+2; M+4).

[1410] 단계 6: tert-부틸 (2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-2-(3,4-디클로로페닐)에틸)(메틸)카르바메이트



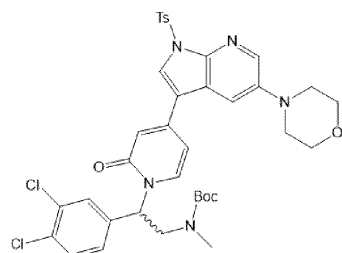
[1411]

[1412] 빙수조를 이용하여 0℃에서 둔 건조 DMF 9 ml 중 tert-부틸 (2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-2-(3,4-디클로로페닐)에틸)카르바메이트 (이전 단계에 기재됨) 840 mg (1.82 mmol, 1 당량)의 용액에 수소화나트륨 (파라핀 오일 중 60%) 87 mg (2.18 mmol, 1.2 당량)에 이어서 메틸 아이오다이드 170 μ l (2.73 mmol, 1.5 당량)를 아르곤 하에 첨가하였다. 용액을 0℃에서 1시간 30분 동안 교반한 다음, 혼합물을 EtOAc 100 ml로 희석하였다. 용액을 물로 4회 및 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 칼럼 및 용리액으로서 EtOAc/헥산 혼합물을 사용하여 정제하였다. 표제 화합물 750 mg을 수득하였다.

[1413] 수율: 86%.

[1414] MH⁺: 475.4; 477.3; 479.3 (M; M+2; M+4).

[1415] 단계 7: tert-부틸 (2-(3,4-디클로로페닐)-2-(4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트



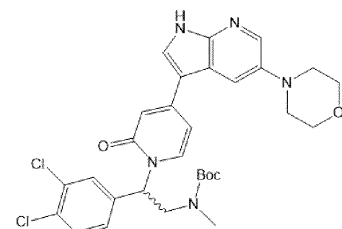
[1416]

[1417] 상기 화합물을 4-브로모-1-(2-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-2(1H)-온 대신 tert-부틸 (2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-2-(3,4-디클로로페닐)에틸)(메틸)카르바메이트 (이전 단계에 기재됨) 750 mg (1.57 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 9에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 표제 화합물 1.27 g을 수득하였다.

[1418] 수율: 정량적.

[1419] MH⁺: 753.4; 755.2 (M; M+2).

[1420] 단계 8: tert-부틸 (2-(3,4-디클로로페닐)-2-(4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트



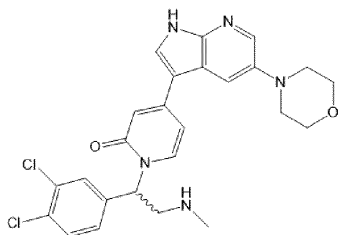
[1421]

[1422] 화합물을 1-(1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 대신 tert-부틸 (2-(3,4-디클로로페닐)-2-(4-(5-모르폴리노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (이전 단계에 기재됨) 1.27 g (1.69 mmol)으로부터 출발하여 실시예 9, 단계 7에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 730 mg을 수득하였다.

[1423] 수율: 72%.

[1424] MH+: 598.7; 600.5 (M; M+2).

[1425] 단계 9: 1-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1426]

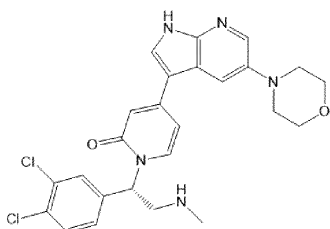
[1427] 화합물을 tert-부틸 (2-(3-클로로페닐)-2-(4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)카르바메이트 대신 tert-부틸 (2-(3,4-디클로로페닐)-2-(4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (이전 단계에 기재됨) 730 mg (1.20 mmol)으로부터 출발하여 실시예 27, 단계 8에 기재된 절차에 의해 수득하였다. 라세미체 543 mg을 수득하였다.

[1428] 수율: 89%.

[1429] MH+: 498.6; 500.5 (M; M+2).

[1430] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.08 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.10 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 7.76 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H); 7.69 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 7.66-7.61 (m, 2H); 7.37-7.30 (m, 1H); 6.74-6.66 (m, 2H); 6.08-5.98 (m, 1H); 3.84-3.73 (m, 4H); 3.34-3.24 (m, 1H); 3.22-3.14 (m, 1H); 3.14-3.09 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 1.94 (br s, 1H).

