



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0088922
(43) 공개일자 2024년06월20일

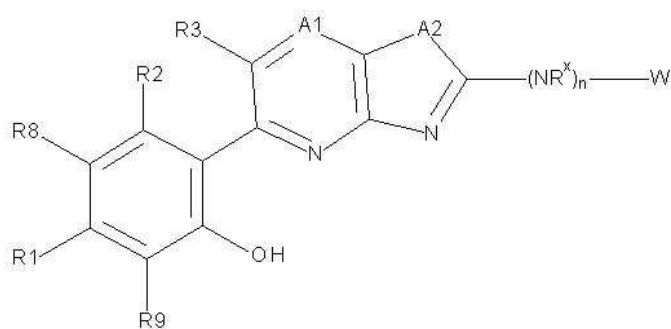
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 498/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7012834
- (22) 출원일자(국제) 2022년10월17일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년04월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2022/078755
- (87) 국제공개번호 WO 2023/066825
국제공개일자 2023년04월27일
- (30) 우선권주장
21203314.6 2021년10월19일
유럽특허청(EPO)(EP)
22174872.6 2022년05월23일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
- (72) 발명자
에이트켄 루이스 스콧
영국 노팅엄 엔지1 1 지알 페니콧 스트리트 바이
오시티 더 디스커버리 빌딩 시그니처 디스커버리
리미티드
부슈 레아 아우렐리
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 NLRP3 억제제로서 유용한 접합 두고리 헤테로아릴 화합물

(57) 요약

본 발명은 일반식 Ic를 갖는 신규 화합물로서



Ic

R¹, R², R³, R⁸, R⁹, R^x, A¹, A², W 및 n는 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 상기 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 11/06 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)

(72) 발명자

구바 볼프강

스위스 4070 바젤 그린짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

예쉬케 게오르크

스위스 4070 바젤 그린짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

존스틴 헤더 제니퍼

영국 노팅엄 엔지1 1 지알 페니콧 스트리트 바이오
시티 더 디스커버리 빌딩 시그니처 디스커버리 리
미티드

메쉬 스테파니 카타리나

스위스 4070 바젤 그린짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

파티니-아담 안젤리크

스위스 4070 바젤 그린짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

샤논 조나단 마틴

영국 노팅엄 엔지1 1 지알 페니콧 스트리트 바이오
시티 더 디스커버리 빌딩 시그니처 디스커버리 리
미티드

슈나이더 크리스티안

스위스 4070 바젤 그린짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

스타이너 산드라

스위스 4070 바젤 그린짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

토스토르프 안드레아스 미카엘

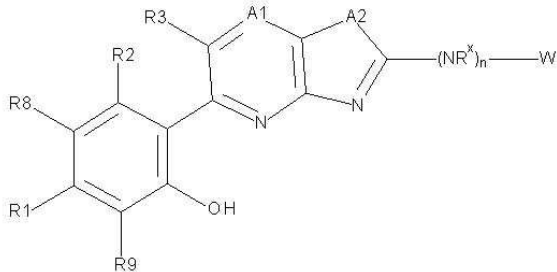
스위스 4070 바젤 그린짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 Ic의 화합물 또는 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



Ic

상기 식에서,

A¹은 -N- 또는 -CR¹⁰-이고;

A²는 -O-, -NH-, -NCH₃- 또는 -S-이고;

R¹은 H, 할로, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 알콕시, 시클로알킬 또는 알킬설포닐이고;

R⁹는 H, 알킬, 할로 또는 시아노이거나;

또는 R¹ 및 R⁹는 4- 내지 6-원 시클로알킬 또는 단일 O 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클을 형성하고;

R²는 H, 할로, 알킬, 시아노, 할로알콕시, 할로알킬, 알콕시, 알콕시알킬 또는 히드록시알킬이고, R³은 H, 할로 또는 알킬이고, 이때 R² 및 R³ 중 적어도 하나는 H가 아니고;

R⁸은 H 또는 할로이고;

R¹⁰은 H, 알킬, 아세틸, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시알킬알킬, 시아노, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시 및 NR'R'' 중에서 선택되고, 이때 R' 및 R''은 H 및 알킬 중에서 독립적으로 선택되거나, R' 및 R'' 그리고 이들이 부착된 N 원자는 -OH로 선택적으로 치환된 4- 내지 6-원 N-함유 헤테로사이클, 또는 5-원 락탐 고리를 형성하고;

n은 0 또는 1일 수 있고;

R^x는 H, 알킬, 알콕시알킬 또는 히드록시알킬이고;

W는

옥소, -OH, 할로, 알킬, 알콕시알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 히드록시알킬, 시아노, 할로알킬, 알킬에스테르, 알킬설포, 시클로알킬, 단일 O 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클, -OH로 치환된 시클로알킬, -OH로 치환된 시클로알킬-CH₂-, 알콕시로 치환된 6-원 헤테로아릴 및 2개의 N 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로아릴 중에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, N 및 O 중에서 독립적으로 선택된 최대 3개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 10-원 헤테로사이클(이때 O 헤테로원자의 최대 개수는 1임),

알킬에 의해 선택적으로 치환된, N 및 O 중에서 독립적으로 선택된 최대 2개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 6-원 헤테로사이클-CH₂-(이때 O 헤테로원자의 최대 개수는 1임),

-OH, 알킬아미노 및 디알킬아미노 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내

지 6-원 시클로알킬,

-OH 및 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 4-원 시클로알킬-CH₂-, 및 2개의 N 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴-CH₂- 중에서 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, A²는 -O- 또는 -NH-인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, A²는 -O-인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹은 H, 할로, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 알콕시, 시클로알킬 또는 알킬설폰닐이고;

