



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월14일

(11) 등록번호 10-1768402

(24) 등록일자 2017년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4155* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/4155 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7018757
(22) 출원일자(국제) 2014년12월10일
심사청구일자 2016년07월12일
(85) 번역문제출일자 2016년07월12일
(65) 공개번호 10-2016-0097353
(43) 공개일자 2016년08월17일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/077124
(87) 국제공개번호 WO 2015/086642
국제공개일자 2015년06월18일
(30) 우선권주장
61/915,582 2013년12월13일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020120085736 A
JP2012180344 A
US20020103245 A
EP2471786 A

(73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라체 124
(72) 발명자
로페즈-타피아 프란시스코 자비에르
미국 하와이주 96815 호놀룰루 알라 모아나 불러
바드 1778 아파트먼트 2618
콩 노르만
중국 베이징 100176 비디에이 타이-헤 로드 6
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 20 항

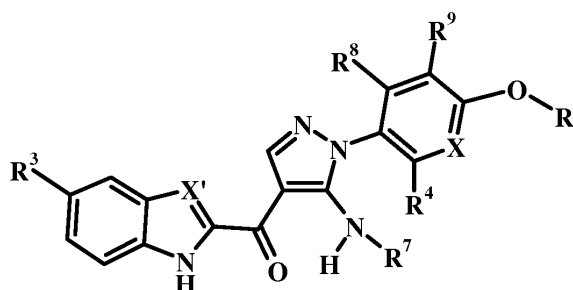
심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 브루톤 티로신 키나제의 억제제

(57) 요약

본 발명은 브루톤 티로신 키나제(Btk)를 억제하는 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본원에 개시된 화합물은 Btk의 활성을 조절하고 과도한 Btk 활성과 관련된 질환을 치료하는데 유용하다. 상기 화합물은 B-세포 이상 활성화에 의해 유발된 중양학적 자가면역 및 염증성 질환의 치료에 유용하다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 조성물에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

모든 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

C07D 403/06 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

Y10S 514/825 (2013.01)

Y10S 514/826 (2013.01)

(72) 발명자

소 승-사우

미국 뉴저지주 07044 베로나 웨스트오버 로드 11

로우 얀

미국 캘리포니아주 94566 플레산톤 모나코 드라이브 4973

도미니크 로미르

미국 뉴저지주 07450 리지우드 노스 몬로 955

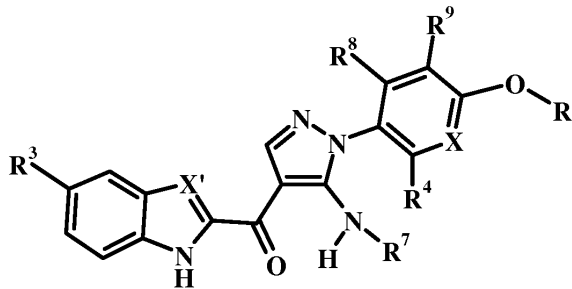
명세서

청구범위

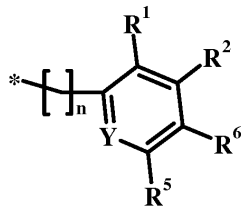
청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

화학식 I



상기 식에서,



R은 C₁₋₆ 알킬 또는 이고;

n은 0 또는 1이고;

R¹은 부재하거나, 할로, 시아노, C₁₋₆ 알킬 또는 -C(=O)N(CH₃)₂이고;

R²은 부재하거나, 할로, 시아노, -C(=O)NH₂ 또는 -C(=O)N(CH₃)₂이고;

R³은 할로 또는 -C(=O)R^{3a}이고;

R^{3a}는 R^{3a'} 또는 R^{3a''}이고;

R^{3a'}는 C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₁₀ 알킬 아미노, 다이-C₁₋₁₀ 알킬 아미노 또는 N(CH₃)C(=O)OC(CH₃)₃으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고;

R^{3a''}는 -OR^{3b}, NH(CH₂)₂R^{3c}, NHCN, NHS(=O)₂R^{3d} 또는 NHR^{3e}이고;

R^{3b}는 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

R^{3c}는 C₁₋₆ 알콕시, 아미노, C₁₋₁₀ 알킬 아미노 또는 다이-C₁₋₁₀ 알킬 아미노이고;

R^{3d}는 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₈ 사이클로알킬이고;

R^{3e}는 헤테로사이클로알킬, C₁₋₆ 알킬 헤테로사이클로알킬 또는 (CH₂)₂N(CH₃)C(=O)OC(CH₃)₃이고;

R⁴는 부재하거나, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 시아노, 하이드록시 또는 할로이고;

R^5 는 할로 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^6 은 부재하거나, 할로, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

R^7 은 H이거나, R^7 및 R^4 는 함께 $-C(=O)-$ 를 형성하고;

R^8 은 부재하거나, C_{1-6} 알킬, 하이드록시 또는 할로이고;

R^9 는 부재하거나 할로이고;

X는 CH 또는 N이고;

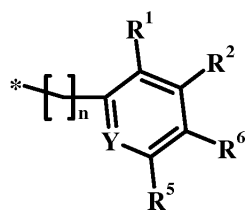
X'는 CH 또는 N이고;

Y는 CH 또는 N이고;

상기 헤테로사이클로알킬은 N, O 및 S(O)₀₋₂로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하여 고리당 3 내지 8개의 원자의 하나 이상의 고리로 이루어진 1가 포화된 환형 라디칼이다.

청구항 2

제1항에 있어서,



R이 이고, n이 0인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^7 이 H인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

Y가 CH인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

X가 CH인, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

R^4 가 메틸 또는 Cl인, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

R^2 가 F, 시아노 또는 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 인, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

R^1 이 부재하거나 할로인, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서,

R^1 이 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 인, 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서,

R^1 이 Cl인, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서,

R^1 이 F인, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서,

R^1 이 메틸인, 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서,

$R^{3a'}$ 가 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-10} 알킬 아미노, 다이- C_{1-10} 알킬 아미노 또는 $N(CH_3)C(=O)OC(CH_3)_3$ 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고, 상기 헤테로사이클로알킬이 N, O 및 $S(O)_{0-2}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하여 고리당 3 내지 8개의 원자의 하나 이상의 고리로 이루어진 1가 포화된 환형 라디칼인, 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서,

R^3 이 모폴린인, 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서,

[5-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;

{5-아미노-1-[4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;

[5-아미노-1-(4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;

[5-아미노-1-(3-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;

{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일}-모폴린-4-일-메탄온;

{2-[5-아미노-1-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-카보닐]-1H-인돌-5-일}-모폴린-4-일-메탄온;
 {2-[5-아미노-1-(2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-카보닐]-1H-인돌-5-일}-모폴린-4-일-메탄온;
 [5-아미노-1-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 {5-아미노-1-[6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 {5-아미노-1-[2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 {5-아미노-1-[6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 [5-아미노-1-(2-클로로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 {5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 (2-{5-아미노-1-[4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일)-모폴린-4-일-메탄온;
 (2-{5-아미노-1-[4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일)-모폴린-4-일-메탄온;
 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴;
 {5-아미노-1-[4-(3-tert-부틸-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 [5-아미노-1-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 2-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-벤조니트릴;
 {5-아미노-1-[2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 7-(2,3-다이플루오로-페녹시)-3-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-4H-피라졸로[1,5-a]퀴나졸린-5-온;
 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 2-{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산;
 {5-아미노-1-[4-(4-클로로-벤질옥시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-하이드록시-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴;
 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 메틸 에스터;

- 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산;
- 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-벤조니트릴;
- 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산;
- 2-{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-메톡시-에틸)-아미드;
- 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-아미노-에틸)-아미드;
- 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤즈아미드;
- 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스터;
- 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴;
- 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 (2-메톡시-에틸)-아미드;
- 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-N-시아노-1H-인돌-5-카복실산 아미드;
- 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산;
- 2-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴;
- 3-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염;
- 사이클로프로판설폰산 (2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-아미드;
- 2-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드;
- 3-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드;
- 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산;
- 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-다이메틸아미노-에틸)-아미드;
- 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-다이메틸아미노-에틸)-아미드;
- 2-(4-{5-아미노-4-[5-(피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 아세트산 염;
- [1-(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-피롤리딘-3-일]-메틸-카밤산 tert-부틸 에스터;
- 2-(4-{5-아미노-4-[5-(3-다이메틸아미노-피롤리딘-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 아세트산 염;
- 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (1-메틸-피롤리딘-3-일)-아미드 아세트산 염;
- {2-[(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-아미노]-에틸}-메틸-카밤산 tert-부틸 에스터;
- 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-메

틸아미노-에틸)-아미드 아세트산 염;

2-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드;

2-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸아미노-피페리딘-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드; 및

2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산
으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는, 염증성 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서,

질환이 염증성 질환인, 약학 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서,

질환이 류마티스 관절염인, 약학 조성물.

청구항 19

제16항에 있어서,

질환이 천식인, 약학 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는, 암을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 브루톤 티로신 키나제(Btk)를 억제하고, B-세포의 이상(aberrant) 활성화에 의해 유발된 종양학적 자가면역 및 염증성 질환의 치료에 유용한 신규한 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 단백질 키나제는 인간 효소의 가장 큰 계열 중 하나를 구성하고, 포스페이트 기를 단백질에 첨가함으로써 많은 상이한 신호 과정을 조절한다(문헌[T. Hunter, Cell 1987 50:823-829]). 구체적으로, 티로신 키나제는 티로신 잔기의 페놀 잔기에서 단백질을 인산화한다. 티로신 키나제 계열은 세포 성장, 이동 및 분화를 조절하는 일원을 포함한다. 비정상적인 키나제 활성은 암, 자가면역 및 염증성 질환을 비롯한 다양한 인간 질환에 연루되어 있다. 단백질 키나제는 세포 신호의 핵심 조절자 중 하나이므로, 소분자 키나제 억제제로 세포 기능을 조절하는 표적을 제공하고, 따라서 우수한 약물 설계 표적을 만든다. 키나제-매개된 질환 과정의 치료 이외에, 키나제 활성의 선택적이고 효과적인 억제제는, 세포 신호 과정의 연구 및 치료 관심 대상의 다른 세포 표적의 식별에도 유용하다.

[0003] B-세포가 자가면역 및/또는 염증성 질환의 발병에 있어서 핵심 역할을 한다는 좋은 증거가 있다. B-세포를 고갈시키는 단백질계 치료제, 예를 들어 리투산(Rituxan)은 자가항체-유도된 염증성 질환, 예를 들어 류마티스 관절염에 효과적이다(문헌[Rastetter et al. Annu Rev Med 2004 55:477]). 따라서, B-세포 활성화에서 역할을 하는 단백질 키나제의 억제제는 B-세포-매개된 질환의 병증, 예를 들어 자가항체 생산에 대한 유용한 치료제이어야 한다.

[0004] B-세포 수용체(BCR)를 통한 신호는 성숙한 항체 생산 세포로의 증식 및 분화를 포함하는 다양한 B-세포 반응을 제어한다. BCR은 B-세포 활성화에 대한 핵심 조절 요소이고, 이상 신호는 다수의 자가면역 및/또는 염증성 질환을 초래하는 병원성 자가항체의 형성 및 탈조절된 B-세포 증식을 야기할 수 있다. 브루톤 티로신 키나제(Btk)는, 막 근위성(membrane proximal)이고 BCR의 바로 하류인 비-BCR 회합 키나제이다. Btk의 결핍은 BCR 신호를 차단하는 것으로 나타났고, 따라서 Btk의 억제는 B-세포-매개된 질환 과정을 차단하는데 유용한 치료적 접근일 수 있다.

[0005] Btk는 티로신 키나제의 Tec 패밀리의 일원이고, 초기 B-세포 발달, 및 성숙한 B-세포 활성화 및 생존의 중요한 조절자인 것으로 나타났다(문헌[Khan et al. Immunity 1995 3:283] 및 문헌[Ellmeier et al. J. Exp. Med. 2000 192:1611]). 인간에서의 Btk 돌연변이는 X-연관성 무감마글로불린혈증(XLA) 질환을 초래한다(문헌[Rosen et al. New Eng. J. Med. 1995 333:431] 및 문헌[Lindvall et al. Immunol. Rev. 2005 203:200]에서 검토됨). 이러한 환자들은 면역이 손상되고, B-세포의 손상된 성숙, 감소된 면역글로불린 및 말초 B-세포 수준, 줄어든 T 세포 독립성 면역 반응뿐만 아니라 BCR 자극 후 약화된 칼슘 가동화를 나타낸다.

[0006] 자가면역 및 염증성 질환에서 Btk의 역할에 대한 증거는 또한 Btk-결핍 마우스 모델에 의해 제공되었다. 전신 홍반성 루푸스(SLE)의 임상전 무린 모델에서, Btk-결핍 마우스는 질환 진행의 현저한 개선을 나타낸다. 또한, Btk-결핍 마우스는 콜라겐-유도 관절염에 대해 내성이 있다(문헌[Jansson and Holmdahl Clin. Exp. Immunol. 1993 94:459]). 선택적인 Btk 억제제는 마우스 관절염 모델에서 투여량-의존적 효능이 있는 것으로 입증되었다(문헌[Z. Pan et al., Chem. Med Chem. 2007 2:58-61]).

[0007] Btk는 또한 질환 과정에 수반될 수 있는 B-세포 이외의 세포에 의해 발현된다. 예를 들어, Btk는 비만 세포에 의해 발현되고, Btk-결핍 골수 유래된 비만 세포는 손상된 항원-유도된 탈과립화(degranulation)를 입증한다(문헌[Iwaki et al. J. Biol. Chem. 2005 280:40261]). 이는 Btk가 병적 비만 세포 반응, 예를 들어 알레르기 및 천식을 치료하는데 유용할 수 있음을 나타낸다. 또한, Btk 활성이 없는 XLA 환자로부터의 단핵구는 자극 후 감소된 TNF 알파 생산을 나타낸다(문헌[Horwood et al. J Exp Med. 2003 197:1603, 2003]). 따라서, TNF 알파 매개된 염증은 소분자 Btk 억제제에 의해 조절될 수 있다. 또한, Btk는 세포자멸(apoptosis) 시 역할을 하는 것으로 보고되었고(문헌[Islam and Smith Immunol. Rev. 2000 178:49]), 따라서 Btk 억제제는 특정 B-세포 림

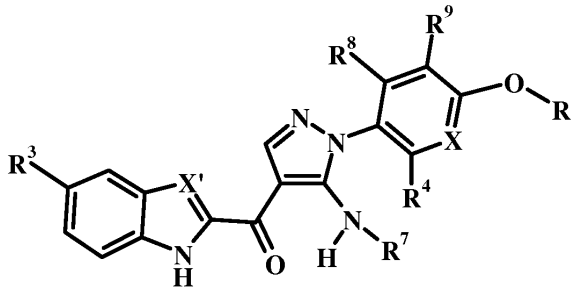
프중 및 백혈병의 치료에 유용할 수 있다(문헌[Feldhahn et al. J. Exp. Med. 2005 201:1837]).

발명의 내용

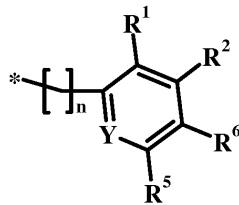
본원은 하기 본원에 기술된 바와 같이, 화학식 I의 Btk 억제제 화합물, 이의 사용 방법을 제공한다:

본원은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[화학식 I]



상기 식에서,



R은 저급 알킬 또는 이고;

n은 0 또는 1이고;

R¹은 부재하거나, 할로, 시아노, 저급 알킬 또는 -C(=O)N(CH₃)₂이고;

R²는 부재하거나, 할로, 시아노, -C(=O)NH₂ 또는 -C(=O)N(CH₃)₂이고;

R³은 할로 또는 -C(=O)R³ᵃ이고;

R³ᵃ는 R³ᵃ' 또는 R³ᵃ''이고;

R³ᵃ'는 저급 알킬, 아미노, 알킬 아미노, 다이알킬 아미노 또는 N(CH₃)C(=O)OC(CH₃)₃으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고;

R³ᵃ''는 -OR³ᵇ, NH(CH₂)₂R³ᶜ, NHCN, NHS(=O)₂R³ᵈ 또는 NHR³ᵉ이고;

R³ᵇ는 H 또는 저급 알킬이고;

R³ᶜ는 저급 알콕시, 아미노, 알킬 아미노 또는 다이알킬 아미노이고;

R³ᵈ는 저급 알킬 또는 사이클로알킬이고;




R³ᵉ는 헤테로사이클로알킬, 저급 알킬 헤테로사이클로알킬 또는 (CH₂)₂N(CH₃)C(=O)OC(CH₃)₃이고;

R⁴는 부재하거나, 저급 알킬, 저급 알콕시, 시아노, 하이드록시 또는 할로이고;

R⁵는 할로 또는 저급 알킬이고;

- [0027] R^6 은 부재하거나, 할로, 저급 알킬 또는 저급 알콕시이고;
- [0028] R^7 은 H이거나, R^7 및 R^4 는 함께 $-C(=O)-$ 를 형성하고;
- [0029] R^8 은 부재하거나, 저급 알킬, 하이드록시 또는 할로이고;
- [0030] R^9 는 부재하거나 할로이고;
- [0031] X는 CH 또는 N이고;
- [0032] X'는 CH 또는 N이고;
- [0033] Y는 CH 또는 N이다.
- [0034] 본원은 화학식 I의 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 염증성 및/또는 자가면역 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0035] 본원은 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0036] 정의
- [0037] 본원에서 사용되는 단수형 개체는 하나 이상의 개체를 지칭한다(예를 들어, 화합물은 하나 이상의 화합물 또는 적어도 하나의 화합물을 지칭한다). 마찬가지로, 단수형, "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0038] 어구 "상기 정의된 바와 같은"은 상기 발명의 내용에 제공된 각각의 기에 대한 광범위한 정의 또는 광범위한 청구범위를 지칭한다. 하기 제공되는 모든 다른 양태에서, 각각의 양태에 존재할 수 있고 명시적으로 정의되지 않은 치환기는 상기 발명의 내용에 제공된 광범위한 정의를 보유한다.
- [0039] 본원에서 전이구에서든지 또는 청구범위의 본문에서든지 사용된 바와 같이, 용어 "포함하다" 및 "포함하는"은 개방-종지형 의미를 갖는 것으로 해석되어야 한다. 즉, 상기 용어는 "적어도 ~을 갖는" 또는 "적어도 ~을 포함하는"이라는 표현과 같은 뜻으로 해석되어야 한다. 방법의 문맥에 사용되는 경우, 용어 "포함하는"은 이러한 방법이 적어도 언급된 단계를 포함하지만, 부가적인 단계도 포함할 수 있음을 의미한다. 화합물 또는 조성물의 문맥에 사용되는 경우, 용어 "포함하는"은 화합물 또는 조성물이 적어도 언급된 특징 또는 성분을 포함하지만, 부가적인 특징 또는 성분도 포함할 수 있음을 의미한다.
- [0040] 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 구체적으로 나타나지 않는 한, 용어 "또는"은 "및/또는"의 "포괄적" 의미로 사용되고, "~중 하나"의 "배타적" 의미로 사용되지 않는다.
- [0041] 용어 "독립적으로"는 본원에서 동일한 화합물 내에서 동일하거나 상이한 정의를 갖는 변수의 존재 또는 부재와 무관하게 임의의 경우에 변수가 적용됨을 나타내는 것으로 사용된다. 따라서, R"가 2회 나타나고 "독립적으로 탄소 또는 질소"로 정의되는 화합물에서, R"는 둘 다 탄소이거나, R"는 둘 다 질소이거나, 하나의 R"는 탄소이고 다른 하나는 질소일 수 있다.
- [0042] 본 발명에서 사용되거나 청구되는 화합물을 도시하거나 기술하는 임의의 잔기 또는 화학식에서 임의의 변수가 1 회보다 많이 나타나는 경우, 각각의 경우에 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 화합물이 안정한 화합물을 초래하는 경우에만 허용된다.
- [0043] 결합의 말단에서의 기호 "*" 또는 결합을 관통하여 도시된 "-----"는 각각 하나의 작용기 또는 다른 화학적 잔기가 분자의 나머지(이는 분자의 일부이다)에 대해 부착되는 지점을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, R^4 가  또는  인 $MeC(=O)OR^4$ 는 $MeC(=O)O$  이다.
- [0044] 고리계 내로 도시된 결합(별개의 정점에서 연결된 결합과는 상반됨)은 결합이 임의의 적합한 고리 원자에 부착될 수 있음을 나타낸다.

- [0045] 본원에서 사용되는 용어 "선택적" 또는 "선택적으로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 필수적이지는 않지만 발생할 수 있고, 이러한 기재가 사건 또는 상황이 발생한 경우 및 발생하지 않은 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된"은 선택적으로 치환된 잔기가 수소 원자 또는 치환기를 포괄할 수 있음을 의미한다.
- [0046] 어구 "선택적 결합"은 존재하거나 존재하지 않을 수 있는 결합을 의미하고, 이러한 기재는 단일 결합, 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함한다. 치환기가 "결합" 또는 "부재"로 지정되는 경우, 이 치환기에 연결된 원자는 직접 연결된다.
- [0047] 용어 "약"은 본원에서 대략, 근처의, 개략적으로 또는 대충을 의미하는 것으로 사용된다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 이는 제시된 수치 범위 위아래로 경계를 확장함으로써 범위를 변경한다. 일반적으로, 용어 "약"은 본원에서 수치 값을 언급한 값의 상하로 20%의 편차로 수식하기 위해 사용된다.
- [0048] 화학식 I의 특정 화합물은 호변 이성질성을 나타낼 수 있다. 호변 이성질성 화합물은 2개 이상의 상호전환가능한 종으로서 존재할 수 있다. 양성자성(prototropic) 호변 이성질체는 2개의 원자 사이에 공유 결합된 수소 원자의 이동으로부터 유래한다. 호변 이성질체는 일반적으로 평형 상태로 존재하고, 개별적인 호변 이성질체를 분리하기 위한 시도는 통상적으로 혼합물을 생성하고, 이 혼합물의 화학적 및 물리적 특성은 화합물의 혼합물과 일치한다. 평형 상태의 위치는 분자 내의 화학적 특징에 의존한다. 예를 들어, 많은 지방족 알데하이드 및 케톤, 예컨대 아세트알데하이드에서는 케토 형태가 우세한 반면, 페놀에서는 에놀 형태가 우세하다. 통상적인 양성자성 호변 이성질체는 케토/에놀($\text{-C(=O)-CH-} \rightleftharpoons \text{-C(-OH)=CH-}$), 아마이드/이미드산($\text{-C(=O)-NH-} \rightleftharpoons \text{-C(-OH)=N-}$) 및 아미딘($\text{-C(=NR)-NH-} \rightleftharpoons \text{-C(-NHR)=N-}$) 호변 이성질체를 포함한다. 후자 2개는 특히 헤테로아릴 및 헤테로환형 고리에서 통상적이고, 본 발명은 상기 화합물의 모든 호변 이성질체 형태를 포괄한다.
- [0049] 본원에 사용된 기술적 및 과학적 용어는 달리 정의되지 않는 한 본 발명이 속하는 분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. 당업자에게 공지된 다양한 방법론 및 물질을 본원에 참고한다. 약리학의 일반적인 원리를 설명하는 표준 참고 문헌은 문헌[Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001)]을 포함한다. 당업자에게 공지된 임의의 적합한 물질 및/또는 방법을 본 발명의 실시예에 이용할 수 있다. 그러나, 바람직한 물질 및 방법은 기술되어 있다. 하기 설명 및 실시예에 참고된 물질, 시약 등은 달리 나타내지 않는 한 상업적인 공급원으로부터 입수가능하다.
- [0050] 본원에 기재된 정의가 더해져 화학적으로 관련된 조합, 예컨대 "헤테로알킬아릴", "할로알킬헤테로아릴", "아릴알킬헤테로사이클릴", "알킬카보닐", "알콕시알킬" 등을 형성할 수 있다. 용어 "알킬"이 "페닐알킬" 또는 "하이드록시알킬"에서와 같이 다른 용어 뒤에서 접미사로서 사용되는 경우, 이는 다른 구체적으로 명명된 기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 알킬 기(상기 정의된 바와 같음)를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "페닐알킬"은 1 또는 2개의 페닐 치환기를 갖는 알킬 기를 지칭하고, 이에 따라 벤질, 페닐에틸 및 바이페닐을 포함한다. "알킬아미노알킬"은 1 또는 2개의 알킬아미노 치환기를 갖는 알킬 기이다. "하이드록시알킬"은 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-하이드록시부틸, 2,3-다이하이드록시부틸, 2-(하이드록시메틸), 3-하이드록시프로필 등을 포함한다. 따라서, 본원에서 사용되는 용어 "하이드록시알킬"은 하기 정의된 헤테로알킬 기의 부분 집합을 정의하기 위해 사용된다. 용어 "(아르)알킬"은 비치환된 알킬 또는 아르알킬 기를 지칭한다. 용어 "(헤테로)아릴" 또는 "(헤프트)아릴"은 아릴 또는 헤테로아릴 기를 지칭한다.
- [0051] 본원에서 사용되는 용어 "스피로사이클로알킬"은 스피로환형 사이클로알킬 기, 예컨대 스피로[3.3]헵탄을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "스피로헤테로사이클로알킬"은 스피로환형 헤테로사이클로알킬, 예컨대 2,6-다이아자 스피로 [3.3]헵탄을 의미한다.
- [0052] 본원에서 사용되는 용어 "아실"은 화학식 -C(=O)R (이때, R은 수소 또는 본원에 정의된 바와 같은 저급 알킬임)의 기를 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "알킬카보닐"은 화학식 C(=O)R (이때, R은 본원에 정의된 바와 같은 알킬임)의 기를 나타낸다. 용어 " C_{1-6} 아실"은 6개의 탄소 원자를 함유하는 기 -C(=O)R 를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "아릴카보닐"은 화학식 C(=O)R (이때, R은 아릴 기임)의 기를 의미하고, 본원에서 사용되는 용어 "벤조일"은 R이 페닐인 "아릴카보닐" 기이다.

- [0053] 본원에서 사용되는 용어 "에스터"는 화학식 $-C(=O)OR$ (이때, R은 본원에 정의된 바와 같은 저급 알킬임)의 기를 나타낸다.
- [0054] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 포화된 1가 비분지쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기를 나타낸다. 용어 "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기를 나타낸다. 본원에서 사용되는 " C_{1-10} 알킬"은 1 내지 10개의 탄소로 이루어진 알킬을 지칭한다. 알킬 기의 예는 저급 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, tert-부틸 또는 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0055] 용어 "알킬"이 "페닐알킬" 또는 "하이드록시알킬"에서와 같이 다른 용어의 뒤에서 접미사로서 사용되는 경우, 이는 다른 구체적으로 명명된 기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 알킬 기(상기 정의된 바와 같음)를 지칭하는 것으로 의도된다. 따라서, 예컨대 "페닐알킬"은 라디칼 $R'R''$ -를 나타내며, R'는 페닐 라디칼이고, R''는 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이고, 이때 상기 페닐알킬 잔기의 부착점은 알킬렌 라디칼에 존재하는 것으로 이해된다. 아릴알킬 라디칼의 예는 벤질, 페닐에틸, 3-페닐프로필을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 용어 "아릴알킬" 또는 "아르알킬"은 R'이 아릴 라디칼인 것을 제외하고는 유사하게 해석된다. 용어 "(헥트)아릴알킬" 또는 "(헥트)아르알킬"은 R'가 선택적으로 아릴 또는 헥테로아릴 라디칼인 것을 제외하고는 유사하게 해석된다.
- [0056] 용어 "할로알킬", "할로-저급 알킬" 또는 "저급 할로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된, 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기를 지칭한다.
- [0057] 본원에서 사용되는 용어 "알킬렌" 또는 "알킬렌일"은, 달리 나타내지 않는 한, 1 내지 10개의 탄소 원자의 포화된 2가 선형 탄화수소 라디칼(예를 들어, $(CH_2)_n$), 또는 2 내지 10개의 탄소 원자의 포화된 2가 분지형 탄화수소 라디칼(예를 들어, $-CHMe-$ 또는 $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$)을 나타낸다. 메틸렌의 경우를 제외하고, 알킬렌 기의 개방 원자가(open valence)는 동일한 원자에 부착되지 않는다. 알킬렌 라디칼의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 2-메틸-프로필렌, 1,1-다이메틸-에틸렌, 부틸렌, 2-에틸부틸렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0058] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시"는 $-O$ -알킬 기(이때, 알킬은 상기 정의된 바와 같음), 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시, i-프로필옥시, n-부틸옥시, i-부틸옥시, tert-부틸옥시, 펜틸옥시, 헥실옥시 및 이들의 이성질체를 의미한다. 본원에서 사용되는 "저급 알콕시"는 상기 정의된 바와 같은 "저급 알킬" 기를 갖는 알콕시 기를 나타낸다. 본원에서 사용되는 " C_{1-10} 알콕시"는 알킬이 C_{1-10} 인 $-O$ -알킬을 지칭한다.
- [0059] 용어 " PCy_3 "은 3개의 환형 잔기로 삼치환된 포스핀을 지칭한다.
- [0060] 용어 "할로알콕시", "할로-저급 알콕시" 또는 "저급 할로알콕시"는 하나 이상의 탄소 원자가 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 저급 알콕시 기를 지칭한다.
- [0061] 본원에서 사용되는 용어 "하이드록시알킬"은 상이한 탄소 원자에서 1 내지 3개의 수소 원자가 하이드록실 기로 대체된 본원에 정의된 알킬 라디칼을 나타낸다.
- [0062] 본원에서 사용되는 용어 "알킬설폰일" 및 "아릴설폰일"은 화학식 $-S(=O)_2R$ (이때, R은 각각 알킬 또는 아릴이고, 알킬 및 아릴은 본원에 정의된 바와 같음)의 기를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "헥테로알킬설폰일"은 화학식 $-S(=O)_2R$ (이때, R은 본원에 정의된 "헥테로알킬"임)의 기를 나타낸다.
- [0063] 본원에서 사용되는 용어 "알킬설폰일아미노" 및 "아릴설폰일아미노"는 화학식 $-NR'S(=O)_2R$ (이때, R은 각각 알킬 또는 아릴이고, R'는 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고, 알킬 및 아릴은 본원에 정의된 바와 같음)의 기를 지칭한다.
- [0064] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 포화된 탄소환형 고리, 즉 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸을 지칭한다. 본원에서 사용되는 " C_{3-7} 사이클로알킬"은 탄소환형 고리 내에 3 내지 7개의 탄소로 이루어진 사이클로알킬을 지칭한다.
- [0065] 본원에서 사용되는 용어 "카복시-알킬"은 1개의 수소 원자가 카복실로 치환된 알킬 잔기를 지칭하고, 이때 헥테로알킬 라디칼의 부착점은 탄소 원자를 통해서라고 이해된다. 용어 "카복시" 또는 "카복실"은 $-CO_2H$ 잔기를 지

칭한다.

[0066]

본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 하나 이상의 N, O 또는 S 헤테로원자가 혼입되고 나머지 고리 원자가 탄소인, 고리 당 4 내지 8개의 원자를 함유하는 하나 이상의 방향족 또는 부분적으로 불포화된 고리를 갖는 5 내지 12개의 고리 원자의 일환형 또는 이환형 라디칼을 의미하고, 이때 헤테로아릴 라디칼의 부착점은 방향족 또는 부분적으로 불포화된 고리에 존재한다고 이해된다. 당업자에게 널리 공지된 바와 같이, 헤테로아릴 고리는 이의 모든 탄소 대응자보다 방향족 특성을 덜 갖는다. 따라서, 본 발명의 목적을 위해, 헤테로아릴 기는 어느 정도의 방향족 특성만을 가질 필요가 있다. 헤테로아릴 잔기의 예는 5 또는 6개의 고리 원자 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 일환형 방향족 헤테로환을 포함하고, 선택적으로 하이드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 티오, 저급 할로알콕시, 알킬티오, 할로, 저급 할로알킬, 알킬설펜일, 알킬설포닐, 할로젠, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬 및 다이알킬아미노알킬, 니트로, 알콕시카보닐 및 카바모일, 알킬카바모일, 다이알킬카바모일, 아릴카바모일, 알킬카보닐아미노 및 아릴카보닐아미노로부터 선택되는 하나 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있는, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 옥사진일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 4,5-다이하이드로-옥사졸릴, 5,6-다이하이드로-4H-[1,3]옥사졸릴, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 트리아아졸린, 티아디아아졸 및 옥사디아아졸린을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이환형 잔기의 예는 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 벤조푸릴, 벤조티오펜일, 벤즈옥사졸, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸, 나프티리딘일, 5,6,7,8-테트라하이드로-[1,6]나프티리딘일 및 벤즈이소티아졸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이환형 잔기는 선택적으로 다른 고리에 치환될 수 있으나, 부착점은 헤테로원자를 함유하는 고리에 있다.

[0067]

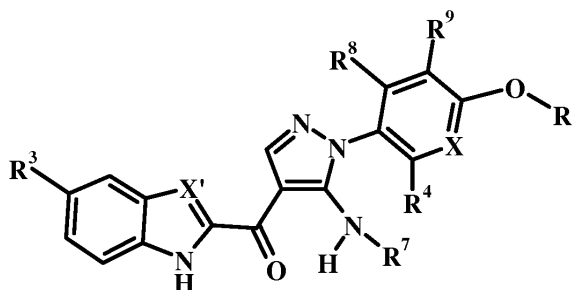
본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클"은 하나 이상의 고리 헤테로원자(N, O 및 S(O)₀₋₂로부터 선택됨)를 포함하여 고리당 3 내지 8개의 원자의 하나 이상의 고리, 바람직하게는 1 또는 2개의 고리(스피로환형 고리계도 포함됨)로 이루어진 1가 포화된 환형 라디칼을 나타내며, 달리 기재되지 않는 한, 이들은 선택적으로 하이드록시, 옥소, 시아노, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 알킬티오, 할로, 저급 할로알킬, 하이드록시알킬, 니트로, 알콕시카보닐, 아미노, 알킬아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 알킬아미노설포닐, 아릴아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 알킬아미노카보닐, 아릴아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노 및 이들의 이온 형태로부터 선택되는 하나 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 헤테로환형 라디칼의 예는 모폴린일, 피페라진일, 피페리딘일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 헥사하이드로아제핀일, 옥세탄일, 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로티오펜일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 이속사졸리딘일, 테트라하이드로피란일, 티오모폴린일, 퀴누클리딘일 및 이미다졸린일 및 이들의 이온 형태를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 예는 이환형, 예를 들어 3,8-다이아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄, 2,5-다이아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄 또는 옥타하이드로-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진일 수 있다.

[0068]

본원은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0069]

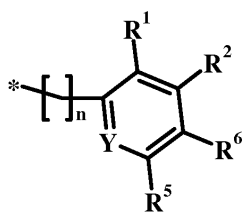
화학식 I



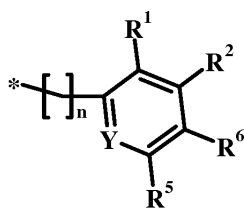
[0070]

[0071]

상기 식에서,



- [0072] R은 저급 알킬 또는 이고;
- [0073] n은 0 또는 1이고;
- [0074] R¹은 부재하거나, 할로, 시아노, 저급 알킬 또는 -C(=O)N(CH₃)₂이고;
- [0075] R²는 부재하거나, 할로, 시아노, -C(=O)NH₂ 또는 -C(=O)N(CH₃)₂이고;
- [0076] R³은 할로 또는 -C(=O)R³ᵃ이고;
- [0077] R³ᵃ는 R³ᵃ' 또는 R³ᵃ''이고;
- [0078] R³ᵃ'는 저급 알킬, 아미노, 알킬 아미노, 다이알킬 아미노 또는 N(CH₃)C(=O)OC(CH₃)₃으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고;
- [0079] R³ᵃ''는 -OR³ᵇ, NH(CH₂)₂R³ᶜ, NHCN, NHS(=O)₂R³ᵈ 또는 NHR³ᵉ이고;
- [0080] R³ᵇ는 H 또는 저급 알킬이고;
- [0081] R³ᶜ는 저급 알콕시, 아미노, 알킬 아미노 또는 다이알킬 아미노이고;
- [0082] R³ᵈ는 저급 알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0083] R³ᵉ는 헤테로사이클로알킬, 저급 알킬 헤테로사이클로알킬 또는 (CH₂)₂N(CH₃)C(=O)OC(CH₃)₃이고;
- [0084] R⁴는 부재하거나, 저급 알킬, 저급 알콕시, 시아노, 하이드록시 또는 할로이고;
- [0085] R⁵는 할로 또는 저급 알킬이고;
- [0086] R⁶은 부재하거나, 할로, 저급 알킬 또는 저급 알콕시이고;
- [0087] R⁷은 H이거나, R⁷ 및 R⁴는 함께 -C(=O)-를 형성하고;
- [0088] R⁸은 부재하거나, 저급 알킬, 하이드록시 또는 할로이고;
- [0089] R⁹는 부재하거나 할로이고;
- [0090] X는 CH 또는 N이고;
- [0091] X'는 CH 또는 N이고;
- [0092] Y는 CH 또는 N이다.



- [0093] 본원은 R이 이고, n이 0인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.

- [0094] 본원은 다르게는 n 이 1인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0095] 본원은 R^7 이 H인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0096] 본원은 Y가 CH인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0097] 본원은 X가 CH인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0098] 본원은 다르게는 X가 N인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0099] 본원은 X'가 CH인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0100] 본원은 다르게는 X가 N인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0101] 본원은 R^4 가 메틸 또는 Cl인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0102] 본원은 R^2 가 F, 시아노 또는 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0103] 본원은 R^1 이 부재하거나 할로인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0104] 본원은 R^1 이 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0105] 본원은 R^1 이 Cl인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0106] 본원은 R^1 이 F인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0107] 본원은 R^1 이 메틸인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0108] 본원은 $R^{3a'}$ 가 저급 알킬, 아미노, 알킬 아미노, 다이알킬 아미노 또는 $N(CH_3)C(=O)OC(CH_3)_3$ 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0109] 본원은 R^3 이 모폴린인 상기 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0110] 본원은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다:
- [0111] [5-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0112] {5-아미노-1-[4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0113] [5-아미노-1-(4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0114] [5-아미노-1-(3-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0115] {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일}-모폴린-4-일-메탄온;
- [0116] {2-[5-아미노-1-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-카보닐]-1H-인돌-5-일}-모폴린-4-일-메탄온;
- [0117] {2-[5-아미노-1-(2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-카보닐]-1H-인돌-5-일}-모폴린-4-일-메탄온;
- [0118] [5-아미노-1-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0119] {5-아미노-1-[6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0120] {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0121] {5-아미노-1-[2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;

- [0122] {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0123] {5-아미노-1-[6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0124] [5-아미노-1-(2-클로로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0125] {5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0126] (2-{5-아미노-1-[4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일)-모폴린-4-일-메탄온;
- [0127] (2-{5-아미노-1-[4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일)-모폴린-4-일-메탄온;
- [0128] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴;
- [0129] {5-아미노-1-[4-(3-tert-부틸-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0130] [5-아미노-1-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0131] 2-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-벤조니트릴;
- [0132] {5-아미노-1-[2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0133] 7-(2,3-다이플루오로-페녹시)-3-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-4H-피라졸로[1,5-a]퀴나졸린-5-온;
- [0134] {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0135] {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0136] 2-{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산;
- [0137] {5-아미노-1-[4-(4-클로로-벤질옥시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0138] {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0139] {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-하이드록시-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온;
- [0140] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴;
- [0141] 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 메틸 에스터;
- [0142] 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산;
- [0143] 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-벤조니트릴;
- [0144] 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산;
- [0145] 2-{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-메톡시-에틸)-아미드;
- [0146] 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-아미노-에틸)-아미드;
- [0147] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤즈아미드;
- [0148] 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스

터;

- [0149] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴;
- [0150] 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 (2-메톡시-에틸)-아미드;
- [0151] 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-N-시아노-1H-인돌-5-카복실산 아미드;
- [0152] 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산;
- [0153] 2-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴;
- [0154] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염;
- [0155] 사이클로프로판설펜산 (2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-아미드;
- [0156] 2-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드;
- [0157] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드;
- [0158] 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산;
- [0159] 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-다이메틸아미노-에틸)-아미드;
- [0160] 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-다이메틸아미노-에틸)-아미드;
- [0161] 2-(4-{5-아미노-4-[5-(피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 아세트산 염;
- [0162] [1-(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-피롤리딘-3-일]-메틸-카밤산 tert-부틸 에스터;
- [0163] 2-(4-{5-아미노-4-[5-(3-다이메틸아미노-피롤리딘-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 아세트산 염;
- [0164] 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (1-메틸-피롤리딘-3-일)-아미드 아세트산 염;
- [0165] {2-[(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-아미노]-에틸}-메틸-카밤산 tert-부틸 에스터;
- [0166] 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-메틸아미노-에틸)-아미드 아세트산 염;
- [0167] 2-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드;
- [0168] 2-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸아미노-피페리딘-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드; 및
- [0169] 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산.
- [0170] 본원은 화학식 I의 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 염증성 및/또는 자가면역 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0171] 본원은 화학식 I의 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 류마티스 관절염의

치료 방법을 제공한다.

[0172] 본원은 화학식 I의 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 천식의 치료 방법을 제공한다.

[0173] 본원은 화학식 I의 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 방법을 제공한다.

[0174] 본원은 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0175] 본원은 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0176] 본원은 염증성 질환의 치료용 약제의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

[0177] 본원은 자가면역 질환의 치료용 약제의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

[0178] 본원은 류마티스 관절염의 치료용 약제의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

[0179] 본원은 천식의 치료용 약제의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

[0180] 본원은 염증성 및/또는 자가면역 질환의 치료를 위한 상기 기재된 바와 같은 화합물의 용도를 제공한다.

[0181] 본원은 류마티스 관절염의 치료를 위한 상기 기재된 바와 같은 화합물의 용도를 제공한다.

[0182] 본원은 천식의 치료를 위한 상기 기재된 바와 같은 화합물의 용도를 제공한다.

[0183] 본원은 염증성 및/또는 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 화합물을 제공한다.

[0184] 본원은 류마티스 관절염의 치료에 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 화합물을 제공한다.

[0185] 본원은 천식의 치료에 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 화합물을 제공한다.

[0186] 본원은 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 방법 또는 조성물을 제공한다.

[0187] 화합물 및 제법

[0188] 본 발명에 의해 포괄되고 본 발명의 범주 내의 대표적인 화합물의 예를 하기 표에 제공하였다. 하기의 예 및 제조 방법은 당업자로 하여금 본 발명을 더욱 명확하게 이해하고 실행할 수 있도록 제공된다. 이들은 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되며, 단지 본 발명을 예시하고 대표하는 것으로 간주된다.

[0189] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법은 IUPAC 체계 명명법의 생성을 위한 바일스타인 인스티튜트(Beilstein Institute) 컴퓨터화된 시스템인 오토놈(AMUTONOM: 상표) 4.0 버전에 기초한다. 도시된 구조와 그 구조에 제시된 명칭이 불일치하는 경우, 도시된 구조에 좀더 무게를 두어야 한다. 또한, 구조의 입체화학 또는 구조의 일부를, 예를 들어, 굵은 선 또는 점선으로 나타내지 않은 경우, 상기 구조 또는 구조의 일부는 모든 입체 이성질체를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.