[1431] 단계 10: (S)-1-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)-4-(5-모르폴리노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온



[1432]

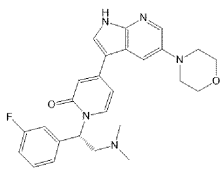
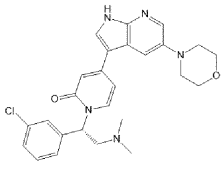
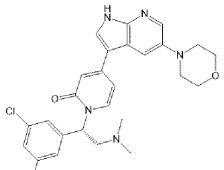
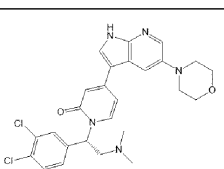
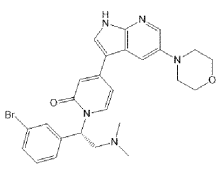
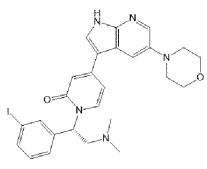
[1433] 이전 단계에서 수득된 거울상이성질체를 키랄플래쉬 IG 칼럼 및 이동상으로서 헥산/EtOH/DCM/0.1%TEA 혼합물을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 분리하였다. 용리되는 제1 분획은 (-) (R)-거울상이성질체, 이어서 (+) (S)-거울상이성질체 (ee > 98%)였다. 라세미체 150 mg으로부터 출발하여 표제 화합물 54 mg을 수득하였다.

[1434] MH+: 498.6; 500.5 (M; M+2).

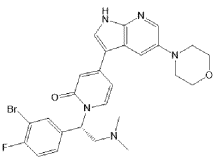
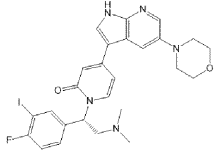
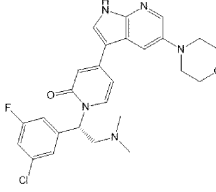
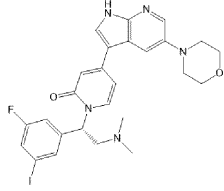
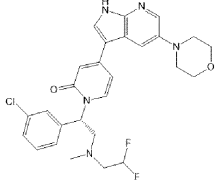
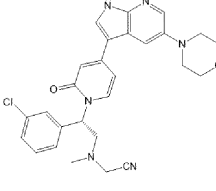
[1435] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.08 (br s, 1H); 8.17 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 8.10 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 7.76 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H); 7.69 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H); 7.66-7.61 (m, 2H); 7.37-7.30 (m, 1H); 6.74-6.66 (m, 2H); 6.08-5.98 (m, 1H); 3.84-3.73 (m, 4H); 3.34-3.24 (m, 1H); 3.22-3.14 (m, 1H); 3.14-3.09 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 1.94 (br s, 1H).

[1436] 하기 표는 본 발명에 따른 화합물의 화학 구조를 예시한다:

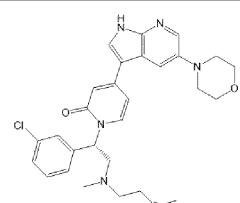
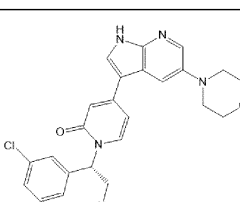
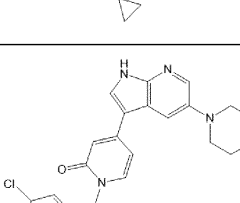
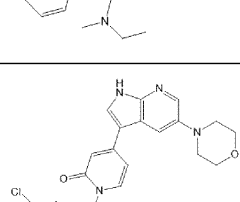
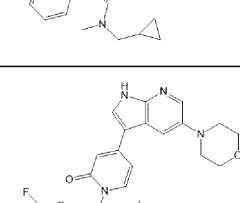
[1437] 표 1: 본 발명의 화합물의 화학 구조

N°	구조
1	
2	
3	
4	
5	
6	

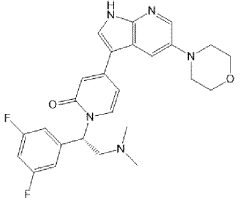
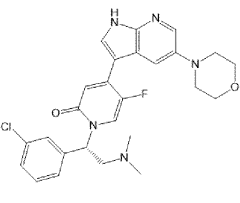
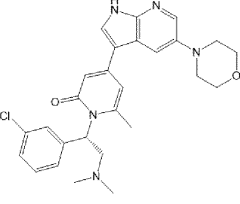
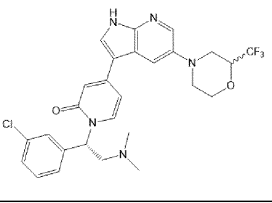
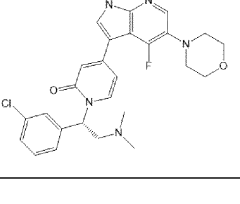
[1438]

7	
8	
9	
10	
11	
12	

[1439]

13	
14	
15	
16	
17	

[1440]

18	
19	
20	
21	
22	

[1441]

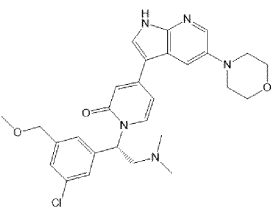
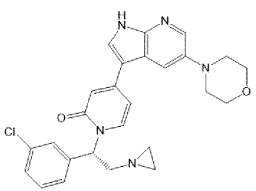
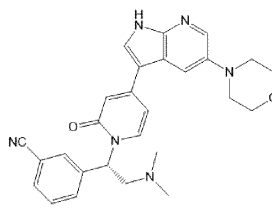
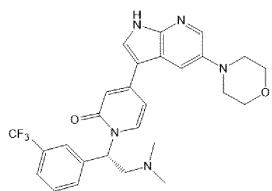
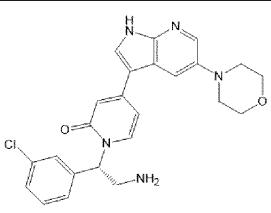
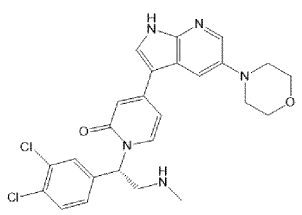
23	
24	
25	
26	

표 2: 비교 화합물의 화학 구조

A	
B	

비교 화합물 A 및 B는 WO 2017/085230에 개시되어 있으나, 그의 합성은 기재되어 있지 않다.

비교 화합물 A 및 B는 본 발명의 화학식 (I)에서 R₁ 및 R₂ 중 어느 것도 수소 원자를 나타낼 수 없기 때문에 본 발명의 일부가 아니다.

하기 실시예 33 및 34는 본 발명의 화합물이 놀랍게도 선행 기술로부터의 비교 화합물 A 및 B보다 우수함을 입증한다.

실시예 29: ERK2 (MAPK1) 효소적 검정

ERK2 효소 활성을 억제하는 화합물의 능력을 평가하기 위해, 라이프 테크놀로지스(Life technologies)로부터의 Z'-라이트(Lyte) 생화학적 검정을 제조업체의 지침에 따라 사용하였다. 간략하게, 100 nL의 100% DMSO 중 100X

화합물 용액, 2.4 μ l 키나제 완충제, 5 μ l 2X MAPK1 (ERK2) / Ser/Thr 03 혼합물 및 2.5 μ l 4X ATP 용액을 함유하는 흑색 384-웰 플레이트를 사용하였다. 플레이트를 30초 동안 진탕시키고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 전개 시약 A의 1:1024 희석물 5 μ l을 첨가하였다. 플레이트를 30초 동안 진탕시키고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트 판독기를 사용하여 형광을 판독하였다. 본 검정에서, ERK2 효소를 ATP Km (100 μ M)에서 0.4 μ g/ml (5.74 nM)의 농도로 사용하였다. 키나제 완충제는 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% 브리즈-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA로 이루어졌다. 화합물 IC₅₀을 3배 연속 희석으로 결정하였다 (이중으로 10 포인트 적정).