[0190] 표 I은 화학식 I의 화합물의 예를 도시한다:

[0191] [표 1]

화합물	명칭	구조
I-1	[5-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-2	{5-아미노-1-[4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-3	[5-아미노-1-(4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-4	[5-아미노-1-(3-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-5	{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-5-일]-모폴린-4-일-메탄온	
I-6	{2-[5-아미노-1-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-5-일]-모폴린-4-일-메탄온	
I-7	{2-[5-아미노-1-(2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-5-일]-모폴린-4-일-메탄온	
I-8	[5-아미노-1-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	

[0192]

화합물	명칭	구조
I-9	{5-아미노-1-[6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-10	{5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-11	{5-아미노-1-[2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-12	{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-13	{5-아미노-1-[6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-14	[5-아미노-1-(2-클로로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-15	{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-16	(2-{5-아미노-1-[4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일)-모폴린-4-일-메탄온	

[0193]

화합물	명칭	구조
I-17	(2-{5-아미노-1-[4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일)-모폴린-4-일-메탄온	
I-18	3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴	
I-19	{5-아미노-1-[4-(3-tert-부틸-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-20	[5-아미노-1-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-21	2-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-벤조니트릴	
I-22	{5-아미노-1-[2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-23	7-(2,3-다이플루오로-페녹시)-3-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-4H-피라졸로[1,5-a]퀴나졸린-5-온	
I-24	{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	

[0194]

화합물	명칭	구조
I-25	{5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-26	2-{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산	
I-27	{5-아미노-1-[4-(4-클로로-벤질옥시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-28	{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-29	{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-하이드록시-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온	
I-30	3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴	
I-31	2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 메틸 에스터	
I-32	2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산	

[0195]

화합물	명칭	구조
I-33	3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-벤조니트릴	
I-34	2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산	
I-35	2-{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-메톡시-에틸)-아미드	
I-36	2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-아미노-에틸)-아미드	
I-37	3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤즈아미드	
I-38	2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스터	
I-39	3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴	
I-40	2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 (2-메톡시-에틸)-아미드	
I-41	2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-N-시아노-1H-인돌-5-카복실산 아미드	

[0196]

화합물	명칭	구조
I-42	2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페닐)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산	
I-43	2-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴	
I-44	3-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염	
I-45	사이클로프로판설폰산 (2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-아미드	
I-46	2-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드	
I-47	3-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드	
I-48	2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산	
I-49	2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-다이메틸아미노-에틸)-아미드	

[0197]

화합물	명칭	구조
I-50	2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-다이메틸아미노-에틸)-아미드	
I-51	2-(4-{5-아미노-4-[5-(피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 아세트산 염	
I-52	[1-(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-피롤리딘-3-일]-메틸-카밤산 tert-부틸 에스터	
I-53	2-(4-{5-아미노-4-[5-(3-다이메틸아미노-피롤리딘-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 아세트산 염	
I-54	2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (1-메틸-피롤리딘-3-일)-아미드 아세트산 염	
I-55	{2-[(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-아미노]-에틸}-메틸-카밤산 tert-부틸 에스터	

[0198]

화합물	명칭	구조
I-56	2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-메틸아미노-에틸)-아미드 아세트산 염	
I-57	2-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드	
I-58	2-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸아미노-피페리딘-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드	
I-59	2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산	

[0199]

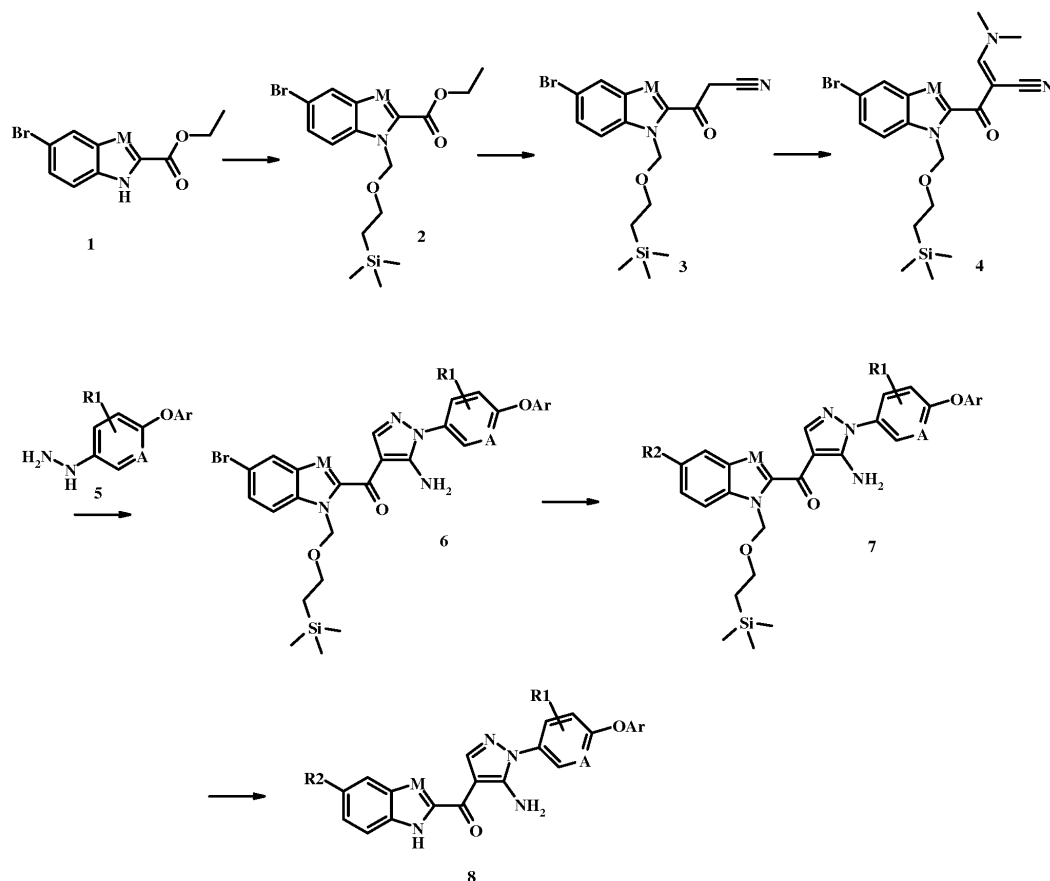
[0200]

[0201]

일반적인 합성 반응식

본 발명의 화합물을 임의의 통상적인 방식으로 제조할 수 있다. 이러한 화합물을 합성하기 위한 적합한 방법을 실시예에 제시한다. 일반적으로, 본 발명의 화합물을 하기 반응식에 따라 제조할 수 있다.

[0202] [반응식 1]



[0203]

[0204] 화학식 8의 화합물(이때, Ar, A, M, R1 및 R2는 화학식 1의 화합물에 대해 기술된 바와 같음)은 반응식 1에 약 술된 경로를 사용하여 제조될 수 있다. 본 과정에 따라서, 화학식 1의 화합물, 5-브로모-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스터(시판 중임) 또는 5-브로모-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 에틸 에스터(하기 실험 섹션에 기술된 바와 같이 제조될 수 있거나, 문헌[Branco, P. S. et al. *Tetrahedron* 1992, 48, 6335-5360]에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있음)는 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸-보호된(SEM-보호된) 화학식 2의 유도체로 전환될 수 있다. 이어서, 에스터 2는 아세토니트릴로부터 유도된 음이온과 반응하여 화학식 3의 시아노아세틸 유도체를 제공할 수 있다. 다이메틸포름아미드 다이메틸 아세탈과의 반응은 아크릴로니트릴 유도체 4를 제공하고, 이는 화학식 5의 아릴-하이드라진 유도체와 반응하여 화학식 6의 아미노피라졸을 제공한다. 이어서, R2 기가 하기 약술된 전이 금속-촉매화된 커플링 반응에 의해 설치되어 화학식 7의 화합물을 제공한다. 이어서, SEM 보호기의 제거는 화학식 8의 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0205] 화학식 1의 화합물은 약 0℃의 온도에서 테트라하이드로푸란 또는 다이메틸포름아미드 또는 이들 2개의 용매의 혼합물과 같은 불활성 용매 중에서 나트륨 하이드라이드와 같은 염기로 적절히 처리될 수 있다. 이는 (2-클로로로메톡시-에틸)-트라이메틸-실란으로 처리될 수 있고, 혼합물은 실온에서 약 1시간 동안 교반되어 화학식 2의 SEM-보호된 유도체를 제공할 수 있다.

[0206] 화학식 2의 화합물을 저온, 예컨대 약 -78℃에서 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 중에서 아세토니트릴 및 강 염기, 예컨대 리튬 다이이소프로필아미드 또는 리튬 헥사메틸다이실라자이드의 혼합물로 처리하여 화학식 3의 시아노아세틸 유도체로 편리하게 전환할 수 있다. 상기 반응에 대한 조건은 특허 문헌, 예를 들어 타카(Taka, N.) 등의 미국특허출원공개 제2012/0208811호의 제163면에서 확인할 수 있다.

[0207] 화학식 3의 화합물을 대략 실온에서 불활성 용매, 예컨대 방향족 탄화수소(예를 들어, 톨루엔) 또는 테트라하이드로푸란 중에서 N,N-다이메틸포름아미드 다이메틸 아세탈로 처리하여 화학식 4의 아크릴로니트릴 유도체로 전환할 수 있다. 상기 반응에 대한 조건은 특허 문헌, 예를 들어 타카 등의 미국특허출원공개 제2012/0208811호의 제132면에서 확인할 수 있다.

[0208] 화학식 4의 아크릴로니트릴 유도체를 알코올성 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올 또는 이소프로판올 중에서 대

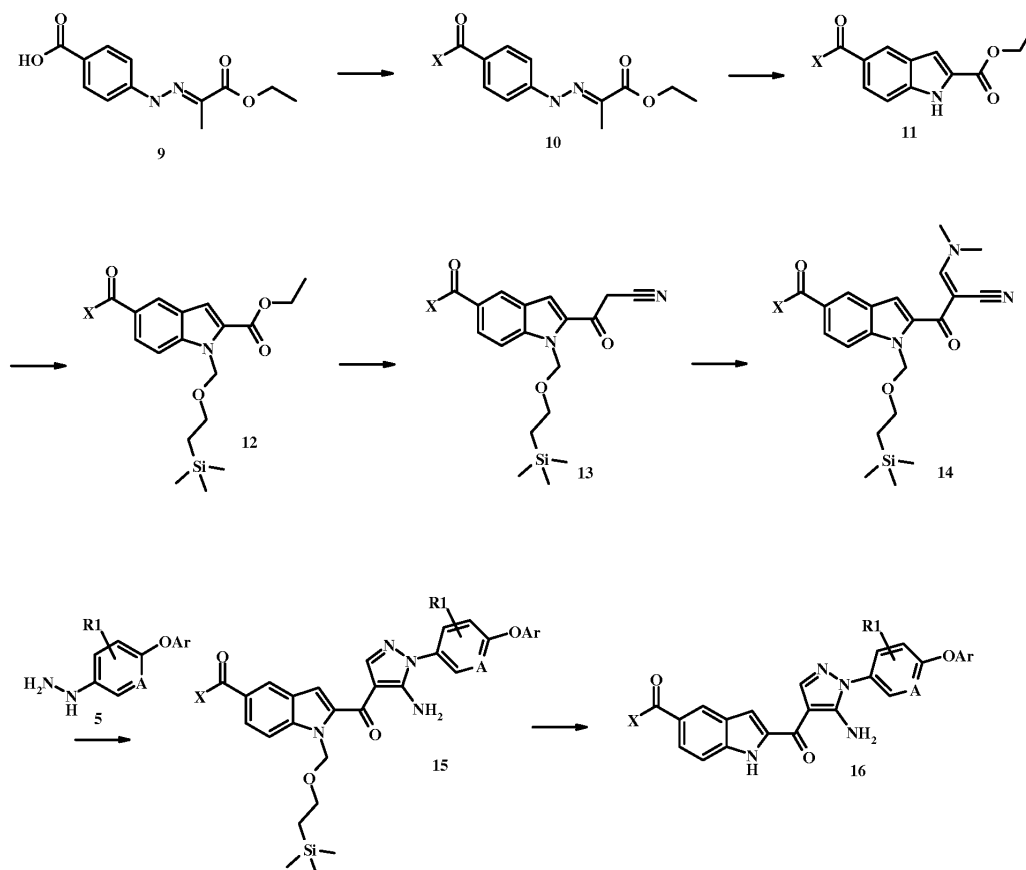
락 용매의 환류 온도에서 화학식 5(이때, R1은 화학식 I의 부류에서 상기 기재된 바와 같음)의 중간체로 처리하여 화학식 6의 아미노피라졸 유도체로 전환할 수 있다. 상기 반응에 대한 조건은 특허 문헌, 예를 들어 타카 등의 미국특허출원공개 제2012/0208811호의 제94면에서 확인할 수 있다.

[0209] 화학식 7(이때, R2는 인돌 고리에 부착된 카보닐 탄소를 갖는 카복사미드 또는 카복실레이트 에스터 작용기를 나타냄)의 화합물을 전이 금속-촉매화된 카보닐화 커플링 반응을 사용하여 편리하게 제조할 수 있다. 이 과정에 따라, 화학식 6의 화합물을 약 80℃ 내지 약 110℃의 온도에서 밀봉관 내에서, 일산화탄소 가스, 3차 아민과 같은 염기(예컨대, 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민), 및 촉매량의 팔라듐 촉매, 예컨대 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0), 또는 팔라듐 촉매, 예컨대 비스(벤조니트릴)팔라듐(II) 다이클로라이드 또는 팔라듐(II) 아세테이트와 리간드(예컨대, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 또는 1,3-비스(다이페닐포스피노)프로판 또는 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐)의 조합의 존재 하에, 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 또는 톨루엔 중에서 아민으로 가열하여 카복사미드 생성물을 수득하거나, 치환된 또는 비치환된 저급 알코올로 가열하여 카복실레이트 에스터 생성물을 수득한다. 상기 반응에 사용될 수 있는 특정 조건의 예는, 예를 들어 문헌[Kumar, K. et al. *Org. Letters* 2004, 6, 7-10]에서 확인할 수 있다.

[0210] R2가 인돌 고리에 부착된 카보닐 탄소를 갖는 N-시아노-카복사미드 작용기 또는 아실설폰아미드 작용기를 나타내는 화학식 7의 화합물은 전이 금속-촉매화된 카보닐화 커플링 반응을 사용하여 적절히 제조될 수 있다. 본 방법에 따라서, 화학식 6의 화합물은, 약 80 내지 약 100℃의 온도의 밀봉관에서, 설폰아미드(아실설폰아미드 생성물을 제공함) 또는 시안아미드(N-시아노-카복사미드 생성물을 제공함)와 함께, 일산화 탄소 기체, 3차 아민(예컨대, 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민)과 같은 염기, 및 촉매량의 팔라듐 촉매, 예컨대 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0), 또는 팔라듐 촉매(예컨대, 비스(벤조니트릴)팔라듐(II) 다이클로라이드 또는 팔라듐(II) 아세테이트)와 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 또는 1,3-비스(다이페닐포스피노)프로판 또는 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐과 같은 리간드의 조합의 존재 하에, 테트라하이드로푸란 또는 톨루엔과 같은 용매 중에서 가열된다.

[0211] 화학식 8의 화합물로의 화학식 7의 화합물의 전환은 임의의 통상적인 과정을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 반응은 화학식 7의 화합물을 약 50℃와 혼합물의 환류 온도 사이의 온도에서 테트라하이드로푸란 또는 다이메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드 및 에틸렌다이아민의 혼합물로 처리함으로써 수행될 수 있다. 이러한 반응에 사용될 수 있는 조건의 예는 바렛(Barrett, T. D.) 등의 국제특허출원공개 제2004/007463호 제182면; 케른스(Kerns, J. K.) 등의 국제특허출원공개 제2007/062318호 제47면; 및 데그난(Degnan, A. P.) 등의 미국특허출원공개 제2009/0018132호 제119면과 같은 문헌에서 발견될 수 있다. 다르게는, 화학식 7의 화합물은 환류 온도에서 알코올성 용매(예컨대, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올) 또는 테트라하이드로푸란 중에서 농축 염산으로 처리되어 화학식 8의 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다. 이러한 반응에 사용될 수 있는 조건의 예는 무뉴(Muney, Y.) 등의 미국특허출원공개 제2008/0262020호 제24면과 같은 문헌에서 발견될 수 있다.

[0212] [반응식 2]



[0213]

[0214] 반응식 2에 약술된 바와 같이, 화학식 II의 많은 화합물이 또한 상이한 순서로 치환기를 도입함으로써 제조될 수 있음이, 유기 합성 분야의 당업자에게 즉시 명백할 것이다.

[0215] 본 방법에 따라서, 화학식 9의 화합물(문헌[Pierson, P. D. et al. *J. Med. Chem.* 2009, *52*, 3855-3868]에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)은 X가 치환된 또는 비치환된 저급 알킬 기를 나타내는 화학식 10의 에스터, 또는 X가 1차 아민 또는 환형 또는 비환형 2차 아민을 나타내는 화학식 10의 아마이드로 전환될 수 있다. 이어서, 화학식 10의 화합물은 피셔(Fischer) 인돌 환화에 의해 화학식 11의 인돌을 제공한다. SEM 보호기에 의한 인돌 질소의 보호는 화학식 12의 화합물을 제공하고, 이어서, 아세토니트릴의 음이온과의 반응은 화학식 13의 시아노아세틸 유도체를 제공한다. 이어서, 화학식 13의 화합물과 다이메틸포름아미드 다이메틸 아세탈의 반응은 화학식 14의 시아노아크릴로니트릴 유도체를 제공하고, 이는 아릴하이드라진과 반응하여 화학식 15의 아미노-피라졸 유도체를 제공한다. 이어서, SEM 보호기는 화학식 16의 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0216] 화학식 10의 화합물을 제공하는 화학식 9의 화합물과 알코올 또는 아민의 커플링은 유기 합성 분야에 널리 공지된 반응이다. 카복실레이트 에스터를 제공하기 위한 알코올과의 반응을 위한 다양한 조건은 문헌[Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wuts, P. G. M and Greene, T. W., 4th Edition, Wiley-Interscience, New York, 2006, pages 553 et seq.]에 약술되어 있다. 카복사아미드를 형성하기 위한 카복실산과 아마이드의 반응에 유용한 방법은 문헌[Han, S.-Y. and Kim, Y.-A. *Tetrahedron* 2004, *60*, 2447-2467], 및 더욱 최근에 문헌[El-Faham, A. and Albericio, F. *Chem. Rev.* 2011, *111*, 6557-6602]에서 검토되었다. 예를 들어, 반응은, 약 0°C와 대략 실온 사이의 온도, 바람직하게는 대략 실온에서, 염화된 탄화수소(예컨대, 다이클로로메탄) 또는 N,N-다이메틸포름아미드 또는 N-메틸피롤리딘온과 같은 불활성 용매 중에서, 다수의 커플링제 중 하나, 1-하이드록시벤조트라이아졸 또는 1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸과 같은 촉매, 및 피리딘, 다이이소프로필에틸아민, N-메틸모폴린 또는 트라이에틸아민과 같은 염기의 존재 하에, 화학식 9의 화합물을 알코올 또는 아민로 처리함으로써 적절히 수행될 수 있다. 사용될 수 있는 커플링제의 예는 BOP(벤조트라이아졸-1-일 옥시트리스(다이메틸-아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트); BOP-Cl(N,N'-비스(2-옥소-3-옥사졸리딘일)-포스핀산 클로라이드); DCC(N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드); DIC(N,N'-다이이소프로필카보다이이미드); EDC(1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드); FDPP(펜타플루오로페닐 다이페

닐 포스핀에이트); HATU(0-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트); HBTU(0-(벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트); PyBOP(벤조트라이아졸-1-일 옥시트라이(피콜리디노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트); PyBroP(브로모트라이(피콜리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트); 및 TSTU(2-석신이미도-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트)를 포함한다.

[0217] 피셔 인돌 환화는 문헌[Humphrey, G. R. and Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* 2006, 106, 2875-2911]; 문헌[Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 2000, 1045-1075]; 및 문헌[Robinson, B. *Chem. Rev.* 1969, 69, 227-250]에서 검토되었다. 순수하게, 또는 기재 및 선택된 촉매의 성질에 따라 변하는 온도에서 클로로포름 또는 톨루엔과 같은 불활성 용매의 존재 하에, 화학식 10의 아릴하이드라존을 산 촉매(염산 또는 폴리인산과 같은 양성자성 산일 수 있음) 또는 루이스산, 예컨대 보론 트라이플루오라이드, 구리(I) 클로라이드 또는 아연 클로라이드로 처리함으로써 상기 반응은 적절히 수행될 수 있다. 예를 들어, 약 100 내지 약 120℃의 온도에서 톨루엔 중에서 화학식 10의 화합물을 폴리인산으로 처리함으로써, 반응을 수행하여 화학식 11의 인돌 유도체를 제공할 수 있다.

[0218] 화학식 11의 화합물은 약 0℃의 온도에서 테트라하이드로푸란 또는 다이메틸포름아미드와 같은 불활성 용매, 또는 이들 2개 용매의 혼합물 중에서 나트륨 하이드라이드와 같은 염기로 적절히 처리되어 상응하는 음이온을 생성할 수 있다. 이는 (2-클로로메톡시-에틸)-트라이메틸-실란으로 처리될 수 있고, 혼합물은 실온에서 약 1시간 동안 교반되어 화학식 12의 SEM-보호된 유도체를 제공할 수 있다.

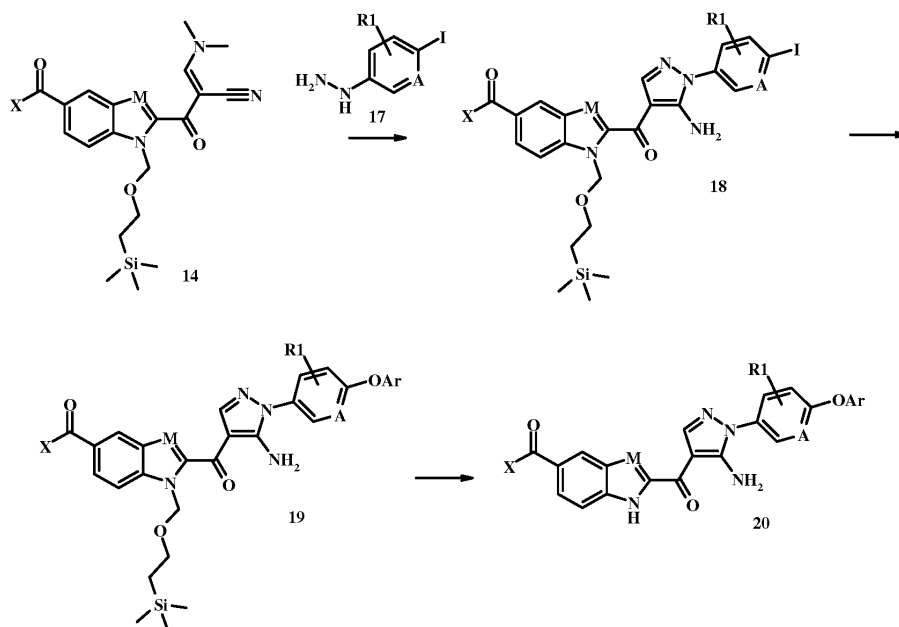
[0219] 화학식 12의 화합물을 저온, 예컨대 약 -78℃에서 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 중에서 아세토니트릴 및 강염기, 예컨대 리튬 다이이소프로필아미드 또는 리튬 헥사메틸다이실라자이드의 혼합물로 처리하여 화학식 13의 시아노아세틸 유도체로 편리하게 전환할 수 있다. 상기 반응에 대한 조건은 특허 문헌, 예를 들어 타카 등의 미국특허출원공개 제2012/0208811호의 제163면에서 확인할 수 있다.

[0220] 화학식 13의 화합물을 대략 실온에서 불활성 용매, 예컨대 방향족 탄화수소(예를 들어, 톨루엔) 또는 테트라하이드로푸란 중에서 N,N-다이메틸포름아미드 다이메틸 아세탈로 처리하여 화학식 14의 아크틸로니트릴 유도체로 전환할 수 있다. 상기 반응에 대한 조건은 특허 문헌, 예를 들어 타카 등의 미국특허출원공개 제2012/0208811호의 제132면에서 확인할 수 있다.

[0221] 화학식 14의 아크틸로니트릴 유도체는, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 알코올성 용매 중에서, 대략 용매의 환류 온도에서, 화학식 5의 중간체(이때, Ar, A 및 R1은 화학식 I에 대해 기술된 바와 같음)로 처리함으로써, 화학식 15의 아미노피라졸 유도체로 전환될 수 있다. 이러한 반응을 위한 조건은 타카 등의 미국특허출원공개 제2012/0208811호 제94면과 같은 특허 문헌에서 발견될 수 있다.

[0222] 화학식 16의 본 발명의 화합물로의 화학식 15의 화합물의 전환은 임의의 통상적인 과정을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 테트라하이드로푸란 또는 다이메틸포름아미드와 같은 용매 중에서, 약 50℃와 대략 혼합물의 환류 온도 사이의 온도에서, 화학식 15의 화합물을 테트라부틸암모늄 플루오라이드 및 에틸렌다이아민의 혼합물로 처리함으로써, 상기 반응을 수행할 수 있다. 이러한 반응에 사용될 수 있는 조건의 예는 바렛 등의 국제특허출원공개 제2004/007463호 제182면; 케른스 등의 국제특허출원공개 제2007/062318호 제47면; 및 데그난 등의 미국특허출원공개 제2009/0018132호 제119면과 같은 문헌에서 발견될 수 있다. 다르게는, 화학식 15의 화합물은 알코올성 용매(예컨대, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올) 또는 테트라하이드로푸란 중에서 환류 온도에서 농축 염산으로 처리되어 화학식 16의 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다. 이러한 반응에 사용될 수 있는 조건의 예는 무뉴 등의 국제특허출원공개 제2008/0262020호 제24면과 같은 문헌에서 발견될 수 있다.

[0223] [반응식 3]



[0224]

[0225] 본 발명의 화합물은 또한 반응식 3에 약술된 바와 같이 제조될 수 있다. 본 방법에 따라서, 화학식 14의 화합물(상기한 바와 같이 제조될 수 있음)은 화학식 17의 아릴하이드라진 유도체로 처리되어 화학식 18의 아미노피라졸 유도체를 제공할 수 있다. 이어서, 하이드록시방향족 화합물에 의한 금속-촉매화된 커플링 반응은 화학식 19의 화합물을 제공한다. 이어서, SEM 보호기의 제거는 화학식 20의 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0226]

A 및 R1이 화학식 I에 대해 기술된 바와 같은 화학식 17의 중간체로 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 알코올성 용매 중에서, 대략 용매의 환류 온도에서 처리함으로써, 화학식 14의 아크릴로니트릴 유도체는 화학식 18의 아미노피라졸 유도체로 전환될 수 있다. 이러한 반응을 위한 조건은 타카 등의 미국특허출원공개 제 2012/0208811호 제94면과 같은 문헌에서 발견될 수 있다.

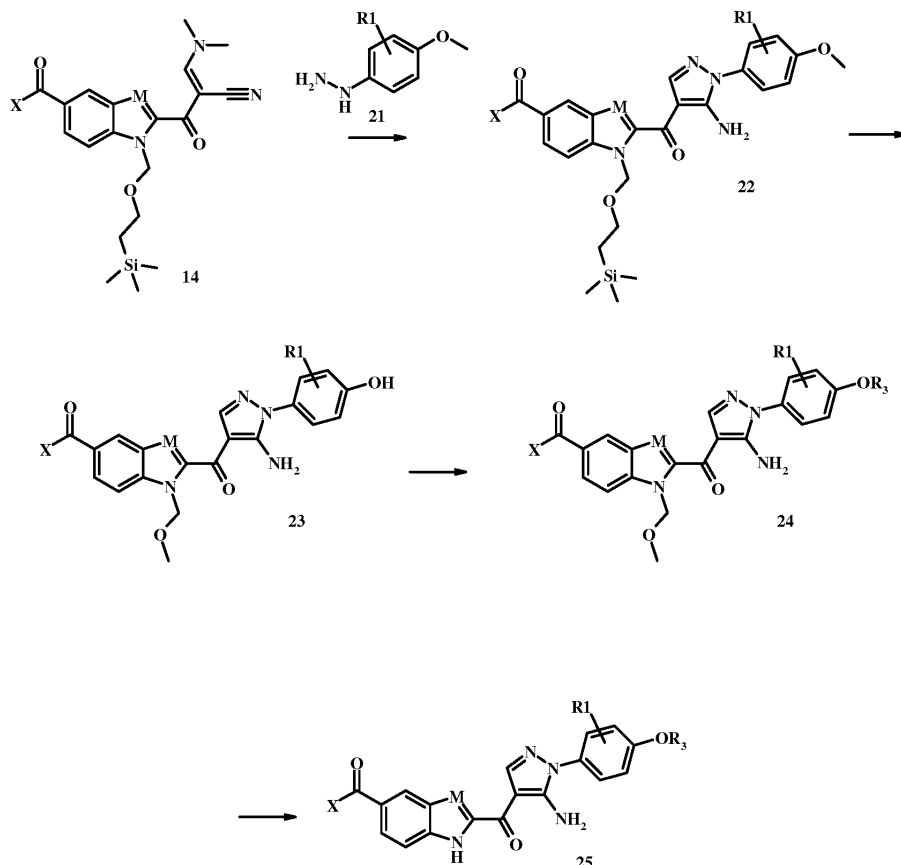
[0227]

화학식 18의 화합물은 구리(I) 요오다이드, 구리(I) 브로마이드 또는 구리(I) 산화물과 같은 금속 촉매의 존재 하에, 및 N,N-다이메틸글리신 하이드로클로라이드 염, 및 칼륨 포스페이트 또는 세슘 카보네이트와 같은 염기의 추가 존재 하에, 다이메틸 설펑사이드 또는 다이옥산과 같은 불활성 용매 중에서, 약 80 내지 약 100℃의 온도에서, 하이드록시방향족 화합물로 처리되어 화학식 19의 화합물을 제공할 수 있다. 이러한 반응에 사용될 수 있는 조건의 예는, 예를 들어 문헌[Ma, D. and Cai, Q. *Org. Lett.* 2003, 5, 3799-3802]에서 발견될 수 있다.

[0228]

화학식 20의 화합물로의 화학식 19의 화합물의 전환은 임의의 통상적인 과정을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 19의 화합물을 테트라부틸암모늄 플루오라이드 및 에틸렌다이아민의 혼합물로 테트라하이드로푸란 또는 다이메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 약 50℃와 대략 혼합물의 환류 온도 사이의 온도에서 처리함으로써, 상기 반응을 수행할 수 있다. 이러한 반응에 사용될 수 있는 조건의 예는 바렛 등의 국제특허출원공개 제 2004/007463호 제182면; 케른스 등의 국제특허출원공개 제2007/062318호 제47면; 및 데그난 등의 미국특허출원공개 제2009/0018132호 제119면과 같은 문헌에서 발견될 수 있다. 다르게는, 화학식 19의 화합물은 농축 염산으로 알코올성 용매(예컨대, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올) 또는 테트라하이드로푸란 중에서 환류 온도에서 처리되어 화학식 20의 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다. 이러한 반응에 사용될 수 있는 조건의 예는 무뉴 등의 미국특허출원공개 제2008/0262020호 제24면과 같은 문헌에서 발견될 수 있다.

[0229] [반응식 4]



[0230]

[0231] 화학식 25의 본 발명의 화합물은 또한 반응식 4에 약술된 바와 같이 제조될 수 있다. 본 방법에 따라서, 화학식 14의 화합물(상기한 바와 같이 제조될 수 있음)은 화학식 21의 아릴하이드라진 유도체로 처리되어 화학식 22의 아미노피라졸 유도체를 제공할 수 있다. 메틸 에터의 절단은 화학식 23의 페놀 유도체를 제공한다. 화학식 R3-X의 알킬 또는 아르알킬 할라이드(이때, R3은 저급 알킬 기 또는 아르알킬 기를 나타내고, X는 이탈기, 예컨대 브로모 또는 클로로를 나타냄)에 의한 페놀의 알킬화는 화학식 24의 화합물을 제공한다. 이어서, SEM 보호기의 제거는 화학식 25의 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0232] 화학식 14의 아크틸로니트릴 유도체는, 화학식 21의 중간체(이때, R1은 화학식 I에 대해 기술된 바와 같음)로 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 알코올성 용매 중에서, 대략 용매의 환류 온도에서 처리함으로써, 화학식 22의 아미노피라졸 유도체로 전환될 수 있다. 이러한 반응을 위한 조건은 타카 등의 미국특허출원공개 제 2012/0208811호 제94면과 같은 문헌에서 발견될 수 있다.

[0233] 화학식 22의 화합물은 SEM 보호기의 제거에 의해 R3이 메틸을 나타내는 화학식 25의 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 이는 임의의 통상적인 과정을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 22의 화합물을 테트라하이드로푸란 또는 다이메틸포름아미드와 같은 용매 중에서, 약 50℃와 대략 혼합물의 환류 온도 사이의 온도에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드 및 에틸렌다이아민의 혼합물로 처리함으로써, 상기 반응이 수행될 수 있다. 이러한 반응에 사용될 수 있는 조건의 예는 바렛 등의 국제특허출원공개 제2004/007463호 제182면; 케른스 등의 국제특허출원공개 제2007/062318호 제47면; 및 데그난 등의 미국특허출원공개 제2009/0018132호 제119면과 같은 문헌에서 발견될 수 있다. 다르게는, 화학식 22의 화합물은 농축 염산으로, 알코올성 용매(예컨대, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올) 또는 테트라하이드로푸란 중에서, 환류 온도에서 처리되어 화학식 25의 화합물을 제공할 수 있다. 이러한 반응에 사용될 수 있는 조건의 예는 무뉴 등의 미국특허출원공개 제2008/0262020호 제24면과 같은 문헌에서 발견될 수 있다.

[0234] 다르게는, 다수의 상이한 반응 조건이 화학식 22의 화합물의 메톡시 기의 절단을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 반응은, 화학식 5의 메톡시피리딘을 트라이메틸실릴 클로라이드 및 나트륨 요오다이드와 함께 아세토니트릴과 같은 용매 중에서 수 시간 동안 가열함으로써, 적절히 수행될 수 있다. 이러한 반응에 사용될 수 있는 구체적인 조건의 예는, 예를 들어 문헌[Litchfield, J. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20,

6262-6267]; 문헌[Ando, M. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 6106-6122]; 또는 비그(Bigg, D.) 등의 미국특허출원공개 제2001/0000521호와 같은 문헌에서 발견될 수 있다. 상기 반응은 또한 판 에이스(Van Eis, M.) 등의 국제특허출원공개 제2008/122614호 제35면; 문헌[Leznoff, C. C. et al. *J. Heterocycl. Chem.* 1985, 22, 145-147]; 및 하디다 루아(Hadida Ruah, S.)의 국제특허출원공개 제2008/141119호 제143면에 기술된 바와 같이 화학식 22의 메톡시피리딘을 클로로포름, 다이클로로메탄 또는 아세토니트릴 중에서 대략 실온 내지 약 50℃의 온도에서 트라이메틸실릴 요오다이드로 처리함으로써, 수행될 수 있다. 상기 반응은 또한 윌리엄스(Williams, T. M.) 등의 미국특허 제5,527,819호 실시예 76에 기술된 바와 같이 화학식 22의 화합물을 약 0℃의 다이클로로메탄 중에서 보론 트라이브로마이드로 처리함으로써, 수행될 수 있다. 상기 반응은 또한, 베르디니(Berdini, V.) 등의 제2010/0120761호 제75면; 및 문헌[McElroy W. T. and DeShong, P. *Tetrahedron* 2006, 62, 6945-6954]에 기술된 바와 같이 화학식 22의 화합물을 환류 하에 1,2-다이클로로에탄 중에서 인 트라이브로마이드로 처리함으로써 수행될 수 있다. 메탄올의 존재 하에, 아세탈 보호기는 아세탈교환반응을 거쳐 SEM 보호기 대신에 메톡시메틸 보호기를 제공한다.

[0235]

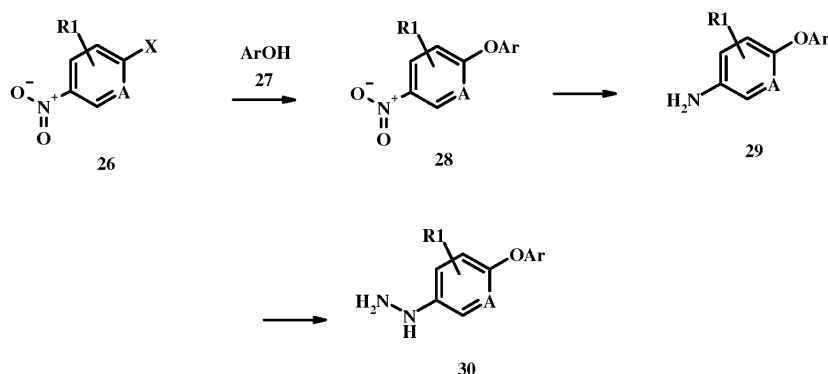
이어서, 화학식 23의 화합물은 대략 실온 내지 약 100℃의 온도에서 다이메틸포름아미드와 같은 불활성 용매 중에서 세슘 카보네이트 또는 칼륨 카보네이트의 존재 하에, 및 칼륨 요오다이드 또는 아세톤과 같은 촉매의 선택적이고 추가적인 존재 하에 알킬 할라이드 또는 아르알킬 할라이드, 예컨대 에틸 브로마이드, 이소프로필 요오다이드, 벤질 브로마이드, 4-클로로-벤질 브로마이드 등으로 처리되어 화학식 24의 알킬화된 유도체를 제공할 수 있다. 이러한 반응을 수행하기에 유용한 예는 산다나야카(Sandanayaka, V.) 등의 미국특허출원공개 제2008/0033013호 제3면; 베르호에스트(Verhoest, P. R.) 등의 미국특허출원공개 제2006/0154931호 제33면과 같은 문헌에서 발견될 수 있다.

[0236]

이어서, 화학식 24의 화합물은 약 50 내지 약 80℃의 온도에서 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올의 존재 하에 및 테트라하이드로푸란과 같은 용매의 선택적이고 추가적인 존재 하에 염산과 같은 산으로 처리되어 화학식 25의 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다. 이러한 반응을 수행하는데 유용한 조건의 예는 야수마(Yasuma, T.) 등의 미국특허출원공개 제2009/0247746호 제108면; 뎀로우(DehmLow, H.) 등의 미국특허출원공개 제2005/0215577호 제27면; 및 문헌[Meyers, A. I. et al. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3108-3112]과 같은 문헌에서 발견될 수 있다.

[0237]

[반응식 5]



[0238]

[0239]

화학식 30(이때, Ar, A 및 R1은 화학식 I의 부류에서 상기 기재된 바와 같음)의 중간체를 상기 반응식 5에 따라 제조할 수 있다. 화학식 26의 화합물(이때, X는 브로모, 클로로 또는 플루오로임)을 화학식 27의 하이드록시방향족 유도체를 사용하여 친핵체 방향족 치환 반응을 수행하여 화학식 28의 화합물을 수득한다. 화학식 24의 화합물에서 니트로 기를 환원한 후, 다이아조화 및 환원에 의해 화학식 8의 아릴-하이드라진 유도체를 수득한다.

[0240]

화학식 26의 화합물(이때, X는 브로모, 클로로 또는 플루오로임)을 약 100 내지 약 150℃의 온도에서, 선택적으로 마이크로파 조사 하에, 염기, 예컨대 칼륨 카보네이트 또는 세슘 카보네이트의 존재 하에, 불활성 용매, 예컨대 다이메틸포름아미드 중에서 화학식 27의 하이드록시방향족 유도체로 처리하여 화학식 28의 니트로 화합물을 수득할 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 특정한 조건의 예는, 예를 들어 치(Chee, G.-L.) 등의 미국특허출원공개 제2004/0266738호의 제5면; 및 문헌[Cui, S.-L. et al. *Synlett* 2004, 1829-1831]에서 확인할 수 있다.

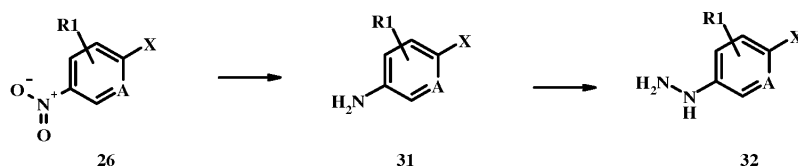
[0241]

화학식 28의 화합물에서 니트로 기의 환원은 유기 합성 분야의 숙련자에게 널리 공지된 여러 가지 방법을 사용

하여 수행될 수 있다. 이러한 많은 방법은 문헌[Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations* John Wiley & Sons Inc. NY 1999, pp. 823](이하 참조)에 요약되어 있다. 하나의 편리한 접근법은 화학식 28의 화합물을 대략 실온에서 귀금속 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐의 존재 하에 용매, 예컨대 알코올(예를 들어, 메탄올 또는 에탄올) 중에서 약 1 내지 약 3 atm 수소의 압력에서 수소 기체로 처리하는 것이다. 상기 반응에 사용될 수 있는 구체적인, 예를 들어 치 등의 미국특허출원공개 제2004/0266738호의 제5면; 및 쇠나핑거(Schoenafinger, K.) 등의 미국특허출원공개 제2003/0236288호 제18면에서 확인할 수 있다. 다른 적절한 접근법은 대략 실온 내지 약 70℃에서 염산 및 메탄올의 혼합물 중에서 화학식 28의 니트로 화합물을 주석(II) 클로라이드로 처리하는 것이다. 이러한 반응에 사용될 수 있는 구체적인 조건의 예는, 예를 들어 문헌[Musgrave, O. C. and Webster, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1974, 2263-2265]; 문헌[Zhu, B.-Y. et al. Page 67]; 및 문헌[Parhi, A. K. et al. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 6673-6684]에서 발견될 수 있다.

[0242] 화학식 29의 화합물에서 아닐린 기의 다이아조화 및 환원은 임의의 통상적인 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 화학식 29의 화합물을 약 5℃ 미만, 바람직하게는 약 0℃ 미만의 온도에서 염산과 같은 무기 산의 존재 하에 수용액 중에서 나트륨 니트라이트로 처리하고, 이어서, 대략 동일한 온도에서 주석(II) 클로라이드 또는 나트륨 다이티오나이트와 같은 환원제를 첨가함으로써, 상기 반응을 적절히 수행한다. 이러한 반응에 사용될 수 있는 구체적인 조건의 예는 위프 및 쿼밍(Wipf, P. and Qiming, J.)의 국제특허출원공개 제2012/078859호 제47면; 류올린스키(Rewolinski, M. V.) 등의 국제특허출원공개 제2009/055721호 제82면; 및 쇠나핑거 등의 미국특허출원공개 제2003/0236288호 제18면과 같은 문헌에서 발견될 수 있다.

[0243] [반응식 6]



[0244]

[0245] A 및 R1이 화학식 1에 대해 기술된 바와 같고, X가 요오드 또는 메톡시를 나타내는 화학식 32의 중간체는 반응식 6에 따라 제조될 수 있다. X가 요오드 또는 메톡시를 나타내는 화학식 26의 화합물은 환원되어 화학식 31의 화합물을 제공한다. 이어서, 다이아조화 및 환원은 화학식 32의 중간체를 제공한다.

[0246] X가 요오드 또는 메톡시를 나타내는 화학식 26의 화합물은 대략 실온 내지 약 70℃의 온도에서 염산 및 메탄올의 혼합물 중에서 주석(II) 클로라이드로 처리되어 화학식 31의 화합물을 제공할 수 있다. 이러한 반응에 사용될 수 있는 구체적인 조건의 예는, 예를 들어 문헌[Musgrave, O. C. and Webster, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1974, 2263-2265]; 문헌[Zhu, B.-Y. et al. Page 67]; 및 문헌[Parhi, A. K. et al. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 6673-6684]에서 발견될 수 있다.

[0247] 화학식 31의 화합물의 아닐린 기의 다이아조화 및 환원은 임의의 통상적인 과정에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 상기 반응은 화학식 31의 화합물을 약 5℃ 미만, 바람직하게는 약 0℃ 미만의 온도에서 무기 산, 예컨대 염산의 존재 하에 수용액 중 나트륨 니트라이트로 처리한 후, 대략 동일한 온도에서 환원제, 예컨대 주석(II) 클로라이드 또는 나트륨 다이티오나이트를 첨가하여 편리하게 수행된다. 상기 반응에 사용될 수 있는 구체적인 조건의 예는, 예를 들어 위프 및 쿼밍의 국제특허출원공개 제2012/078859호의 제47면; 류올린스키 등의 국제특허출원공개 제2009/055721호의 제82면; 및 쇠나핑거 등의 미국특허출원공개 제2003/0236288호의 제18면에서 확인할 수 있다.

[0248] 약학 조성물 및 투여

[0249] 본 발명의 화합물은 광범위하게 다양한 경구 투여 형태 및 담체로 제형화될 수 있다. 경구 투여는 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액, 시럽 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 본 발명의 화합물은 다른 투여 경로들 중에서 연속(정맥내 적하) 국소 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피(침투 증강제를 포함할 수 있음), 구강, 비강, 흡입 및 좌제 투여를 포함하는 다른 투여 경로로 투여될 때 효과적이다. 바람직한 투여 방식은 일반적으로 활성 성분과 환자의 반응 및 고통의 정도에 따라 조정될 수 있는 편리한 일일 투여 양생법을 이용하는 경구식이다.

[0250] 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 이용되는 염은, 하나 이상의 통상적인 부형제, 담체 또는 희석제와 함께, 약학 조성물 및 단위 투여 형태로 놓일 수 있다. 약학 조성물 및 단위 투여 형태는, 추가의 활성 화합물 또는

주성분(principle)의 존재 또는 부재하에, 통상적인 비율의 통상적인 성분으로 구성될 수 있고, 단위 투여 형태는 사용되도록 의도된 일일 투여 범위에 상응하는 임의의 적합한 효과량의 활성 성분을 함유할 수 있다. 약학 조성물은 고체, 예컨대 정제 또는 충전된 캡슐, 반고체, 분말, 서방성 제형으로; 액체, 예컨대 용액, 현탁액, 유화액, 엘릭시르(elixir) 또는 경구 사용을 위한 충전된 캡슐로; 직장 내 또는 질내 투여를 위해 좌제 형태로; 또는 비경구 사용을 위한 멸균 주사 용액 형태로 사용될 수 있다. 전형적인 제제는 약 5 내지 약 95%(중량/중량)의 활성 화합물을 함유할 것이다. 용어 "제제" 또는 "투여 형태"는 활성 화합물의 고체 및 액체 제형 둘 다를 포함하는 것으로 의도되고, 당업자는 활성 성분이 표적 기관 또는 조직, 및 목적 투여량 및 약동학적 파라미터에 따라 상이한 제제로 존재할 수 있음을 이해할 것이다.

[0251] 본원에서 사용되는 용어 "부형제"는 일반적으로 안전하고, 무독성이고, 생물학적으로 또는 달리 바람직한 약학 조성물을 제조하는데 유용한 화합물을 지칭하고, 수의학적 용도뿐만 아니라 인간 약학 용도를 위해 허용되는 부형제를 포함한다. 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있으나, 일반적으로는 의도된 투여 경로 및 표준 약학 실시와 관련하여 선택되는 하나 이상의 적합한 약학 부형제, 희석제 또는 담체와 혼합되어 투여될 것이다.

[0252] "약학적으로 허용되는"은 일반적으로 안전하고, 무독성이고, 생물학적으로 또는 달리 바람직한 약학 조성물을 제조하는데 유용한 것을 의미하고, 수의학적 용도뿐만 아니라 인간 약학 용도를 위해 허용되는 것을 포함한다.