[1450] 선택된 화합물 ("ERK2 IC₅₀")의 ERK2 억제 활성은 하기 표 3에 보고된다:

[1451] 표 3

화합물	ERK2 IC ₅₀ (nM)
화합물 n°1 (S)	1.2
화합물 n°2 (S)	2.1
화합물 n°3 (S)	3.2
화합물 n°4 (S)	3.1
화합물 n°5 (S)	4.5
화합물 n°6 (S)	2.4
화합물 n°7 (S)	4.1
화합물 n°8 (S)	2.2
화합물 n°9 (라세미체)	7.7
화합물 n°10 (라세미체)	5.1
화합물 n°15 (S)	3.5
화합물 n°17 (S)	2.7
화합물 n°22 (S)	4.0
화합물 n°23 (S)	4.5

[1452] 모든 시험된 화합물은 ERK2 효소적 활성을 억제하는 능력을 나타낸다.

[1453]

[1454] 실제로, 모든 화합물은 10 nM 미만의 IC₅₀ 값을 갖고, 이들 대부분은 5 nM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는다.

[1455] 실시예 30: 세포주 증식 검정

[1456] 세포주 검정을 사용하여 세포 증식을 억제하는 화합물의 능력을 결정하였다. A375 세포 (악성 흑색종)를 거의 80% 전면생장물로 성장시키고, 96-웰 편평 바닥 플레이트에서 10% FBS를 함유하는 DMEM 중에 웰당 100 μ l당 3000개 세포로 시딩하였다. 세포를 5% CO₂ 하에 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 100 μ l 화합물 용액을 세포에 첨가하고, 37°C에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 배지의 총 부피는 웰당 200 μ l였다. 화합물을 10개의 적정 점을 사용하여 0.15% DMSO (최종)에서 이중으로 스크리닝하였다. 음성 대조군 웰은 단지 비히클 (10% FBS DMEM 중 0.15% DMSO)로 이루어졌다. 화합물 처리 72시간 후, SDS 1% (최종)를 양성 대조군 웰에 37°C에서 15분 동안 첨가하였다. 이어서, 배지를 폐기하고, 10% FBS DMEM 중 0.5mg/ml의 MTT 용액 (3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드) (시그마, Cat#M5655)의 웰당 100 μ l로 대체하였다. 세포를 37°C에서 4시간 동안 인큐베이션하였다. MTT 반응을 정지시키고, 웰당 100 μ l의 SDS 10% 0.01M HCl을 첨가하여 균질화시켰다. 37°C에서 16시간 후, 바이오-텍(Bio-Tek) 플레이트 판독기 (파워웨이브 HT(PowerWave HT))에서 570 nm에서 흡광도를 측정하였다. 증식 억제의 퍼센트를 0% 성장 억제로서 음성 대조군 (0.15% DMSO) 및 100% 성장 억제로서 양성 대조군 (1% SDS)을 사용하여 계산하였다. IC₅₀ 값 (반수-최대 성장 억제를 유도하는 농도)을 평균 반복 값에 의해 생성된 억제 곡선의 비-선형 회귀 분석에 의해 결정하였다 (가변 힐 기울기를 갖는 S자형 용량-반응을 사용하고, 상단을 100의 일정 값으로, 하단을 0 내지 50의 값으로 제한함). 분석을 그 래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[1457] 선택된 화합물 ("A375 IC₅₀")의 세포 증식 억제 활성은 하기 표 4에 보고된다:

[1458] 표 4

화합물	MTT A375 IC ₅₀ (nM)
화합물 n°1 (S)	107
화합물 n°2 (S)	35
화합물 n°3 (S)	132
화합물 n°4 (S)	72
화합물 n°5 (S)	77
화합물 n°6 (S)	42
화합물 n°7 (S)	53
화합물 n°8 (S)	64
화합물 n°9 (S)	188
화합물 n°10 (S)	116
화합물 n°11 (S)	229
화합물 n°12 (S)	7
화합물 n°13 (S)	262
화합물 n°14 (S)	420
화합물 n°15 (S)	51
화합물 n°16 (S)	162
화합물 n°17 (S)	103
화합물 n°18 (S)	371
화합물 n°19 (S)	303
화합물 n°20 (S)	825
화합물 n°21 (S)	199
화합물 n°22 (S)	77
화합물 n°23 (S)	8
화합물 n°24 (S)	96
화합물 n°25 (S)	156
화합물 n°26 (S)	15

[1459] 모든 시험된 화합물은 A375 세포 증식을 억제하는 능력을 나타낸다.

[1460] 실제로, 모든 화합물은 1 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 갖고, 이들 대부분은 500 nM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는다.