[0253] 활성 성분의 "약학적으로 허용되는 염" 형태는 또한, 비-염 형태에서는 부재하는, 활성 성분 에 대한 바람직한 약동학적 특성을 초기에 부여할 수 있고, 심지어 신체에서 그의 치료 효과와 관련하여 활성 성분의 약리학에 긍정적으로 영향을 줄 수도 있다. 화합물의 "약학적으로 허용되는 염"이란 어구는 약학적으로 허용되고 모 화합물의 목적한 약학 활성을 보유하는 염을 의미한다. 상기 염은 다음을 포함한다: (1) 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로 형성되거나, 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-다이설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, tert-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, mycon산 등으로 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예컨대 알칼리 금속 이온, 알칼리 토 금속 이온 또는 알루미늄 이온으로 치환되는 경우 형성되거나, 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등으로 배위되는 경우 형성되는 염.

[0254] 고형 제제는 분말, 정제, 알약, 캡슐, 사체, 좌제 및 분산가능한 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제 또는 캡슐화 물질로서도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다. 분말에서, 담체는 일반적으로 미분된 활성 성분과의 혼합물인 미분된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 일반적으로 적합한 비율로 필요한 결합 용량을 가진 담체와 혼합되고, 원하는 형태 및 크기로 압착된다. 적합한 담체는 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 진분, 젤라틴, 트래거캔트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 고형 제제는, 활성 성분 이외에, 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미료, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[0255] 액체 제형이 또한 경구 투여에 적합하고, 이는 유화액, 시럽, 엘릭시르, 수용액, 수성 현탁액을 포함하는 액체 제형을 포함한다. 이들은 사용 직전에 액체 제제로 전환되도록 의도된 고형 제제를 포함한다. 유화액은 용액, 예컨대 수성 프로필렌 글리콜 용액 중에서 제조될 수 있거나, 유화제, 예컨대 레시틴, 소르비탄 모노올레이트 또는 아카시아를 함유할 수 있다. 수용액은, 활성 성분을 물 중에 용해시키고 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예를 들어 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및 다른 널리 공지된 현탁제와 함께 물 중에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

[0256] 본 발명의 화합물은 비경구 투여용(예를 들어, 주사, 예컨대 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의함)으로 제형화될 수 있고, 앰플, 사전-충진된 주사기, 소용량 주입물, 또는 보존제가 첨가된 다중-투여 용기에 단위 투여 형태로 존재할 수 있다. 상기 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 유화액의 형태로, 예컨대 수성 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액과 같은 형태를 취할 수 있다. 유성 또는 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일(예를 들어, 올리브 오일) 및 주사가능한 유기 에스터(예를 들어, 에틸 올레이트)를 포함하고, 제형 보조제, 예를 들어 보존제, 습윤제, 유화제 또는 현탁제, 안

정화제 및/또는 분산제를 포함할 수 있다. 다르게는, 활성 성분은, 멸균 고체의 무균 단리에 의해 또는 적합한 비히클을 이용하여 사용 전에 구성하기 위한 용액(예를 들어, 멸균되고 발열원이 없는 물)으로부터의 동결건조에 의해 제공되는, 분말 형태일 수 있다.

[0257] 본 발명의 화합물은 연고, 크림 또는 로션으로서, 또는 경피 패치로서 표피에 국소 투여용으로 제형화될 수 있다. 연고 및 크림은, 예를 들어, 적합한 증점제 및/또는 겔화제를 첨가하여 수성 또는 유성 기제로 제형화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 기제로 제형화될 수 있고, 또한 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 증점제 또는 착색제를 포함할 것이다. 구강에서의 국소 투여에 적합한 제형은 풍미화된 기제(일반적으로, 수크로스 및 아카시아) 중에 활성 성분을 함유하는 로젠지 또는 트래거캔트; 불활성 기제(예를 들어, 젤라틴과 글리세린 또는 수크로스와 아카시아) 중에 활성 성분을 포함하는 향정(pastille); 및 적합한 액체 담체에 활성 성분을 포함하는 구강 세정제를 포함한다.

[0258] 본 발명의 화합물은 좌제로 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터의 혼합물을 먼저 용융시키고, 활성 성분을, 예를 들어, 교반하면서 균일하게 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질 혼합물을 통상적인 크기의 성형 틀에 부어 냉각시키고, 고형화시킨다.

[0259] 본 발명의 화합물은 질내 투여를 위해 제형화될 수 있다. 활성 성분 이외에 상기 담체를 포함하는 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 포말 또는 스프레이가 당업계에서 적당한 것으로 공지되어 있다.

[0260] 본 발명의 화합물은 비강 투여를 위해 제형화될 수 있다. 용액 또는 현탁액은 통상적인 수단, 예컨대 점적기, 피펫 또는 스프레이를 사용하여 비강으로 직접 적용된다. 제형은 단일 또는 다중 투여 형태로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 후자의 경우, 이는 적당한 사전-결정된 부피의 용액 또는 현탁액을 환자에게 투여하여 달성될 수 있다. 스프레이의 경우, 이는, 예를 들어, 계량 분무 스프레이 펌프(metering atomizing spray pump)를 사용하여 달성될 수 있다.

[0261] 본 발명의 화합물은 비강내 투여를 포함하여, 특히 호흡기에 대한 에어로졸 투여를 위해 제형화될 수 있다. 상기 화합물은 일반적으로, 예컨대 5 μm 이하 정도의 작은 입자 크기를 갖는다. 상기 입자 크기는 당업계에 공지된 수단, 예컨대 마이크로화(micronization)에 의해 제공될 수 있다. 활성 성분은 적합한 추진제, 예컨대 클로로플루오로카본(CFC)(예를 들어, 다이클로로다이플루오로메탄, 트라이클로로플루오로메탄 또는 다이클로로테트라플루오로에탄), 또는 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 압축 팩에 제공한다. 에어로졸은 또한 통상적으로 계면활성제, 예컨대 레시틴을 함유할 수 있다. 약물의 투여량은 계량된 밸브로 제어될 수 있다. 다르게는, 활성 성분은 건조 분말, 예컨대 적합한 분말 기제, 예컨대 락토스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리딘(PVP) 중의 화합물의 분말 혼합물의 형태로 제공될 수 있다. 분말 담체는 비강에서 겔을 형성할 것이다. 분말 조성물은 단위 투여량 형태, 예를 들어, 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있는, 젤라틴 또는 블리스터 팩 형태의 캡슐 또는 카트리지 내에 존재할 수 있다.

[0262] 필요한 경우, 제형은 활성 성분의 지속된 또는 제어된 방출 투여를 위해 수용된 장용 코팅물로 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 경피 또는 피하 약물 전달 장치에서 제형화될 수 있다. 이들 전달 시스템은 화합물의 지속 방출이 필요한 경우 및 환자의 치료 양생법의 준수가 중요한 경우 유리하다. 경피 전달 시스템에서의 화합물은 종종 피부-접착성 고체 지지체에 부착된다. 관심 화합물은 또한 침투 증강제, 예컨대 아존(1-도데실아자-사이클로헥탄-2-온)과 조합될 수 있다. 지속 방출 전달 시스템은 수술 또는 주사에 의해 피하층으로 피하 삽입된다. 피하 이식물은 지용성 막, 예컨대 실리콘 고무, 또는 생분해성 중합체, 예컨대 폴리아세트산에 화합물을 캡슐화한다.

[0263] 약학 담체, 희석제 및 부형제를 갖는 적합한 제형은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania]에 기재되어 있다. 숙련된 제형 과학자는 명세서의 교시 내에서 제형을 변형시켜, 본 발명의 조성물을 불안정하게 하거나 그의 치료 활성에 지장을 주지 않으면서도, 특정한 투여 경로를 위한 다양한 제형을 제공할 수 있다.

[0264] 본 발명의 화합물을 물 또는 다른 비히클에 더욱 가용성이 되도록 하기 위한 변형은, 예컨대 약간의 변형(염 제형화, 에스터화 등)에 의해 용이하게 달성될 수 있고, 이는 당업자에게 널리 공지되어 있다. 또한, 환자에게 있어서 최대의 유익한 효과를 위해 본 화합물의 약동학적 특성을 관리하기 위한 특정한 화합물의 투여 경로 및 투여 요법을 변형하는 것도 당업자에게 널리 공지되어 있다.

[0265] 본원에서 사용되는 용어 "치료 효과량"은 개인에게 있어서 질환의 증상을 감소시키기 위해 요구되는 양을 의미한다. 투여량은 각각의 특정한 경우에 개별 요건에 맞춰 조정될 것이다. 해당 투여량은 많은 인자, 예컨대 치

료될 질환의 중증도, 환자의 연령 및 일반적 건강 상태, 환자가 치료받고 있는 다른 약제, 투여 경로 및 형태, 및 관련 의료진의 선호도 및 경험에 따라 광범위한 제한 내에서 달라질 수 있다. 경구 투여의 경우, 약 0.01 내지 약 1,000 mg/체중 kg/일의 일일 투여량이 단독 요법 및/또는 병용 요법에서 적당하여야 한다. 바람직한 일일 투여량은 약 0.1 내지 약 500 mg/체중 kg/일이고, 보다 바람직하게는 0.1 내지 약 100 mg/체중 kg/일이고, 가장 바람직하게는 1.0 내지 약 10 mg/체중 kg/일이다. 따라서, 70 kg의 성인에게 투여하기 위해, 투여량 범위는 약 7 mg/일 내지 0.7 g/일일 수 있다. 일일 투여량은 단일 투여로, 또는 전형적으로 하루 1 내지 5회의 분할 투여로 투여될 수 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 투여량보다 더 적은, 소량의 투여량으로 개시된다. 이후, 개별 환자에 대한 최적 효과에 도달할 때까지, 투여량은 조금씩 증가된다. 본원에 기재된 질환을 치료하는 당업자는, 과도한 실험 없이도, 개인의 지식, 경험 및 본원의 개시 내용을 바탕으로, 주어진 질환 및 환자에 대한 본 발명의 화합물의 치료 효과량을 가늠할 수 있을 것이다.

[0266] 약학 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 상기 형태에서, 제제는 적당량의 활성 성분을 포함하는 단위 투여량으로 분할된다. 단위 투여 형태는 개별적 분량의 제제를 함유하는 포장된 제제, 예컨대 포장된 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내의 분말일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 사체 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 적당한 개수의 포장된 형태의 임의의 것일 수 있다.

[0267] 적응증 및 치료 방법

[0268] 화학식 I의 화합물은 브루톤 티로신 키나제(Btk)를 억제한다. 상류 키나제에 의한 Btk의 활성화는 포스포리아제-C γ 의 활성화를 유발하여 전-염증성 매개 물질의 방출을 자극한다. 화학식 I의 화합물은 관절염 및 다른 항-염증성 및 항-자가면역 질환의 치료에 유용하다. 따라서, 화학식 I에 따른 화합물은 관절염의 치료에 유용하다. 화학식 I의 화합물은 세포 내 Btk를 억제하고 B-세포 발달을 조절하는데 유용하다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 함유하는 약학 조성물을 포함한다.

[0269] 본원에 기재된 화합물은 키나제 억제제, 특히 Btk 억제제이다. 이들 억제제는 포유동물에서, Btk 억제 및/또는 B-세포 증식의 억제에 반응하는 질환을 비롯한, 키나제 억제에 반응하는 하나 이상의 질환을 치료하는데 유용할 수 있다. 임의의 특정한 이론에 구속되고자 하지 않으면서, 본 발명의 화합물과 Btk의 상호작용은 Btk 활성의 억제를 야기하고, 이에 따라 상기 화합물의 약학 효용을 초래하는 것으로 여겨진다. 따라서, 본 발명은 본원에 제공된 하나 이상의 화학적 개체의 치료 효과량을 상기 질환을 갖는 포유동물에 투여함을 포함하는, Btk 활성의 억제 및/또는 B-세포 증식의 억제에 반응하는 질환을 갖는 포유동물, 예를 들어 인간의 치료 방법을 포함한다. 효과적인 농도는 실험적으로, 예컨대 화합물의 혈중 농도를 분석하거나, 이론적으로, 생체이용률을 계산함으로써 알아낼 수 있다. Btk 이외에 영향을 끼칠 수 있는 다른 키나제는 다른 티로신 키나제 및 세린/트레오닌 키나제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0270] 키나제는 기본적인 세포 과정, 예컨대 증식, 분화 및 사멸(세포자멸)을 제어하는 신호 경로에서 주목할만한 역할을 한다. 비정상적인 키나제 활성화는 많은 암, 자가면역 및/또는 염증성 질환, 및 급성 염증 반응을 포함하는, 광범위한 질환과 연관되어 있다. 주요 세포 신호 경로에서 키나제의 다면적인 역할은 신호 경로 및 키나제를 표적화하는 신규한 약물을 확인하는 유의미한 기회를 제공한다.

[0271] 한 양태는 Btk 활성화 및/또는 B-세포 증식의 억제에 반응하는 자가면역 및/또는 염증성 질환, 또는 급성 염증 반응을 갖는 환자의 치료 방법을 포함한다.

[0272] 본 발명에 따른 화합물 및 조성물에 의해 영향을 받을 수 있는 자가면역 및/또는 염증성 질환은 건선, 알러지, 크론병, 과민성 대장 증후군, 쇼그렌병(Sjogren's disease), 조직 이식 거부(tissue graft rejection) 및 이식된 장기의 초급성 거부 반응, 천식, 전신 홍반성 루푸스(및 관련된 사구체신염), 피부근염, 다발성 경화증, 경피증, 혈관염(ANCA-관련된 및 다른 맥관염), 자가면역 용혈성 및 혈소판 감소 상태, 굿패스처 증후군(Goodpasture's syndrome)(및 관련된 사구체신염 및 폐출혈), 죽상동맥경화증, 류마티스 관절염, 만성 특발성 혈소판감소성 자반증(ITP), 애디슨병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 당뇨병, 패혈성 쇼크(septic shock) 및 중증 근무력증을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0273] 본원에 제공된 하나 이상의 화학적 개체를 항염증제와 조합하여 투여하는 치료 방법이 본원에 포함된다. 항염증제는 NSAID, 비-특이적 및 COX-2 특이적 사이클로옥시게네아제(cyclooxygenase) 효소 억제제, 금 화합물, 코르티코스테로이드, 메토타렉세이트, 중앙 피사 인자 수용체(TNF) 길항제, 면역억제제 및 메토타렉세이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0274] NSAID의 예는 이부프로펜, 플루르비프로펜, 나프록센 및 나프록센 나트륨, 디클로페낙, 디클로페낙 나트륨과 미

소프로스톨의 조합, 술린다, 옥사프로진, 디플루니살, 피록시캄, 인도메타신, 에토돌락, 페노프로펜 칼슘, 케토프로펜, 나트륨 나부메톤, 술파살라진, 톨메틴 나트륨 및 하이드록시클로로퀸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. NSAID의 예는 또한 COX-2 특이적 억제제, 예컨대 셀레콕시브, 발데콕시브, 루미라콕시브 및/또는 에토리콕시브를 포함한다.

- [0275] 일부 양태에서, 항염증제는 살리실레이트이다. 살리실레이트는 아세틸살리실산 또는 아스피린, 나트륨 살리실레이트 및 콜린 및 마그네슘 살리실레이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0276] 항염증제는 또한 코르티코스테로이드일 수 있다. 예를 들어, 코르티코스테로이드는 코르티손, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트 또는 프레드니손일 수 있다.
- [0277] 추가 양태에서, 항염증제는 금 화합물, 예를 들어 금 나트륨 티오말레이트 또는 오라노핀이다.
- [0278] 본 발명은 또한 항염증제가 대사 저해제, 예컨대 다이하이드로폴레이트 환원효소 억제제(예를 들어, 메토틱세이트) 또는 다이하이드로오로테이트 탈수소효소 억제제(예를 들어, 레플루노마이드)인 양태를 포함한다.
- [0279] 본 발명의 다른 양태는 하나 이상의 항염증성 화합물이 항-C5 단일클론 항체(예를 들어, 에컬리주맙 또는 펙셀리주맙), 항-TNF 알파 단일클론 항체인 TNF 길항제, 예컨대 엔타네르셉트, 또는 인플릭시맙과 조합하여 존재한다.
- [0280] 본 발명의 또 다른 양태는 하나 이상의 활성제가 면역억제제 화합물, 예컨대 메토틱세이트, 레플루노마이드, 사이클로스포린, 타크로리무스, 아자티오프린 및 마이코페놀레이트 모페틸로부터 선택되는 면역억제제 화합물과 조합하여 존재한다.
- [0281] Btk를 발현하는 B-세포 및 B-세포 전구체는 B-세포 림프종, 림프종(호지킨 및 비-호지킨 림프종 포함), 모발 세포 림프종, 다발성 골수종, 만성 및 급성 골수성 백혈병, 및 만성 및 급성 림프성 백혈병을 포함하나 이에 한정되지 않는, B-세포 악성 종양의 병증에 연루되어 있다.
- [0282] Btk는 B계열 림프구 세포에서 Fas/APO-1(CD-95) 사멸 유도 신호 복합체(DISC)의 억제제인 것으로 나타났다. 백혈병/림프종 세포의 운명은 DISC에 의해 활성화된 카스파아제(caspase)의 전-세포자멸 길항(opposing proapoptotic) 효과와, Btk 및/또는 이의 기질을 수반하는 상류 항-세포자멸 조절 기전 사이의 균형에 달려 있다(문헌[Vassilev et al., J. Biol. Chem. 1998, 274, 1646-1656]).
- [0283] 또한, Btk 억제제가 화학감작제로서 유용하고, 따라서 다른 화학요법 약물, 특히, 세포자멸을 유도하는 약물과 조합 시 유용한 것으로 밝혀졌다. 화학감작화 Btk 억제제와 조합하여 사용될 수 있는 다른 화학요법 약물의 예는 토포이소머라제 I 억제제(캄토테신 또는 토포테칸), 토포이소머라제 II 억제제(예를 들어, 다우노마이신 및 에토포시드), 알킬화제(예를 들어, 사이클로포스파미드, 멜팔란 및 BCNU), 튜블린 유도제(예를 들어, 탁솔 및 빈블라스틴) 및 생물 제제(예를 들어, 항체, 예컨대 항 CD20 항체, IDEC 8, 면역독소 및 사이토카인)를 포함한다.
- [0284] Btk 활성화는 또한 9번 및 22번 염색체 일부의 전좌로부터 생성된 *bcr-abl* 융합 유전자를 발현하는 일부 백혈병과 관련되어 있다. 이러한 비정상성은 만성 골수성 백혈병에서 통상적으로 관찰된다. Btk는 *bcr-abl* 세포에서 세포자멸을 피하는 하류 생존 신호를 개시하는 *bcr-abl* 키나제에 의해 구조적으로 인산화된다(문헌[N. Feldhahn et al. J. Exp. Med. 2005 201(11):1837-1852]).
- [0285] 치료 방법
- [0286] 본원은 화학식 I의 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 염증성 및/또는 자가면역 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0287] 본원은 화학식 I의 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 염증성 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0288] 본원은 화학식 I의 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 류마티스성 관절염의 치료 방법을 제공한다.
- [0289] 본원은 화학식 I의 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 천식의 치료 방법을 제공한다.
- [0290] 본원은 화학식 I의 Btk 억제제 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 염증성

및/또는 자가면역 질환의 치료 방법을 제공한다.

- [0291] 본원은 화학식 I의 Btk 억제제 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 관절염의 치료 방법을 제공한다.
- [0292] 본원은 화학식 I의 Btk 억제제 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 방법을 제공한다.
- [0293] 본원은 화학식 I의 Btk 억제제 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 천식의 치료 방법을 제공한다.
- [0294] 본원은 화학식 I의 Btk 억제제 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, B-세포 증식의 억제 방법을 제공한다.
- [0295] 본원은 화학식 I의 임의의 하나의 Btk 억제제 화합물을 투여함을 포함하는 Btk 활성의 억제 방법을 제공하고, 이때 Btk 억제제 화합물은 Btk 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 50 μmol 이하의 IC_{50} 을 나타낸다.
- [0296] 상기 방법의 하나의 변형에서, Btk 억제제 화합물은 Btk 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 100 nmol 이하의 IC_{50} 을 나타낸다.
- [0297] 상기 방법의 또 다른 변형에서, 상기 화합물은 Btk 활성의 시험관내 생화학적 분석에서 10 nmol 이하의 IC_{50} 을 나타낸다.
- [0298] 본원은 화학식 I의 Btk 억제제 화합물과 조합하여 항-염증성 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 공-투여함을 포함하는, 염증성 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0299] 본원은 화학식 I의 Btk 억제제 화합물과 조합하여 항-염증성 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 공-투여함을 포함하는, 관절염의 치료 방법을 제공한다.
- [0300] 본원은 화학식 I의 Btk 억제제 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 림프종 또는 BCR-ABL1^+ 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0301] **실시예**

[0302] **일반적인 약어**

- [0303] 통상적으로 사용되는 약어는 다음을 포함한다: 아세틸(Ac), 아조-비스-이소부티릴니트릴(AIBN), 기압(Atm), 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난(9-BBN 또는 BBN), 2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(BINAP), tert-부톡시카보닐(Boc), 다이-tert-부틸 피로카보네이트 또는 boc 무수물(BOC_2O), 벤질(Bn), 부틸(Bu), 화학 조록 등록 번호(CASRN), 벤질옥시카보닐(CBZ 또는 Z), 카보닐 다이이미다졸(CDI), 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(DAST), 다이벤질리텐아세톤(dba), 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU), N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드(DCC), 1,2-다이클로로에탄(DCE), 다이클로로메탄(DCM), 2,3-다이클로로-5,6-다이시아노-1,4-벤조퀴논(DDQ), 다이에틸 아조다이크복실레이트(DEAD), 다이-이소-프로필아조다이크복실레이트(DIAD), 다이-이소-부틸알루미늄하이드라이드(DIBAL 또는 DIBAL-H), 다이-이소-프로필에틸아민(DIPEA), N,N-다이메틸 아세트아미드(DMA), 4-N,N-다이메틸아미노피리딘(DMAP), N,N-다이메틸포름아미드(DMF), 다이메틸 설펍사이드(DMSO), 1,1'-비스-(다이페닐포스피노)에탄(dppe), 1,1'-비스-(다이페닐포스피노)페로센(dppf), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI), 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-다이하이드로퀴놀린(EEDQ), 에틸(Et), 에틸 아세테이트(EtOAc), 에탄올(EtOH), 2-에톡시-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스터(EEDQ), 다이에틸 에터(Et_2O), 에틸 이소프로필 에터(EtOiPr), O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트 아세트산(HATU), 아세트산(HOAc), 1-N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt), 고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 이소-프로판올(IPA), 이소프로필마그네슘 클로라이드(iPrMgCl), 헥사메틸 다이실라잔(HMDS), 액체 크로마토그래피 질량 분광법(LCMS), 리튬 헥사메틸 다이실라잔(LiHMDS), 메타-클로로퍼옥시벤조산(m-CPBA), 메탄올(MeOH), 융점(mp), MeSO_2 -(메실 또는 Ms), 메틸(Me), 아세토니트릴(MeCN), m-클로로퍼벤조산(MCPBA), 질량 스펙트럼(ms), 메틸 tert-부틸 에터(MTBE), 메틸 테트라하이드로푸란(MeTHF), N-브로모숙신이미드(NBS), n-부틸리튬(nBuLi), N-카복시무수물(NCA), N-클로로숙신이미드(NCS), N-메틸모폴린(NMM), N-메틸피롤리돈(NMP), 피리

디늄 클로로크로메이트(PCC), 다이클로로-((비스-다이페닐포스피노)페로센일) 팔라듐(II)(Pd(dppf)Cl₂), 팔라듐(II) 아세테이트(Pd(OAc)₂), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(Pd₂(dba)₃), 피리디늄 다이크로메이트(PDC), 페닐(Ph), 프로필(Pr), 이소-프로필(i-Pr), 제곱인치당 파운드(psi), 피리딘(pyr), 1,2,3,4,5-펜타페닐-1'-(다이-tert-부틸포스피노)페로센(Q-Phos), 실온(상온, rt 또는 RT), sec-부틸리튬(sBuLi), tert-부틸다이메틸실릴 또는 tert-BuMe₂Si(TBDMS), 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(TBAF), 트라이에틸아민(TEA 또는 Et₃N), 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실(TEMPO), 트라이메틸실릴에톡시메틸(SEM), 트라이플레이트 또는 CF₃SO₂-(Tf), 트라이플루오로아세트산(TFA), 1,1'-비스-2,2,6,6-테트라메틸헵탄-2,6-다이온(TMHD), 0-벤조트라이아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), 박막 크로마토그래피(TLC), 테트라하이드로푸란(THF), 트라이메틸실릴 또는 Me₃Si(TMS), p-톨루엔설폰산 일수화물(TsOH 또는 pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- 또는 토실(Ts) 및 N-우레탄-N-카복시무수물(UNCA). 접두사 노말(n-), 이소(i-), 2급(sec-), 3급(tert-) 및 네오를 포함하는 통상적인 명칭은, 알킬 잔기와 함께 사용되는 경우, 그의 통상적인 의미를 갖는다(문헌[J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford]).

[0304] 일반적인 조건

[0305] 본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 일반적인 합성 기법과 과정을 이용하여 시판되는 출발 물질로 시작하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물의 제조에 적합한 반응식을 아래에 요약하였다. 추가적인 예시는 구체적인 실시예에서 확인할 수 있다.

[0306] 제조예

[0307] 구체적인 약어:

μCi	마이크로퀴리
μL	마이크로리터
AcOH	아세트산
ATP	아데노신 트라이포스페이트
BBr_3	보론 트라이브로마이드
bkg	배경
BSA	소 혈청 알부민
Calcd.	계산치
CD_3OD	중수소화된 메탄올
CDCl_3	중수소화된 클로로폼
CH_2Cl_2	다이클로로메탄
CH_3	메틸
CH_3CN	아세토니트릴
CHCl_3	클로로포름
conc	농축
cpm	분 당 수
Cs_2CO_3	세슘 카보네이트
DIPEA	다이이소프로필에틸아민
DMF	N,N-다이메틸포름아미드
DMSO	다이메틸설폭사이드
$\text{DMSO}-d_6$	중수소화된 다이메틸설폭사이드
DTT	다이티오프레이톨
EDTA	에틸렌다이아민-테트라아세트산
EGTA	에틸렌-비스(옥시에틸렌니트릴로)테트라아세트산
Et_2O	다이에틸 에터
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
g	그램
h	시간
HCl	염산

[0308]

HPLC	고-성능 액체 크로마토그래피
Hz	헤르츠
K ₂ CO ₃	칼륨 카보네이트
LDA	리튬 다이이소프로필아미드
mbar	밀리바
MeOH	메탄올
mg	밀리그램
MHz	메가헤르츠
min	분
mL	밀리리터
mmol	밀리몰
MgCl ₂	마그네슘 클로라이드
MnCl ₂	망간(II) 클로라이드
MS	질량 스펙트럼
Na ₂ CO ₃	나트륨 카보네이트
Na ₂ SO ₄	나트륨 설페이트
NaCl	나트륨 클로라이드
NaH	나트륨 하이드라이드
NaHCO ₃	나트륨 수소 카보네이트
NaNO ₂	나트륨 니트라이트
NaOH	나트륨 하이드록사이드
NH ₄ Cl	암모늄 클로라이드
NMR	핵 자기 공명
NOE	핵 오버하우저 상승(Nuclear Overhauser enhancement)
obsd	관측치
Pd(OAc) ₂	팔라듐(II) 아세테이트
Pd(PPh ₃) ₄	테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)
ppm	백만 당 부
psi	제곱 인치 당 파운드
q	사중선
s	단일선

[0309]

SEM	2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸
SOCl ₂	티오닐 클로라이드
t	삼중선
td	이중선의 삼중선
tdd	이중선의 이중선의 삼중선
THF	테트라하이드로푸란

[0310]

[0311]

일반적인 실험 세부사항

[0312]

시약은 알드리치(Aldrich), 오크우드(Oakwood), 매트릭스(Matrix) 또는 다른 공급처로부터 구입하고 추가 정제 없이 사용하였다. 가열을 위해 마이크로파 조사를 사용하는 반응을 퍼스날 케미스트리 엘리스 옵티마이저 시스

템(Personal Chemistry Emrys Optimizer System) 또는 CEM 디스커버리 시스템을 사용하여 수행하였다. 다중-mg 내지 다중-g 규모의 정제를 당업자에게 공지된 방법, 예컨대 실리카 겔 플래시 컬럼의 용리에 의해 수행하고, 일부 경우에 콤비플래시(CombiFlash) 시스템으로 용리된 미리포장된 다중-g 실리카 겔 컬럼[레디셉(RediSep)] 처리를 사용하여 제조용 플래시 컬럼 정제를 또한 수행하였다. 바이오타지(Biotage: 상표) 및 ISCO(상표)는 또한 중간체의 정제를 위해 본 발명에 사용될 수 있는 플래시 컬럼 장치이다.

[0313] 화합물의 동일성 및 순도를 판단하기 위한 목적으로, LC/MS(액체 크로마토그래피/질량 분광법) 스펙트럼을 하기 시스템을 사용하여 기록하였다. 질량 스펙트럼을 측정하기 위해, 시스템은 마이크로매스 플랫폼(Micromass Platform) II 분광계: 양성 모드의 ES 이온화(질량 범위: 150 내지 1,200)로 이루어진다. 동시 크로마토그래피 분리를 하기 HPLC 시스템으로 수행하였다: ES 인더스트리즈 크로메가본드(Industries Chromegabond) WR C-18 3u 120 Å(3.2 x 30 mm) 컬럼 카트리지; 이동상 A: 물(0.02% TFA) 및 상 B: 아세토니트릴(0.02% TFA); 3분 이내에 10% B → 90% B의 구배; 1분의 평형 시간; 2 mL/분의 유속.

[0314] 화학식 1의 많은 화합물을 또한 당업자에게 널리 공지된 방법을 사용하여 역상 HPLC로 정제하였다. 일부 경우에, 시마주(Shimadzu) 제조용 HPLC 시스템 및 럽(Leap) 자동주입기에 부착된 길슨(Gilson) 215 수집기를 제어하는 PE Sciex 150 EX Mass Spec를 사용하여 제조용 HPLC 정제를 수행하였다. 양성 이온 검출시 LCMS 검출을 사용하여 화합물을 용리 스트림으로부터 수집하였다: C-18 컬럼(20 mL/분에서 용리하는 2.0 X 10 cm)으로부터 화합물의 용리를, 10분간에 걸쳐서 용매(A) 0.05% TFA/H₂O 및 용매(B) 0.035% TFA/CH₃CN의 적절한 선형 구배 모드를 사용하여 수행하였다. HPLC 시스템에 주입하기 위해, 조절 샘플을 MeOH, CH₃CN 및 DMSO의 혼합물에 용해하였다.

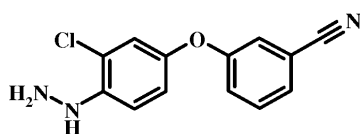
[0315] ¹H-NMR 특징화는 브루커(Bruker) 또는 바리안(Varian) 300 또는 400 MHz NMR 분광계를 사용하여 수행된다.

[0316] 본 발명의 화합물은 공지된 기법에 따라 합성될 수 있다. 하기 실시예 및 참조문헌은 본 발명의 이해를 돕기 위해 제공된다. 그러나, 실시예는 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않고, 본 발명의 실제 범주는 첨부된 청구범위에 제시된다. 실시예의 최종 생성물의 명칭은 아이시스 오토놈(Isis AutoNom) 2000을 사용하여 생성된다.

[0317] 중간체의 제조

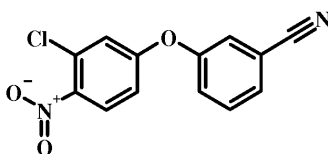
[0318] **중간체 1**

[0319] **3-(3-클로로-4-하이드라지노-페녹시)-벤조니트릴**



[0320]

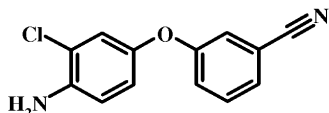
[0321] **단계 1: 3-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-벤조니트릴**



[0322]

[0323] DMF(100 mL) 중 2-클로로-4-플루오로-1-니트로-벤젠(15 g, 85 mmol), 3-하이드록시벤조니트릴(10.1 g, 85 mmol) 및 Cs₂CO₃(30.4 g, 93.5 mmol)의 혼합물을 120°C에서 1시간 동안 가열하였다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켜 3-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-벤조니트릴(23 g, 99%)을 황색 고체로서 수득하였다.

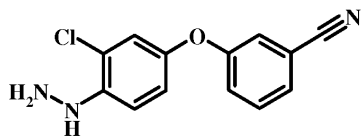
[0324] 단계 2: 3-(4-아미노-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴



[0325]

[0326] HCl(50 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(75.4 g, 335 mmol)의 용액을 MeOH(500 mL) 중 3-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-벤조니트릴(23 g, 83.9 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 2 N NaOH를 첨가하여 혼합물을 염기성으로 만들고, 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-30% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-(4-아미노-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴(13.8 g, 67%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0327] 단계 3: 3-(3-클로로-4-하이드라지노-페녹시)-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염

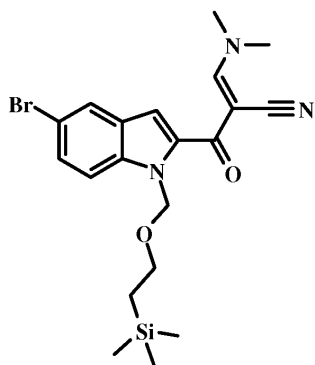


[0328]

[0329] MeOH(30 mL) 중 3-(4-아미노-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴(5 g, 20.4 mmol) 및 농축 HCl(30 mL)의 혼합물을 -5°C 까지 냉각하였다. 물(2 mL) 중 NaNO_2 (1.72 g, 24.5 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 -5°C 에서 40분 동안 교반하였다. HCl(20 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(23.1 g, 102 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 고체를 여과 제거하고, 진공 하에 건조하여 3-(3-클로로-4-하이드라지노-페녹시)-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염(5.8 g, 96%)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

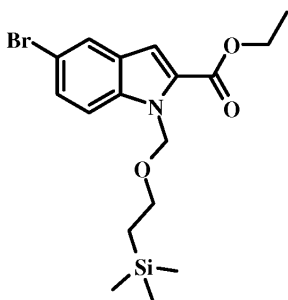
[0330] 중간체 2

[0331] (E)-2-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-3-다이에틸아미노-아크릴로니트릴



[0332]

[0333] 단계 1: 5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스터



[0334]

[0335] 반응을 2개의 회분으로 수행하였다. 회분을 정제를 위해 합하였다.

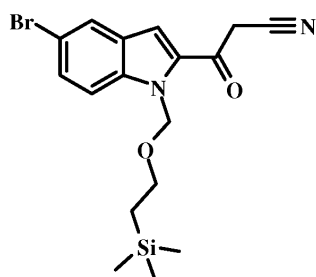
[0336] 나트륨 하이드라이드(60% 분산액; 821 mg, 20.5 mmol)를 0°C 의 무수 THF(23.3 mL) 및 DMF(9.3 mL) 중 5-브로모

-1H-인돌-2-카복실레이트(4.40 g, 16.4 mmol)의 용액에 작은 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. (2-클로로메톡시-에틸)-트라이메틸-실란(3.11 g, 18.6 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다.

[0337] 나트륨 하이드라이드(60% 분산액; 722 mg, 18.1 mmol)를 0℃의 무수 THF(20.5 mL) 및 DMF(8.2 mL) 중 5-브로모-1H-인돌-2-카복실레이트(4.40 g, 16.4 mmol)의 용액에 작은 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. (2-클로로메톡시-에틸)-트라이메틸-실란(2.74 g, 16.4 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다.

[0338] 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 생성된 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-50% EtOAc/헥산)로 정제하여 5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스터(11.3 g, 85%)를 황색 오일로서 수득하였다. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrNNaO}_3\text{Si} [(M+\text{Na})^+]$ 에 대한 MS 계산치 420, 관측치 421.

[0339] 단계 2: 3-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-3-옥소-프로피오니트릴



[0340] 반응을 2개의 회분으로 수행하였다. 회분을 정제를 위해 합하였다.

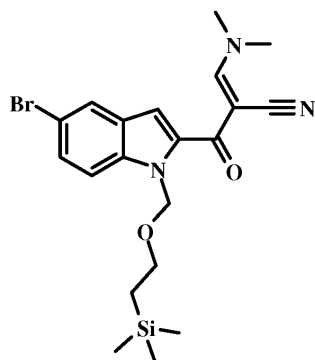
[0341]

[0342] THF(50 mL) 중 5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스터(3.00 g, 7.53 mmol) 및 CH_3CN (1.85 g, 45.2 mmol)의 용액을 -78℃까지 냉각하였다. LDA(THF 중 2 M; 7.5 mL, 15 mmol)를 5분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 포화된 NH_4Cl 용액(40 mL)을 첨가하였다. 물(150 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켜 오일을 수득하였다.

[0343] THF(100 mL) 중 5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스터(6.00 g, 15.1 mmol) 및 CH_3CN (3.71 g, 90.4 mmol)의 용액을 -78℃까지 냉각하였다. LDA(THF 중 2 M; 15 mL, 30 mmol)를 5분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 포화된 NH_4Cl 용액(40 mL)을 첨가하였다. 물(150 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켜 오일을 수득하였다.

[0344] 2개의 반응으로부터의 조질 생성물을 합하고, 헥산으로 마쇄하고, 여과하여 3-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-3-옥소-프로피오니트릴(8.2 g, 89%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0345] 단계 3: (E)-2-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-3-다이메틸아미노-아크릴로니트릴



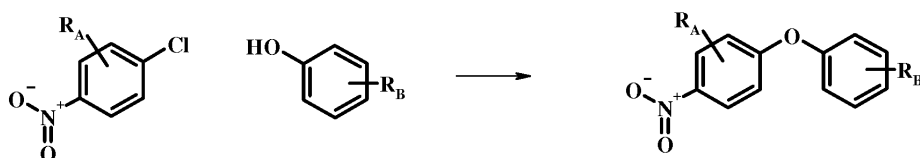
[0346]

[0347]

N,N-다이메틸포름아미드 다이메틸 아세탈(3.94 g, 33 mmol)을 톨루엔(122 mL) 중 3-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-3-옥소-프로피오니트릴(10 g, 25.4 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 50% EtOAc/헥산)로 정제하여 (E)-2-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-3-다이메틸아미노-아크릴로니트릴(7.1 g, 62%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0348]

일반적인 과정 A: 친핵성 방향족 치환



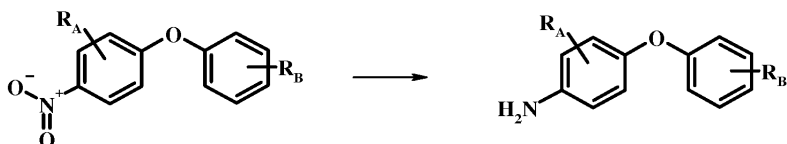
[0349]

[0350]

Cs₂CO₃(1.5 당량)을 무수 THF 중 니트로 화합물(1 당량) 및 하이드록시방향족 화합물(1.2 당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 밀봉관에서 150℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0351]

일반적인 과정 B: 니트로 기의 환원



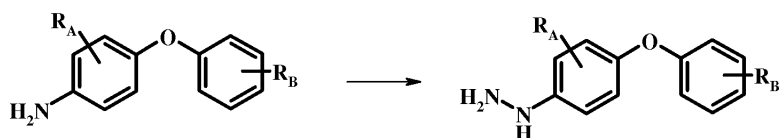
[0352]

[0353]

염산 중 주석(II) 클로라이드(3 당량)의 용액을 MeOH 중 니트로 화합물의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 증발시켰다. 2 N NaOH 용액을 첨가하여 잔사를 알칼리성으로 만들었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0354]

일반적인 과정 C: 아릴하이드라진의 제조

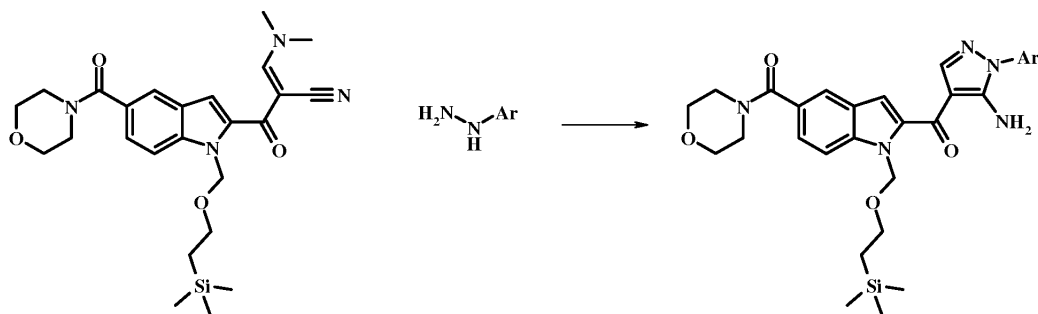


[0355]

[0356]

물 중 나트륨 니트라이트(1.5 당량)의 용액을 -5℃의 염산 중 아미노방향족 화합물(1 당량)의 교반된 용액에 첨가하고, 혼합물을 -5℃에서 45분 동안 교반하였다. 염산 중 주석(II) 클로라이드(3 당량)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. NaOH 수용액을 첨가하여 혼합물을 알칼리성으로 만들고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켜, 후속 단계에 직접 사용되는 생성물을 수득하였다.

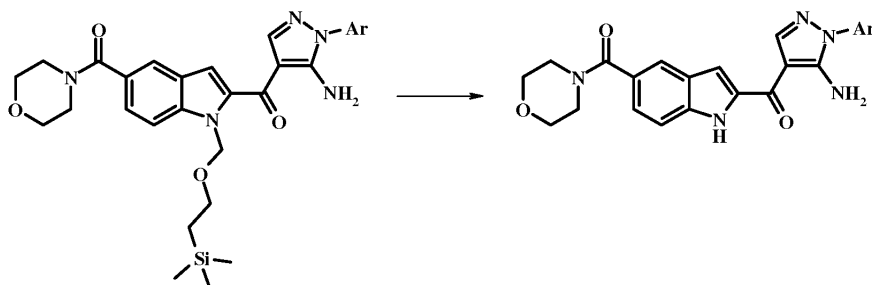
[0357] 일반적인 과정 D: 피라졸 고리 형성



[0358]

[0359] EtOH 중 화학식 Ar-NH-NH₂의 아릴하이드라진(1.5 당량) 및 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 1 당량)의 혼합물을 환류 하에 16시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0360] 일반적인 과정 E: SEM 보호기의 탈보호

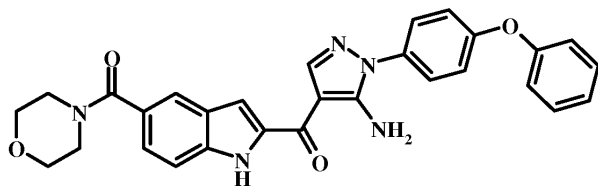


[0361]

[0362] THF 중 SEM-보호된 인돌(1 당량)의 교반된 용액에 THF(20 당량) 및 에틸렌다이아민(10 당량) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 48시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 감압 하에 증발시켰다. NaHCO₃ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다.

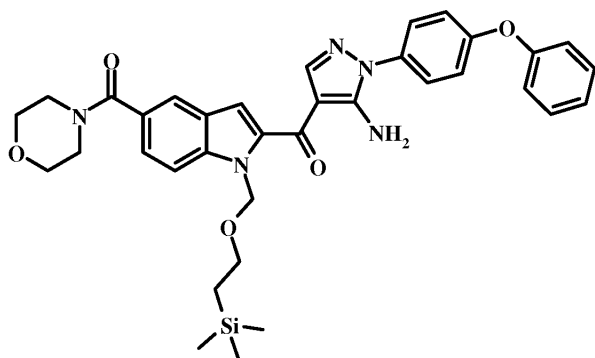
[0363] 실시예 I-1

[0364] [5-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0365]

[0366] 단계 1: [5-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



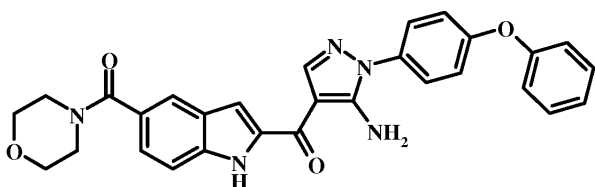
[0367]

[0368]

일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 (4-페녹시-페닐)-하이드라진[미국 일리노이주 60191 우드 데일 딜론 드라이브 935 소재 챔-임팩스 인터내셔널 인코포레이티드(Chem-Impex International, Inc.)로부터 하이드로클로라이드 염으로 구입할 수 있음]을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 [5-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{35}H_{40}N_5O_5Si$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 638, 관측치 638.6.

[0369]

단계 2: [5-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0370]

[0371]

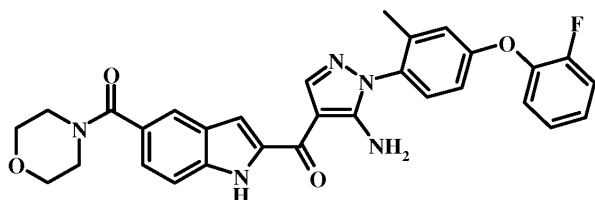
일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 [5-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 [5-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 38% 수율 및 90% 순도로 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.28 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.51 - 7.63 (m, 3 H), 7.32 - 7.47 (m, 4 H), 7.16 (d, $J=9.5$ Hz, 2 H), 7.09 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 3.65 - 3.78 (br. s., 8 H). $C_{29}H_{26}N_5O_4$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 508, 관측치 508.4.

[0372]

실시예 I-2

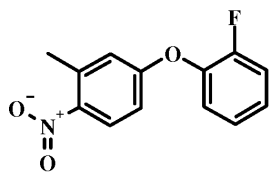
[0373]

{5-아미노-1-[4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0374]

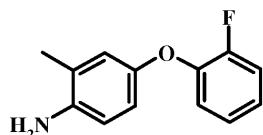
[0375] 단계 1: 4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-1-니트로-벤젠



[0376]

[0377] 일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 4-클로로-2-메틸-니트로-벤젠을 2-플루오로-페놀과 반응시켜 4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-1-니트로-벤젠을 수득하였다.

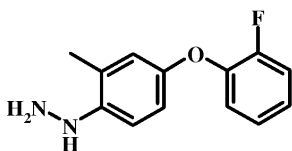
[0378] 단계 2: 4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐아민



[0379]

[0380] 일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-1-니트로-벤젠을 환원시켜 4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐아민을 수득하였다. $C_{13}H_{13}FNO$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 218, 관측치 218.0.

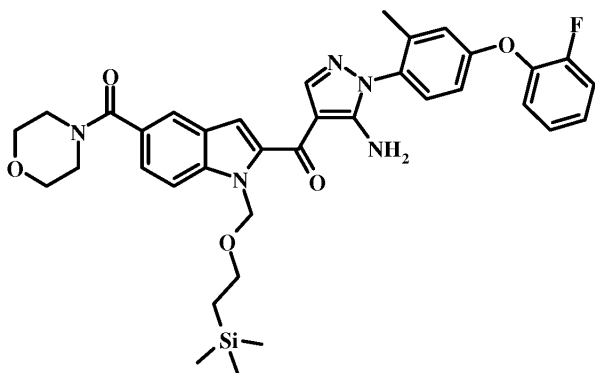
[0381] 단계 3: [4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-하이드라진



[0382]

[0383] 일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 [4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-하이드라진을 수득하였다.

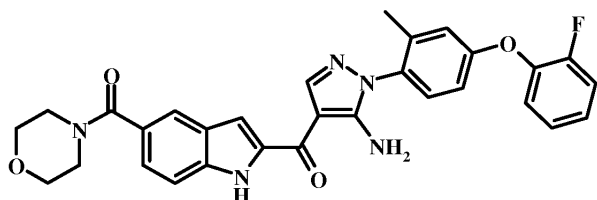
[0384] 단계 4: {5-아미노-1-[4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0385]

[0386] 일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 [4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-하이드라진을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 {5-아미노-1-[4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{36}H_{41}FN_5O_5Si$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 670, 관측치 670.4.

[0387] 단계 5: {5-아미노-1-[4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0388]

[0389]

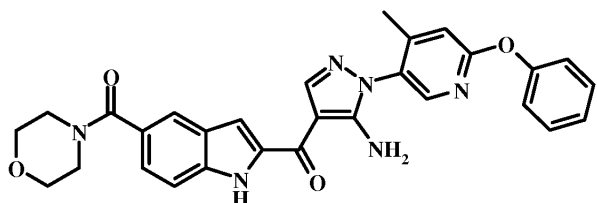
일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 {5-아미노-1-[4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-일]-메탄올을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)와 반응시켜 {5-아미노-1-[4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄올을 50% 수율로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.31 (br. s., 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.48 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.30 (m, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 5 H), 6.96 - 6.98 (m, 1 H), 6.90 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 3.55 - 3.72 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H). $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_4$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 MS 계산치 540, 관측치 540.6.

[0390]

실시예 I-3

[0391]

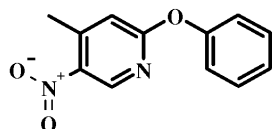
[5-아미노-1-(4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄올



[0392]

[0393]

단계 1: 4-메틸-5-니트로-2-페녹시-피리딘



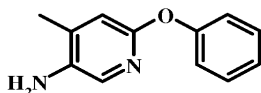
[0394]

[0395]

일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 2-클로로-4-메틸-5-니트로피리딘을 페놀과 반응시켜 4-메틸-5-니트로-2-페녹시-피리딘을 수득하였다. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 MS 계산치 231, 관측치 230.8.

[0396]

단계 2: 4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일아민



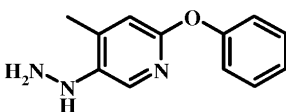
[0397]

[0398]

일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 4-메틸-5-니트로-2-페녹시-피리딘을 환원시켜 4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일아민을 수득하였다. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 MS 계산치 201, 관측치 201.4.

[0399]

단계 3: (4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일)-하이드라진



[0400]

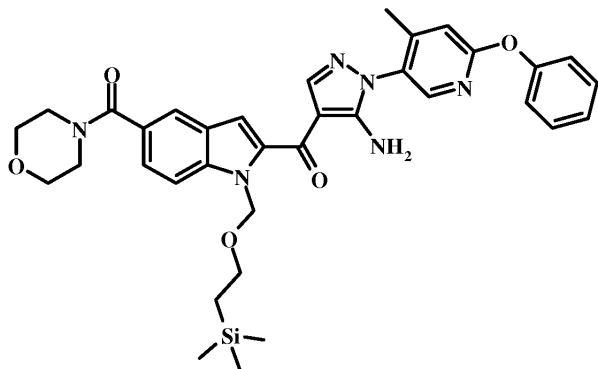
[0401]

일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 (4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일)-하이드라진을 수득하였다.

[0402]

단계 4: [5-아미노-1-(4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실

란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



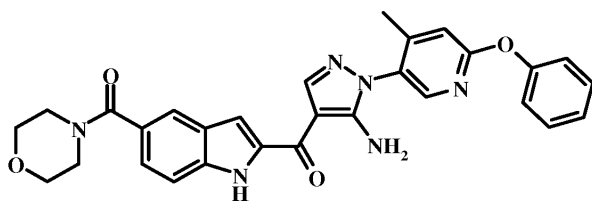
[0403]

[0404]

일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 (4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일)-하이드라진을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 [5-아미노-1-(4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{35}H_{41}N_6O_5Si$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 653, 관측치 653.5.

[0405]

단계 5: [5-아미노-1-(4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0406]

[0407]

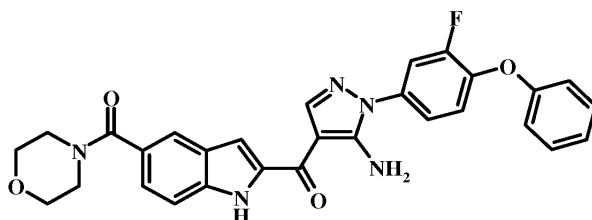
일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 [5-아미노-1-(4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 [5-아미노-1-(4-메틸-6-페녹시-피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 50% 수율로 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.31 (br. s., 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 4 H), 7.33 - 7.35 (m, 1 H), 7.16 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 5.76 (br. s., 2 H), 3.67 - 3.77 (m, 8 H), 2.22 (s, 3 H). $C_{29}H_{27}N_6O_4$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 523, 관측치 523.4.

[0408]

실시예 I-4

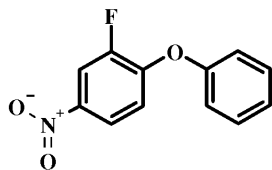
[0409]

[5-아미노-1-(3-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0410]

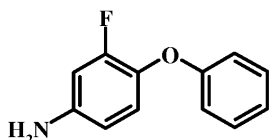
[0411] 단계 1: 2-플루오로-4-니트로-1-페녹시-벤젠



[0412]

[0413] 일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 1-브로모-2-플루오로-4-니트로-벤젠을 페놀과 반응시켜 2-플루오로-4-니트로-1-페녹시-벤젠을 수득하였다.

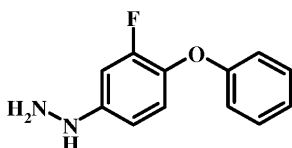
[0414] 단계 2: 3-플루오로-4-페녹시-페닐아민



[0415]

[0416] 일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 2-플루오로-4-니트로-1-페녹시-벤젠을 환원시켜 3-플루오로-4-페녹시-페닐아민을 수득하였다. $C_{12}H_{11}FNO [(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 204, 관측치 204.2.

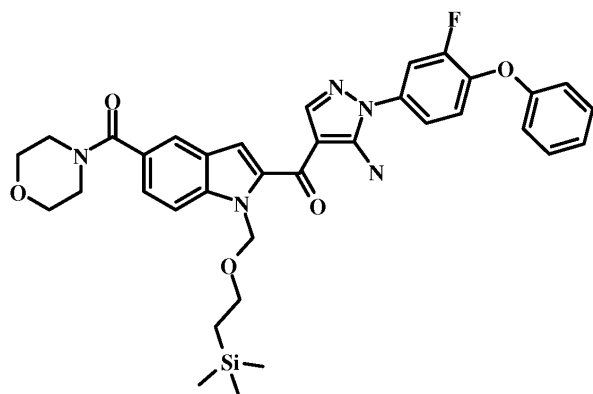
[0417] 단계 3: (3-플루오로-4-페녹시-페닐)-하이드라진



[0418]

[0419] 일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 3-플루오로-4-페녹시-페닐아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 (3-플루오로-4-페녹시-페닐)-하이드라진을 수득하였다.

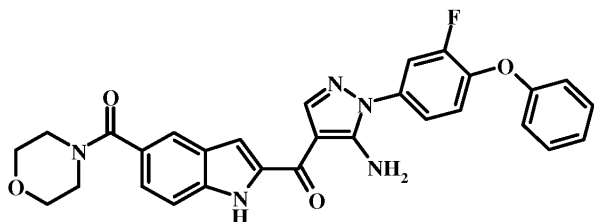
[0420] 단계 4: [5-아미노-1-(3-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄올



[0421]

[0422] 일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 (3-플루오로-4-페녹시-페닐)-하이드라진을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 [5-아미노-1-(3-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄올을 수득하였다. $C_{35}H_{38}FN_5O_5Si [(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 656, 관측치 656.4.

[0423] 단계 5: [5-아미노-1-(3-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온

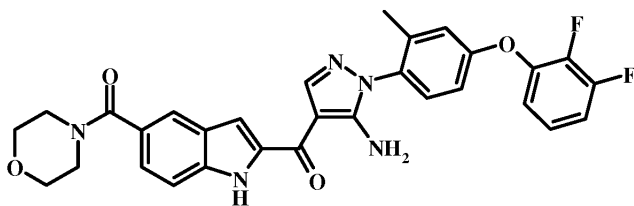


[0424]

[0425] 일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 [5-아미노-1-(3-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 {5-아미노-1-[4-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 22% 수율로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.30 (br. s., 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.31 - 7.42 (m, 6 H), 7.15 - 7.19 (m, 2 H), 7.04 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 6.07 (br. s., 2 H), 3.67 - 3.77 (m, 8 H), 2.22 (s, 3 H). $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_4$ [(M+H) $^+$]에 대한 MS 계산치 526, 관측치 526.2.

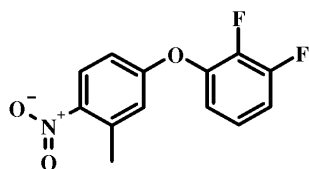
[0426] 실시예 I-5

[0427] {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일}-모폴린-4-일-메탄온



[0428]

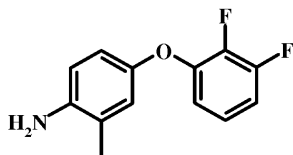
[0429] 단계 1: 2-메틸-1-니트로-4-(2,3-다이플루오로)-페녹시-벤젠



[0430]

[0431] 일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 4-클로로-2-메틸-니트로-벤젠을 반응시켜 2-메틸-1-니트로-4-(2,3-다이플루오로)-페녹시-벤젠을 수득하였다. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{NO}_3$ [(M+H) $^+$]에 대한 MS 계산치 266, 관측치 266.2.

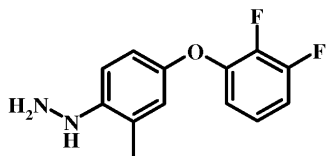
[0432] 단계 2: 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐아민



[0433]

[0434] 일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 2-메틸-1-니트로-4-(2,3-다이플루오로)-페녹시-벤젠을 환원시켜 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐아민을 수득하였다. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}$ [(M+H) $^+$]에 대한 MS 계산치 236, 관측치 235.8.

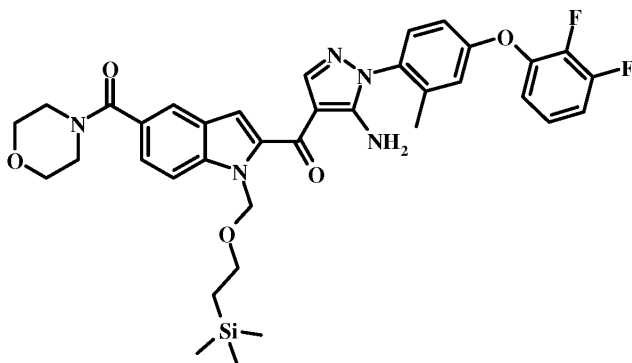
[0435] 단계 3: [4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-하이드라진



[0436]

[0437] 일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 [4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-하이드라진을 수득하였다.

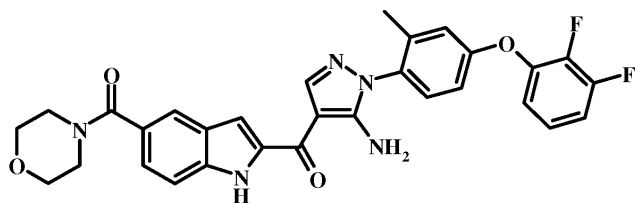
[0438] 단계 4: {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0439]

[0440] 일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 [4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-하이드라진을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{36}H_{40}F_2N_5O_5Si$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 688, 관측치 688.4.

[0441] 단계 5: {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일)-모폴린-4-일-메탄온

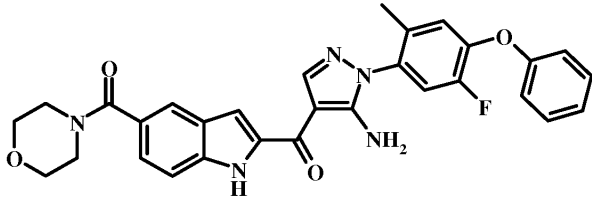


[0442]

[0443] 일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일)-모폴린-4-일-메탄온을 38% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.37 (br. s., 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.48 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.34 - 7.36 (m, 1 H), 7.32 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 6.99 - 7.10 (m, 3 H), 6.89 - 7.10 (m, 2 H), 3.72 (br. s., 8 H), 2.17 (s, 3 H). $C_{30}H_{26}F_2N_5O_4$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 558, 관측치 558.2.

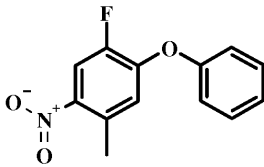
[0444] 실시예 I-6

[0445] {2-[5-아미노-1-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-카보닐]-1H-인돌-5-일}-모폴린-4-일-메탄온



[0446]

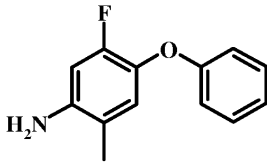
[0447] 단계 1: 1-플루오로-4-메틸-5-니트로-2-페녹시-벤젠



[0448]

[0449] 일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 2,3-다이플루오로-페놀을 1-클로로-2-플루오로-5-메틸-4-니트로-벤젠을 페놀과 반응시켜 1-플루오로-4-메틸-5-니트로-2-페녹시-벤젠을 수득하였다.

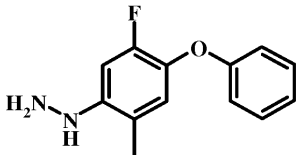
[0450] 단계 2: 5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐아민



[0451]

[0452] 일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 1-플루오로-4-메틸-5-니트로-2-페녹시-벤젠을 환원시켜 5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐아민을 수득하였다. $C_{13}H_{13}FNO [(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 218, 관측치 218.3.

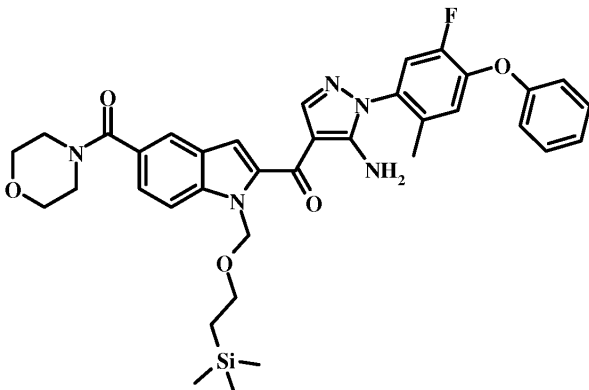
[0453] 단계 3: (5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐)-하이드라진



[0454]

[0455] 일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 (5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐)-하이드라진을 수득하였다.

[0456] 단계 4: [5-아미노-1-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온

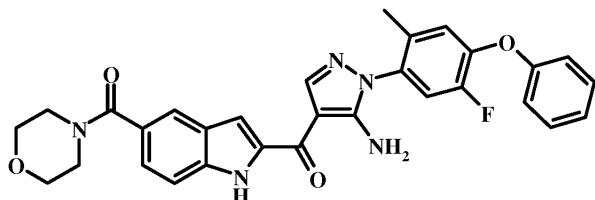


[0457]

[0458] 일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 (5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐)-하이드라진을 3-다이메틸아미노

-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-35 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 [5-아미노-1-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{36}H_{41}FN_5O_5Si$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 670, 관측치 670.6.

[0459] 단계 5: {2-[5-아미노-1-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-카보닐]-1H-인돌-5-일}-모폴린-4-일-메탄온

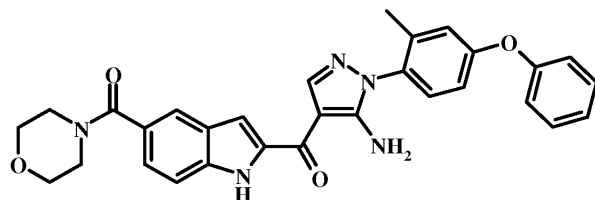


[0460]

[0461] 일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 [5-아미노-1-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 {2-[5-아미노-1-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-카보닐]-1H-인돌-5-일}-모폴린-4-일-메탄온을 60% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.32 (br. s., 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 4 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.16 - 7.19 (m, 1 H), 7.06 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.81 (br. s., 2 H), 3.55 - 3.76 (m, 8 H), 2.11 (s, 3 H). $C_{30}H_{27}FN_5O_4$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 540, 관측치 540.4.

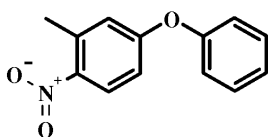
[0462] 실시예 I-7

[0463] {2-[5-아미노-1-(2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-카보닐]-1H-인돌-5-일}-모폴린-4-일-메탄온



[0464]

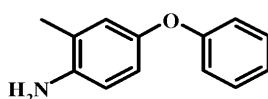
[0465] 단계 1: 2-메틸-1-니트로-4-페녹시-벤젠



[0466]

[0467] 일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 4-클로로-2-메틸-니트로-벤젠을 페놀과 반응시켜 2-메틸-1-니트로-4-페녹시-벤젠을 수득하였다. $C_{13}H_{12}NO_3$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 230, 관측치 230.0.

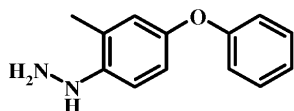
[0468] 단계 2: 2-메틸-4-페녹시-페닐아민



[0469]

[0470] 일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 2-메틸-1-니트로-4-페녹시-벤젠을 환원시켜 2-메틸-4-페녹시-페닐아민을 수득하였다. $C_{13}H_{14}NO$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 200, 관측치 200.0.

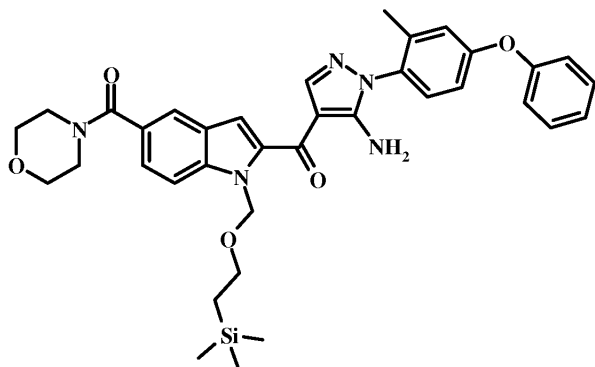
[0471] 단계 3: (2-메틸-4-페녹시-페닐)-하이드라진



[0472]

[0473] 일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 2-메틸-4-페녹시-페닐아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 (2-메틸-4-페녹시-페닐)-하이드라진을 수득하였다.

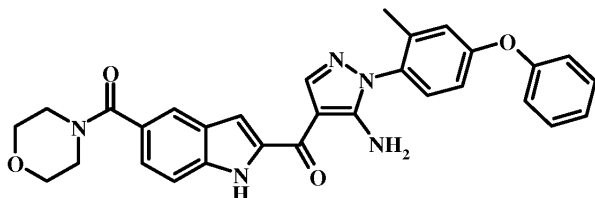
[0474] 단계 4: [5-아미노-1-(2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0475]

[0476] 일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 (2-메틸-4-페녹시-페닐)-하이드라진을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 1-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 [5-아미노-1-(2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{36}H_{42}N_5O_5Si$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 652, 관측치 652.2.

[0477] 단계 5: {2-[5-아미노-1-(2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-카보닐]-1H-인돌-5-일}-모폴린-4-일-메탄온

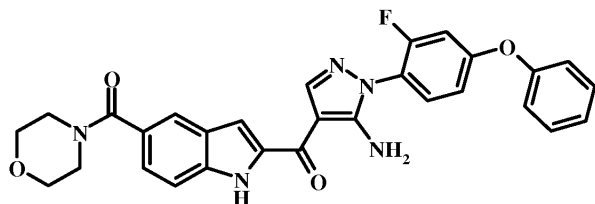


[0478]

[0479] 일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 [5-아미노-1-(2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-일]-메탄온을 THF 중 에틸렌디아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 {2-[5-아미노-1-(2-메틸-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-카보닐]-1H-인돌-5-일}-모폴린-4-일-메탄온을 26% 수율로 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.34 (br. s., 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 4 H), 7.29 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.18 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J=7.9$ Hz, 2 H), 6.97 - 7.02 (m, 1 H), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 5.76 (br. s., 2 H), 3.53 - 3.76 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H). $C_{30}H_{28}N_5O_4$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 522, 관측치 522.2.

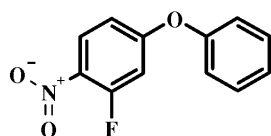
[0480] 실시예 I-8

[0481] [5-아미노-1-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0482]

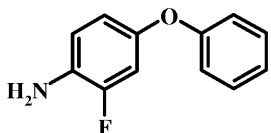
[0483] 단계 1: 2-플루오로-1-니트로-4-페녹시-벤젠



[0484]

[0485] 일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 4-클로로-2-플루오로-니트로-벤젠을 페놀과 반응시켜 2-플루오로-1-니트로-4-페녹시-벤젠을 수득하였다. $C_{12}H_9FNO_3$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 234, 관측치 234.2.

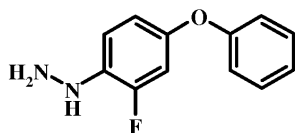
[0486] 단계 2: 2-플루오로-4-페녹시-페닐아민



[0487]

[0488] 일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 2-플루오로-1-니트로-4-페녹시-벤젠을 환원시켜 2-플루오로-4-페녹시-페닐아민을 수득하였다. $C_{12}H_{11}FNO$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 204, 관측치 204.2.

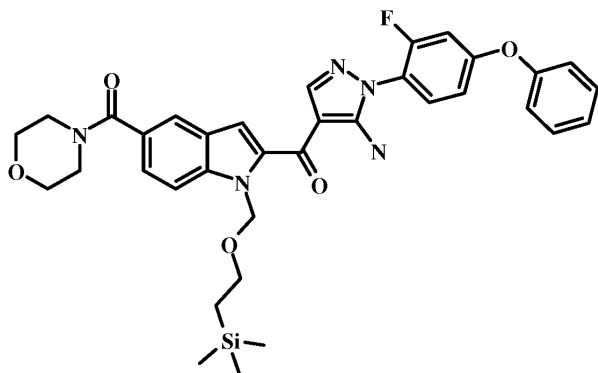
[0489] 단계 3: (2-플루오로-4-페녹시-페닐)-하이드라진



[0490]

[0491] 일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 2-플루오로-4-페녹시-페닐아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 (2-플루오로-4-페녹시-페닐)-하이드라진을 수득하였다.

[0492] 단계 4: [5-아미노-1-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온

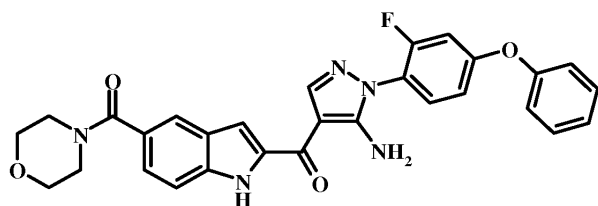


[0493]

[0494] 일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 (2-플루오로-4-페녹시-페닐)-하이드라진을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 [5-아미노-1-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-

[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{35}H_{39}FN_5O_5Si$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 656, 관측치 656.4.

[0495] 단계 5: [5-아미노-1-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온

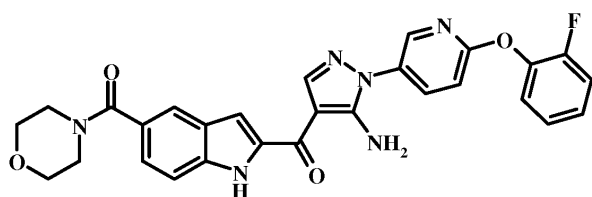


[0496]

[0497] 일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 [5-아미노-1-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 [5-아미노-1-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 50% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.28 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.53 - 7.56 (m, 1 H), 7.46 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 4 H), 7.28 (br. s., 1 H), 7.16 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 3 H), 6.74 (dd, J=9.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.05 (br. s., 2 H), 3.55 - 3.72 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H). $C_{29}H_{25}FN_5O_4$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 526, 관측치 526.4.

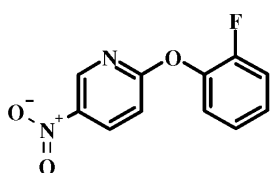
[0498] 실시예 I-9

[0499] {5-아미노-1-[6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0500]

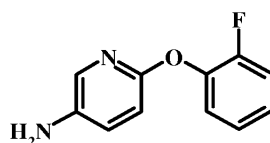
[0501] 단계 1: 2-(2-플루오로-페녹시)-5-니트로-피리딘



[0502]

[0503] 일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 2-클로로-5-니트로-피리딘을 2,3-다이플루오로-페놀과 반응시켜 2-(2-플루오로-페녹시)-5-니트로-피리딘을 수득하였다. $C_{11}H_8FN_2O_3$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 235, 관측치 235.4.

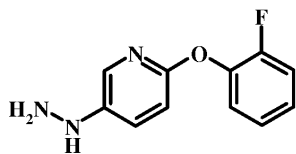
[0504] 단계 2: 6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일아민



[0505]

[0506] 일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 2-(2-플루오로-페녹시)-5-니트로-피리딘을 환원시켜 6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일아민을 수득하였다. $C_{11}H_{10}FN_2O$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 205, 관측치 205.2.

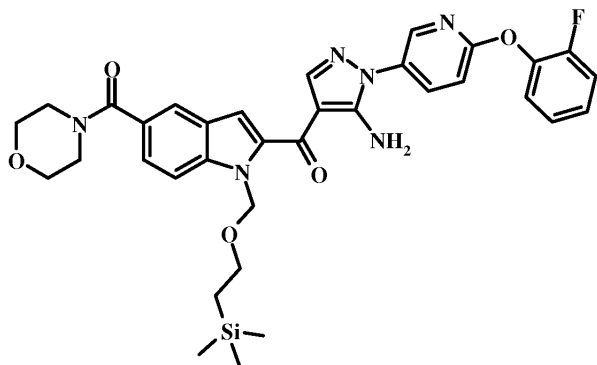
[0507] 단계 3: [6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-하이드라진



[0508]

[0509] 일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 [6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-하이드라진을 수득하였다.

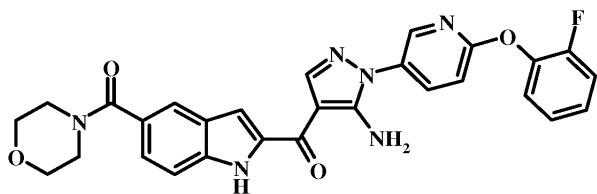
[0510] 단계 4: {5-아미노-1-[6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0511]

[0512] 일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 [6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-하이드라진을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 {5-아미노-1-[6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{34}H_{38}FN_6O_5Si$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 657, 관측치 657.3.

[0513] 단계 5: {5-아미노-1-[6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온

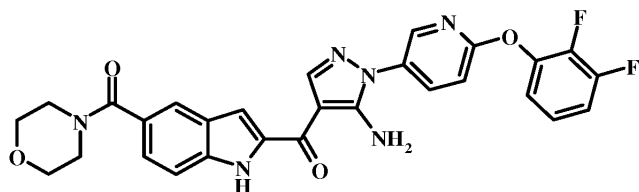


[0514]

[0515] 일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 {5-아미노-1-[6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 {5-아미노-1-[6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 22% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.26 (br. s., 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.94 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.32 (br. s., 1 H), 7.18-7.23 (m, 2 H), 6.00 (br. s., 2 H), 3.51 - 3.72 (m, 8 H). $C_{28}H_{24}FN_6O_4$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 527, 관측치 527.0.

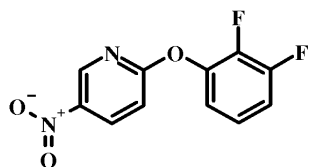
[0516] 실시예 I-10

[0517] {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0518]

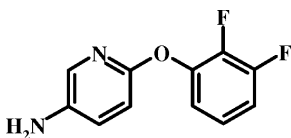
[0519] 단계 1: 2-(2,3-다이플루오로-페녹시)-5-니트로-피리딘



[0520]

[0521] 일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 2-클로로-5-니트로-피리딘을 2,3-다이플루오로-페놀과 반응시켜 2-(2,3-다이플루오로-페녹시)-5-니트로-피리딘을 수득하였다. $C_{11}H_7F_2N_2O_3$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 253, 관측치 252.8.

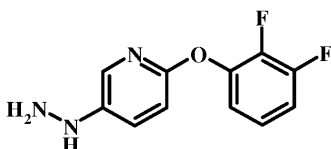
[0522] 단계 2: 6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일아민



[0523]

[0524] 일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 2-(2,3-다이플루오로-페녹시)-5-니트로-피리딘을 환원시켜 6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일아민을 수득하였다. $C_{11}H_9F_2N_2O$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 223, 관측치 223.2.

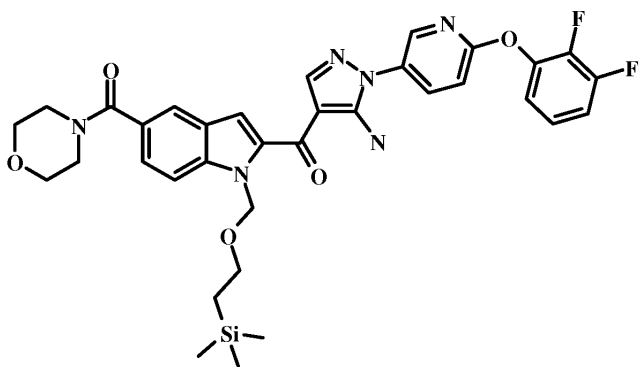
[0525] 단계 3: [6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-하이드라진



[0526]

[0527] 일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 [6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-하이드라진을 수득하였다.

[0528] 단계 4: {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-일]-메탄온

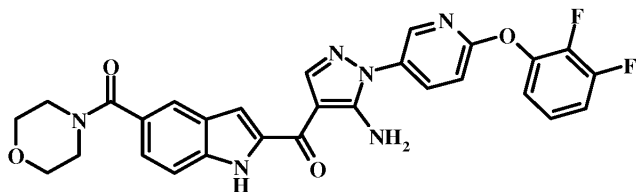


[0529]

[0530] 일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 [6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-하이드라진을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시

예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{34}H_{37}F_2N_6O_5Si$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 675, 관측치 675.4.

[0531] 단계 5: {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온

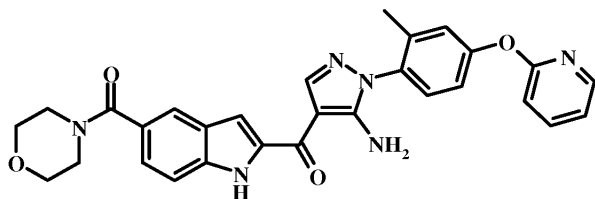


[0532]

[0533] 일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 17% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.30 (br. s., 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.84 (s., 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.20-7.23 (m, 1 H), 7.08-7.16 (m, 2 H), 7.02-7.07 (m, 1 H), 6.02 (br. s., 2 H), 3.51 - 3.75 (m, 8 H). $C_{28}H_{23}F_2N_6O_4$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 545, 관측치 545.5.

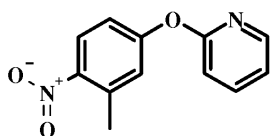
[0534] 실시예 I-11

[0535] {5-아미노-1-[2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0536]

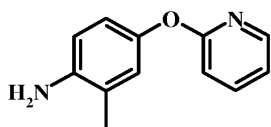
[0537] 단계 1: 2-(3-메틸-4-니트로-페녹시)-피리딘



[0538]

[0539] 일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 4-클로로-2-메틸-니트로-벤젠을 2-하이드록시피리딘과 반응시켜 2-(3-메틸-4-니트로-페녹시)-피리딘을 수득하였다. $C_{12}H_{11}N_2O_3$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 231, 관측치 231.1.

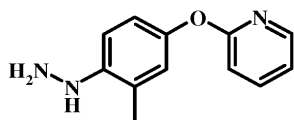
[0540] 단계 2: 2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐아민



[0541]

[0542] 일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 2-(3-메틸-4-니트로-페녹시)-피리딘을 환원시켜 2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐아민을 수득하였다. $C_{12}H_{13}N_2O$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 201, 관측치 201.2.

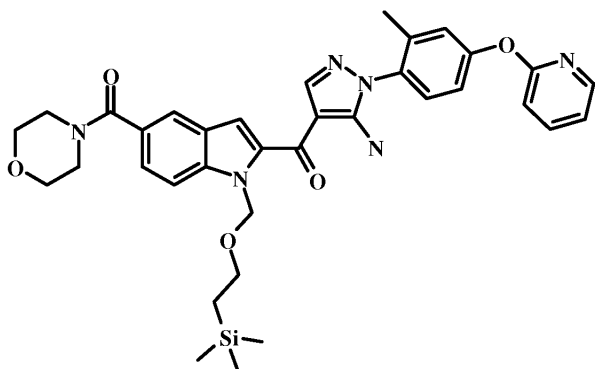
[0543] 단계 3: [2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐]-하이드라진



[0544]

[0545] 일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 [2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐]-하이드라진을 수득하였다.

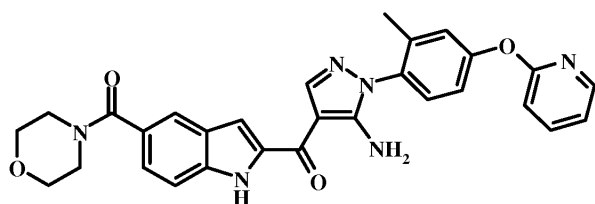
[0546] 단계 4: {5-아미노-1-[2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0547]

[0548] 일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 [2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐]-하이드라진을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 {5-아미노-1-[2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{35}H_{41}N_6O_5Si$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 653, 관측치 653.0.

[0549] 단계 5: {5-아미노-1-[2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온

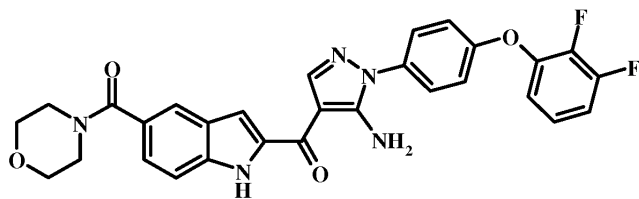


[0550]

[0551] 일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 {5-아미노-1-[2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 {5-아미노-1-[2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 38% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.33 (br. s., 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.39 - 7.52 (m, 6 H), 7.33 - 7.35 (m, 1 H), 6.70 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 6.30 (t, J=6.7 Hz, 1 H), 5.94 (br. s., 2 H), 3.52 - 3.74 (m, 8 H), 2.27 (s, 3 H). $C_{29}H_{27}N_7O_4$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 523, 관측치 523.2.

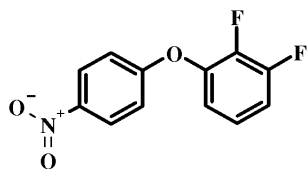
[0552] 실시예 I-12

[0553] {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0554]

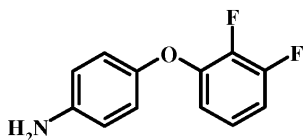
[0555] 단계 1: 1,2-다이플루오로-3-(4-니트로-페녹시)-벤젠



[0556]

[0557] 일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 1-클로로-4-니트로-벤젠을 2,3-다이플루오로-페놀과 반응시켜 2-메틸-1-니트로-4-(2,3-다이플루오로)-페녹시-벤젠을 수득하였다. $C_{12}H_8F_2NO_3$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 252, 관측치 252.0.

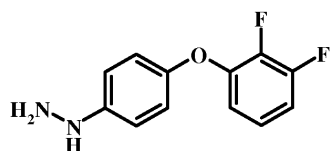
[0558] 단계 2: 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐아민



[0559]

[0560] 일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 1,2-다이플루오로-3-(4-니트로-페녹시)-벤젠을 환원시켜 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐아민을 수득하였다. $C_{12}H_{10}F_2NO$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 222, 관측치 222.2.

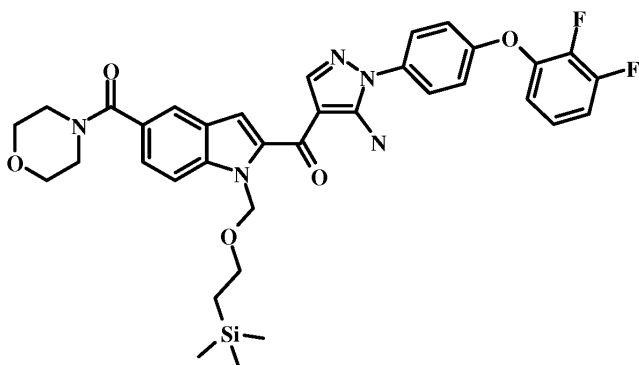
[0561] 단계 3: [4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-하이드라진



[0562]

[0563] 일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 [4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-하이드라진을 수득하였다.

[0564] 단계 4: {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



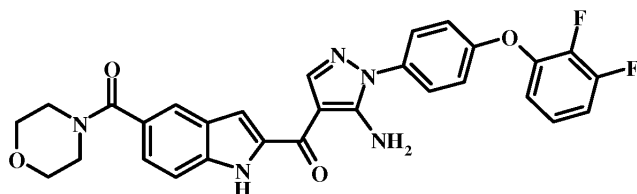
[0565]

[0566] 일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 [4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-하이드라진을 3-다이메틸아미

노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{35}H_{38}F_2N_5O_5Si$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 674, 관측치 674.0.

[0567]

단계 5: {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0568]

[0569]

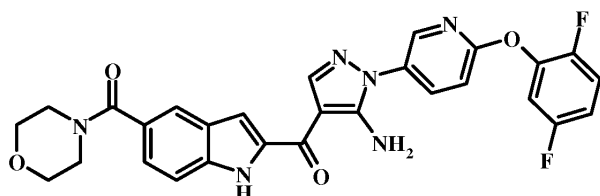
일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 21% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.29 (br. s., 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.41 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.02 - 7.10 (m, 2 Hz, 1 H), 6.90 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 6.01 (br. s., 2 H), 3.50 - 3.74 (m, 8 H). $C_{29}H_{24}F_2N_5O_4$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 544, 관측치 544.4.

[0570]

실시예 I-13

[0571]

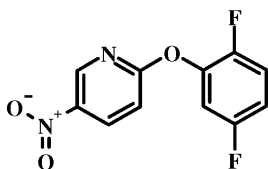
{5-아미노-1-[6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0572]

[0573]

단계 1: 2-(2,5-다이플루오로-페녹시)-5-니트로-피리딘

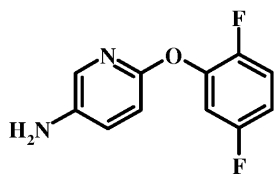


[0574]

[0575]

일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 2-클로로-5-니트로-피리딘을 2,5-다이플루오로-페놀과 반응시켜 2-(2,5-다이플루오로-페녹시)-5-니트로-피리딘을 수득하였다. $C_{11}H_7F_2N_2O_3$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 253, 관측치 253.1.

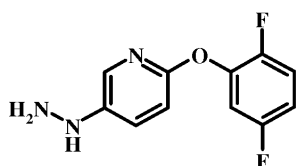
[0576] 단계 2: 6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일아민



[0577]

[0578] 일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 2-(2,5-다이플루오로-페녹시)-5-니트로-피리딘을 환원시켜 6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일아민을 수득하였다. $C_{11}H_9F_2N_2O$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 223, 관측치 223.0.

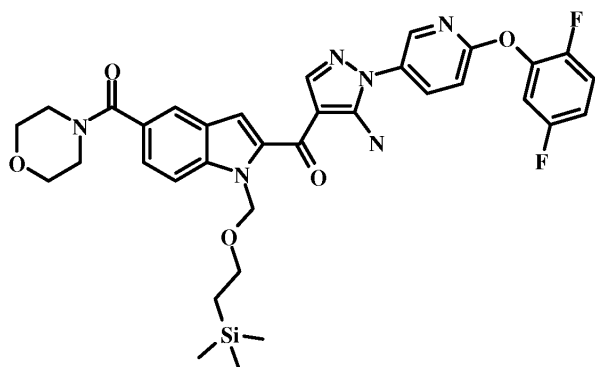
[0579] 단계 3: [6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-하이드라진



[0580]

[0581] 일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 [6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-하이드라진을 수득하였다.

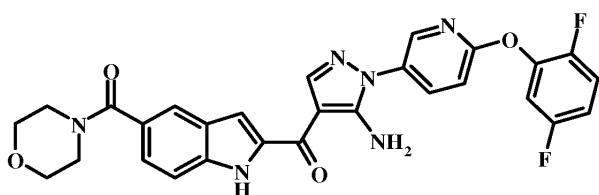
[0582] 단계 4: {5-아미노-1-[6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0583]

[0584] 일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 [6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-하이드라진을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크틸로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 {5-아미노-1-[6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{34}H_{37}F_2N_6O_5Si$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 675, 관측치 675.4.

[0585] 단계 5: {5-아미노-1-[6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



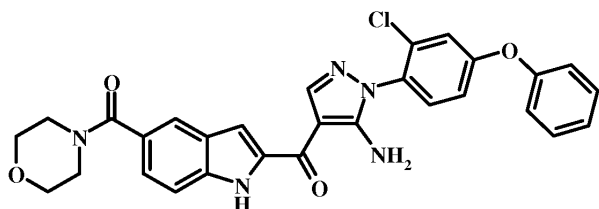
[0586]

[0587] 일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 {5-아미노-1-[6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 {5-아미노-1-[6-(2,5-다이플루오로-페녹시)-피리딘-

3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 50% 수율로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.28 (br. s., 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.96 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.84 (s., 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.15-7.23 (m, 2 H), 6.93 - 7.05 (m, 2 H), 6.01 (br. s., 2 H), 3.51 - 3.75 (m, 8 H). $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 MS 계산치 544, 관측치 545.2.

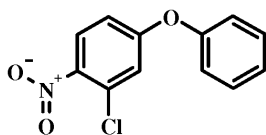
[0588] 실시예 I-14

[0589] [5-아미노-1-(2-클로로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0590]

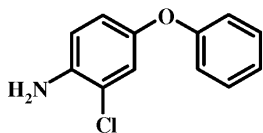
[0591] 단계 1: 2-클로로-1-니트로-4-페녹시-벤젠



[0592]

[0593] 일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 2,4-다이클로로-니트로-벤젠을 페놀과 반응시켜 2-클로로-1-니트로-4-페녹시-벤젠을 수득하였다. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClNO}_3$ $[\text{M}^+]$ 에 대한 MS 계산치 249, 관측치 249.

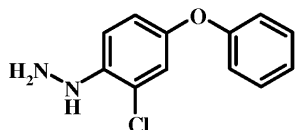
[0594] 단계 2: 2-클로로-4-페녹시-페닐아민



[0595]

[0596] 일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 2-클로로-1-니트로-4-페녹시-벤젠을 환원시켜 2-클로로-4-페녹시-페닐아민을 수득하였다. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClNO}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 MS 계산치 220, 관측치 219.8.