[1461] 실시예 31: hERG 채널 억제 검정

[1462] 선택된 화합물의 hERG 채널 억제의 평가를 수행하였다. 화합물을 DMSO 중 10mM 원액으로서 사용한 후, HEPES-완충 염수 중에서 30 μ M으로 희석하였다. 6-점 농도-반응 곡선을 최고 시험 농도로부터 3.16-배 연속 희석을 사용하여 생성하였다. 전장 이온 채널을 안정하게 발현하는 차이나이즈 햄스터 난소 세포주로부터 전기생리학적 기록을 수행하였다. 단일 세포 이온 전류를 패치라이너(Patchliner) (나니온 테크놀로지스(Nanion Technologies))를 사용하여 실온 (21-23°C)에서 전세포 구성으로 측정하였다. hERG에 대한 내부 용액은 하기를 함유하였다 (mM): 120 KF, 20 KCl, 10 EGTA, 10 HEPES, pH 7.3으로 완충됨. 외부 용액 (HEPES-완충 염수, HEPES-완충 염수)은 하기를 함유하였다 (mM): 138 NaCl, 4.5 KCl, 1.8 CaCl₂, 1.0 MgCl₂, 10 HEPES, 10 글루코스, pH 7.4로 완충됨. 전압 프로토콜은 하기에 제공된다. 전류를 단계로부터 측정하고, 유지 전류를 참조하였다. 이어서, 화합물을 2분 동안 인큐베이션하여 정상 상태를 달성한 후, 다음 농도를 첨가하였다.

채널	hERG
유지 전위 (mV)	-80
스텝 전위 (mV)	+40, 2s 이어서 2s 동안 -40
빈도 (X초마다 적용된 펄스)	10
세포 배경	CHO

[1463] 선택된 화합물의 hERG 채널 억제 특성 ("hERG IC₅₀")은 하기 표 5에 보고된다:

표 5

화합물	hERG IC ₅₀ (μM)
화합물 n°1 (S)	> 30
화합물 n°2 (S)	10.9
화합물 n°3 (S)	> 30
화합물 n°4 (S)	> 30
화합물 n°5 (S)	20.5
화합물 n°6 (S)	11.1
화합물 n°7 (S)	13.3
화합물 n°8 (S)	9.6

모든 시험된 화합물은 패치 클램프 검정에 의해 안전한 hERG 프로파일을 나타낸다.

실제로, 모든 화합물은 9.6 μM 초과 IC₅₀ 값을 갖는다.

실시예 32: CYP 3A4 억제 검정

CYP 3A4 효소적 활성을 억제하는 화합물의 능력을 평가하기 위해, 시험 화합물 (0.1 μM - 25 μM)을 동결보존된 인간 간세포와 함께 10분 동안 특이적 CYP3A4 프로브 기질인 미다졸람의 존재 하에 인큐베이션하였다. 1-히드록시미다졸람을 LC-MS/MS에 의해 모니터링하고, 비히클 대조군과 비교하여 대사물의 형성의 감소를 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

선택된 화합물의 CYP 3A4 억제 활성 ("CYP 3A4 IC₅₀")은 하기 표 6에 보고된다:

표 6

화합물	CYP 3A4 IC ₅₀ (μM)
비교 화합물 A (S)	0.74
화합물 n°1 (S)	17.2
화합물 n°2 (S)	7.8
화합물 n°3 (S)	10.0
화합물 n°4 (S)	12.2
화합물 n°5 (S)	9.5
화합물 n°6 (S)	6.6
화합물 n°7 (S)	19.5
화합물 n°8 (S)	10.9

본 발명에 따른 모든 시험된 화합물은 CYP 3A4의 낮은 억제를 나타낸다. 실제로, 모든 화합물은 5 μM 초과 IC₅₀ 값을 갖는다.

대조적으로, 비교 화합물 A는 0.74 μM의 IC₅₀ 값을 갖는다. 따라서, 비교 화합물 A는 CYP 3A4의 매우 강력한 억제제이다.