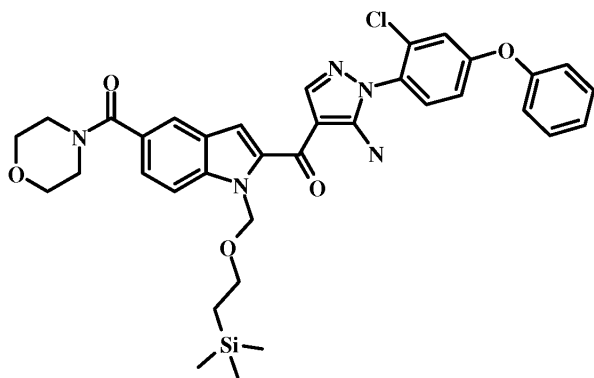
[0597] 단계 3: (2-클로로-4-페녹시-페닐)-하이드라진



[0598]

[0599] 일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 2-클로로-4-페녹시-페닐아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 (2-클로로-4-페녹시-페닐)-하이드라진을 수득하였다.

[0600] 단계 4: [5-아미노-1-(2-클로로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0601]

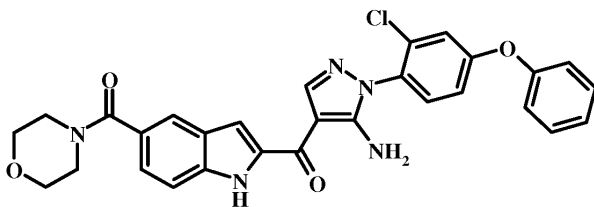
[0602]

일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 (2-클로로-4-페녹시-페닐)-하이드라진을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 [5-아미노-1-(2-클로로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄올을 수득하였다. $C_{35}H_{39}ClN_5O_5Si$

$[M+H]^+$ 에 대한 MS 계산치 672, 관측치 672.6.

[0603]

단계 5: [5-아미노-1-(2-클로로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄올



[0604]

[0605]

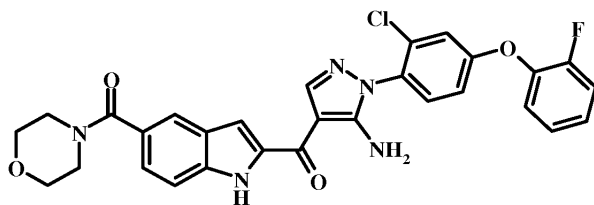
일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 [5-아미노-1-(2-클로로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄올을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 [5-아미노-1-(2-클로로-4-페녹시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄올을 25% 수율로 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.32 (br. s., 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.39 - 7.49 (m, 5 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.17 (br. s., 1 H), 7.10 (d, $J=7.9$ Hz, 2 H), 7.03 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 5.85 (br. s., 2 H), 3.52 - 3.74 (m, 8 H). $C_{29}H_{25}ClN_5O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 MS 계산치 542, 관측치 542.0.

[0606]

실시예 I-15

[0607]

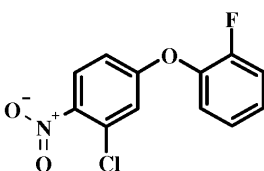
{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄올



[0608]

[0609]

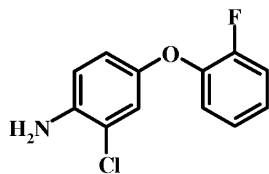
단계 1: 2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-1-니트로-벤젠



[0610]

[0611] 일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 2,4-다이클로로-니트로-벤젠을 2-플루오로-페놀과 반응시켜 2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-1-니트로-벤젠을 수득하였다. $C_{12}H_7ClFNO_3$ $[M]^+$ 에 대한 MS 계산치 267, 관측치 267.

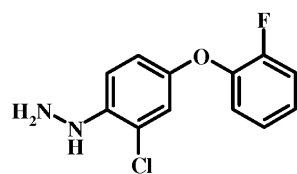
[0612] 단계 2: 2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐아민



[0613]

[0614] 일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-1-니트로-벤젠을 환원시켜 2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐아민을 수득하였다. $C_{12}H_{10}ClFNO$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 238, 관측치 237.7.

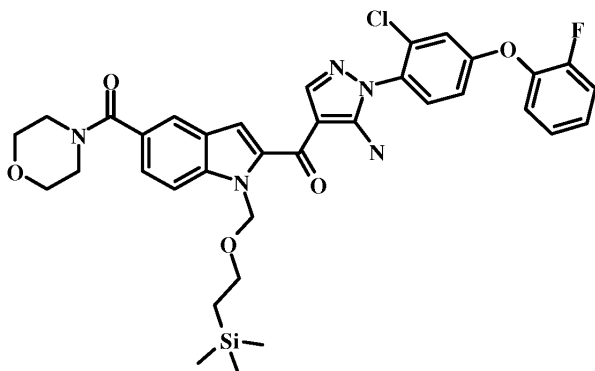
[0615] 단계 3: [2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-하이드라진



[0616]

[0617] 일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 [2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-하이드라진을 수득하였다.

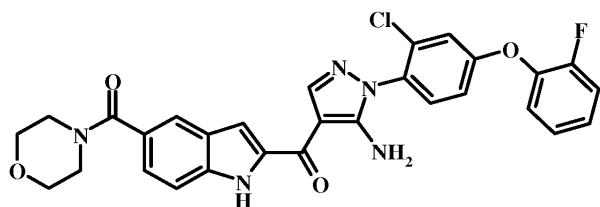
[0618] 단계 4: {5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0619]

[0620] 일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 [2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-하이드라진을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 {5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{35}H_{38}ClFN_5O_5Si$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 690, 관측치 690.4.

[0621] 단계 5: {5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0622]

[0623]

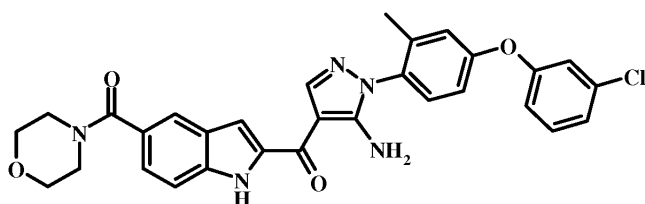
일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 {5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-일]-메탄올을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 {5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄올을 23% 수율로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.31 (br. s., 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.39 - 7.49 (m, 5 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H), 7.14 (br. s., 1 H), 6.99 - 7.02 (m, 1 H), 5.84 (br. s., 2 H), 3.52 - 3.74 (m, 8 H). $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{ClFN}_5\text{O}_4$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 MS 계산치 560, 관측치 560.3.

[0624]

실시예 I-16

[0625]

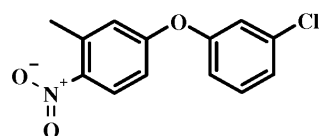
(2-{5-아미노-1-[4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐]-1H-인돌-5-일}-모폴린-4-일)-메탄올



[0626]

[0627]

단계 1: 4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-1-니트로-벤젠



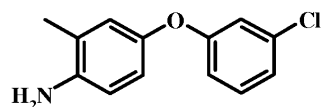
[0628]

[0629]

일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 4-클로로-2-메틸-니트로-벤젠을 3-클로로-페놀과 반응시켜 4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-1-니트로-벤젠을 수득하였다. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClNO}_3$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 MS 계산치 264, 관측치 264.3.

[0630]

단계 2: 4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐아민



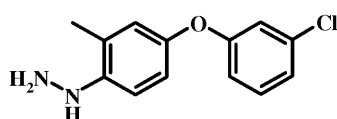
[0631]

[0632]

일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-1-니트로-벤젠을 환원시켜 4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐아민을 수득하였다. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClNO}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 MS 계산치 234, 관측치 234.3.

[0633]

단계 3: [4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐]-하이드라진

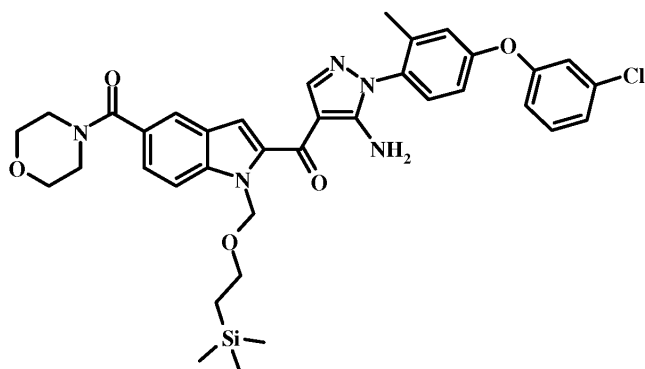


[0634]

[0635]

일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 [4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐]-하이드라진을 수득하였다.

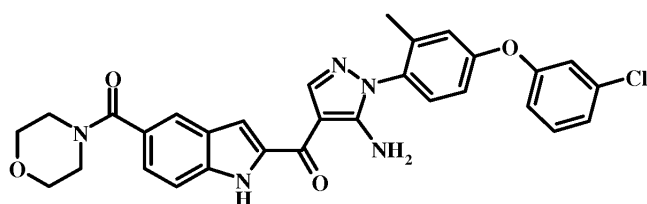
[0636] 단계 4: {5-아미노-1-[4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0637]

[0638] 일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 [4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐]-하이드라진을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 {5-아미노-1-[4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{36}H_{41}ClN_5O_5Si$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 686, 관측치 686.4.

[0639] 단계 5: (2-{5-아미노-1-[4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일)-모폴린-4-일-메탄온

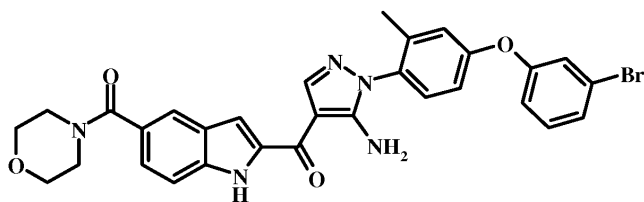


[0640]

[0641] 일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 {5-아미노-1-[4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 (2-{5-아미노-1-[4-(3-클로로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일)-모폴린-4-일-메탄온을 23% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.33 (br. s., 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 3 H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.06 (br. s., 1 H), 7.02 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 6.95-6.98 (m, 2 H), 5.77 (br. s., 2 H), 3.60 - 3.75 (m, 8 H), 2.18 (s, 3 H). $C_{30}H_{27}ClN_5O_4$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 556, 관측치 556.2.

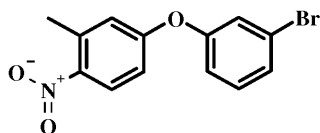
[0642] 실시예 I-17

[0643] (2-{5-아미노-1-[4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일)-모폴린-4-일-메탄온



[0644]

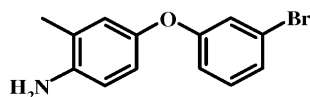
[0645] 단계 1: 4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-1-니트로-벤젠



[0646]

[0647] 일반적인 과정 A에 약술된 조건을 사용하여 4-클로로-2-메틸-니트로-벤젠을 3-브로모-페놀과 반응시켜 4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-1-니트로-벤젠을 수득하였다. $C_{13}H_{11}BrNO_3$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 310, 관측치 310.3.

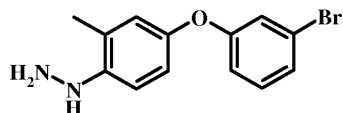
[0648] 단계 2: 4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐아민



[0649]

[0650] 일반적인 과정 B에 약술된 조건을 사용하여 4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-1-니트로-벤젠을 환원시켜 4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐아민을 수득하였다. $C_{13}H_{13}BrNO$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 280, 관측치 280.2.

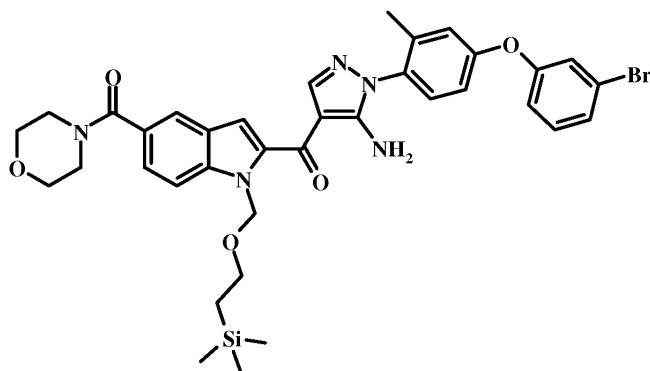
[0651] 단계 3: [4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐]-하이드라진



[0652]

[0653] 일반적인 과정 C에 약술된 조건을 사용하여 4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐아민을 다이아조화시키고, 환원시켜 [4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐]-하이드라진을 수득하였다.

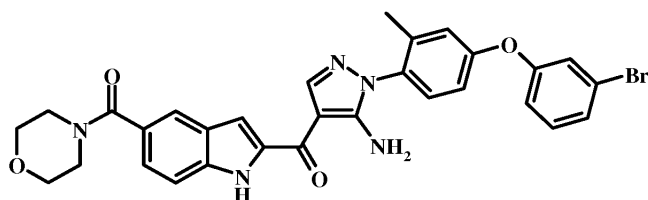
[0654] 단계 4: {5-아미노-1-[4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0655]

[0656] 일반적인 과정 D에 약술된 조건을 사용하여 [4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐]-하이드라진을 3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 1-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음)과 반응시켜 {5-아미노-1-[4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온을 수득하였다. $C_{36}H_{41}BrN_5O_5Si$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 732, 관측치 732.4.

[0657] 단계 5: (2-{5-아미노-1-[4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일)-모폴린-4-일-메탄온



[0658]

[0659]

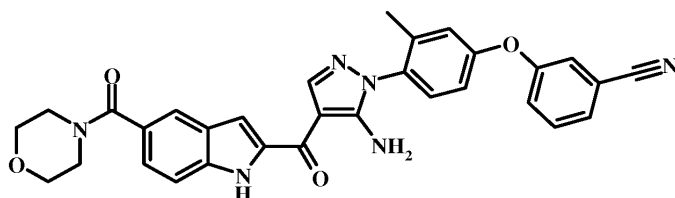
일반적인 과정 E에 약술된 조건을 사용하여 {5-아미노-1-[4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄올을 THF 중 에틸렌다이아민 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 당량)로 처리하여 (2-{5-아미노-1-[4-(3-브로모-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-일)-모폴린-4-일-메탄올을 22% 수율로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.38 (br. s., 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.48 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 4 H), 7.21-7.24 (m, 1 H), 6.95 - 7.01 (m, 3 H), 5.77 (br. s., 2 H), 3.60 - 3.75 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H). $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{BrN}_5\text{O}_4$ [(M+H) $^+$]에 대한 MS 계산치 602, 관측치 602.2.

[0660]

실시예 I-18

[0661]

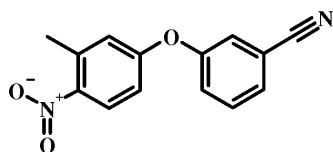
3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴



[0662]

[0663]

단계 1: 3-(3-메틸-4-니트로-페녹시)-벤조니트릴



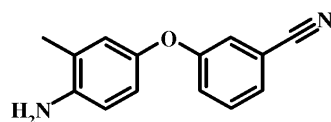
[0664]

[0665]

DMF(100 mL) 중 4-플루오로-2-메틸-1-니트로-벤젠(13.1 g, 84 mmol), 3-하이드록시벤조니트릴(10 g, 84 mmol) 및 Cs_2CO_3 (30.1 g, 92 mmol)의 혼합물을 120°C 에서 3시간 동안 가열하였다. Et_2O 를 첨가하고, 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켜 3-(3-메틸-4-니트로-페녹시)-벤조니트릴(19.2 g, 90%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 2 H), 7.62 - 7.70 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.16 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 7.04 (dd, $J=8.9, 2.9$ Hz, 1 H). $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ [(M+H) $^+$]에 대한 MS 계산치 255, 관측치 254.9.

[0666]

단계 2: 3-(4-아미노-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴



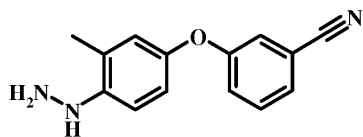
[0667]

[0668]

농축 HCl(35 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(34.9 g, 155 mmol)의 용액을 MeOH(300 mL) 중 3-(3-메틸-4-니트로-페녹시)-벤조니트릴(9.85 g, 38.7 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 2 N NaOH를 첨가하여 잔사를 염기성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 4회 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-30% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-(4-아미노-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(4.6 g, 53%)을 흑색 액체로서 수

특하였다. $C_{14}H_{13}N_2O$ ($[M+H]^+$)에 대한 MS 계산치: 225, 관측치 225.0.

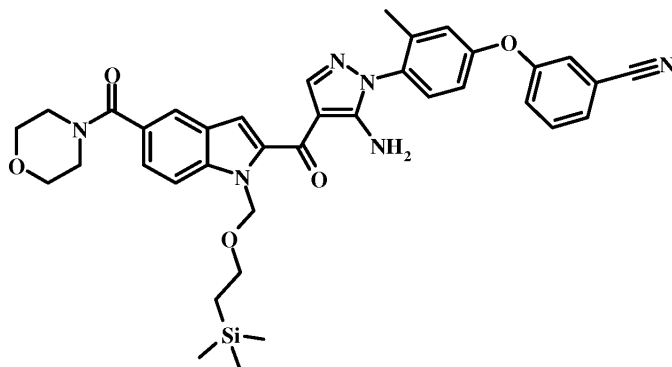
[0669] 단계 3: 3-(4-하이드라지노-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴



[0670]

[0671] 물(1 mL) 중 $NaNO_2$ (340 mg, 4.9 mmol)의 용액을 4°C에서 3-(4-아미노-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(1 g, 4.46 mmol), 농축 HCl(2 mL), 물(4 mL) 및 MeOH(2 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 농축 HCl(10 mL) 중 주석(II) 클로라이드(4.23 g, 22 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. MeOH(10 mL) 및 이어서 10 M NaOH를 첨가하였다(주의: 발열 반응). 혼합물을 냉각하고, EtOAc 및 10 M NaOH를 첨가하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 증발시켜 조질 3-(4-하이드라지노-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(600 mg, 56%)을 적갈색 오일로서 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. $C_{14}H_{14}N_3O$ ($[M+H]^+$)에 대한 MS 계산치: 240, 관측치 222.9.

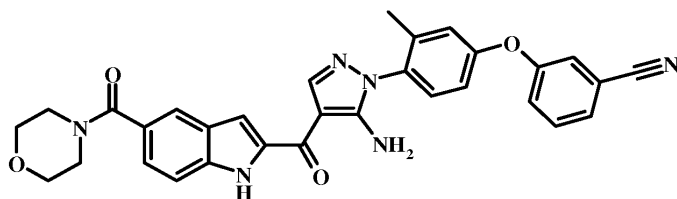
[0672] 단계 4: 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴



[0673]

[0674] 3-(4-하이드라지노-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(297 mg, 1.24 mmol), (E)-3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 300 mg, 0.62 mmol) 및 EtOH(5 mL)의 혼합물을 78°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(101 mg, 24%)을 포말로서 수득하였다. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.64 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.43 - 7.55 (m, 3 H), 7.39 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.00 (dd, $J=8.5, 2.8$ Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 5.82 (br. s., 1 H), 3.74 (br. s., 7 H), -0.11 (s, 9 H). $C_{37}H_{41}N_6O_5Si$ ($[M+H]^+$)에 대한 MS 계산치: 677, 관측치 677.1.

[0675] 단계 5: 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴



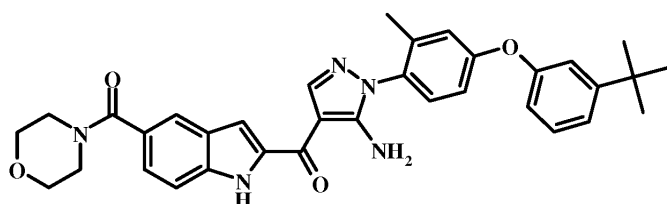
[0676]

[0677] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(46 mg, 0.068 mmol), 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M; 1.4 mL, 1.4 mmol), 에틸렌디아민(40.8 mg, 0.68 mmol) 및 THF(2 mL)의 혼합물을 70°C에서 주말 내내 가열하였다. 용매

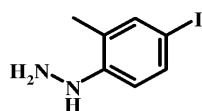
를 증발시키고, EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 NH_4Cl 수용액으로 세척하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 용액을 NH_4Cl 수용액으로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(16 mg, 43%)을 연황색 포말로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.71 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.48 - 7.66 (m, 6 H), 7.41 - 7.47 (m, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.17 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J=8.6, 2.4$ Hz, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 3.85 (br. s., 8 H), 2.33 (s, 3 H). $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)에 대한 MS 계산치: 547, 관측치 547.1.

[0678] 실시예 I-19

[0679] {5-아미노-1-[4-(3-tert-부틸-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온

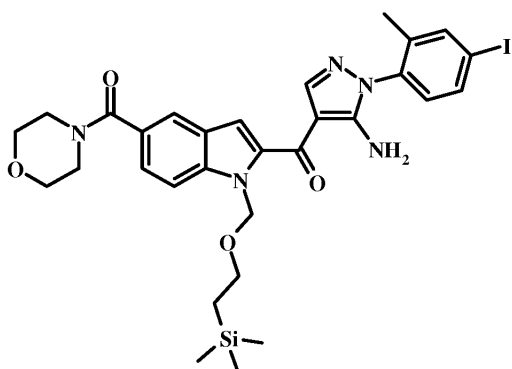


[0681] 단계 1: (4-요오도-2-메틸-페닐)-하이드라진



[0683] 물(30 mL) 중 NaNO_2 (2.96 g, 42.9 mmol)의 용액을 -5°C 에서 4-요오도-2-메틸-아닐린(알드리치에서 시판 중; 5 g, 21.5 mmol) 및 HCl (30 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -5°C 에서 45분 동안 교반하였다. 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(24.1 g, 107 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. NaOH 수용액을 첨가하여 혼합물을 알칼리성으로 만들었다. 고체를 여과 제거하고, 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 (4-요오도-2-메틸-페닐)-하이드라진(1 g, 19%)을 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.33 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 2.01 (s, 3 H, 잔류하는 EtOAc 용매로부터의 CH_3 피크와 중첩됨). $\text{C}_7\text{H}_9\text{IN}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)에 대한 MS 계산치: 249, 관측치 231.8.

[0684] 단계 2: [5-아미노-1-(4-요오도-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-일]-메탄온

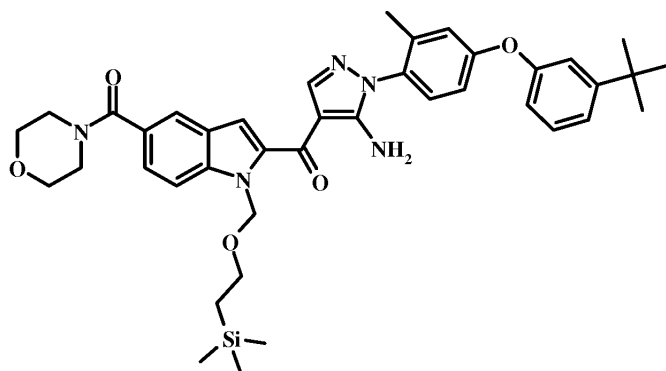


[0686] (4-요오도-2-메틸-페닐)-하이드라진(411 mg, 1.66 mmol), (E)-3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 400 mg, 0.83 mmol) 및 EtOH(5 mL)의 혼합물을 78°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압

하에 제거하여 [5-아미노-1-(4-요오도-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온(471 mg, 83%)을 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.00 (s, 1 H), 7.82 (d, $J=10.7$ Hz, 2 H), 7.68 - 7.75 (m, 1 H), 7.63 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J=8.5$, 1.5 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 5.79 (br. s., 1 H) 3.74 (br. s., 7 H) 3.45 - 3.54 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 0.79 - 0.90 (m, 2 H) -0.12 (s, 9 H). $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{IN}_5\text{O}_4\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)에 대한 MS 계산치: 686, 관측치 685.9.

[0687]

단계 3: {5-아미노-1-[4-(3-tert-부틸-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



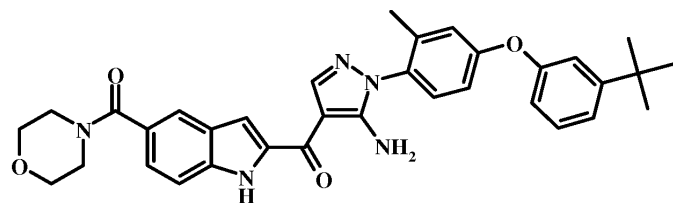
[0688]

[0689]

DMSO(2 mL) 중 [5-아미노-1-(4-요오도-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온(60 mg, 0.088 mmol), N,N-다이메틸글리신 하이드로클로라이드 염(3 mg, 0.022 mmol) 및 3-tert-부틸페놀(19.7 mg, 0.13 mmol)의 용액에 칼륨 포스페이트(37 mg, 0.175 mmol) 및 구리(I) 요오다이드(3 mg, 0.016 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 모든 시약의 추가적인 양을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 8시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc와 염수 사이에 분배하고, 유기 상을 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 {5-아미노-1-[4-(3-tert-부틸-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온(13 mg, 21%)을 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99 (br. s., 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.63 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J=8.7$, 1.3 Hz, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 2 H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H), 7.15 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 6.83 - 6.96 (m, 2 H), 5.97 (s, 2 H), 5.78 (br. s., 2 H), 3.74 (br. s., 8 H), 3.47 - 3.55 (m, 2 H), 2.17 (s, 2 H), 0.81 - 0.89 (m, 2 H), -0.12 (s, 9 H). $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)에 대한 MS 계산치: 708, 관측치 708.2.

[0690]

단계 4: {5-아미노-1-[4-(3-tert-부틸-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0691]

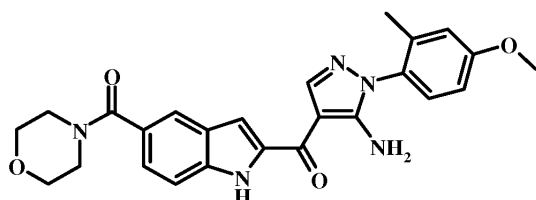
[0692]

{5-아미노-1-[4-(3-tert-부틸-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온(30 mg, 0.042 mmol), 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M; 1 mL, 1 mmol), 에틸렌다이아민(25.5 mg, 0.42 mmol) 및 THF(1 mL)의 혼합물을 70℃에서 주말 내내 가열하였다. 용매를 증발시키고, EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 NH_4Cl 수용액으로 세척하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 용액을 NH_4Cl 수용액으로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 {5-아미노-1-[4-(3-tert-부틸-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-

[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온(14 mg, 57%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.65 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.15 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 6.83 - 6.97 (m, 2 H), 5.80 (s, 2 H), 3.73 (br. s., 9 H), 2.17 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H). $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)에 대한 MS 계산치: 578, 관측치 578.2.

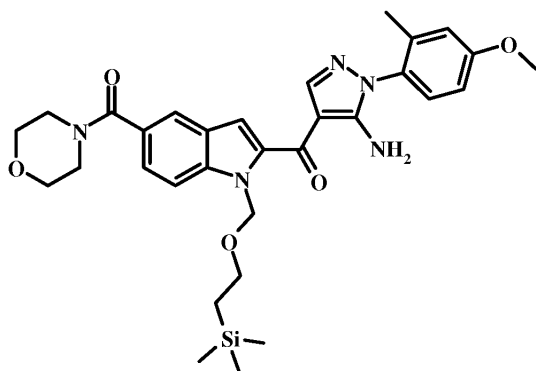
[0693] 실시예 I-20

[0694] [5-아미노-1-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0695]

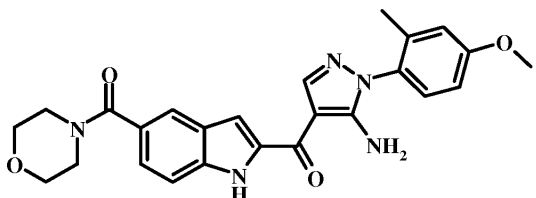
[0696] 단계 1: [5-아미노-1-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0697]

[0698] (4-메톡시-2-메틸-페닐)-하이드라진 하이드로클로라이드(미국 매사추세츠주 01835-8099 워드 힐 파크리지 로드 26 소재 알파 애서(ALFA AESAR)로부터 구입할 수 있음; 391 mg, 2.07 mmol), (E)-3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 500 mg, 1.04 mmol) 및 EtOH(10 mL)의 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 [5-아미노-1-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온(80 mg, 13%)을 수득하였다. $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)에 대한 MS 계산치 590, 관측치 590.1.

[0699] 단계 2: [5-아미노-1-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



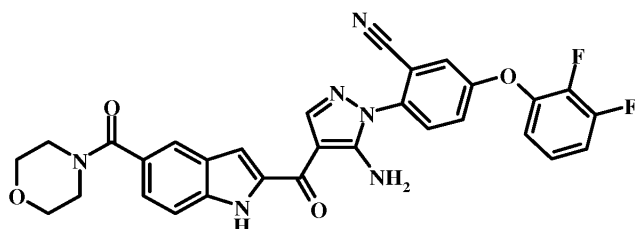
[0700]

[0701] [5-아미노-1-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온(70 mg, 0.119 mmol), 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M; 2.4 mL, 2.4 mmol), 에틸렌다이아민(71.3 mg, 1.19 mmol) 및 THF(1 mL)의 혼합물을 70°C에서 밤새 가열하였다. 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M; 2 mL, 2 mmol)의 다른 부분을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를

크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 [5-아미노-1-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온(25 mg, 46%)을 연갈색 분말로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.81 - 7.90 (m, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 6.85 - 6.95 (m, 2 H), 5.73 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.75 (br. s., 8 H), 2.18 (s, 3 H). $\text{C}_{35}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4$ [(M+H) $^+$]에 대한 MS 계산치 460, 관측치 460.0.

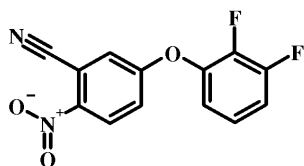
[0702] 실시예 I-21

[0703] 2-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-벤조니트릴



[0704]

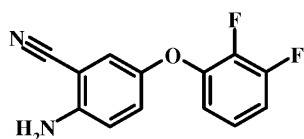
[0705] 단계 1: 5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-니트로-벤조니트릴



[0706]

[0707] DMF(50 mL) 중 2-시아노-4-플루오로-1-니트로-벤젠(6.42 g, 38.4 mmol), 2,3-다이플루오로페놀(5 g, 38.4 mmol) 및 Cs_2CO_3 (18.8 g, 57.7 mmol)의 혼합물을 120°C에서 3시간 동안 가열하였다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-20% EtOAc/헥산)로 정제하여 5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-니트로-벤조니트릴(6.0 g, 56%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.40 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=3.0$ Hz, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.47 (dddd, $J=10.2, 8.6, 7.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.35 (tdd, $J=8.4, 8.4, 6.1, 2.0$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H).

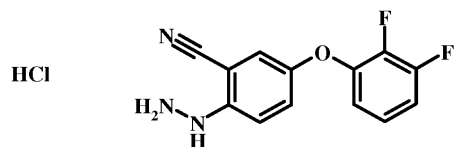
[0708] 단계 2: 2-아미노-5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-벤조니트릴



[0709]

[0710] 농축 HCl(5 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(6.13 g, 27.2 mmol)의 용액을 MeOH(100 mL) 중 5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-니트로-벤조니트릴(2.5 g, 9.05 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 2 N NaOH를 첨가하여 잔사를 염기성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-20% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-아미노-5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-벤조니트릴(1.13 g, 51%)을 갈색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.24 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 3 H), 6.84 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 6.72 - 6.79 (m, 1 H), 6.04 (s, 2 H).

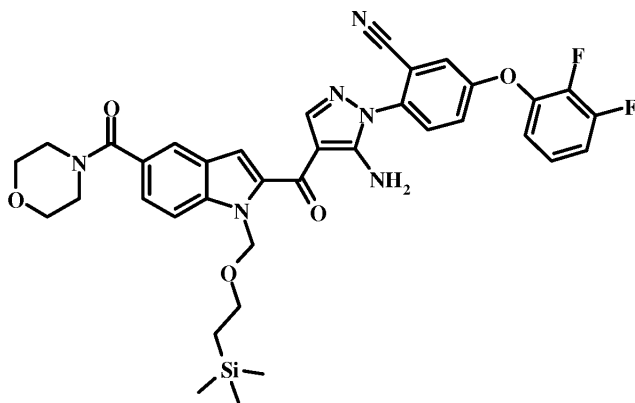
[0711] 단계 3: 5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-하이드라지노-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염



[0712]

[0713] 물(0.3 mL) 중 NaNO_2 (102 mg, 1.5 mmol)의 용액을 2-아미노-5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-벤조니트릴(0.3 g, 1.22 mmol), 농축 HCl(2.8 mL) 및 MeOH(2.8 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -5°C 에서 45분 동안 교반하였다. HCl(2 mL) 및 물(0.1 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(1.37 g, 6.1 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 고체를 여과 제거하고, 진공 하에 건조하여 5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-하이드라지노-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염(203 mg, 56%)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

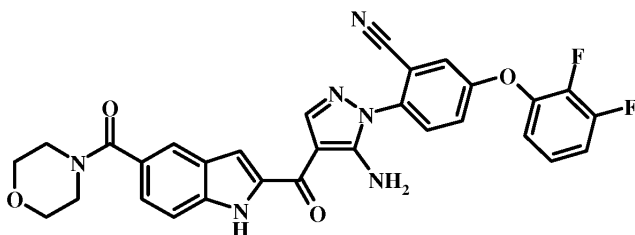
[0714] 단계 4: 2-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-벤조니트릴



[0715]

[0716] 5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-하이드라지노-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염(203 mg, 0.78 mmol), (E)-3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴 (실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 250 mg, 0.521 mmol), K_2CO_3 (215 mg, 1.55 mmol) 및 EtOH(3 mL)의 혼합물을 80°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-50% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-벤조니트릴(248 mg, 69%)을 황색 포말로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.41 (br. s., 2 H), 8.83 (s, 1 H), 7.89 (dd, $J=9.4, 0.6$ Hz, 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 2 H), 7.60 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 7.54 (dd, $J=9.4, 2.4$ Hz, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 7.19 - 7.33 (m, 3 H), 6.96 - 7.03 (m, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 3.48 - 3.67 (m, 8 H), 3.40 - 3.47 (m, 2 H), 0.70 - 0.76 (m, 2 H), -0.22 (s, 9 H).

[0717] 단계 5: 2-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-벤조니트릴



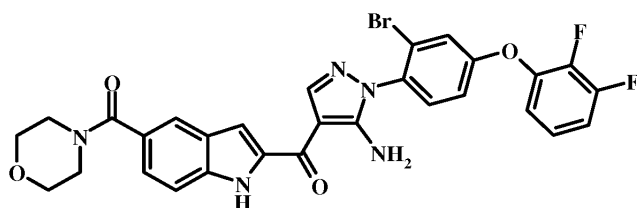
[0718]

[0719] 2-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-벤조니트릴(50 mg, 0.072 mmol), 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M;

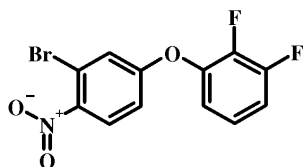
0.7 mL, 0.7 mmol), 에틸렌다이아민(21.5 mg, 0.36 mmol) 및 THF(1 mL)의 혼합물을 마이크로파 오븐에서 80℃에서 20분 동안 가열하였다. 추가적인 양의 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M; 0.7 mL, 0.7 mmol) 및 에틸렌다이아민(25 μ L)을 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 오븐에서 100℃에서 30분 동안 및 이어서 110℃에서 30분 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-50% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-벤조니트릴(15 mg, 37%)을 불순물을 함유하는 고체로서 수득하였다. $C_{30}H_{23}F_2N_6O_4$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 569, 관측치 569.0.

실시예 I-22

{5-아미노-1-[2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온

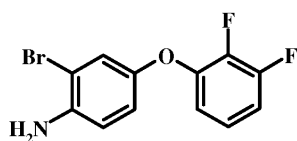


단계 1: 2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-1-니트로-벤젠



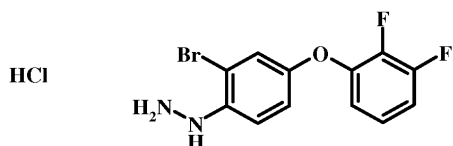
DMF(30 mL) 중 2-브로모-4-플루오로-1-니트로-벤젠(4.42 g, 20 mmol), 2,3-다이플루오로페놀(1.91 g, 14.7 mmol) 및 Cs_2CO_3 (7.18 g, 22 mmol)의 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 가열하였다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-10% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-1-니트로-벤젠(4.1 g, 70%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

단계 2: 2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐아민



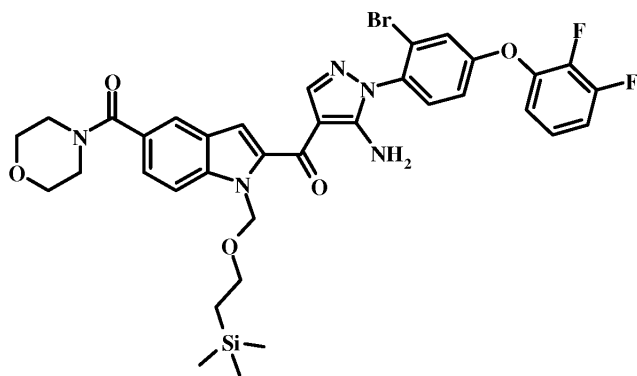
농축 HCl(5 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(4.1 g, 18.2 mmol)의 용액을 MeOH(100 mL) 중 2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-1-니트로-벤젠(2.0 g, 6.1 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 2 N NaOH를 첨가하여 잔사를 염기성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-20% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐아민(1.23 g, 68%)을 갈색 오일로서 수득하였다. $C_{12}H_9BrF_2NO$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 302, 관측치 301.9.

단계 3: [2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-하이드라진 하이드로클로라이드 염



[0731] 물(0.5 mL) 중 NaNO_2 (168 mg, 2.4 mmol)의 용액을 2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐아민(0.6 g, 2 mmol), 농축 HCl (4.6 mL) 및 MeOH (4.6 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -5°C 에서 45분 동안 교반하였다. HCl (2 mL) 및 물(0.1 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(2.26 g, 10 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 고체를 여과 제거하고, 진공 하에 건조하여 [2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-하이드라진 하이드로클로라이드 염(630 mg, 90%)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

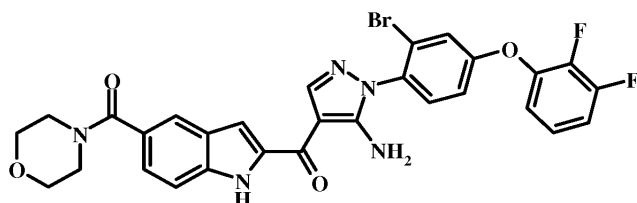
[0732] 단계 4: {5-아미노-1-[2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0733]

[0734] [2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-하이드라진 하이드로클로라이드 염(630 mg, 2 mmol), (E)-3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시에 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 483 mg, 1 mmol), K_2CO_3 (415 mg, 3 mmol) 및 EtOH (3 mL)의 혼합물을 80°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 {5-아미노-1-[2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온(396 mg, 53%)을 연황색 포말로서 수득하였다. $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{BrF}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 MS 계산치 754, 관측치 754.1.

[0735] 단계 5: {5-아미노-1-[2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온

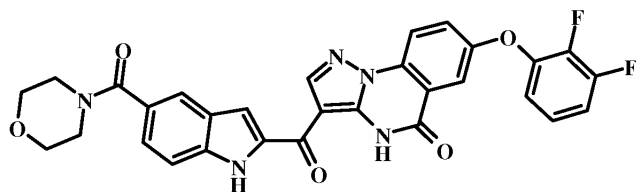


[0736]

[0737] {5-아미노-1-[2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온(50 mg, 0.066 mmol), 10 M HCl (2 mL) 및 EtOH (4 mL)의 혼합물을 85°C 에서 10분 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, EtOAc 를 첨가하였다. 혼합물을 염수 및 포화된 NaHCO_3 수용액으로 세척하였다. 유기 상을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 {5-아미노-1-[2-브로모-4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온(20 mg, 48%)을 황색 포말로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.89 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.13 - 7.27 (m, 2H), 7.10 (s, 2H), 3.48 - 3.69 (m, 8H). $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{BrF}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 MS 계산치 622, 관측치 623.

[0738] 실시예 I-23

[0739] 7-(2,3-다이플루오로-페녹시)-3-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-4H-피라졸로[1,5-a]퀴나졸린-5-온

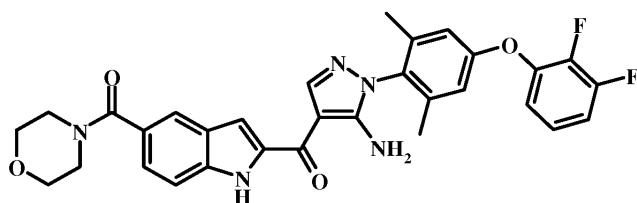


[0740]

[0741] 2-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-벤조니트릴 (실시예 I-21 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 20 mg, 0.035 mmol), 하이드리도(다이메틸포스포노우 사사이드-kP)[수소비스(다이메틸포스포니토-kP)]플래티늄(II)(미국 매사추세츠주 01950-4098 뉴베리포트 텍스터 인더스트리얼 파크 물리켄 웨이 7 소재 스트렘 케미칼스 인코포레이티드(Strem Chemicals, Inc.)에서 시판 중; 1.5 mg), 물(0.5 mL) 및 EtOH(5 mL)의 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. EtOAc를 첨가하고, 용액을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-3% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제 하여 7-(2,3-다이플루오로-페녹시)-3-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-4H-피라졸로[1,5-a]퀴나졸린-5-온(12 mg, 60%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.39 (br. s., 1 H), 9.17 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.73 (dd, $J=9.3, 0.8$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.50 (m, 4 H), 7.22 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 6.89 - 7.05 (m, 2 H), 6.75 - 6.86 (m, 1 H), 3.66 (br. s., 8 H).

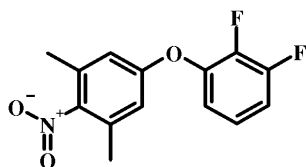
[0742] 실시예 I-24

[0743] {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0744]

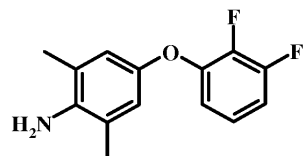
[0745] 단계 1: 5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-1,3-다이메틸-2-니트로-벤젠



[0746]

[0747] DMF(30 mL) 중 2,6-다이메틸-4-플루오로-1-니트로-벤젠(2.49 g, 14.7 mmol), 2,3-다이플루오로페놀(1.91 g, 14.7 mmol) 및 Cs_2CO_3 (7.18 g, 22 mmol)의 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 가열하였다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-10% EtOAc/헥산)로 정제하여 5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-1,3-다이메틸-2-니트로-벤젠(2.90 g, 79%)을 연황색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}_3$ [$(\text{M}+\text{H})^+$]에 대한 MS 계산치 280, 관측치 279.8.

[0748] 단계 2: 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐아민

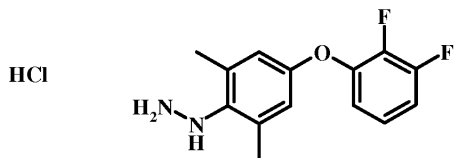


[0749]

[0750] 5-(2,3-다이플루오로-페녹시)-1,3-다이메틸-2-니트로-벤젠(3.8 g, 13.5 mmol), 탄소 상 팔라듐(10%; 0.3 g), 농축 HCl(5 mL) 및 MeOH(70 mL)의 혼합물을 밤새 수소화시켰다. 용매를 증발시키고, 2 N NaOH 용액을 첨가하여

혼합물을 염기성으로 만들었다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-20% EtOAc/헥산)로 정제하여 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐아민(1.0 g, 77%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.00 - 7.13 (m, 2 H), 6.57 - 6.69 (m, 3 H), 4.50 (s, 2 H), 2.08 (s, 6 H).

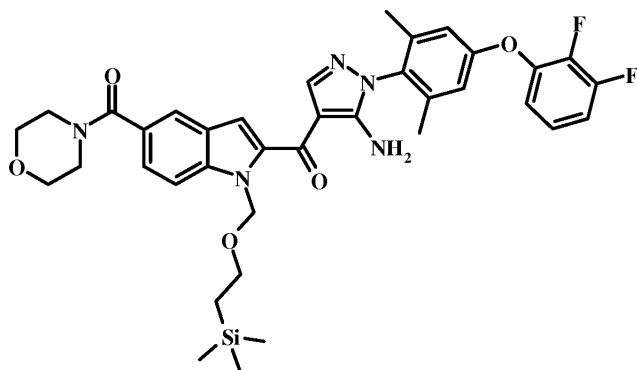
[0751] 단계 3: [4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐]-하이드라진 하이드로클로라이드 염



[0752]

[0753] 물(0.3 mL) 중 NaNO_2 (101 mg, 1.44 mmol)의 용액을 -5°C 에서 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐아민(0.3 g, 1.2 mmol), 농축 HCl(2.3 mL) 및 MeOH(2.3 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -5°C 에서 1시간 동안 교반하였다. HCl(2 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(1.36 g, 6 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 고체를 여과 제거하고, 진공 하에 건조하여 [4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐]-하이드라진 하이드로클로라이드 염(317 mg, 88%)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

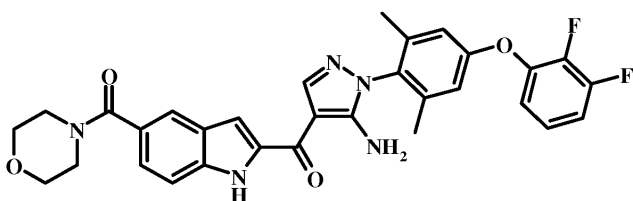
[0754] 단계 4: {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0755]

[0756] [4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐]-하이드라진 하이드로클로라이드 염(317 mg, 1.2 mmol), (E)-3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 362 mg, 0.75 mmol), K_2CO_3 (311 mg, 2.25 mmol) 및 EtOH(3 mL)의 혼합물을 80°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-3% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-일]-메탄온(140 mg, 27%)을 황색 포말로서 수득하였다. $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 MS 계산치 702, 관측치 702.4.

[0757] 단계 5: {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



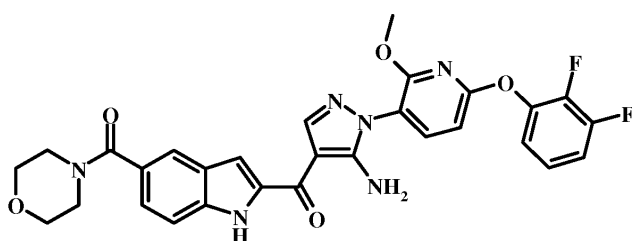
[0758]

[0759] {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온

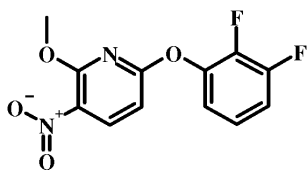
(2-트라이메틸실릴일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온(90 mg, 0.13 mmol), 농축 HCl(1.5 mL) 및 EtOH(3 mL)의 혼합물을 85℃에서 5분 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 염수 및 포화된 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기 상을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-3% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2,6-다이메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온(45 mg, 61%)을 황색 포말로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.90 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.24 - 7.40 (m, 3H), 7.09 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.92 (s, 2H), 3.50 - 3.68 (m, 8H), 2.01 (s, 6H). C₃₁H₂₆F₂N₅O₄ [(M-H)⁺]에 대한 MS 계산치 570, 관측치 570.1.

[0760] 실시예 I-25

[0761] {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온

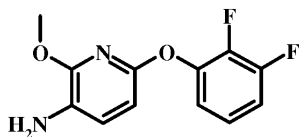


[0762] 단계 1: 6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-3-니트로-피리딘



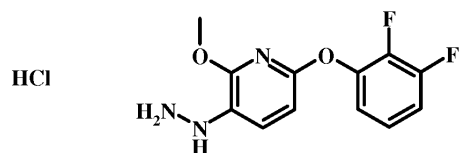
[0763] DMF(30 mL) 중 6-클로로-2-메톡시-3-니트로피리딘(미국 사우스캐롤라이나주 29172 웨스트 콜럼비아 올드 던바로드 1741 소재 오크우드 프로덕츠 인코포레이티드(Oakwood Products, Inc.)에서 시판 중; 3 g, 15.8 mmol), 2,3-다이플루오로페놀(2.06 g, 15.8 mmol) 및 Cs₂CO₃(7.73 g, 23.7 mmol)의 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 가열하였다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-20% EtOAc/헥산)로 정제하여 6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-3-니트로-피리딘(2.26 g, 50%)을 연황색 고체로서 수득하였다. C₁₂H₉F₂N₂O₄ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 283, 관측치 283.

[0764] 단계 2: 6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일아민



[0765] 농축 HCl(2 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(2.03 g, 9 mmol)의 용액을 MeOH(30 mL) 중 6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-3-니트로-피리딘(847 mg, 3 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 2 N NaOH를 첨가하여 혼합물을 염기성으로 만들고, 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-20% EtOAc/헥산)로 정제하여 6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일아민(2.45 g, 72%)을 갈색 오일로서 수득하였다. C₁₂H₁₁F₂N₂O₂ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 253, 관측치 252.9.

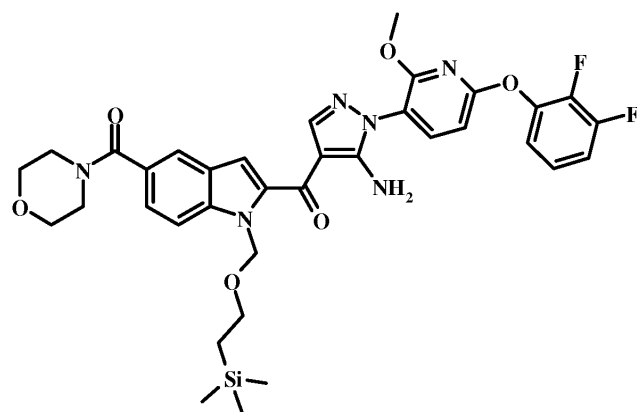
[0769] 단계 3: [6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일]-하이드라진 하이드로클로라이드 염



[0770]

[0771] 물(0.2 mL) 중 NaNO_2 (83.3 mg, 1.2 mmol)의 용액을 6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일아민(0.25 g, 0.99 mmol), HCl(2 mL) 및 MeOH(2 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -5°C 에서 1시간 동안 교반하였다. HCl(1.5 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(1.12 g, 5 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고, 진공 하에 건조하여 [6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일]-하이드라진 하이드로클로라이드 염(257 mg, 85%)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

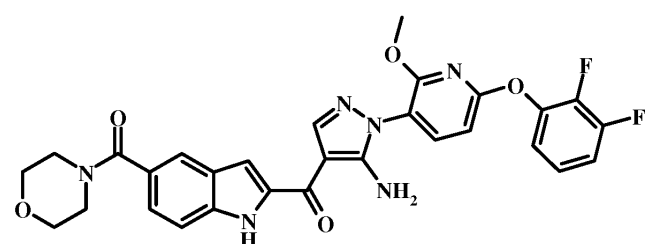
[0772] 단계 4: {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0773]

[0774] [6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일]-하이드라진 하이드로클로라이드 염(257 mg, 0.96 mmol), (E)-3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 290 mg, 0.6 mmol), K_2CO_3 (249 mg, 1.8 mmol) 및 EtOH(3 mL)의 혼합물을 80°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-70% EtOAc/헥산)로 정제하여 {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온(240 mg, 57%)을 수득하였다. $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 MS 계산치 705, 관측치 705.2.

[0775] 단계 5: {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



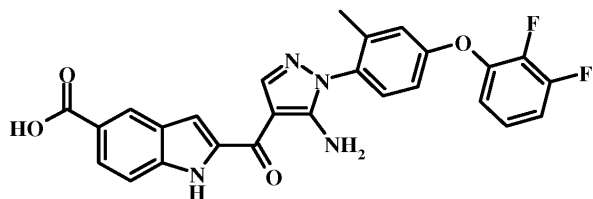
[0776]

[0777] {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온(50 mg, 0.07 mmol), HCl(2 mL) 및 EtOH(4 mL)의 혼합물을 85°C 에서 10분 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 염수 및 포화된

NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기 상을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-3% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 {5-아미노-1-[6-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온(32 mg, 79%)을 황색 포말로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.88 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 2 H), 7.37 - 7.46 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 3 H), 7.09 (s, 2 H), 6.84 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.51 - 3.66 (m, 11 H).

실시예 I-26

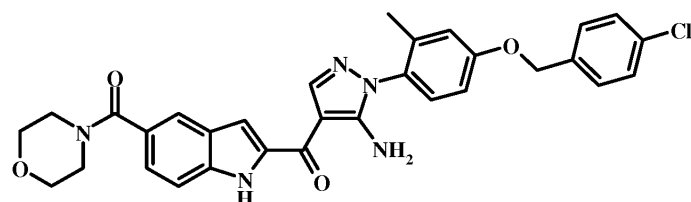
2-{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-5-카복실산



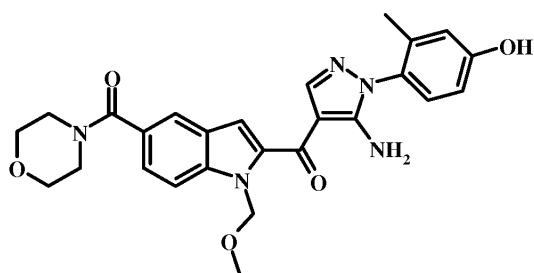
{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온(실시예 I-5 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 60 mg, 0.108 mmol), NaOH(172 mg, 4.3 mmol), EtOH(4 mL) 및 물(2 mL)의 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 10% HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켜 2-{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-5-카복실산(40 mg, 76%)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.23 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.09 (dd, J=8.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.00 - 7.16 (m, 4 H), 6.87 - 6.98 (m, 2 H), 5.85 (br. s., 2 H), 2.20 (s, 3 H). C₂₆H₁₉F₂N₄O₄ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 489, 관측치 488.8.

실시예 I-27

{5-아미노-1-[4-(4-클로로-벤질옥시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



단계 1: [5-아미노-1-(4-하이드록시-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[1-메톡시메틸-5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[5-아미노-1-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실릴일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온(실시예 I-20 단계 1에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 150 mg, 0.254 mmol)을 4

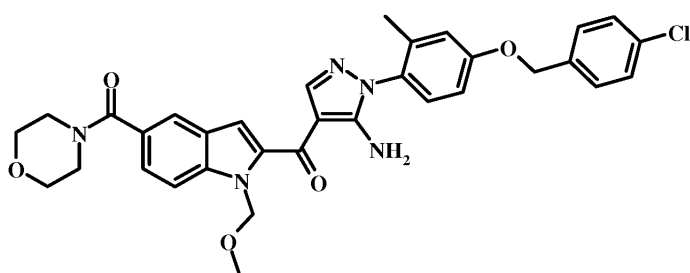
℃의 CH₂Cl₂(5 mL) 중 BBr₃(1 M; 1.27 mL, 1.27 mmol)과 합하였다. 냉각 욱을 제거하고, 반응 생성물을 밤새 교반하였다. MeOH, 염수 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기 층을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 [5-아미노-1-(4-하이드록시-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[1-메톡시메틸-5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온(52 mg, 42%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.95 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.62 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.20 - 7.32 (m, 1 H), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 6.57 - 6.68 (m, 2 H), 5.91 (s, 2 H), 5.79 (br. s., 2 H), 3.74 (br. s., 8 H), 3.45 (s, 5 H), 3.29 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H). C₂₆H₂₈N₅O₅ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 490, 관측치 489.7.

[0788]

단계

2:

{5-아미노-1-[4-(4-클로로-벤질옥시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[1-메톡시메틸-5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



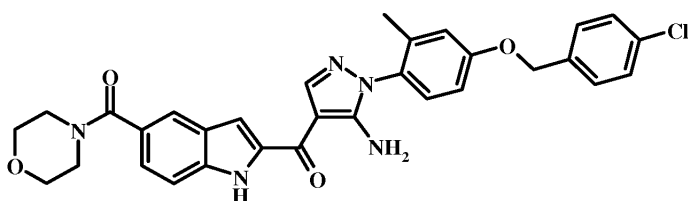
[0789]

[0790]

DMF(4 mL) 중 [5-아미노-1-(4-하이드록시-2-메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-[1-메톡시메틸-5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온(50 mg, 0.10 mmol), 4-클로로-벤질 브로마이드(25.1 mg, 0.123 mmol) 및 K₂CO₃(42.3 mg, 0.31 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 염수로 세척하였다. 유기 상을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켜 조질 {5-아미노-1-[4-(4-클로로-벤질옥시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[1-메톡시메틸-5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온(40 mg, 64%)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. C₃₃H₃₃ClN₅O₅ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 614, 관측치 613.9.

[0791]

단계 3: {5-아미노-1-[4-(4-클로로-벤질옥시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0792]

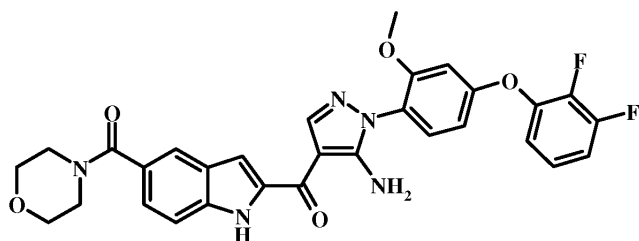
[0793]

{5-아미노-1-[4-(4-클로로-벤질옥시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[1-메톡시메틸-5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온(20 mg, 0.033 mmol), 10% 수성 HCl(1 mL) 및 EtOH(1 mL)의 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 염수로 세척하였다. 유기 상을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 {5-아미노-1-[4-(4-클로로-벤질옥시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온(7 mg, 36%)을 연황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.34 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.25 (br. s., 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.15 (s, 3 H), 6.85 (s, 1 H), 6.75 - 6.83 (m, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 3.61 (br. s., 8 H), 2.05 (s, 3 H). C₃₁H₂₉ClN₅O₄ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 570, 관측치 570.0.

[0794]

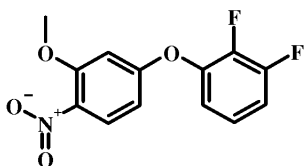
실시예 I-28

[0795] {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0796]

[0797] 단계 1: 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-1-니트로-벤젠

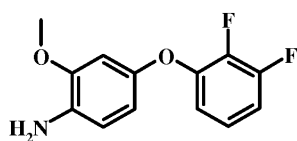


[0798]

[0799] DMF 중 4-플루오로-2-메톡시-1-니트로-벤젠(3 g, 17.4 mmol), 2,3-다이플루오로페놀(2.27 g, 17.4 mmol) 및 Cs₂CO₃(6.81 g, 20.9 mmol)의 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하였다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켜 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-1-니트로-벤젠(4.80 g, 98%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0800]

단계 2: 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐아민

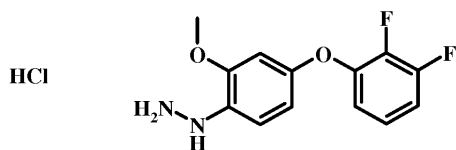


[0801]

[0802] HCl(9 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(9.11 g, 40.4 mmol)의 용액을 MeOH(100 mL) 중 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-1-니트로-벤젠(3.8 g, 13.5 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 2 N NaOH를 첨가하여 혼합물을 염기성으로 만들고, 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-20% EtOAc/헥산)로 정제하여 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐아민(2.45 g, 72%)을 흑색 오일로서 수득하였다.

[0803]

단계 3: [4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-하이드라진 하이드로클로라이드 염

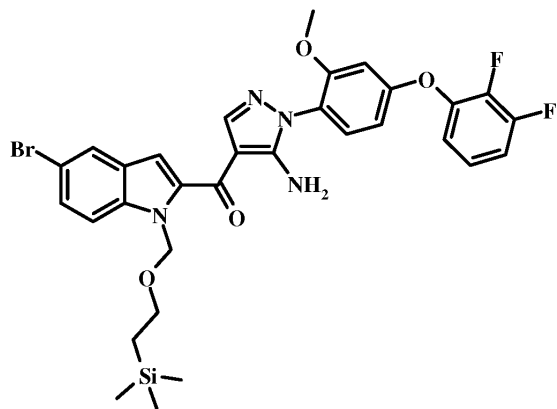


[0804]

[0805] 물(2 mL) 중 NaNO₂(1.72 g, 24.5 mmol)의 용액을 -5℃에서 4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐아민(0.9 g, 3.6 mmol), 농축 HCl(2.3 mL) 및 MeOH(2.3 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -5℃에서 40분 동안 교반하였다. HCl(2 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(1.12 g, 5 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 고체를 여과 제거하고, 진공 하에 건조하여 [4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-하이드라진 하이드로클로라이드 염(953 mg, 88%)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[0806]

단계 4: {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-4-일]-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실릴일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온



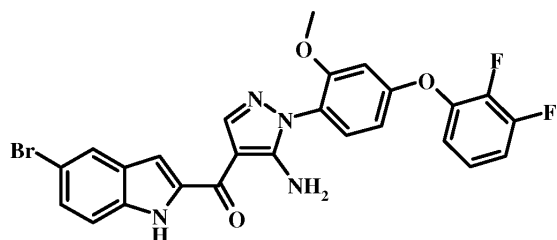
[0807]

[0808]

[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-하이드라진 하이드로클로라이드 염(953 mg, 3.6 mmol), (E)-2-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-3-다이메틸아미노-아크릴로니트릴(중간체 2에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 628 mg, 1.4 mmol), Cs_2CO_3 (967 mg, 7 mmol) 및 EtOH(10 mL)의 혼합물을 80 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-20% EtOAc/헥산)로 정제하여 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온(210 mg, 22%)을 수득하였다. $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 669, 관측치 669.

[0809]

단계 5: {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(5-브로모-1H-인돌-2-일)-메탄온



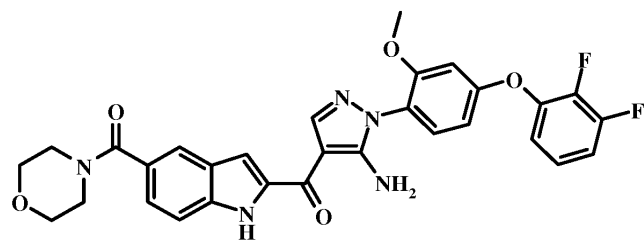
[0810]

[0811]

{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-메탄온(210 mg, 0.31 mmol), 농축 HCl(4 mL) 및 EtOH(12 mL)의 혼합물을 83°C에서 30분 동안 가열하였다. CH_2Cl_2 를 첨가하고, 혼합물을 염수 및 포화된 Na_2CO_3 수용액으로 세척하였다. 유기 상을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(5-브로모-1H-인돌-2-일)-메탄온(140 mg, 83%)을 수득하였다. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_3$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 541, 관측치 540.8. NMR 스펙트럼은 불순물의 존재를 나타내지만, 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0812]

단계 6: {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0813]

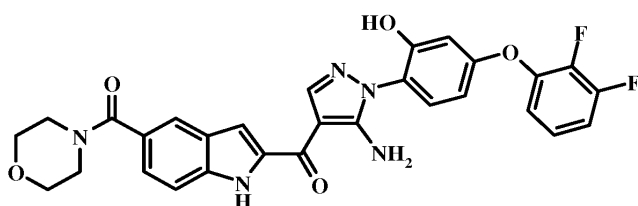
[0814]

{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(5-브로모-1H-인돌-2-일)-메탄온(70 mg, 0.13 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.9 mg, 0.013 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐(잔트포스

((Xantphos))(15 mg, 0.026 mmol), 모폴린(226 mg, 2.6 mmol), 트라이에틸아민(0.2 mL) 및 DMF(2 mL)의 혼합물을 일산화 탄소로 플러싱(flushing)하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 일산화 탄소의 볼룬(balloon) 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하였다. CH₂Cl₂를 첨가하고, 용액을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-4% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온(52 mg, 70%)을 황색 오일로서 수득하였다. C₃₀H₂₆F₂N₅O₅ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 574, 관측치 574.1.

[0815] 실시예 I-29

[0816] {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-하이드록시-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온

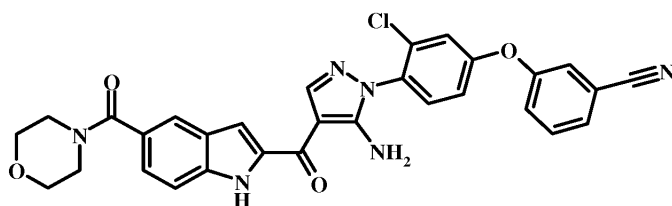


[0817]

[0818] CH₂Cl₂(4.5 mL) 중 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메톡시-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온(실시예 I-28 단계 6에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 45 mg, 0.079 mmol)의 용액을 -78℃까지 냉각하고, BBr₃(2 M; 200 μL, 0.4 mmol)을 첨가하였다. 냉각 욕을 제거하고, 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 용액을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-6% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 {5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-하이드록시-페닐]-1H-피라졸-4-일}-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온(20 mg, 46%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.82 - 11.94 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45 - 7.59 (m, 2H), 7.25 - 7.42 (m, 5H), 7.07 - 7.21 (m, 1H), 6.58 - 6.72 (m, 3H), 3.70-3.50 (m, 8H).

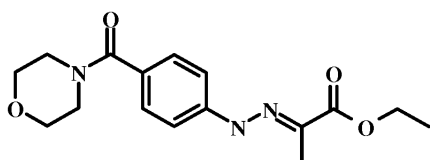
[0819] 실시예 I-30

[0820] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴



[0821]

[0822] 단계 1: 2-([4-(모폴린-4-카보닐)-페닐]-하이드라조노)-프로피온산 에틸 에스터

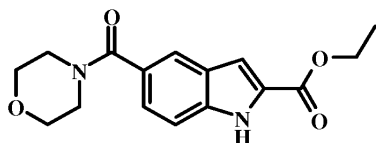


[0823]

[0824] 4-{N'-[1-에톡시카보닐-에트-(E)-일리덴]-하이드라지노}-벤조산(문헌[Pierson, P. D. et al. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 3855-3868]에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 12.75 g, 50.9 mmol), 모폴린(4.88 g, 56 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드 하이드로클로라이드(10.7 g, 56 mmol) 및 DMF(51 mL)의 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 이어서 40℃에서 감압 하에 증발시켰다. EtOAc를 첨가하고, 생성된 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켜 조질 2-([4-(모폴린-4-카보닐)-페닐]-하

이드라조노}-프로피온산 에틸 에스터(17.5 g)를 추정된 90% 순도를 갖는 갈색 포말로서 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

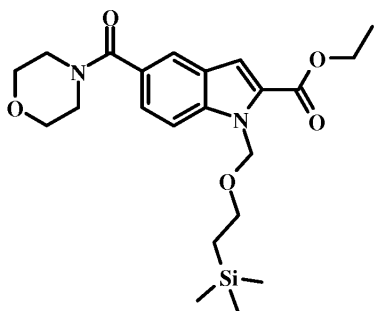
[0825] 단계 2: 5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스터



[0826]

[0827] 조질 2-([4-(모폴린-4-카보닐)-페닐]-하이드라조노)-프로피온산 에틸 에스터(19 g, 약 53.5 mmol, 추정된 90% 순도), 폴리인산(272 g) 및 톨루엔(70 mL)의 혼합물을 120°C에서 3시간 동안 가열하고, 이어서 얼음 물(500 mL)에 부었다. EtOAc(500 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 이어서 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 20-80% EtOAc/헥산)로 정제하여 5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스터(4.6 g, 28%)를 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.09 (br. s., 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.49 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.35 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 3.45 - 3.65 (m, 8 H), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H).

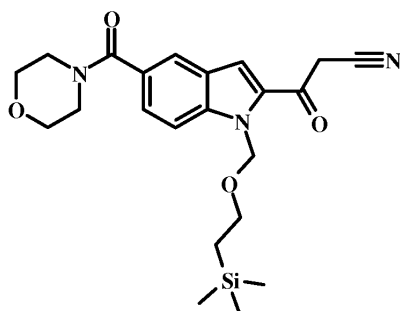
[0828] 단계 3: 5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스터



[0829]

[0830] 나트륨 하이드라이드(60% 분산액; 147 mg, 3.7 mmol)를 작은 분획으로 0°C의 무수 THF(4 mL) 및 DMF(2 mL) 중 5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스터(1.0 g, 3.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. (2-클로로메톡시-에틸)-트라이메틸-실란(634 mg, 3.8 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 생성된 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-50% EtOAc/헥산)로 정제하여 5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스터(1.40 g, 98%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.81 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 5.98 (s, 2 H), 4.33 (d, $J=7.0$ Hz, 2 H), 3.48 - 3.68 (m, 7 H), 3.44 (t, $J=7.9$ Hz, 3 H), 1.34 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 0.77 (t, $J=7.9$ Hz, 2 H), -0.14 (s, 9 H).

[0831] 단계 4: 3-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-3-옥소-프로피오니트릴



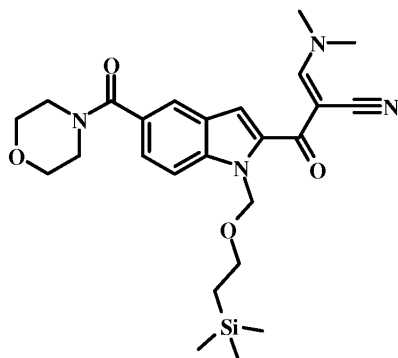
[0832]

[0833] 5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스터(800 mg, 1.85 mmol),

CH₃CN(0.6 mL, 11.5 mmol) 및 THF(20 mL)의 혼합물을 -78℃까지 냉각하였다. LDA(THF 중 2 M; 1.4 mL, 2.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 포화된 수성 NH₄Cl을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(350 mL)로 추출하였다. 유기 층을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-70% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-3-옥소-프로피오니트릴(420 mg, 53%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.86 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.48 (dd, *J*=8.8, 1.5 Hz, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 3.45 - 3.66 (m, 10 H), 0.74 - 0.82 (m, 2 H), -0.12 (s, 9 H).

[0834]

단계 5: (E)-3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴



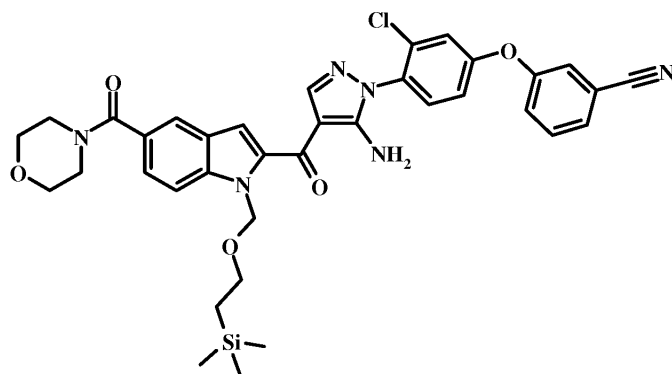
[0835]

[0836]

3-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-일]-3-옥소-프로피오니트릴(1.71 g, 4 mmol), N,N-다이메틸폼아미드 다이메틸 아세트알(1.9 g, 15.9 mmol) 및 톨루엔(31.7 mL)의 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 40-90% EtOAc/헥산)로 정제하여 (E)-3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(1.51 g, 78%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.04 (s, 1 H), 7.78 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.37 (dd, *J*=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 5.79 (s, 2 H), 3.47 - 3.64 (m, 7 H), 3.40 (s, 3 H), 3.34 - 3.39 (m, 3 H), 3.31 (s, 3 H), -0.13 (s, 9 H).

[0837]

단계 6: 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴



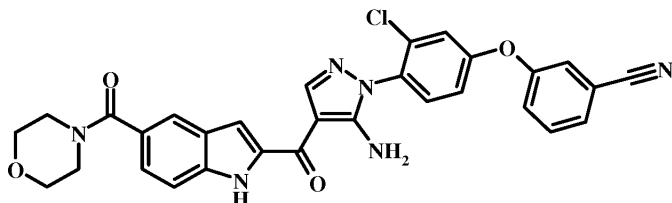
[0838]

[0839]

3-(3-클로로-4-하이드라지노-페녹시)-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염(중간체 1에 대해 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 242 mg, 0.93 mmol), (E)-3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(150 mg, 0.31 mmol), Cs₂CO₃(258 mg, 1.86 mmol) 및 EtOH(80 mL)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-50% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴(201 mg, 93%)을 연황색 포말로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.97 (s, 1 H), 7.79 - 7.82 (m, 1 H), 7.63 - 7.76 (m, 4 H), 7.59 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 2 H), 7.40 (dd, *J*=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.24 (dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.18 (s, 2 H), 5.97 (s, 2 H), 3.49 - 3.68 (m, 8 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), -0.18 (m, 9 H).

[0840] 단계 7: 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴



[0841]
[0842] 반응을 2개의 회분으로 수행하였다. 회분을 정제를 위해 합하였다.

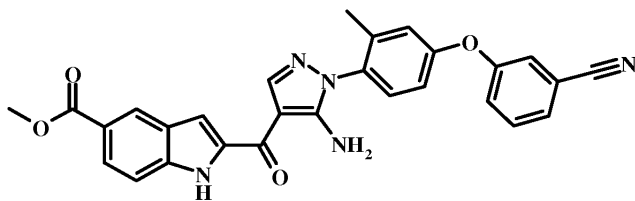
[0843] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴(50 mg, 0.072 mmol), 농축 HCl(1 mL) 및 EtOH(2 mL)의 혼합물을 환류 하에 15분 동안 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, EtOAc를 첨가하였다. 용액을 염수 및 포화된 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기 상을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다.

[0844] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴(150 mg, 0.215 mmol), 농축 HCl(3 mL) 및 EtOH(6 mL)의 혼합물을 환류 하에 15분 동안 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, EtOAc를 첨가하였다. 용액을 염수 및 포화된 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기 상을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다.

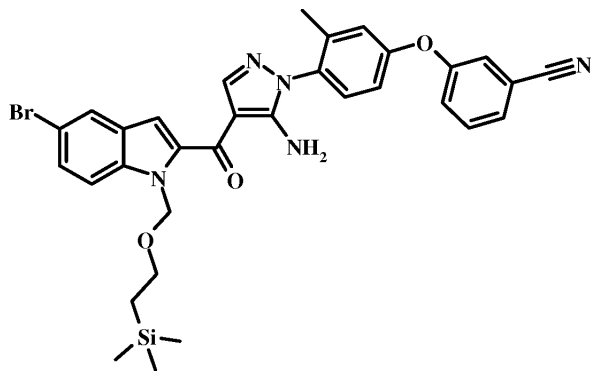
[0845] 2개의 반응으로부터의 잔사를 합하고, 크로마토그래피(실리카 겔, 0-3% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴(118 mg, 74%)을 황색 포말로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.88 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.61 - 7.72 (m, 4 H), 7.47 - 7.55 (m, 4 H), 7.31 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H), 7.23 (dd, *J*=8.8, 2.8 Hz, 1 H), 7.12 (s, 2 H), 3.47 - 3.67 (m, 8 H).

[0846] 실시예 I-31

[0847] 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐]-1H-인돌-5-카복실산 메틸 에스터



[0848]
[0849] 단계 1: 3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴



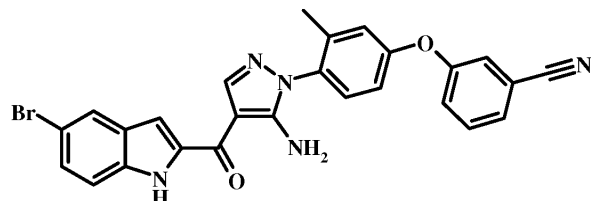
[0850]

[0851]

3-(4-(5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일)-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(실시에 1-18 단계 3에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 840 mg, 3.51 mmol), (E)-2-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-3-다이메틸아미노-아크릴로니트릴(중간체 2에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 787 mg, 1.76 mmol) 및 EtOH(35 mL)의 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 30% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(745 mg, 66%)을 포말로서 수득하였다.

[0852]

단계 2: 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-메틸-페녹시}-벤조니트릴



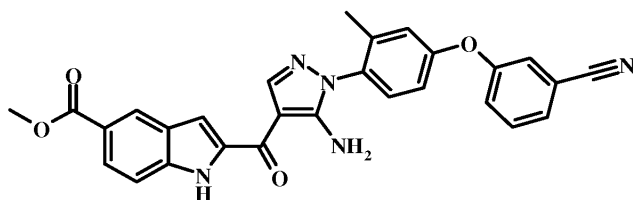
[0853]

[0854]

2-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(820 mg, 1.28 mmol), 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M; 25.5 mL, 25.5 mmol) 및 에틸렌다이아민(767 mg, 12.8 mmol)의 혼합물을 75°C에서 8시간 동안 가열하였다. 물(50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(150 mL)로 추출하였다. EtOAc 층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 40% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-메틸-페녹시}-벤조니트릴(308 mg, 47%)을 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.26 (br. s., 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.86 - 7.98 (m, 1 H), 7.30 - 7.54 (m, 7 H), 6.97 - 7.07 (m, 2 H), 5.80 (s, 2 H), 2.21 (s, 3 H).

[0855]

단계 3: 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 메틸 에스터



[0856]

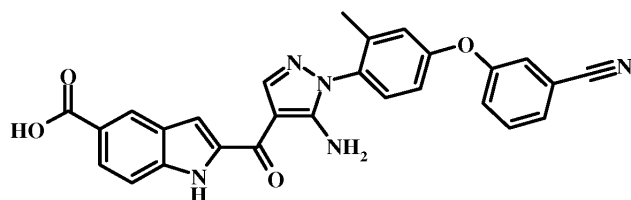
[0857]

3-(4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(305 mg, 0.595 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (206 mg, 0.18 mmol), DIPEA(1.04 mL, 5.95 mmol), MeOH(2 mL, 49 mmol) 및 THF(30 mL)의 혼합물을 함유하는 밀봉가능한 관을 30 psi 일산화 탄소로 충전하고, 밀봉하고, 95°C에서 밤새 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 45% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 메틸 에스터(178 mg, 61%)를 연황색 포말로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.37 (br. s., 1 H), 8.53 - 8.60 (m, 1 H), 8.24 (s,

1 H), 8.05 (dd, $J=8.7, 1.6$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.56 (m, 6 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H), 6.96 - 7.10 (m, 3 H), 5.80 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H).

[0858] 실시예 I-32

[0859] 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산

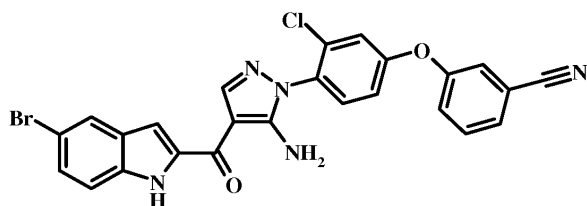


[0860]

[0861] 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 메틸 에스터(실시예 I-30 단계 3에 대해 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 164 mg, 0.334 mmol), 1 M NaOH 수용액(0.4 mL, 0.4 mmol) 및 THF(25 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축 HCl로 중화시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 제조용 HPLC로 정제하여 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산(48 mg, 30%)을 연황색 분말로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.77 (br. s., 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.92 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1 H), 7.69 - 7.73 (m, 2 H), 7.63 - 7.66 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.43 - 7.55 (m, 3 H), 7.26 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 2.17 (s, 3 H).

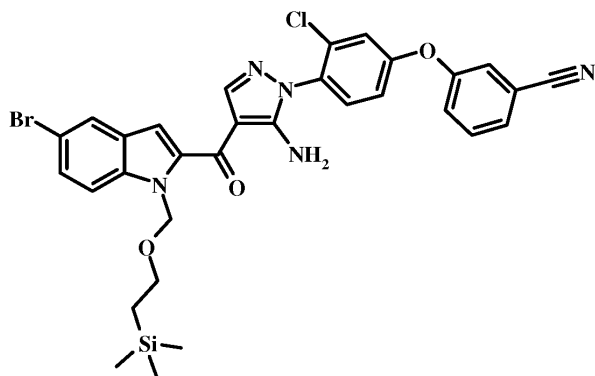
[0862] 실시예 I-33

[0863] 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-벤조니트릴



[0864]

[0865] 단계 1: 3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-피라졸-1-일)-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴

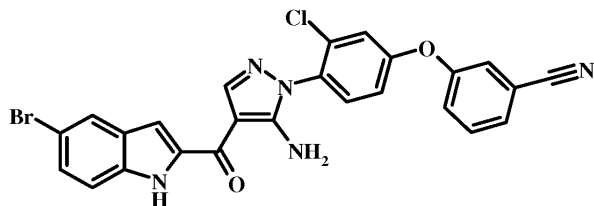


[0866]

[0867] 3-(3-클로로-4-하이드라지노-페녹시)-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염(중간체 1에 대해 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 5.92 g, 20 mmol), (E)-2-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-카보닐]-3-다이메틸아미노-아크릴로니트릴(중간체 2에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 4.48 g, 10 mmol), Cs_2CO_3 (9.77 g, 30 mmol) 및 EtOH(80 mL)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 및 이어서 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-30% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-피라졸-1-일)-3-클로로-페녹시)-벤

조니트릴(4.05 g, 61%)을 황색 포말로서 수득하였다. $C_{31}H_{30}BrClN_5O_3Si$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 662, 관측치 662.1.

[0868] 단계 2: 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-벤조니트릴



[0869]
[0870] 반응을 2개의 회분으로 수행하였다. 회분을 정제를 위해 합하였다.

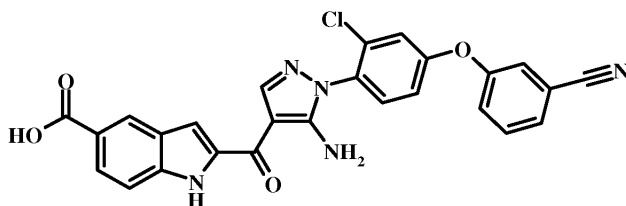
[0871] 3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-피라졸-1-일)-3-클로로-페녹시}-벤조니트릴(3.0 g, 4.52 mmol), 농축 HCl(28 mL) 및 EtOH(90 mL)의 혼합물을 80℃ 욕에서 30분 동안 가열하였다.

[0872] 3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-피라졸-1-일)-3-클로로-페녹시}-벤조니트릴(1.0 g, 1.51 mmol), 농축 HCl(9.3 mL) 및 EtOH(31 mL)의 혼합물을 80℃ 욕에서 30분 동안 가열하였다.

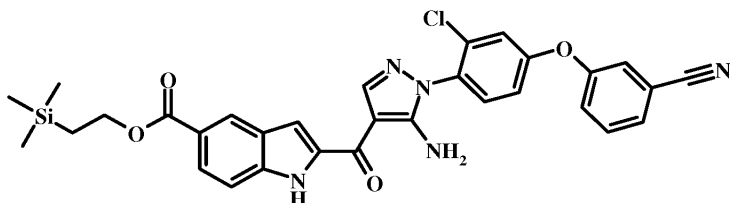
[0873] 2개의 용액을 합하였다. EtOAc를 첨가하고, 용액을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-40% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-벤조니트릴(1.74 g, 54%)을 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 11.89 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.88 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.62 - 7.76 (m, 4 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 2 H), 7.37 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.24 (dd, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1 H), 7.13 (s, 2 H). $C_{25}H_{16}BrClN_5O_2$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 534, 관측치 533.8.

[0874] 실시예 I-34

[0875] 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산



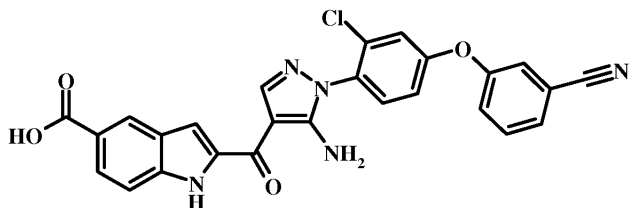
[0876]
[0877] 단계 1: 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 2-트라이메틸실란일-에틸 에스터



[0878]
[0879] 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-벤조니트릴(실시예 I-33 단계 2에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 200 mg, 0.375 mmol), $Pd(OAc)_2$ (8.4 mg, 0.038 mmol), 1,3-비스(다이페닐포스포노)프로판(43 mg, 0.075 mmol), 2-트라이메틸실릴에탄올(1 mL, 7 mmol), 트라이에틸아민(0.5 mL) 및 DMF(2 mL)의 혼합물을 45 psi의 일산화 탄소 하에 2일 동안 가열하였다. 밸브를 대체하고, 혼합물을 일산화 탄

소 하에 110℃에서 밤새 가열하였다. EtOAc를 첨가하고, 용액을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 2-트라이메틸실란일-에틸 에스터(76 mg, 34%)를 수득하였다.

[0880] 단계 2: 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산

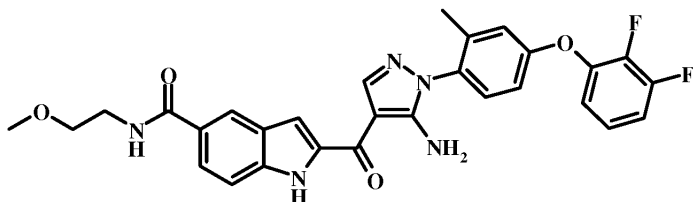


[0881]

[0882] 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 2-트라이메틸실란일-에틸 에스터(270 mg, 0.45 mmol), 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M; 2.3 mL, 2.3 mmol) 및 DMF(3.4 mL)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 45℃에서 1시간 동안 가열하였다. EtOAc를 첨가하고, 용액을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 CH_2Cl_2 로 마쇄하여 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산(135 mg, 60%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.60 (br. s., 1 H), 12.01 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.85 (dd, $J=8.7, 1.6$ Hz, 1 H), 7.59 - 7.74 (m, 5 H), 7.49 - 7.58 (m, 3 H), 7.24 (dd, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1 H), 7.14 (s, 2 H).

[0883] 실시예 I-35

[0884] 2-{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-메톡시-에틸)-아미드

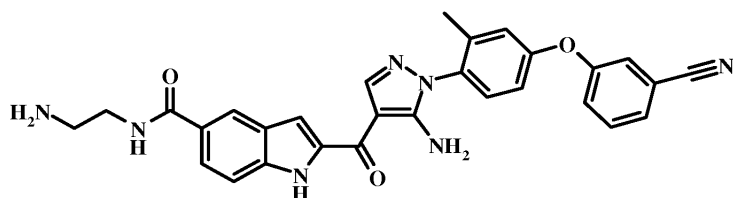


[0885]

[0886] 2-{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산(실시예 I-26에 대해 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 30 mg, 0.061 mmol), N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(30 mg, 0.16 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸 하이드레이트(30 mg, 0.2 mmol), 2-메톡시에탄아민(60 mg, 0.8 mmol) 및 DMF의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 물로 세척하였다. 유기 층을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 2-{5-아미노-1-[4-(2,3-다이플루오로-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-메톡시-에틸)-아미드(20 mg, 60%)를 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.41 - 8.48 (m, 2 H), 7.93 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 1 H), 7.61 - 7.75 (m, 2 H), 7.54 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.41 (m, 2 H), 7.24 (d, $J=2.6$ Hz, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 2 H), 3.76 (s, 4 H), 3.56 (s, 3 H), 3.47 (d, $J=1.5$ Hz, 4 H). $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ [(M+H) $^+$]에 대한 MS 계산치 546, 관측치 546.1.

[0887] 실시예 I-36

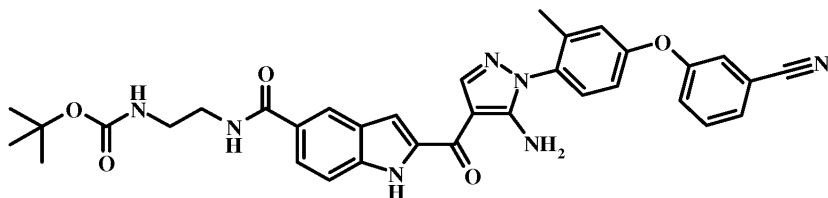
[0888] 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-아미노-에틸)-아미드



[0889]

[0890]

단계 1: {2-[(2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-아미노]-에틸}-카바미산 tert-부틸 에스터



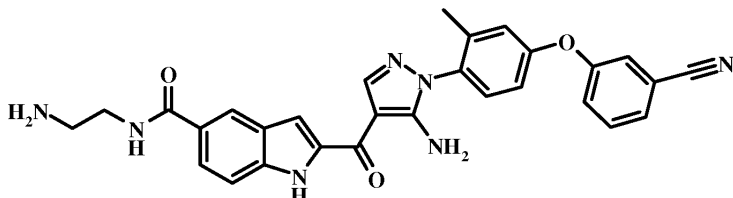
[0891]

[0892]

밀봉가능한 관을 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-메틸-페녹시}-벤조니트릴(실시예 I-31 단계 2에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 157 mg, 0.31 mmol), Pd(PPh₃)₄(106 mg, 0.092 mmol), tert-부틸 N-(2-아미노에틸)카바메이트(티씨아이(TCI)에서 시판 중; 245 mg, 1.53 mmol), DIPEA(0.54 mL) 및 THF(15 mL)로 충전하였다. 반응 관을 30 psi의 일산화 탄소로 충전하고, 밀봉하고, 100℃에서 밤새 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 80% EtOAc/헥산)로 정제하여 {2-[(2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-아미노]-에틸}-카바미산 tert-부틸 에스터(220 mg, 36%)를 트라이페닐포스핀 산화물로 오염된 오일로서 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0893]

단계 2: 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-아미노-에틸)-아미드



[0894]

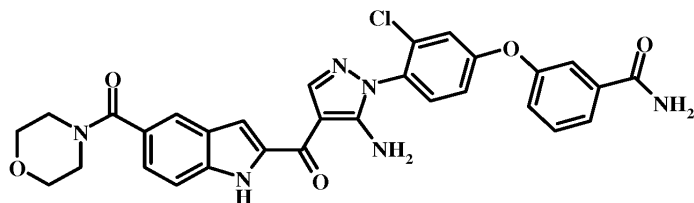
[0895]

{2-[(2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-아미노]-에틸}-카바미산 tert-부틸 에스터(220 mg, 0.36 mmol), 트라이플루오로아세트산(5 mL, 65 mmol) 및 CH₂Cl₂(10 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 제조용 HPLC로 정제하여 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-아미노-에틸)-아미드 (46 mg, 25%)를 희백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.40 (br. s., 1 H), 8.20 - 8.31 (m, 2 H), 7.75 - 7.86 (m, 1 H), 7.42 - 7.56 (m, 3 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.06 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 6.97 - 7.02 (m, 1 H), 5.81 (s, 2 H), 4.13 (q, J=7.0 Hz, 1 H), 3.51 - 3.80 (m, 3 H), 3.01 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H).