실시예 33: 키나제 패널

화합물의 키나제 선택성을 평가하기 위해, 라이프 테크놀로지로부터의 Z'-라이트 생화학적 검정 및 아답타/란 타스크린 결합 검정을 제조업체의 지침에 따라 사용하였다. 500 nM의 시험 화합물에서의 억제 백분율을 58종의 키나제에 대해 수행하였다: ABL1, ACVR1B (ALK4), AKT2 (PKB 베타), AMPK (A1/B2/G3), AURKA (오로라 A), AXL, BRAF, BTK, CAMK2B (CaMKII 베타), CDK2/시클린 A, CHEK1 (CHK1), CLK1, CSNK1A1 (CK1 알파 1), CSNK2A1 (CK2 알파 1), DAPK3 (ZIPK), DYRK1A, EGFR (ErbB1), EPHB3, ERBB2 (HER2), FGFR2, FLT3, FRAP1 (mTOR), GSK3B (GSK3 베타), IGF1R, IKKB (IKK 베타), INSR, IRAK4, JAK2, KDR (VEGFR2), KIT, LCK, MAP2K1 (MEK1), MAPK10 (JNK3), MAPK11 (p38 베타), MAPKAPK2, MARK2, MET (cMet), NEK2, NTRK1 (TRKA), PAK2 (PAK65), PDGFRB (PDGFR 베타), PDK1 다이렉트, PHKG2, PIK3CA/PIK3R1 (p110 알파/p85 알파), PIM1, PLK1, PRKACA (PKA), PRKCA (PKC 알파), PTK2 (FAK), RET, ROCK1, RPS6KA1 (RSK1), RPS6KB1 (p70S6K), SRC, STK3 (MST2),

SYK, TEK (Tie2), TYRO3 (RSE). ATP의 농도를 100 mM인 MAPK10 (JNK3) 및 결합 검정인 BRAF 및 MAP2K1 (MEK 1)을 제외한 모든 키나제에 대해 겔보기 Km에서 사용하였다.

[1479] 결과는 하기 표 7에 보고된다:

[1480] 표 7

화합물	키나제 패널	
	@500nM	@500nM
	히트 > 80%	히트 > 50%
비교 화합물 A (S)	15/58	26/58
비교 화합물 B (S)	10/58	20/58
화합물 n°1 (S)	1/58	2/58
화합물 n°2 (S)	1/58	10/58
화합물 n°3 (S)	1/58	6/58
화합물 n°4 (S)	1/58	5/58
화합물 n°5 (S)	1/58	7/58
화합물 n°7 (S)	1/58	4/58
화합물 n°8 (S)	1/58	7/58

[1481]

[1482] 본 발명에 따른 모든 시험된 화합물은 대표적인 키나제 패널에서 유리한 키나제 선택성 점수를 나타낸다. 실제로, 각각의 화합물에 대해, 58종 중 오직 1종의 키나제가 80% 초과 억제 백분율로 억제되었고, 최대 10종의 키나제는 50% 초과 억제 백분율로 억제되었다.

[1483] 대조적으로, 비교 화합물 A 및 B는 불량한 선택성 점수를 나타낸다. 실제로, 비교 화합물 A 및 B는 각각 15/58 및 10/58 키나제를 80% 초과 억제 백분율로 억제하였고, 26/58 및 20/58 키나제를 50% 초과 억제 백분율로 억제하였다.

[1484] 실시예 34: 투과성 검정

[1485] Caco 2 세포주를 시험관내 수송 연구에 사용하였고, ATCC로부터 입수하였다. 세포를 1:3~1:5의 분할비로 격일로 분할하고, 항생제의 존재 하에 10% FBS가 보충된 돌베코 변형 이글 배지 (글루타맥스 I, 4,500 mg/L D-글루코스, 피루브산나트륨)에서 성장시켰다. 수송 연구를 위해, 세포를 60,000개 세포/웰의 밀도로 폴리카르보네이트 트랜스웰 필터 막 (밀리포어) 상에 시딩하였다. 시딩 24시간 후, 배지를 교체하고, 수송 실험 전에 또 다른 21일 동안 배양하였다. 수송 연구를 위해, 수송 배지 (HBSS 완충제 + 10 mM HEPES, pH 7.4) 중에 시험 화합물의 원액을 희석함으로써 공여 용액을 제조하였다. 수용자 용액은 동일한 HBSS 완충제 + 10mM HEPES, pH 7.4였다. 시험 화합물 (5 µM)의 수송을 2개의 방향으로 이중으로 측정하였다 [정단에서 기저측 (A→B) 및 기저측에서 정단 (B→A)].