[0896]

실시예 I-37

[0897] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤즈아미드

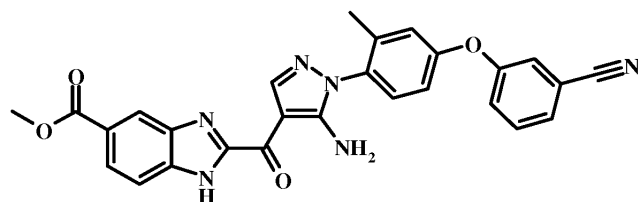


[0898]

[0899] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴(실시예 I-30 단계 7에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 30 mg, 0.053 mmol), 하이드리도(다이메틸포스포노우사시드-kP)[수소비스(다이메틸포스포니토-kP)]플래티늄(II)(미국 매사추세츠주 01950-4098 뉴베리포트 텍스터 인더스트리얼 파크 물리켄 웨이 7 소재 스트렘 케미칼스 인코포레이티드에서 시판 중; 2 mg), 물(0.5 mL) 및 THF(1.5 mL)의 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 및 이어서 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. CH₂Cl₂를 첨가하고, 용액을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤즈아미드(23 mg, 74%)를 연황색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 11.91 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.73 - 7.84 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.51 - 7.65 (m, 5H), 7.40 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 3H), 3.49 - 3.69 (m, 8H). C₃₀H₂₆ClN₆O₅ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 585, 관측치 585.

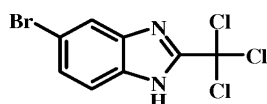
[0900] 실시예 I-38

[0901] 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스터



[0902]

[0903] 단계 1: 5-브로모-2-트라이클로로메틸-1H-벤조이미다졸

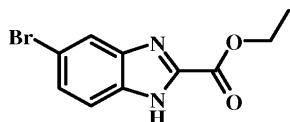


[0904]

[0905] 이러한 중간체를 아니킨(Anikin, A. V.) 등의 국제특허출원공개 제2007/056155호 제264면에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

[0906] 메틸 2,2-트라이클로로아세트이미데이트(8.55 g, 48.5 mmol)를 AcOH(60 mL) 중 4-브로모-벤젠-1,2-다이아민(5 g, 26.7 mmol)의 0°C 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고, 얼음 물을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고, 기진하여 5-브로모-2-트라이클로로메틸-1H-벤조이미다졸(7.95 g, 95%)을 갈색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.32 (br. s., 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.63 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1 H). C₈H₅BrCl₃N₂ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 313, 관측치 312.8.

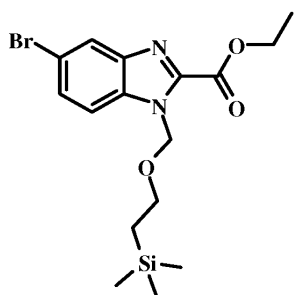
[0907] 단계 2: 5-브로모-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 에틸 에스터



[0908]

[0909] 5-브로모-2-트라이클로로메틸-1H-벤조이미다졸(5 g, 15.9 mmol), Na_2CO_3 (1.69 g, 15.9 mmol) 및 EtOH(100 mL)의 혼합물을 70°C에서 밤새 가열하였다. Na_2CO_3 (1 g)의 다른 분획을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 증발시키고, 증발로부터의 잔사를 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 추출물을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켜 5-브로모-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 에틸 에스터(3.9 g, 91%)를 갈색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.64 (br. s., 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.63 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, 1 H), 4.41 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H). $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ [(M+H) $^+$]에 대한 MS 계산치 269, 관측치 268.9.

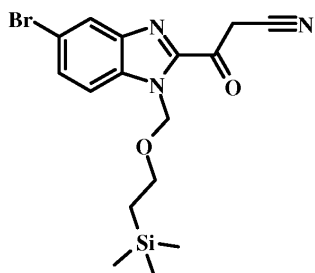
[0910] 단계 3: 5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 에틸 에스터



[0911]

[0912] 나트륨 하이드라이드(60% 분산액; 640 mg, 26.7 mmol)를 에틸 5-브로모-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복실레이트(3.9 g, 14.5 mmol)의 용액에 첨가하고, (클로로메톡시-에틸)-트라이메틸-실란(2.75 g, 16.5 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 물(150 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 15% EtOAc/헥산)로 정제하여 2개의 구조 이성질체성 생성물을 수득하였다. 목적 이성질체인 5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 에틸 에스터(2.36 g, 41%)를, NMR에서 NOE 실험을 수행함으로써, 확인하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.06 (dd, $J=1.8, 0.8$ Hz, 1 H), 7.53 (dd, $J=6.0, 1.3$ Hz, 2 H), 6.06 (s, 1 H), 4.54 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.49 - 3.62 (m, 2 H), 1.50 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 0.82 - 0.93 (m, 2 H), -0.06 (s, 9 H).

[0913] 단계 4: 3-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-3-옥소-프로피오나이트릴

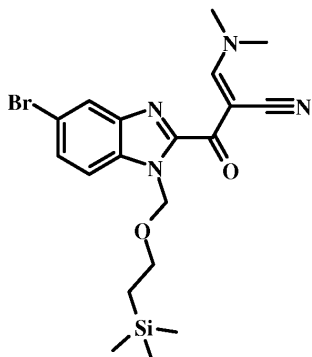


[0914]

[0915] THF(40 mL) 중 5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 에틸 에스터(2.34 g, 5.86 mmol) 및 CH_3CN (1.44 g, 35.2 mmol)의 용액을 -78°C까지 냉각하였다. LDA(THF 중 2 M; 5.9 mL, 11.7 mmol)를 5분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하고, 이어서 포화된 NH_4Cl 용액(40 mL)을 첨가하였다. 물(150 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로

세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켜 오일을 수득하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 30% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-3-옥소-프로피오니트릴(1.73 g, 75%)을 고체로서 수득하였다.

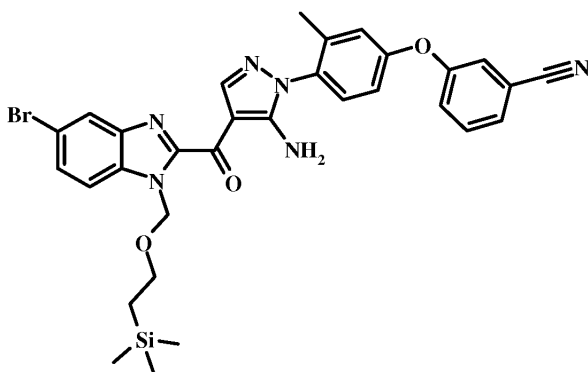
[0916] 단계 5: (E)-2-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-카보닐]-3-다이메틸아미노-아크릴로니트릴



[0917]

[0918] 3-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-3-옥소-프로피오니트릴(1.73 g, 4.4 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 다이메틸 아세탈(784 mg, 6.6 mmol) 및 톨루엔(25 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 70% EtOAc)로 정제하여 (E)-2-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-카보닐]-3-다이메틸아미노-아크릴로니트릴(976 mg, 50%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.00 (t, $J=1.1$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=1.3$ Hz, 2 H) 5.88 (s, 2 H) 3.51 - 3.57 (m, 5 H) 3.33 (s, 3 H) 0.82 - 0.92 (m, 2 H) -0.05 (s, 9 H).

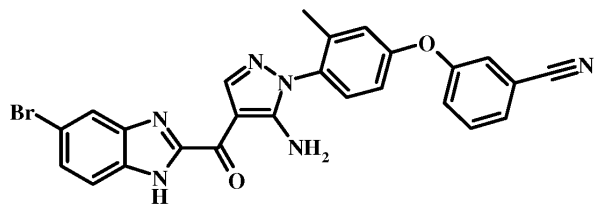
[0919] 단계 6: 3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴



[0920]

[0921] 3-(4-하이드라지노-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(이러한 반응에 사용되는 물질이 60% 순도인 것을 제외하고는, 실시예 I-18 단계 3에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 2.1 g, 5.3 mmol), (E)-2-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-카보닐]-3-다이메틸아미노-아크릴로니트릴(450 mg, 1 mmol) 및 EtOH(20 mL)의 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 30% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(560 mg, 87%)을 오일로서 수득하였다.

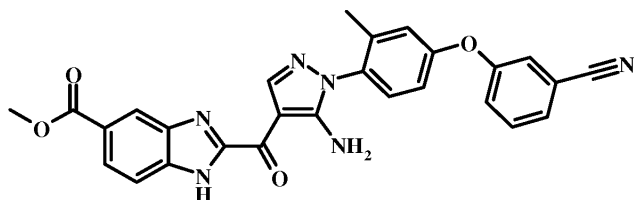
[0922] 단계 7: 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-벤조이미다졸-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-메틸-페녹시}-벤조니트릴



[0923]

[0924] 3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(400 mg, 0.62 mmol), 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M; 12.4 mL, 12.4 mmol) 및 에틸렌다이아민(374 mg, 6.2 mmol)의 혼합물을 80°C에서 14시간 동안 가열하였다. 물(50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(150 mL)로 추출하였다. EtOAc 층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 40% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-벤조이미다졸-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-메틸-페녹시}-벤조니트릴(132 mg, 41%)을 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.57 (s, 1 H), 7.26 - 7.39 (m, 4 H), 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 2 H), 6.78 - 6.92 (m, 2 H), 5.73 (br s, 2 H), 2.04 (s, 3 H).

[0925] 단계 8: 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스터

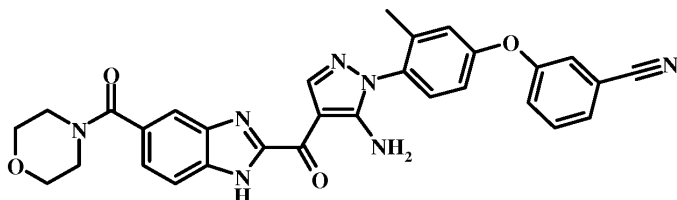


[0926]

[0927] 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-벤조이미다졸-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-메틸-페녹시}-벤조니트릴(82 mg, 0.16 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (55.4 mg, 0.048 mmol), DIPEA(206 mg, 1.6 mmol), MeOH(426 mg, 13.3 mmol) 및 THF(6.5 mL)의 혼합물을 함유하는 밀봉가능한 관을 30 psi 일산화 탄소로 충전하고, 밀봉하고, 95°C에서 밤새 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 40% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스터(45 mg, 57%)를 연황색 분말로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.36 (s, 1 H), 8.16 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1 H), 8.10 (dd, $J=8.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.41 - 7.57 (m, 4 H), 7.31 - 7.37 (m, 2 H), 6.99 - 7.10 (m, 3 H), 5.94 (br. s., 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H).

[0928] 실시예 I-39

[0929] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카보닐]-피라졸-1-일]-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴



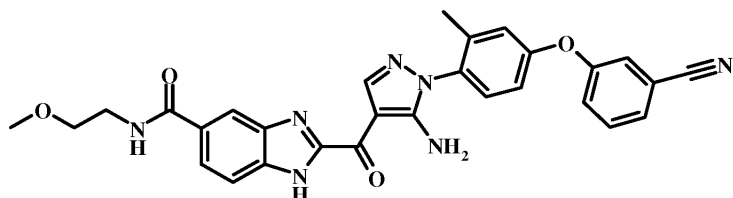
[0930]

[0931] 3-(4-{5-아미노-4-(5-브로모-1H-벤조이미다졸-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(실시예 I-38 단계 7에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 50 mg, 0.097 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (33.8 mg, 0.029 mmol), 모폴린(170 mg, 2 mmol) 및 THF(6.5 mL)의 혼합물을 함유하는 밀봉가능한 관을 30 psi 일산화 탄소로 충전하고, 밀봉하고, 95°C에서 밤새 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 제조용 HPLC로 정제하여 3-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-벤조이미다졸-2-카보닐]-피라졸-1-일]-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(39 mg, 73%)을 황색

고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.82 (s, 1 H), 7.74 - 7.80 (m, 2 H), 7.62 - 7.68 (m, 3 H), 7.54 - 7.61 (m, 2 H), 7.43 - 7.51 (m, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.22 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J=8.4, 2.6$ Hz, 1 H), 3.63 (br. s., 7 H), 2.11 (s, 3 H).

[0932] 실시예 I-40

[0933] 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 (2-메톡시-에틸)-아미드

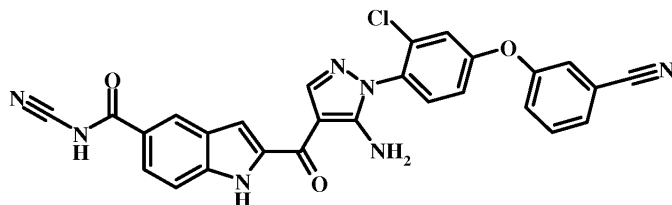


[0934]

[0935] 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-벤조이미다졸-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-메틸-페녹시}-벤조니트릴(실시예 I-38 단계 7에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 78 mg, 0.15 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (52.7 mg, 0.046 mmol), 2-메톡시에탄아민(456 mg, 6.1 mmol) 및 THF(6 mL)의 혼합물을 함유하는 밀봉가능한 관을 30 psi 일산화 탄소로 충전하고, 밀봉하고, 95°C에서 밤새 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 제조용 HPLC로 정제하여 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 (2-메톡시-에틸)-아미드(16 mg, 16%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.85 (br. s., 1 H), 7.44 - 7.54 (m, 3 H), 7.42 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 5.31 (s, 3 H), 3.70 - 3.75 (m, 2 H), 3.63 (d, $J=5.3$ Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H).

[0936] 실시예 I-41

[0937] 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-N-시아노-1H-인돌-5-카복실산 아미드

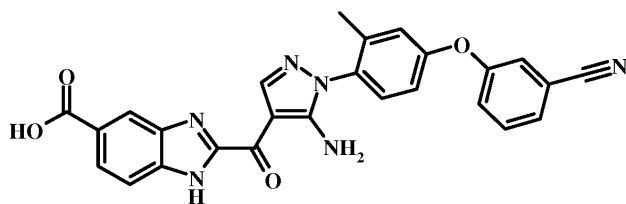


[0938]

[0939] 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-벤조니트릴(실시예 I-33 단계 2에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 200 mg, 0.375 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8 mg, 0.036 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐(잔트포스)(40 mg, 0.07 mmol), 시안아미드(327 mg, 3.75 mmol), 트라이에틸아민(1 mL) 및 DMF(4 mL)의 혼합물을 45 psi의 일산화 탄소 하에 100°C에서 밤새 가열하였다. EtOAc를 첨가하고, 용액을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-N-시아노-1H-인돌-5-카복실산 아미드 하이드로클로라이드 염(102 mg, 52%)을 황색 포말로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.92 (br. s., 1 H), 8.34 - 8.38 (m, 2 H), 7.85 (dd, $J=8.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.64 - 7.74 (m, 4 H), 7.58 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 2 H), 7.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.24 (dd, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1 H), 7.12 (s, 2 H). $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{ClN}_7\text{O}_3$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 MS 계산치 522, 관측치 521.9.

[0940] 실시예 I-42

[0941] 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산

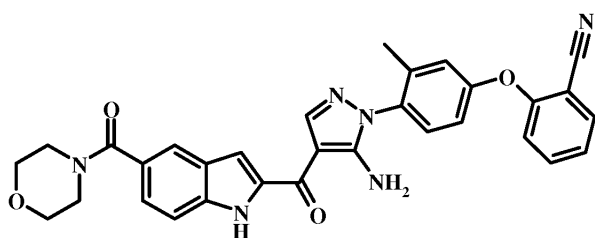


[0942]

[0943] 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스터(실시예 I-38 단계 7에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 109 mg, 0.22 mmol), 리튬 요오다이드(296 mg, 2.2 mmol) 및 피리딘(5 mL)의 혼합물을 130℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 HCl로 산성화시키고, 물(50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(350 mL)로 추출하였다. EtOAc 층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 제조용 HPLC로 정제하여 2-{5-아미노-1-[4-(3-시아노-페녹시)-2-메틸-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-벤조이미다졸-5-카복실산(50 mg, 47%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.16 (br. s., 2 H), 7.41 - 7.54 (m, 4 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H), 6.99 - 7.10 (m, 3 H), 2.23 (s, 3 H).

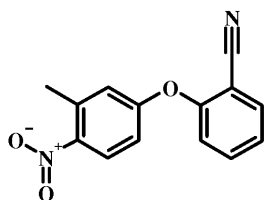
[0944] 실시예 I-43

[0945] 2-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴



[0946]

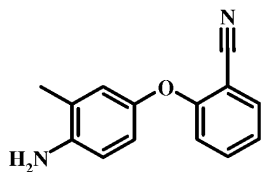
[0947] 단계 1: 2-(3-메틸-4-니트로-페녹시)-벤조니트릴



[0948]

[0949] 아세톤(100 mL) 중 4-플루오로-2-메틸-1-니트로-벤젠(13.1 g, 84 mmol), 2-하이드록시벤조니트릴(10 g, 84 mmol) 및 K_2CO_3 (23.5 g, 168 mmol)의 혼합물을 70℃에서 밤새 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. MeOH를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 주말 내내 방치하였다. 고체를 여과하여 2개 수확량의 2-(3-메틸-4-니트로-페녹시)-벤조니트릴(7.5 g, 35%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.10 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.5 Hz, 1 H), 7.56 - 7.68 (m, 1 H), 7.33 (td, $J=7.6$, 0.9 Hz, 1 H), 7.09 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 6.88 - 7.00 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H). $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ [(M+H) $^+$]에 대한 MS 계산치 255, 관측치 255.0.

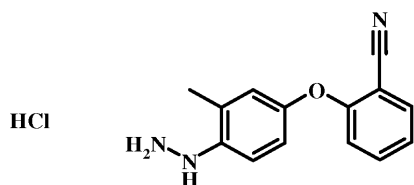
[0950] 단계 2: 2-(4-아미노-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴



[0951]

[0952] 주석(II) 클로라이드(18.6 g, 98.3 mmol), 2-(3-메틸-4-니트로-페녹시)-벤조니트릴(5 g, 19.7 mmol), MeOH(60 mL), THF(100 mL) 및 물(30 mL)의 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 10 N NaOH를 첨가하여 잔사를 염기성으로 만들었다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-30% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-(4-아미노-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(3.5 g, 79%)을 고체로서 수득하였다. C₁₄H₁₃N₂O [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 225, 관측치 224.9.

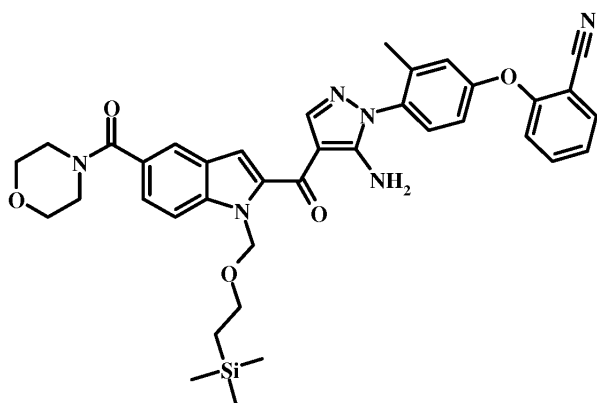
[0953] 단계 3: 2-(4-하이드라지노-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염



[0954]

[0955] 물(10 mL) 중 NaNO₂(1.23 g, 17.8 mmol)의 용액을 2-(4-아미노-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(2 g, 8.92 mmol), HCl(10 mL), 물(20 mL) 및 MeOH(15 mL)의 혼합물에 4℃에서 첨가하였다. 혼합물을 4℃에서 45분 동안 교반하였다. 농축 HCl(10 mL) 중 주석(II) 클로라이드(10 g, 44.6 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 조질 2-(4-하이드라지노-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염(600 mg, 28%)을 황색 염으로서 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[0956] 단계 4: 2-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴

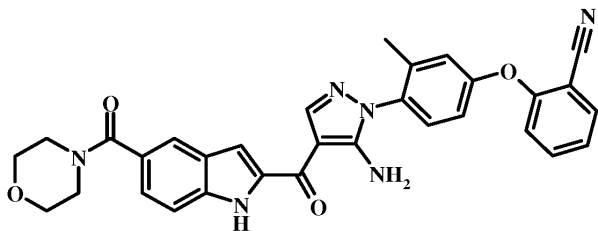


[0957]

[0958] 2-(4-하이드라지노-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염(200 mg, 0.84 mmol), (E)-3-다이메틸아미노-2-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-아크릴로니트릴(실시예 I-30 단계 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 200 mg, 0.42 mmol), K₂CO₃(229 mg, 1.66 mmol) 및 EtOH(4 mL)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 물로 세척하였다. 유기 상을 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 2-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(160 mg, 57%)을 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.92 - 7.99 (m, 1 H), 7.81 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 7.68 - 7.77 (m, 2 H), 7.38 - 7.44 (m, 2 H), 7.31 - 7.37 (m, 2 H), 7.27 (d, J=2.6 Hz, 1

H), 7.10 - 7.18 (m, 2 H), 7.02 (s, 2 H), 5.97 (s, 2 H), 3.48 - 3.69 (m, 8 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 0.68 - 0.79 (m, 2 H), -0.19 (s, 9 H). $C_{37}H_{41}N_6O_5Si$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 677, 관측치 677.3.

[0959] 단계 5: 2-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴

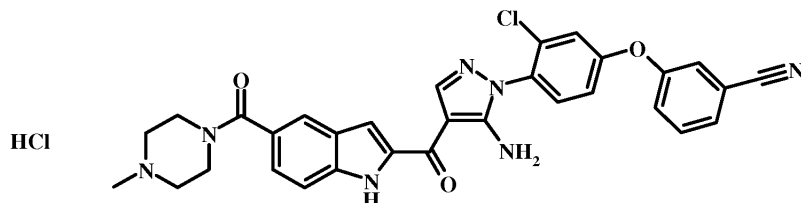


[0960]

[0961] 2-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(140 mg, 0.21 mmol), 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M; 5 mL, 5 mmol) 및 에틸렌다이아민(124 mg, 2.1 mmol)의 혼합물을 70℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 용매를 증발시켰다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 염수 및 물로 세척하였다. EtOAc 추출물을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 2-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-메틸-페녹시)-벤조니트릴(67 mg, 59%)을 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 11.89 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.95 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 2 H), 7.53 (dd, $J=4.9, 3.4$ Hz, 2 H), 7.45 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.39 (m, 3 H), 7.10 - 7.18 (m, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 3.48 - 3.66 (m, 8 H), 3.16 (br. s., 6 H), 2.11 (s, 3 H). $C_{31}H_{27}N_6O_4$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 547, 관측치 547.1.

[0962] 실시예 I-44

[0963] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염



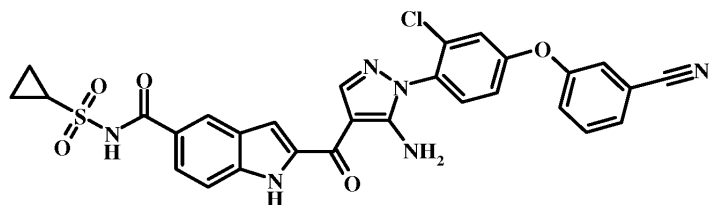
[0964]

[0965] 3-(4-{5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴(실시예 I-33 단계 2에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 100 mg, 0.19 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4.2 mg, 0.019 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐(잔트포스)(22 mg, 0.038 mmol), N-메틸-피페라진(188 mg, 1.88 mmol), 트라이에틸아민(0.2 mL) 및 DMF(1 mL)의 혼합물을 일산화 탄소로 플러싱하였다. 반응 혼합물을 일산화 탄소의 볼륨 하에 100℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하였다. EtOAc를 첨가하고, 용액을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-4% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시켰다. 2 M HCl(40 μ L) 및 이어서 MeOH를 첨가하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔사를 헥산으로 마쇄하여 3-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염(34 mg, 29%)을 황색 분말로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 11.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 - 7.75 (m, 3H), 7.50 - 7.60 (m, 3H), 7.33 - 7.50 (m, 3H), 7.24 (dd, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.15 (br. s., 2H), 3.59-3.40 (m, 8H), 2.82 (d, $J=3.8$ Hz, 3H).

[0966] 실시예 I-45

[0967]

사이클로프로판설폰산 (2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-아미드



[0968]

[0969]

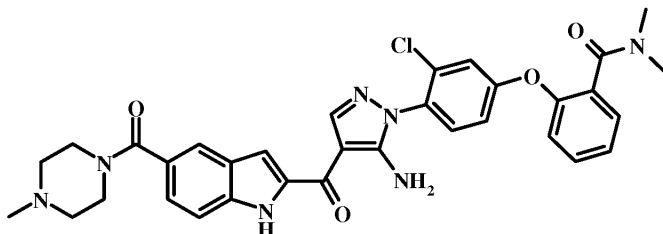
3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-벤조니트릴(실시예 I-33 단계 2에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 200 mg, 0.375 mmol), Pd(OAc)₂(8.4 mg, 0.038 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐(잔트포스)(43.4 mg, 0.075 mmol), 사이클로프로판설폰아미드(455 mg, 3.75 mmol), 트라이에틸아민(1 mL) 및 DMF(4 mL)의 혼합물을 45 psi의 일산화 탄소 하에 100℃에서 밤새 가열하였다. EtOAc를 첨가하고, 용액을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-6% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 사이클로프로판설폰산 (2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-아미드(65 mg, 29%)를 황색 포말로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.07 (br. s., 1 H), 11.99 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.84 (dd, J=8.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.64 - 7.75 (m, 4 H), 7.62 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.49 - 7.59 (m, 3 H), 7.24 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.15 (s, 2 H), 3.11 - 3.22 (m, 1 H), 1.04 - 1.21 (m, 4 H). C₂₉H₂₂ClN₆O₅S [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 601, 관측치 602.8.

[0970]

실시예 I-46

[0971]

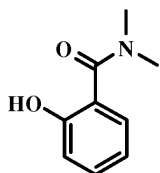
2-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드



[0972]

[0973]

단계 1: 2-하이드록시-N,N-다이메틸-벤즈아미드

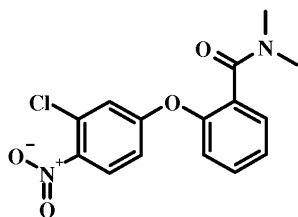


[0974]

[0975]

2-하이드록시벤조산(5 g, 36.2 mmol) 및 SOCl₂(13.2 mL)의 혼합물을 88℃의 가열 블록에서 3시간 동안 가열하고, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고(70℃, 100 mbar), Et₂O를 얼음 욕 냉각 하에 잔사에 첨가하였다. 다이메틸아민(THF 중 2 M; 45.3 mL, 90.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(25 mL)을 첨가하고, 유기 용매를 증발시켰다. 혼합물을 6 M HCl(25 mL)로 산성화시키고, 이어서 EtOAc로 4회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 고온 CH₃CN으로부터 결정화시켜 2-하이드록시-N,N-다이메틸-벤즈아미드(4.55 g, 76%)를 회백색 결정으로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.01 (br. s., 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.32 - 7.33 (m, 1 H), 7.01 - 7.04 (m, 1 H), 6.77 - 6.91 (m, 1 H), 3.19 (s, 6 H).

[0976] 단계 2: 2-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드



[0977]

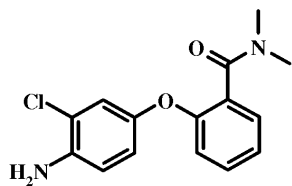
[0978] 반응을 2개의 회분으로 수행하였다. 회분을 정제를 위해 합하였다.

[0979] DMF(0.5 mL) 중 2-클로로-4-플루오로-1-니트로-벤젠(61 mg, 0.35 mmol), 2-하이드록시-N,N-다이메틸-벤즈아미드(65 mg, 0.39 mmol) 및 Cs₂CO₃(0.24 g, 0.74 mmol)의 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 가열하였다.

[0980] DMF(3.6 mL) 중 2-클로로-4-플루오로-1-니트로-벤젠(500 mg, 2.85 mmol), 2-하이드록시-N,N-다이메틸-벤즈아미드(475 mg, 2.88 mmol) 및 Cs₂CO₃(1.86 g, 5.71 mmol)의 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 가열하였다.

[0981] 반응 혼합물을 합하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 2-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(986 mg, 96%)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.95 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 2 H), 7.30 - 7.39 (m, 1 H), 7.10 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J=9.1, 2.6 Hz, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H).

[0982] 단계 3: 2-(4-아미노-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드



[0983]

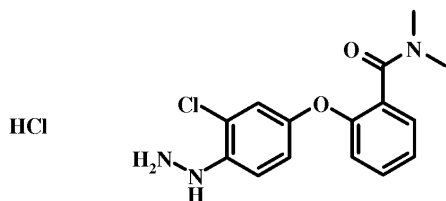
[0984] 반응을 2개의 회분으로 수행하였다. 회분을 정제를 위해 합하였다

[0985] 농축 HCl(0.1 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(67 mg, 0.3 mmol)의 용액을 MeOH(1 mL) 중 2-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(24 mg, 0.075 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 교반하였다,

[0986] 농축 HCl(4 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(2.7 g, 12 mmol)의 용액을 MeOH(30 mL) 중 2-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(962 mg, 3 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 6시간 동안 교반하였다.

[0987] 반응 혼합물을 합하였다. 2 M NaOH 수용액을 첨가하여 pH 9가 되도록 하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 2-(4-아미노-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(757 mg, 85%)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.34 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.25 - 7.30 (m, 1 H, CHCl₃ 피크와 중첩), 7.06 - 7.13 (m, 1 H), 7.01 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.74 - 6.84 (m, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H).

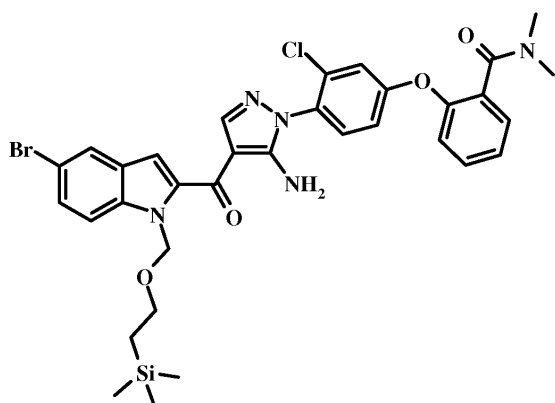
[0988] 단계 4: 2-(3-클로로-4-하이드라지노-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염



[0989]

[0990] 물(1 mL) 중 NaNO_2 (214 mg, 3.1 mmol)의 용액을 2-(4-아미노-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(750 mg, 2.6 mmol), 농축 HCl(5 mL) 및 MeOH(6 mL)의 -10°C 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 농축 HCl(4 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(2.91 g, 12.9 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉동고에 밤새 저장하였다. MeOH(5 mL)를 첨가하고, 수성 6 M NaOH 수용액을 첨가하여 pH를 8 내지 9로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켜 2-(3-클로로-4-하이드라지노-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(840 mg, 95%)을 점성 황색 오일로서 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

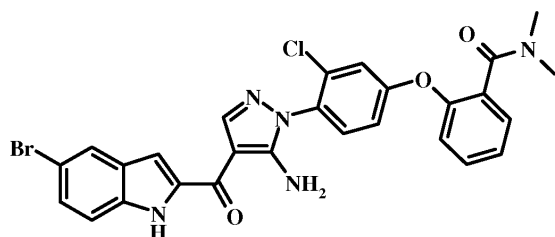
[0991] 단계 5: 2-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드



[0992]

[0993] 2-(3-클로로-4-하이드라지노-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(832 mg, 2.7 mmol), (E)-2-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-3-다이메틸아미노-아크릴로니트릴(중간체 2에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 610 mg, 1.36 mmol) 및 EtOH(27 mL)의 혼합물을 90°C 에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2)로 2회 정제하여 2-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(249 mg, 26%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0994] 단계 6: 2-(4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드

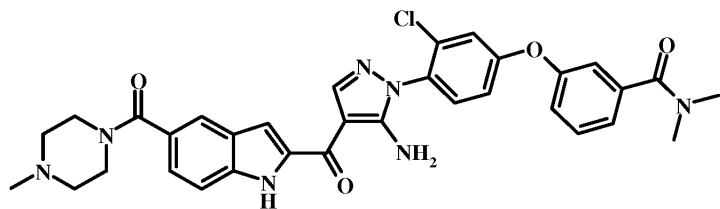


[0995]

[0996] 2-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(247 mg, 0.35 mmol), 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M; 3.5 mL, 3.5 mmol) 및 에틸렌다이아민(0.47 mL, 7 mmol)의 혼합물을 70°C 의 가열 블록에서 밤새 및 이어서 80°C 에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2)로 2회 정제하여 2-(4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(247 mg, 0.35 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다.

간 동안 가열하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 이어서 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 2-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-N,N-다이메틸-벤즈아미드(161 mg, 80%)를 연황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.22 (br. s., 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.39 - 7.52 (m, 5 H), 7.28 - 7.38 (m, 3 H), 6.99 - 7.11 (m, 2 H), 5.88 (br. s., 2 H), 3.08 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H).

[0997] 단계 7: 2-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드

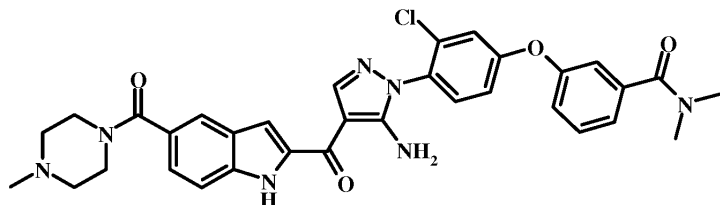


[0998]

[0999] 2-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-N,N-다이메틸-벤즈아미드(160 mg, 0.28 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(잔트포스)(32 mg, 0.055 mmol), 트라이에틸아민(0.77 mL, 5.5 mmol), 1-메틸-피페라진(277 mg, 2.76 mmol) 및 DMF(4.6 mL)의 혼합물을 아르곤으로 퍼징하였다. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6.2 mg, 0.028 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 일산화 탄소로 퍼징하고, 이어서 일산화 탄소 불류 하에 100°C 의 가열 블록에서 16시간 동안 가열하였다. 추가 잔트포스, 트라이에틸아민, 1-메틸-피페라진 및 팔라듐 아세테이트를 첨가하고(추가로 0.5 당량), 반응 혼합물을 7시간 동안 가열하고, 이어서 50°C 에서 밤새 가열하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 2-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(66 mg, 38%)를 회백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.88 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.60 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 3 H), 7.41 (d, $J=2.6$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.31 (m, 3 H), 7.06 - 7.18 (m, 4 H), 3.55 (br. s., 4 H), 2.97 (s, 3 H), 2.91 (s, 3 H).

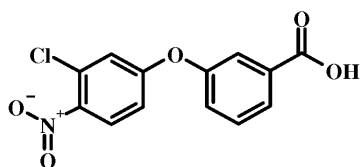
[1000] 실시예 I-47

[1001] 3-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드



[1002]

[1003] 단계 1: 3-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-벤조산

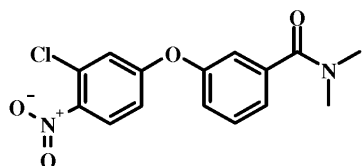


[1004]

[1005] DMF(7 mL) 중 2-클로로-4-플루오로-1-니트로-벤젠(1 g, 5.7 mmol), 3-하이드록시벤조산(0.79 g, 5.7 mmol) 및

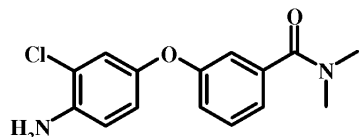
Cs₂CO₃(3.7 g, 11.4 mmol)의 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 수성 1 M HCl을 첨가하여 혼합물을 pH 2까지의 산성으로 만들었다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-7% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 3-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-벤조산(1 g, 60%)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03 (m, *J*=8.5, 0.9 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.35 (ddd, *J*=8.1, 2.5, 1.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J*=9.0, 2.7 Hz, 1 H). C₁₃H₇ClNO₅ [(M-H)⁻]에 대한 MS 계산치 292, 관측치 292.

단계 2: 3-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드



3-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-벤조산(0.52 g, 1.8 mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N,N-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(0.8 g, 2.1 mmol), DIPEA(0.6 mL, 3.5 mmol) 및 DMF(6 mL)의 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 다이메틸아민 용액(THF 중 2 M; 1.3 mL, 2.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 물, 묽은 수성 HCl 및 EtOAc를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-25% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 3-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(0.51 g, 91%)를 점성 황색 오일로서 수득하였다. C₁₅H₁₄ClN₂O₄ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 321, 관측치 321.

단계 3: 3-(4-아미노-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드



농축 HCl(2 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(1.44 g, 6.36 mmol)의 용액을 MeOH(16 mL) 중 3-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(0.51 g, 1.6 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 4.5시간 동안 교반하였다. 6 M NaOH 수용액을 첨가하여 pH 9가 되도록 하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 3-(4-아미노-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(0.38 g, 82%)를 연갈색 고체로서 수득하였다. C₁₅H₁₆ClN₂O₂ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 291, 관측치 291.

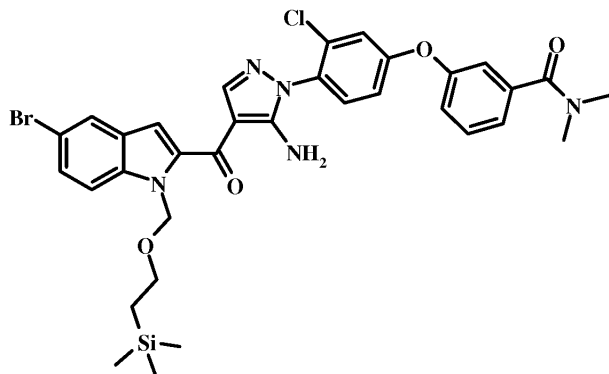
단계 4: 3-(3-클로로-4-하이드라지노-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염



물(1 mL) 중 NaNO₂(135 mg, 1.95 mmol)의 용액을 3-(4-아미노-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(0.378 g, 1.3 mmol), 농축 HCl(1.3 mL) 및 MeOH(1.5 mL)의 -10℃ 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 농축 HCl(2 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(1.17 g, 5.2 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 다시 냉각하고, MeOH(2 mL)를 첨가하고, 6 M NaOH 수용액을 첨가함으로써 pH를 9로 조정하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한

유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켜 3-(3-클로로-4-하이드라지노-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(0.37 g, 83%)을 황색 고체로서 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

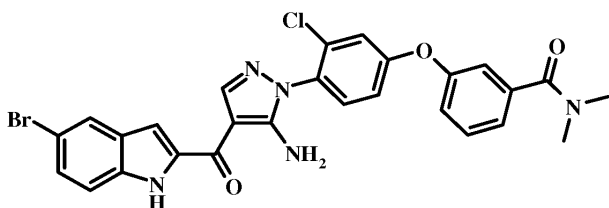
[1015] 단계 5: 3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드



[1016]

[1017] 3-(3-클로로-4-하이드라지노-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(0.368 g, 1.08 mmol), (E)-2-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-3-다이메틸아미노-아크릴로니트릴(중간체 2에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 270 mg, 0.6 mmol) 및 EtOH(12 mL)의 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(190 mg, 44%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99 (s, 1 H), 7.85 - 7.88 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 4 H), 7.29 - 7.32 (m, 1 H), 7.21 - 7.24 (m, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 3 H), 7.05 - 7.10 (m, 1 H), 5.91 - 5.95 (m, 2 H), 5.84 - 5.89 (m, 2 H), 3.46 - 3.54 (m, 2 H), 2.95 - 3.16 (m, 6 H), 0.81 - 0.89 (m, 2 H), -0.11 (s, 9 H). $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{ClN}_6\text{O}_6\text{Si}$ [(M+H) $^+$]에 대한 MS 계산치 708, 관측치 708.

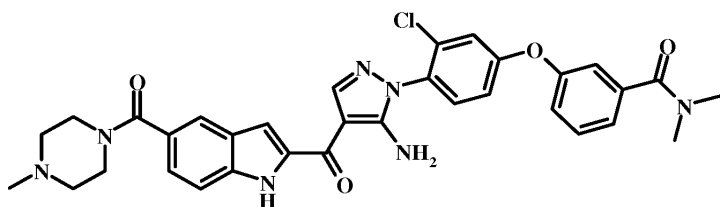
[1018] 단계 6: 3-(4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드



[1019]

[1020] 3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(190 mg, 0.27 mmol), 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M; 1 mL, 1 mmol) 및 에틸렌다이아민(0.36 mL, 5.4 mmol)의 혼합물을 80°C의 가열 블록에서 24시간 동안 가열하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 3-(4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(106 mg, 68%)를 연황색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{BrClN}_5\text{O}_3$ [(M+H) $^+$]에 대한 MS 계산치 578, 관측치 579.

[1021] 단계 7: 3-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드



[1022]

[1023]

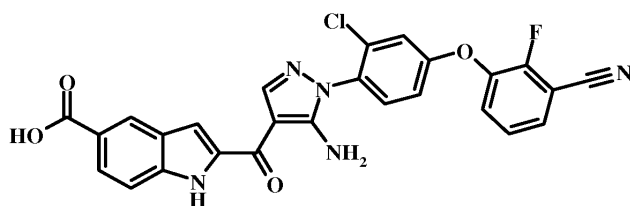
3-(4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(106 mg, 0.18 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(잔트포스)(21 mg, 0.036 mmol), 트라이에틸아민(0.51 mL, 3.7 mmol), 1-메틸-피페라진(275 mg, 2.75 mmol) 및 DMF(3 mL)의 혼합물을 아르곤으로 퍼징하였다. Pd(OAc)₂(4.1 mg, 0.018 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 일산화 탄소로 퍼징하고, 이어서 일산화 탄소 불론 하에 100℃의 가열 블록에서 16시간 동안 가열하였다. 추가 잔트포스 및 팔라듐 아세테이트를 첨가하고(추가 0.5 당량), 반응 혼합물을 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-10% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 3-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(24 mg, 19%)를 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.85 - 11.92 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 1 H), 7.59 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 3 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.34 - 7.36 (m, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 2 H), 7.09 - 7.17 (m, 4 H), 3.50 - 3.59 (m, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 2.21 - 2.45 (m, 8 H). C₃₃H₃₃ClN₇O₄ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 626, 관측치 626.

[1024]

실시예 I-48

[1025]

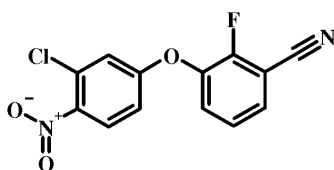
2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐]-1H-인돌-5-카복실산



[1026]

[1027]

단계 1: 3-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-2-플루오로-벤조니트릴

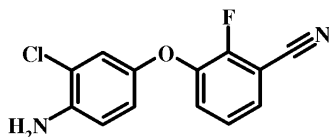


[1028]

[1029]

DMF(7 mL) 중 2-클로로-4-플루오로-1-니트로-벤젠(1 g, 5.7 mmol), 2-플루오로-3-하이드록시벤조니트릴(0.78 g, 5.7 mmol) 및 Cs₂CO₃(1.95 g, 6 mmol)의 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-50% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-2-플루오로-벤조니트릴(1.67 g, 64%)을 연황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.58 (ddd, J=7.6, 5.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.47 (td, J=7.9, 1.9 Hz, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 1 H), 7.10 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J=9.1, 2.6 Hz, 1 H).

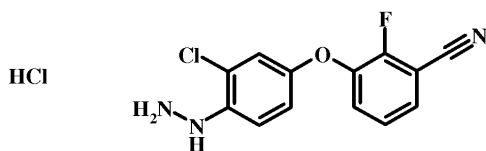
[1030] 단계 2: 3-(4-아미노-3-클로로-페녹시)-2-플루오로-벤조니트릴



[1031]

[1032] 농축 HCl(5 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(3.33 g, 14.8 mmol)의 용액을 MeOH(37 mL) 중 3-(3-클로로-4-니트로-페녹시)-2-플루오로-벤조니트릴(1.08 g, 3.7 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 2 M NaOH 수용액을 첨가하여 pH 9가 되도록 하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-40% EtOAc/헥산)로 정제하여 3-(4-아미노-3-클로로-페녹시)-2-플루오로-벤조니트릴(879 mg, 82%)을 황색 오일로서 수득하였다. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClFN}_2$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 291, 관측치 291. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 2 H), 6.99 - 7.03 (m, 1 H), 6.76 - 6.86 (m, 2 H). $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClFN}_2\text{O}$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 263, 관측치 263.

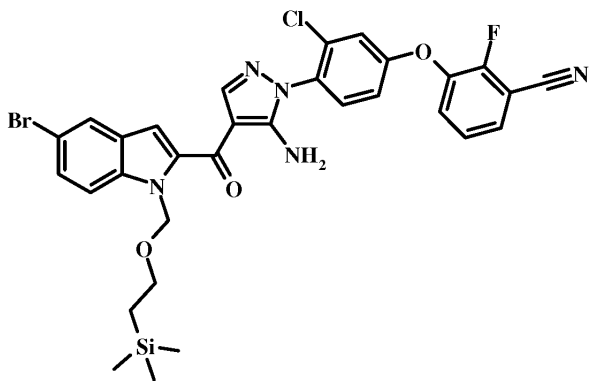
[1033] 단계 3: 3-(3-클로로-4-하이드라지노-페녹시)-2-플루오로-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염



[1034]

[1035] 물(2 mL) 중 NaNO_2 (257 mg, 3.7 mmol)의 용액을 3-(4-아미노-3-클로로-페녹시)-2-플루오로-벤조니트릴(0.815 g, 3.1 mmol), 농축 HCl(5 mL) 및 MeOH(15 mL)의 -10°C 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 농축 HCl(6 mL) 중 주석(II) 클로라이드 다이하이드레이트(3.5 g, 15.5 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 6 M NaOH 수용액을 첨가함으로써 pH를 9로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켜 3-(3-클로로-4-하이드라지노-페녹시)-2-플루오로-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염(0.77 g, 79%)을 주황색 오일로서 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.73 - 7.82 (m, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.03 - 7.09 (m, 1 H).

[1036] 단계 4: 3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-2-플루오로-벤조니트릴

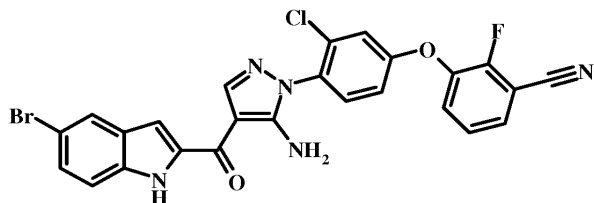


[1037]

[1038] 3-(3-클로로-4-하이드라지노-페녹시)-2-플루오로-벤조니트릴 하이드로클로라이드 염(0.755 g, 2.45 mmol), (E)-2-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인돌-2-카보닐]-3-다이메틸아미노-아크릴로니트릴(중간체 2에 기술된 바와 같이 제조될 수 있음; 610 mg, 1.4 mmol) 및 EtOH(27 mL)의 혼합물을 95°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-50% EtOAc/헥산)로 정제하여

3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-피라졸-1-일)-3-클로로-페녹시)-2-플루오로-벤조니트릴(204 mg, 22%)을 연갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.00 (s, 1 H), 7.84 - 7.89 (m, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 3 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 7.20 - 7.23 (m, 1 H), 7.13 - 7.14 (m, 1 H), 7.05 - 7.09 (m, 1 H), 7.02 - 7.05 (m, 1 H), 5.91 - 5.95 (m, 2 H), 5.85 - 5.89 (m, 2 H), 3.47 - 3.53 (m, 2 H), 0.82 - 0.88 (m, 2 H), -0.11 (s, 9 H).

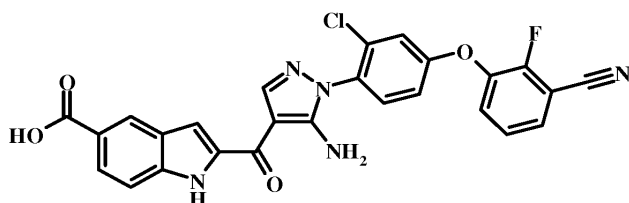
[1039] 단계 5: 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-2-플루오로-벤조니트릴



[1040]

[1041] 3-(4-{5-아미노-4-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실란일)-에톡시메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-피라졸-1-일)-3-클로로-페녹시)-2-플루오로-벤조니트릴(200 mg, 0.29 mmol), EtOH(6 mL) 및 6 M 수성 HCl(2.5 mL)의 혼합물을 90℃의 가열 블록에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, EtOAc, 물 및 10% NaHCO_3 수용액을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-2-플루오로-벤조니트릴(81 mg, 50%)을 연갈색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{25}\text{H}_{13}\text{BrClN}_5\text{O}_2$ [(M-H) $^-$]에 대한 MS 계산치 548, 관측치 548.

[1042] 단계 6: 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산

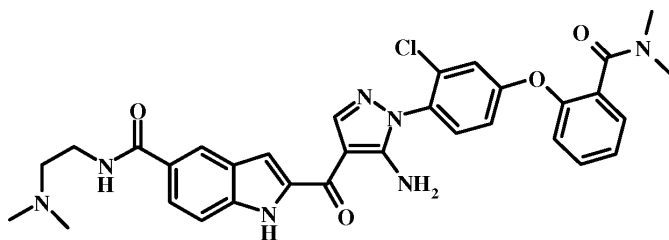


[1043]

[1044] DMF(2.5 mL) 중 3-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-2-플루오로-벤조니트릴(80 mg, 0.145 mmol)의 용액을 아르곤으로 퍼징하였다. 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(잔트포스)(17 mg, 0.029 mmol), 트라이에틸아민(0.4 mL, 2.9 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.3 mg, 0.0145 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 일산화 탄소로 퍼징하였다. 메탄올(0.06 mL)을 첨가하고, 혼합물을 일산화 탄소 불분 하에 100℃의 가열 블록에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 메틸 에스테르(24 mg, 31%)를 갈색 고체로서 수득하고(^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.21 - 8.29 (m, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 1 H), 7.52 - 7.55 (m, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 2 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.15 - 7.23 (m, 2 H), 7.02 - 7.08 (m, 1 H), 6.86 - 6.93 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(3-시아노-2-플루오로-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산(3 mg, 4%)을 연갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.96 - 12.06 (m, 1 H), 8.32 - 8.40 (m, 1 H), 7.77 - 7.89 (m, 2 H), 7.57 - 7.76 (m, 3 H), 7.41 - 7.57 (m, 3 H), 7.20 - 7.27 (m, 1 H), 7.10 - 7.16 (m, 1 H). $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{ClFN}_5\text{O}_4$ [(M-H) $^-$]에 대한 MS 계산치 514, 관측치 514.

[1045] 실시예 I-49

[1046] 2-{(5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐)-1H-인돌-5-카복실산 (2-다이메틸아미노-에틸)-아미드

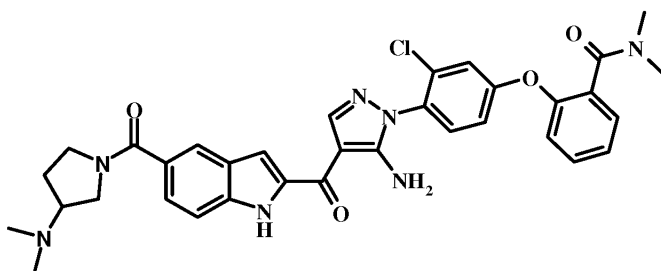


[1047]

[1048] 다이옥산(10.0 mL) 중 2-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-N,N-다이메틸-벤즈아미드(실시예 I-46 단계 6으로부터 수득됨)(300.0 mg, 0.51 mmol)의 탈기된 용액에 N,N-다이메틸-에탄-1,2-다이아민(0.964 mL, 8.82 mmol), 1,3-비스(다이페닐포스포노)프로판(21 mg, 0.05 mmol) 및 Pd(OAc)₂(5.5 mg, 0.025 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 다시 추가로 15분 동안 아르곤 대기 하에 탈기하고, 일산화 탄소로 퍼징하고, 이어서 일산화 탄소 불분 하에 105℃에서 3일 동안 가열하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 셀라이트 층을 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하였다. 조질 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0-3% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 2-{(5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐)-1H-인돌-5-카복실산 (2-다이메틸아미노-에틸)-아미드(61 mg, 19%)를 연황색 고체로서 수득하였다. C₃₂H₃₂ClN₇O₄ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 614, 관측치 614.2.

[1049] 실시예 I-50

[1050] 2-(4-{(5-아미노-4-[5-(3-다이메틸아미노-피롤리딘-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일)-3-클로로-페녹시}-N,N-다이메틸-벤즈아미드

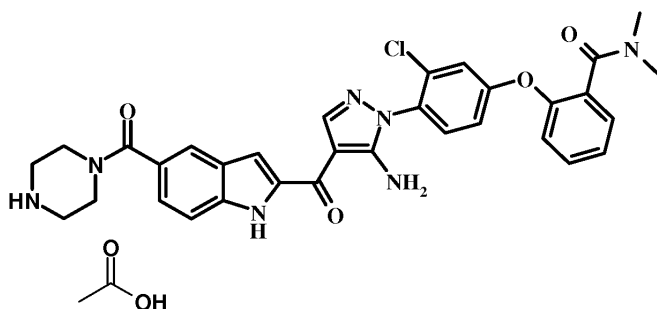


[1051]

[1052] 표제 화합물을, 다이메틸-피롤리딘-3-일-아민을 사용하고 실시예 I-49에 기술된 바와 유사한 과정에 따라서 제조하였다. 2-(4-{(5-아미노-4-[5-(3-다이메틸아미노-피롤리딘-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일)-3-클로로-페녹시}-N,N-다이메틸-벤즈아미드(39 mg, 12%)를 회백색 고체로서 수득하였다. C₃₄H₃₄ClN₇O₄ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 640, 관측치 640.2.

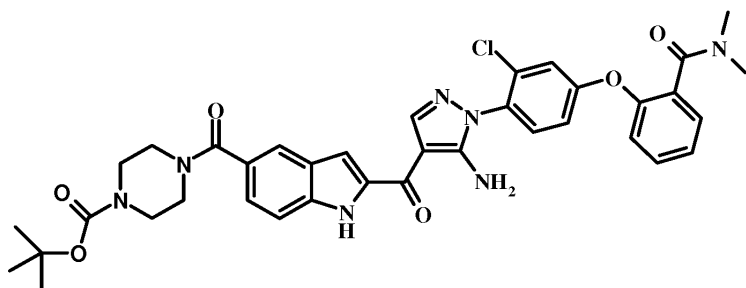
[1053] 실시예 I-51

[1054] 2-(4-{(5-아미노-4-[5-(피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일)-3-클로로-페녹시}-N,N-다이메틸-벤즈아미드 아세트산 염



[1055]

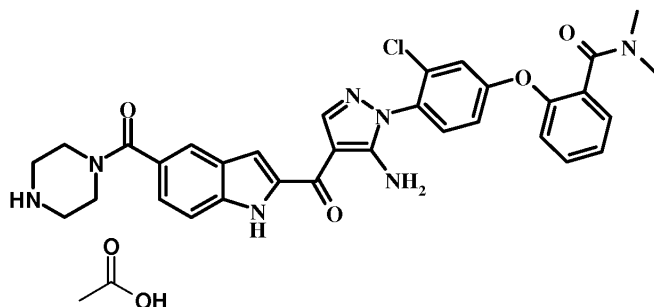
[1056] 단계 1: 4-(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-피페라진-1-카복실산 tert-부틸 에스터



[1057]

[1058] 표제 화합물을, 피페라진-1-카복실산 tert-부틸 에스터를 사용하고 실시예 I-49에 기술된 바와 유사한 과정에 따라서 제조하였다. 4-(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-피페라진-1-카복실산 tert-부틸 에스터(320 mg, 65%)를 갈색 고체로서 수득하였다. $C_{37}H_{38}ClN_7O_6$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 712, 관측치 712.2.

[1059] 단계 2: 2-(4-{5-아미노-4-[5-(피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 아세트산 염

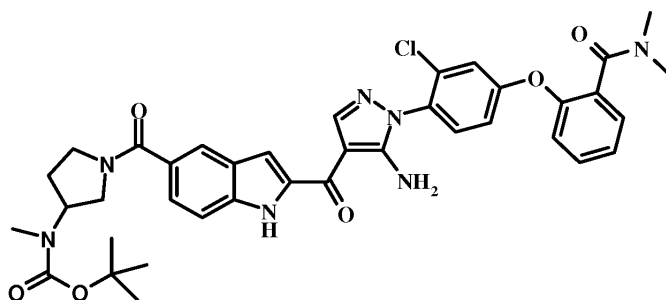


[1060]

[1061] DCM(3.0 mL) 중 4-(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-피페라진-1-카복실산 tert-부틸 에스터(320.0 mg, 0.45 mmol)의 교반된 용액에 다이옥산 중 HCl(0.2 mL, 0.81 mmol, 4 M)을 실온에서 첨가하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 혼합물을 물로 급랭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 제조용 HPLC로 정제하여 2-(4-{5-아미노-4-[5-(피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 아세트산 염(30.0 mg, 11 %)을 회백색 고체로서 수득하였다. $C_{32}H_{30}ClN_7O_4$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 612, 관측치 612.4.

[1062] 실시예 I-52

[1063] [1-(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-피롤리딘-3-일]-메틸-카밤산 tert-부틸 에스터



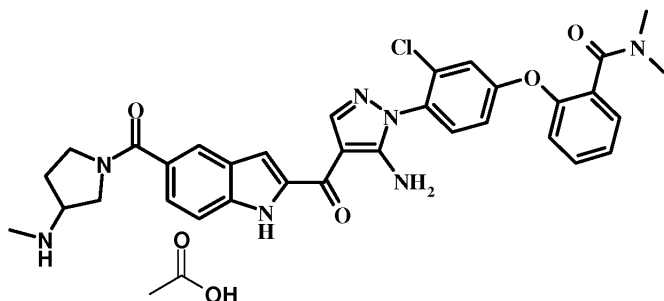
[1064]

[1065] 표제 화합물을, 메틸-피롤리딘-3-일-카밤산 tert-부틸 에스터를 사용하고 실시예 I-49에 기술된 바와 유사한 과정에 따라서 제조하였다. [1-(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카

보닐)-1H-인돌-5-카보닐)-피롤리딘-3-일]-메틸-카밤산 tert-부틸 에스터(15 mg, 8%)를 회백색 고체로서 수득하였다. $C_{38}H_{40}ClN_7O_6$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 726, 관측치 726.6.

[1066] 실시예 I-53

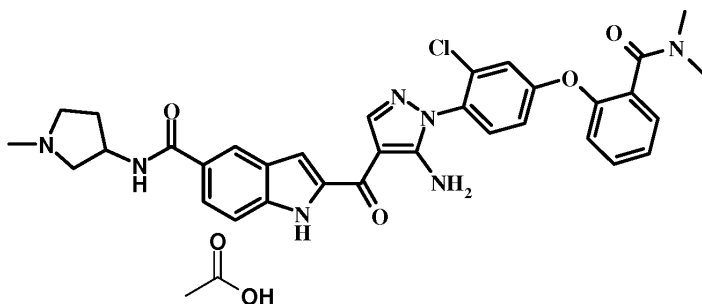
[1067] 2-(4-{5-아미노-4-[5-(3-다이메틸아미노-피롤리딘-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 아세트산 염



[1068] 표제 화합물을 실시예 I-51 단계 2에 기술된 바와 유사한 과정에 따라 제조하였다. 2-(4-{5-아미노-4-[5-(3-다이메틸아미노-피롤리딘-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드 아세트산 염(54 mg, 21%)을 회백색 고체로서 수득하였다. $C_{33}H_{32}ClN_7O_4$ $[(M-H)^-]$ 에 대한 MS 계산치 624, 관측치 624.2.

[1070] 실시예 I-54

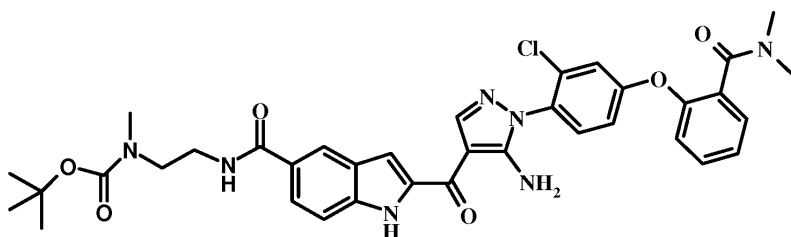
[1071] 2-(5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-카보닐)-1H-인돌-5-카복실산 (1-메틸-피롤리딘-3-일)-아미드 아세트산 염



[1072] 표제 화합물을, 1-메틸-피롤리딘-3-일아민을 사용하고 실시예 I-49에 기술된 바와 유사한 과정에 따라서 제조하였다. 2-(5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-카보닐)-1H-인돌-5-카복실산 (1-메틸-피롤리딘-3-일)-아미드 아세트산 염(40 mg, 15%)을 회백색 고체로서 수득하였다. $C_{33}H_{32}ClN_7O_4$ $[(M+H)^+]$ 에 대한 MS 계산치 626, 관측치 626.6.

[1074] 실시예 I-55

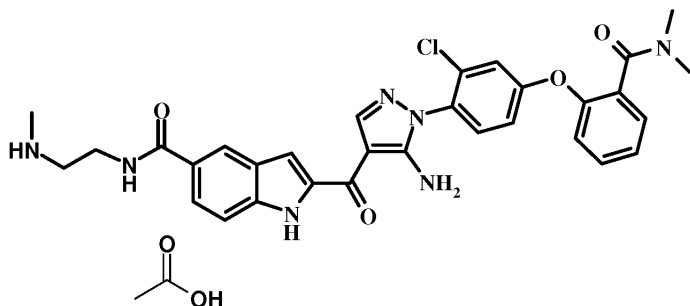
[1075] {2-[(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐)-1H-인돌-5-카보닐]-아미노}-에틸}-메틸-카밤산 tert-부틸 에스터



[1077] 표제 화합물을, 2-아미노-에틸)-메틸-카바산 tert-부틸 에스터를 사용하고 실시예 I-49에 기술된 바와 유사한 과정에 따라서 제조하였다. {2-[(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-아미노]-에틸)-메틸-카바산 tert-부틸 에스터(10 mg, 8%)를 회백색 고체로서 수득하였다. $C_{36}H_{38}ClN_7O_6$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 700, 관측치 700.6.

[1078] 실시예 I-56

[1079] 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-메틸아미노-에틸)-아미드 아세트산 염

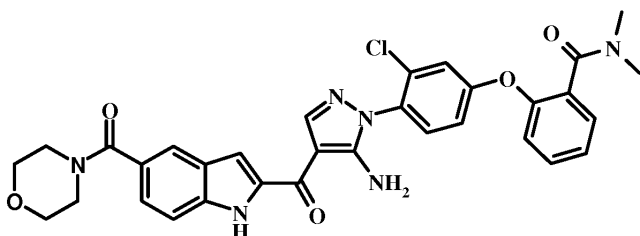


[1080]

[1081] 표제 화합물을 실시예 I-51 단계 2에 기술된 바와 유사한 과정에 따라 제조하였다. 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산 (2-메틸아미노-에틸)-아미드 아세트산 염(15 mg, 6%)을 회백색 고체로서 수득하였다. $C_{31}H_{30}ClN_7O_4$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 600, 관측치 600.4.

[1082] 실시예 I-57

[1083] 2-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드

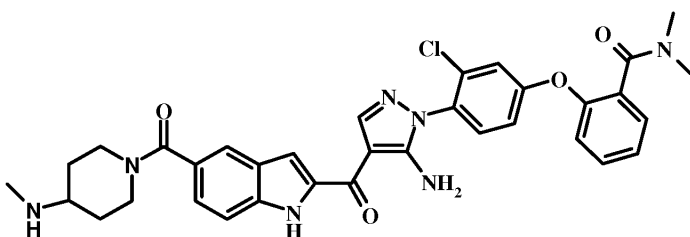


[1084]

[1085] 표제 화합물을, 모폴린을 사용하고 실시예 I-49에 기술된 바와 유사한 과정에 따라서 제조하였다. 2-(4-{5-아미노-4-[5-(모폴린-4-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(8 mg, 3%)를 황색 고체로서 수득하였다. $C_{32}H_{29}ClN_6O_5$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 613, 관측치 613.4.

[1086] 실시예 I-58

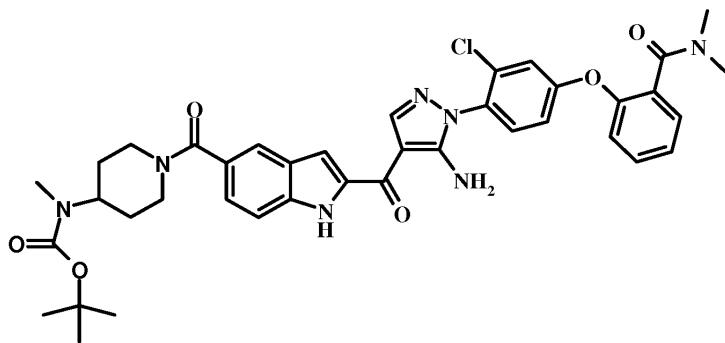
[1087] 2-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸아미노-피페리딘-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드



[1088]

[1089] 단계 1: [1-(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카

보닐)-피페리딘-4-일]-메틸-카바산 tert-부틸 에스터



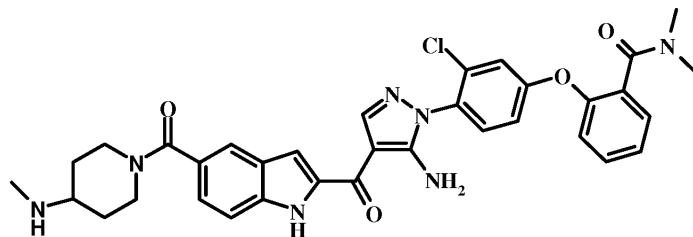
[1090]

[1091]

표제 화합물을, 메틸-피페리딘-4-일-카바산 tert-부틸 에스터를 사용하고 실시예 I-49에 기술된 바와 유사한 과정에 따라서 제조하였다. [1-(2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카보닐)-피페리딘-4-일]-메틸-카바산 tert-부틸 에스터를 흑색 점성 고체로서 수득하였다. $C_{39}H_{42}ClN_7O_6$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 740, 관측치 740.2.

[1092]

단계 2: 2-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸아미노-피페리딘-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드



[1093]

[1094]

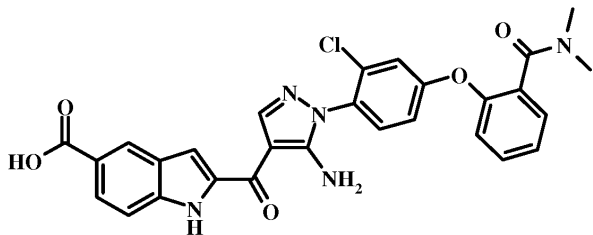
표제 화합물을 실시예 I-51 단계 2에 기술된 바와 유사한 과정에 따라 제조하였다. 2-(4-{5-아미노-4-[5-(4-메틸아미노-피페리딘-1-카보닐)-1H-인돌-2-카보닐]-피라졸-1-일}-3-클로로-페녹시)-N,N-다이메틸-벤즈아미드(32 mg, 3%)를 회백색 고체로서 수득하였다. $C_{34}H_{34}ClN_7O_4$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 640, 관측치 640.2.

[1095]

실시예 I-59

[1096]

2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산



[1097]

[1098]

다이옥산(5 mL) 중 2-{4-[5-아미노-4-(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-피라졸-1-일]-3-클로로-페녹시}-N,N-다이메틸-벤즈아미드(실시예 I-46 단계 6으로부터 수득됨)(250 mg, 0.43 mmol)의 탈기된 용액에 1,3-비스(다이페닐포스피노)프로판(32 mg, 0.078 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (8 mg, 0.035 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 다시 아르곤 대기 하에 추가로 15분 동안 탈기시키고, 일산화 탄소로 퍼징하고, 이어서, 일산화 탄소 불륜 하에 95°C에서 3일 동안 가열하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 층을 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하였다. 조질 물질을 제조용 HPLC로 정제하여 2-{5-아미노-1-[2-클로로-4-(2-다이메틸카바모일-페녹시)-페닐]-1H-피라졸-4-카보닐}-1H-인돌-5-카복실산(8 mg, 3%)을 연황색 고체로서 수득하였다. $C_{32}H_{32}ClN_7O_4$ [(M+H)⁺]에 대한 MS 계산치 544, 관측치 544.2.

[1099] **생물학적 실시예**

[1100] **브루톤 티로신 키나제(Btk) 억제 분석**

[1101] 본 분석은 여과를 통해 방사성 ^{33}P 인산화된 생성물을 포획하는 것이다. Btk, 비오틴화된(biotinylated) SH₂ 펩티드 기질(Src 상동) 및 ATP의 상호작용은 펩티드 기질의 인산화를 일으킨다. 비오틴화된 생성물은 결합된 스트렙타비딘 세파로스 비드이다. 결합되고 방사표지된 모든 생성물을 섬광 계수기에 의해 검출한다.

[1102] 분석되는 플레이트는 96-웰 폴리프로필렌(그라이너(Greiner)) 및 96-웰 1.2 μm 친수성 PVDF 필터 플레이트(밀리포어(Millipore))이다. 본원에 기록된 농도는 최종 분석 농도이다: DMSO 중 10 내지 100 μM 화합물(버딕 앤드 잭슨(Burdick and Jackson)), 5 내지 10 nM Btk 효소(His-태깅됨, 전장), 30 μM 펩티드 기질(비오틴-Aca-AAEEIYGEI-NH₂), 100 μM ATP(시그마(Sigma)), 8 mM 이미다졸(시그마, pH 7.2), 8 mM 글리세롤-2-포스페이트(시그마), 200 μM EGTA(로슈 다이아그노스틱스(Roche Diagnostics)), 1 mM MnCl₂(시그마), 20 mM MgCl₂(시그마), 0.1 mg/mL BSA(시그마), 2 mM DTT(시그마), 1 μCi ^{33}P ATP(아머샴(Amersham)), 20% 스트렙타비딘 세파로스 비드(아머샴), 50 mM EDTA(깁코(Gibco)), 2 M NaCl(깁코), 2 M NaCl w/1% 인산(깁코), 마이크로싯트-20(퍼킨 엘머(Perkin Elmer)).

[1103] 표준 96-웰 플레이트 분석 주형으로부터 생성된 데이터를 이용하여 화합물 당 10-점 데이터로부터 IC₅₀ 측정을 계산하였다. 하나의 대조군 화합물 및 7개의 미공지된 억제제를 각각의 플레이트 상에서 시험하고, 각각의 플레이트를 2회 수행하였다. 전형적으로, 화합물을 100 μM 에서 출발하여 3 nM에서 종결되는 반-로그(half-log)로 희석하였다. 대조군 화합물은 스타우로스포르린이었다. 펩티드 기질의 부재 하에 백그라운드를 계수하였다. 총 활성을 펩티드 기질의 존재 하에 측정하였다. 하기 프로토콜을 사용하여 Btk 억제를 측정하였다:

[1104] 샘플 제조: 시험 화합물을 분석 완충액(이미다졸, 글리세롤-2-포스페이트, EGTA, MnCl₂, MgCl₂, BSA) 중의 반-로그 증가량으로 희석하였다.

[1105] **비드 제조**

[1106] 1) 500 x g에서 원심분리하여 비드를 행군다.

[1107] 2) PBS 및 EDTA로 비드를 재구성하여, 20% 비드 슬러리를 제조한다.

[1108] 3) 기질(분석 완충액, DTT, ATP, ^{33}P ATP)을 함유하지 않는 반응 혼합물 및 기질(분석 완충액, DTT, ATP, ^{33}P ATP, 펩티드 기질)을 함유하는 혼합물을 30°C에서 15분 동안 예비 항온처리한다.

[1109] 4) 분석을 시작하기 위해, 효소 완충액(이미다졸, 글리세롤-2-포스페이트, BSA) 중 Btk(10 μL) 및 시험 화합물(10 μL)을 10분 동안 실온에서 예비 항온처리한다.

[1110] 5) 기질을 함유하지 않거나 함유하는 반응 혼합물(30 μL)을 Btk 및 화합물에 첨가한다.

[1111] 6) 총 분석 혼합물(50 μL)을 30°C에서 30분 동안 배양한다.

[1112] 7) 분석물(40 μL)을 필터 플레이트 내의 비드 슬러리(150 μL)로 이동시켜 반응을 중지한다.

[1113] 8) 30분 후 필터 플레이트를 하기 단계로 세척한다:

[1114] NaCl(3 x 250 μL);

[1115] 1% 인산을 함유한 NaCl(3 x 250 μL);

[1116] H₂O(1 x 250 μL).

[1117] 9) 플레이트를 65°C에서 1시간 동안 또는 실온에서 밤새 건조한다.

[1118] 10) 마이크로싯트-20(50 μL)을 첨가하고, 섬광 계수기로 ^{33}P cpm을 계수한다.

[1119] 원 데이터(raw data)로부터 %활성을 cpm 단위로 계산한다.

[1120] %활성 = (샘플 - 백그라운드)/(총 활성 - 백그라운드) x 100

- [1121] 단일부위 용량 반응 S자형 모델을 이용하여, %활성으로부터 IC_{50} 을 계산한다.
- [1122] $y = A + ((B-A)/(1 + ((x / C)^D)))$
- [1123] 이때, x = 화합물의 농도, y = %활성, A = 최소, B = 최대, $C = IC_{50}$, $D = 1$ (경사 기울기)이다.
- [1124] **브루톤 티로신 키나제(Btk) 억제 TR-FRET(시간 분해 FRET) 분석**
- [1125] 본 Btk 경쟁 분석은 FRET(퍼르스테르/형광 공명 에너지 전달) 기법을 사용하여 브루톤 티로신 키나제의 비활성화된 상태에 대한 화합물 효능(IC_{50})을 측정하는 것이다. Btk-Eu 복합물을 50 nM Btk-바이오이지(Bioease: 상표):10 nM Eu-스트렙타비딘(퍼킨 엘머, 카탈로그 번호 AD0062)의 출발 농도에서 사용하기 전에 얼음에서 1시간 동안 항온처리하였다. 분석 완충액은 20 mM HEPES(pH 7.15), 0.1 mM DTT, 10 mM $MgCl_2$, 0.5 mg/mL BSA와 함께 3% 키나제 안정화제(프레몬트 바이오솔루션스(Fremont Biosolutions), 카탈로그 번호 STB-K02)로 구성되었다. 1시간 후, 상기로부터의 반응 혼합물을 분석 완충액 중에서 10배 희석하여 5 nM Btk:1 nM Eu-스트렙타비딘 복합체(공여체 형광단)를 제조하였다. 이어서, 음성 대조군이 아닌 Btk-Eu를 단독으로 갖는 0.11 nM Btk-Eu 및 0.11 nM 키나제 트래이서 178(인비트로젠(Invitrogen), 카탈로그 번호 PV5593)의 혼합물(18 μ L)을 384-웰 편평 바닥 플레이트(그레이너, 784076)에 분배하였다. 분석 시 시험될 화합물을 10x 농축하여 제조하고, 10-점 곡선을 생성하기 위해 절반-로그 증가의 연속 희석을 DMSO에서 수행하였다. FRET 반응을 개시하기 위해, DMSO에서 10x 스톱으로 제조된 화합물을 플레이트에 첨가하고, 상기 플레이트를 18 내지 24시간 동안 14°C에서 항온처리하였다.
- [1126] 항온처리 후, 플레이트를 BMG 페라스타(Pherastar) 형광 플레이트 판독기(또는 등가물)로 판독하고, 유로퓸 공여체 형광단(620 nm 방출) 및 FRET(665 nm 방출)로부터 방출 에너지를 측정하기 위해 사용하였다. 음성 대조군 웰 값을 평균화하여 평균 최소치를 획득하였다. 양성 "억제제가 없는" 대조군 웰을 평균화하여 평균 최대치를 획득하였다. %최대 FRET를 하기 식으로 계산하였다:
- [1127] $\%최대 FRET = 100 \times [(FSR_{화합물} - FSR_{평균최소치}) / (FSR_{평균최대치} - FSR_{평균최소치})]$
- [1128] 이때, FSR은 FRET 신호 비이다. %최대 FRET 곡선을 활성 기준(엑셀)으로 플롯팅하고, $IC_{50}(\%)$, 경사 기울기, z' 및 %CV를 측정하였다. 마이크로소프트 엑셀을 사용하여 중복 곡선(2개의 독립적인 희석으로부터의 일중항 억제 곡선)으로부터 평균 IC_{50} 및 표준 편차를 유도하였다.
- [1129] 이러한 분석에 대한 대표적인 화합물 데이터는 하기 표 II에 열거된다.

[1130] [표 II]

화합물	IC ₅₀ (μM)
I-1	0.0068
I-2	0.0046
I-3	0.025
I-4	0.012
I-5	0.0023
I-6	0.043
I-7	0.0026
I-8	0.01443
I-9	0.22
I-10	0.18
I-11	0.2
I-12	0.013
I-13	0.53
I-14	0.00046
I-15	0.00082
I-16	0.0036
I-17	0.0035
I-18	0.0052
I-19	0.0068
I-20	0.15
I-21	>100
I-22	0.0013
I-23	>100
I-24	0.035
I-25	0.074
I-26	0.014
I-27	0.0037
I-28	0.0069
I-29	0.0043
I-30	0.0061

[1131]

화합물	IC ₅₀ (μM)
I-31	0.029
I-32	0.022
I-33	0.43
I-34	0.0251
I-35	0.0018
I-36	0.005
I-37	0.05
I-38	0.15
I-39	0.024
I-40	0.023
I-41	0.052
I-42	0.13
I-43	0.0013
I-44	0.008
I-45	0.0017
I-46	0.0042
I-47	0.032
I-48	0.0032
I-49	0.0014
I-50	0.0025
I-51	0.0011
I-52	0.017
I-53	0.0017
I-54	0.0029
I-55	0.0051
I-56	0.0031
I-57	0.0033
I-58	0.0021
I-59	0.0120

[1132]

[1133]

CD69 발현에 의해 측정된 전혈에서의 B-세포 활성화의 억제

[1134]

인간 혈액에서 B-세포의 B-세포 수용체-매개된 활성을 억제하는 Btk 억제제의 능력을 시험하는 절차는 하기와 같다:

[1135]

인간 전혈(HWB)을 하기 제한을 갖는 건강한 자원자로부터 수득하였다: 24시간 약물 복용하지 않는 비흡연자. 나트륨 헤파린으로 응고방지된 배큐테이너(Vacutainer) 관으로 정맥 천자에 의해 채혈하였다. 시험 화합물을 PBS(20x) 중에서 목적한 출발 약물 농도의 10배까지 희석한 후, PBS 중의 10% DMSO로 3배 연속 희석하여 9-점 투여량-반응 곡선을 생성하였다. 각각의 화합물의 희석액(5.5 μL)을 96-웰 V 바닥 플레이트(애널리티컬 세일즈 앤드 서비시스(Analytical Sales and Services), #59623-23)(2 x 2 mL)에 첨가하고, PBS 중 10% DMSO(5.5 μL)를 대조군 및 비자극 웰에 첨가하였다. HWB(100 μL)를 각 웰에 첨가하고 혼합한 후, 플레이트를 37°C, 5% CO₂, 100% 습도에서 30분 동안 항온처리하였다. 염소 F(ab')₂ 항-인간 IgM(써던 바이오테크(Southern Biotech), #2022-14)(10 μL의 500 μg/mL 용액, 50 μg/mL 최종 농도)을 혼합하면서 각 웰(비자극 웰 제외)에 첨가하고, 상기 플레이트를 추가로 20시간 동안 항온처리하였다.

[1136]

20시간의 항온처리가 끝나는 시점에, 샘플을 형광-탐침-표지된 항체(PE 마우스 항-인간 CD20(15 μL), 비디 파밍겐(Pharmingen), #555623 및/또는 APC 마우스 항-인간 CD69(20 μL), 비디 파밍겐 #555533)와 함께 30분 동안 37°C, 5% CO₂, 100% 습도에서 항온처리하였다. 보상 조정 및 초기 전압 설정을 위해, 유도된 대조군, 비염색물 및 단일 염색물이 포함되어 있다. 이어서, 샘플을 1X 파밍겐 용해 완충액(비디 파밍겐 #555899)(1 mL)에 용해시키고, 플레이트를 1,800 rpm으로 5분 동안 원심분리하였다. 상청액을 흡입에 의해 제거하고, 잔여 펠렛을 추가 1X 파밍겐 용해 완충액(1 mL)에 다시 용해하고, 플레이트를 상기와 같이 회전시켰다. 상청액을 흡입하고, 잔여 펠렛을 FACS 완충액(PBS + 1% FBS)으로 세척하였다. 최종 회전 후, 상청액을 제거하고, 펠렛을 FACS 완충액(180 μL)에 재현탁하였다. 샘플을 BD LSR II 유세포분석기(flow cytometer)의 HTS 96 웰 시스템으로 실행하기에 적합한 96 웰 플레이트로 옮겼다.

[1137]

사용된 형광단에 대한 적절한 여기 및 방출 파장을 사용하여, 데이터를 획득하고, %양성 세포 값을 셀 퀘스트

소프트웨어(Cell Quest Software)를 사용하여 수득하였다. 결과를 먼저 FACS 분석 소프트웨어(플로우 조(Flow Jo))에 의해 분석하였다. 시험 화합물에 대한 IC₅₀을, 항-IgM에 의한 자극 이후에도 CD20-양성인 %CD69-양성 세포(비자극 백그라운드용 8개의 웰의 평균치를 뺀 후의 8개의 대조군 웰의 평균치)를 50%만큼 감소시키는 농도로서 정의하였다. IC₅₀ 값을 XLfit 소프트웨어 버전 3, 방정식 201을 사용하여 계산한다.

[1138] **B-세포 활성화 억제 - 라모스(Ramos) 세포 중의 B-세포의 FLIPR 분석**

[1139] 본 발명의 화합물에 의한 B-세포 활성화의 억제를 항-IgM 자극 B-세포 반응에 대한 시험 화합물의 효과를 측정함으로써 입증하였다.

[1140] B-세포의 FLIPR 분석은 항-IgM 항체에 의한 자극으로부터 세포내 칼슘 증가의 잠재적 억제제의 효과를 측정하는 세포 기체의 기능적 방법이다. 라모스 세포(인간 버킷(Burkitt) 림프종 세포주; ATCC 번호 CRL-1596)를 성장 배지(하기 기재됨)에서 배양하였다. 분석 하루 전, 라모스 세포를 새로운 성장 배지(상기와 동일함)에 재현탁하고, 조직 배양 플라스크 내에서 0.5×10^6 세포/mL의 농도로 설정하였다. 분석 당일, 세포를 계수하고, 조직 배양 플라스크 내에서 1 μ M FLUO-3AM(테프랩스(TefLabs), 카탈로그 번호 0116, 무수 DMSO 및 10% 플루론산 중 에서 제조됨)으로 보충된 성장 배지에서 1×10^6 세포/mL의 농도로 설정하고, 37°C(4% CO₂)에서 1시간 동안 배양 하였다. 세포의 염료를 제거하기 위해, 세포를 원심분리(5분, 1,000 rpm)에 의해 수집하고, 1×10^6 세포/mL로 FLIPR 완충액(하기 기재됨)에 재현탁한 후, 웰 당 1×10^5 세포로 96-웰 폴리-D-리신 코팅된 흑색/투명 플레이트(비디, 카탈로그 번호 356692)에 분배하였다. 시험 화합물을 100 μ M 내지 0.03 μ M(7개의 농도, 하기 세부 사항) 범위의 다양한 농도로 첨가하고, 30분 동안 실온에서 세포와 함께 항온처리하였다. 라모스 세포의 Ca²⁺ 신호를 10 μ g/mL 항-IgM(써딘 바이오테크, 카탈로그 번호 2020-01)의 첨가에 의해 자극하고, FLIPR(몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices), 480 nm 여기에서 아르곤 레이저를 갖는 CCD 카메라를 사용하여 96 웰 플레이트 의 이미지를 포획함)에서 측정하였다.

[1141] 배지/완충액:

[1142] 성장 배지: L-글루타민(인비트로젠, 카탈로그 번호 61870-010), 10% 소태아혈청(FBS, 서밋 바이오테크놀로지 (Summit Biotechnology), 카탈로그 번호 FP-100-05); 1 mM 나트륨 피루베이트(인비트로젠, 카탈로그 번호 11360-070)를 함유한 RPMI 1640 배지.

[1143] FLIPR 완충액: HBSS(인비트로젠, 카탈로그 번호 141175-079), 2 mM CaCl₂(시그마, 카탈로그 번호 C-4901), HEPES(인비트로젠, 카탈로그 번호 15630-080), 2.5 mM 프로베네시드(시그마, 카탈로그 번호 P-8761), 0.1% BSA(시그마, 카탈로그 번호 A-7906), 11 mM 글루코스(시그마, 카탈로그 번호 G-7528).

[1144] 화합물 희석 세부사항:

[1145] 100 μ M의 최고의 최종 분석 농도를 달성하기 위해, 10 mM 화합물 저장 용액(DMSO 중에 제조됨)(24 μ L)을 직접 FLIPR 완충액(576 μ L)에 첨가하였다. 시험 화합물을 FLIPR 완충액(바이오맥(Biomek) 2000 로봇 피펫터 (robotic pipettor)를 사용함)에 희석하여 하기 희석식을 생성하였다: 비히클, 1.00×10^{-4} M, 1.00×10^{-5} M, 3.16×10^{-6} M, 1.00×10^{-6} M, 3.16×10^{-7} M, 1.00×10^{-7} M, 3.16×10^{-8} M.

[1146] 검정 및 분석:

[1147] 칼슘의 세포내 증가는, 최대-최소 통계자료(몰레큘라 디바이시스 FLIPR 제어 및 통계적 추출 소프트웨어를 사용하여 자극 항체의 첨가에 의해 야기된 피크에서 정지된 기준치(resting baseline)를 빼는 것)를 사용하여 기록 하였다. 비선형 곡선 맞춤(그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어)을 사용하여 IC₅₀을 측정하였다.

[1148] **마우스 콜라겐-유발된 관절염(mCIA)**

[1149] 0일에, 마우스의 꼬리의 끝 부분 또는 등의 여러 지점에 완전 프로인트 보조물질(Complete Freund's Adjuvant; CFA) 중 제2형 콜라겐의 유화액을 (i.d.) 주사하였다. 콜라겐 면역 조치 이후, 동물은 약 21 내지 35일에 관절 염이 발달할 것이다. 관절염의 발병은 21일에 불완전 프로인트 보조물질(IFA; i.d.) 중 콜라겐의 전신 투여에 의해 동기화되었다(증강되었다). 증강된 신호의 경미한 관절염(점수 1 또는 2; 하기 기재된 점수 참조)의 임의 의 발병에 대해 20일 후 매일 동물을 조사하였다. 증강된 후에, 마우스의 점수를 매기고, 소정 시간(전형적으

로, 2주 내지 3주) 동안 매일(QD) 또는 매일 2회(BID)의 투약 빈도로 후보 치료제를 투여하였다.

[1150] **래트 콜라겐-유발된 관절염(rCIA)**

[1151] 0일에, 래트의 등의 여러 위치에 불완전 프로인트 보조물질(IFA) 중 소과 제2형 콜라겐의 유화액을 피내(i.d.) 주사하였다. 콜라겐 유화액의 증강 주사를 7일쯤에 꼬리의 끝 부분 또는 등의 대체 부위에 제공하였다(i.d.). 관절염은 일반적으로 초기 콜라겐 주사 후 12 내지 14일에 관찰되었다. 14일 이후로 하기하는 바와 같이 관절염의 발생에 대해 동물을 평가할 수 있다(관절염 평가). 2차 시도 시점에서 출발하는 예방 방식으로 소정 시간(전형적으로, 2주 내지 3주) 동안 매일(QD) 또는 매일 2회(BID)의 투약 빈도로 동물에 후보 치료제를 투여하였다.

[1152] **관절염의 평가:**

[1153] 양쪽 모델에서, 발 및 사지 관절에서 염증의 발달을 하기 기준에 따라 4개의 발의 평가에 관련된 점수 시스템을 사용하여 정량화하였다:

[1154] 점수:

[1155] 1 = 발 또는 하나의 발가락의 부종 및/또는 발적,

[1156] 2 = 2개 이상의 관절에서의 부종,

[1157] 3 = 2개 초과와 관절과 관련된 발의 심한 부종,

[1158] 4 = 전체 발 및 발가락의 중증의 관절염.

[1159] 기준치 측정을 위해 평가를 0일에 하고, 첫 징후 또는 부종 시에 다시 시작하여, 실험이 끝날 때까지 1주 당 3회 이하로 평가하였다. 각각의 마우스에 대한 관절염 지수는 개별 발의 4개의 점수를 더하고, 동물 당 최대 점수를 16점으로 부여함으로써 제공하였다.

[1160] **래트의 생체내 천식 모델**

[1161] 수컷 갈색-노르웨이 래트를 명반(alum)(0.2 mL) 중 OA(오브알부민)(100 µg)로 3주 동안 매주 1회(0일에, 7일에 및 14일에) i.p. 감작하였다. 21일에(최종 감작한 후 1주), 상기 래트에게 OA 에어로졸을 시도(45분 동안 1% OA)하기 0.5시간 전에 비히클 또는 화합물 제형을 피하로 매일 투여하고, 시도한지 4 또는 24시간 후에 종료하였다. 희생 시점에, 혈청 및 혈장을 각각 혈청 시험 및 PK를 위해 모든 동물로부터 수집하였다. 기관 캐놀라를 삽입하고, 폐를 PBS로 세척하였다(3X). BAL 유체를 총 백혈구 수 및 차등(differential) 백혈구 계수에 대하여 분석하였다. 세포 중 분취량(20 내지 100 µL)의 총 백혈구 수를 쿨터 계수기(Coulter Counter)로 측정하였다. 차등 백혈구 계수를 위해, 샘플(50 내지 200 µL)을 사이토스핀(Cytospin)에서 원심분리하고, 슬라이드를 디프-퀵(Diff-Quik)으로 염색하였다. 단핵구, 호산구, 호중구 및 림프구의 비율을 표준 형태학적 기준을 사용하여 광현미경 하에 계수하고, 백분율로 표현하였다. 대표적인 Btk 억제제는 대조군의 수준과 비교하여 OA 감작된 및 시도된 래트의 BAL에서 총 백혈구 수의 감소를 나타낸다.

[1162] 전술한 발명은 명백함 및 이해를 목적으로 예시 및 실시예에 의해 상세하게 기술되었다. 당업자에게는 첨부된 청구범위의 범주 내에서 변경 및 변형이 실시될 수 있다는 것이 자명할 것이다. 따라서, 상기 명세서는 예시를 의도로 한 것이며, 한정을 의도한 것이 아님이 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범주는 상기 명세서를 참고하여 결정될 것이 아니라, 청구범위가 목적하고자 하는 것의 등가물의 전체 범주와 함께, 청구범위를 참조하여 결정되어야 할 것이다.

[1163] 본원에 인용된 모든 특허, 특허출원 및 공개 문헌은 각각의 개별 특허, 특허출원 또는 공개 문헌이 개별적으로 언급된 것과 같은 정도로 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 인용된다.