[1486] 시험 화합물의 막 수송에 대한 투과 계수를 하기 식을 사용하여 결정하였다: $P_{app} \text{ (cm/sec)} = (V_r/C_0) (1/S) (dC/dt)$; P_{app} = 겔보기 투과성, V_r = 수용 챔버 내의 배지의 부피, C_0 = 수용 챔버 내의 시험 약물의 PAR, S = 단층의 표면적, dC/dt = 시간에 따른 수용 챔버 내의 약물 PAR). 유출 비를 하기와 같이 정의하였다: 유출 비 = $P_{app} \text{ B-A} / P_{app} \text{ A-B}$ 생물분석을 LC-MS/MS 상에서 수행하였다.

[1487] 결과는 하기 표 8에 보고된다:

[1488] 표 8

화합물	Caco-2 투과성 검정	
	Papp A-B	유출 비
	(10 ⁻⁶ cm/s)	
비교 화합물 A (S)	3.7	5.1
비교 화합물 B (S)	8.3	5.9
화합물 n°1 (S)	21.2	3.2
화합물 n°2 (S)	34.9	0.7
화합물 n°3 (S)	38.2	1.0
화합물 n°4 (S)	53.9	0.9
화합물 n°6 (S)	27.9	1.3
화합물 n°7 (S)	36.9	1.4
화합물 n°8 (S)	47.4	0.6
화합물 n°9 (S)	14	3
화합물 n°10 (S)	27	1

[1489]

[1490] 본 발명에 따른 모든 시험된 화합물은 탁월한 Caco-2 투과성 파라미터를 나타낸다.

[1491] 실제로, 모든 화합물은 10.10⁻⁶ cm/s 초과 Papp A-B 값을 갖고, 이들 대부분은 20.10⁻⁶ cm/s 초과 값을 갖는다. 또한, 모든 화합물은 3.2 미만의 유출 비를 갖고, 이들 대부분은 2 미만의 값을 갖는다.

[1492] 대조적으로, 비교 화합물 A 및 B는 낮은 Papp A-B 값 (10.10⁻⁶ cm/s 미만) 및 높은 유출 비 (3초과)로 불량한 Caco-2 투과성 파라미터를 나타낸다.

[1493] 실시예 35: PK 실험

[1494] 그의 절대 경구 생체이용률을 결정하기 위해, 화합물을 0.5% CMC 비히클 중에 현탁시키고, 5-6주령 수컷 BalbC 마우스의 군에 투여하였다. 정맥내 주사를 위해, 단일 1 mg/kg 용량을 꼬리 정맥에 주사하고, 주사 후 0.12, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24시간에 혈액을 수집하였다. 경구 경로를 위해, 단일 20 mg/kg 용량을 투여하고, 위관영양 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 10 및 24시간에 혈액을 수집하였다. 혈액 샘플로부터 분리된 혈장을 분석 시까지 -20°C에서 저장하였다. 연구 샘플을 함유하는 바이알을 회수하고, 실온으로 해동시켰다. 50 µl 부피의 샘플을 내부 표준 (톨부타미드; 25 ng/mL)을 함유하는 200 µl의 아세트니트릴에 첨가하고, 5분 동안 볼텍싱하고, 4°C에서 5분 동안 14000 rpm으로 원심분리하였다. 200 µl의 상청액을 분리하고, 분석을 위해 HPLC 바이알로 옮겼다. 전구약물 약동학을 위해, 모 약물만을 HPLC에 의해 투여하였다.

[1495] 결과는 하기 표 9에 보고된다:

[1496] 표 9

화합물	PK 실험		
	@20mpk PO; @1mpk IV		
	경구 생체이용률	C _{max}	T _{1/2}
	(%)	(ng/ml) (µM)	(h)
화합물 n°2 (S)	9.3	641 (1.3)	0.9
화합물 n°4 (S)	21.8	995 (1.9)	3.07
화합물 n°5 (S)	9.2	1 731 (3.3)	1.83
화합물 n°6 (S)	14.4	1 486 (2.6)	1.16
화합물 n°7 (S)	13.7	1 209 (2.2)	1.06
화합물 n°8 (S)	8.9	736 (1.3)	1.35

[1497]

- [1498] 본 발명에 따른 모든 시험된 화합물은 우수한 PK 파라미터를 나타낸다.
- [1499] 실제로, 모든 화합물은 8.9 초과의 경구 생체이용률을 가지며, 이는 혈장 내로 분자의 표적 농도에 도달하는 것을 허용할 것이다.