R⁹는 H, 알킬, 할로 또는 시아노이거나;

또는 R¹ 및 R⁹는 단일 O 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 시아노이고;

R⁹는 H이거나;

또는 R¹ 및 R⁹는 단일 O 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 할로 또는 시아노이고 R⁹는 H인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 알킬 또는 알콕시알킬이고 R³은 H인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R⁸은 H인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁰은 H, 알킬, 아세틸, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시알킬알킬, 시아노, 알콕시 및 NR'R'' 중에서 선택되고, 이때 R' 및 R'' 그리고 이들이 부착된 N 원자는 -OH로 선택적으로 치환된 4- 또는 5-원 N-함유 헤테로사이클, 또는 5-원 락탐 고리를 형성하는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁰은 H, 시아노 및 알콕시 중에서 선택되는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁰은 H인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^x는 H, 알콕시알킬 또는 히드록시알킬인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^x는 H인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, W는

옥소, -OH, 할로, 알킬, 알콕시알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 4-원 시클로알킬, 1개의 O 헤테로원자를 포함하는 4-원 헤테로사이클, -OH로 치환된 4-원 시클로알킬 및 -OH로 치환된 4-원 시클로알킬-CH₂- 중에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, N 및 O 중에서 독립적으로 선택된 최대 3개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 10-원 헤테로사이클(이때 O 헤테로원자의 최대 개수는 1임),

알킬에 의해 선택적으로 치환된, N 및 O 중에서 독립적으로 선택된 최대 2개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 6-원 헤테로사이클-CH₂-(이때 O 헤테로원자의 최대 개수는 1임),

-OH, 알킬아미노 또는 디알킬아미노로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬,

-OH 및 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 4-원 시클로알킬-CH₂-, 및

2개의 N 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아틸-CH₂- 중에서 선택되는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, W는

옥소, -OH, 할로, 알킬 및 히드록시알킬 중에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, N 및 O 중에서 독립적으로 선택된 최대 3개의 헤테로원자를 포함하는 6- 내지 9-원 헤테로사이클(이때 O 헤테로원자의 최대 개수는 1임),

알킬에 의해 치환된, 단일 N 헤테로원자를 포함하는 6-원 헤테로사이클-CH₂-, 및

디알킬아미노로 치환된 5-원 시클로알킬 중에서 선택되는, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, W는 알킬 또는 옥소, 또는 알킬 및 -OH 둘 다에 의해 선택적으로 치환된, 단일 N 헤테로원자를 포함하는 6-원 헤테로사이클인, 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서,

A¹은 -N- 또는 -CR¹⁰-이고;

A²는 -O- 또는 -NH-이고;

R¹은 H, 할로, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 알콕시, 시클로알킬 또는 알킬설폰닐이고;

R⁹는 H, 알킬, 할로 또는 시아노이거나;

또는 R¹ 및 R⁹는 단일 O 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로사이클을 형성하고;

R^2 는 H, 할로, 알킬, 시아노, 할로알콕시, 할로알킬, 알콕시, 알콕시알킬 또는 히드록시알킬이고, R^3 은 H, 할로 또는 알킬이고, 이때 R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 H가 아니고;

R^8 은 H 또는 할로이고;

R^{10} 은 H, 알킬, 아세틸알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시알킬알킬, 시아노, 알콕시 및 NR'R'' 중에서 선택되고, 이때 R' 및 R'' 그리고 이들이 부착된 N 원자는 -OH로 선택적으로 치환된 4- 또는 5-원 N-함유 헤테로사이클, 또는 5-원 락탐 고리를 형성하고;

n은 0 또는 1일 수 있고;

R^x 는 H, 알콕시알킬 또는 히드록시알킬이고;

W는

옥소, -OH, 할로, 알킬, 알콕시알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 4-원 시클로알킬, 단일 0 헤테로원자를 포함하는 4-원 헤테로사이클, -OH로 치환된 4-원 시클로알킬 및 -OH로 치환된 4-원 시클로알킬-CH₂- 중에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, N 및 0 중에서 독립적으로 선택된 최대 3개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 10-원 헤테로사이클(이때 0 헤테로원자의 최대 개수는 1임), 알킬에 의해 선택적으로 치환된, N 및 0 중에서 독립적으로 선택된 최대 2개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 6-원 헤테로사이클-CH₂-(이때 0 헤테로원자의 최대 개수는 1임),

-OH, 알킬아미노 또는 디알킬아미노로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬,

-OH 및 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 4-원 시클로알킬-CH₂-, 및

2개의 N 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴-CH₂- 중에서 선택되는,

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항에 있어서,

A^1 은 -N- 또는 -CR¹⁰-이고;

A^2 는 -O-이고;

R^1 은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 시아노이고;

R^9 는 H이거나;

또는 R^1 및 R^9 는 단일 0 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로사이클을 형성하고;

R^2 는 알킬 또는 알콕시알킬이고 R^3 은 H이고;

R^8 은 H이고;

R^{10} 은 H, 시아노 및 알콕시 중에서 선택되고;

n은 0 또는 1일 수 있고;

R^x 는 H이고;

W는

옥소, -OH, 할로, 알킬 및 히드록시알킬 중에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, N 및 0 중에서 독립적으로 선택된 최대 3개의 헤테로원자를 포함하는 6- 내지 9-원 헤테로사이클(이때 0 헤테로원자의 최

대 개수는 1임),
 알킬에 의해 치환된, 단일 N 헤테로원자를 포함하는 6-원 헤테로사이클-CH₂-, 및
 디알킬아미노로 치환된 5-원 시클로알킬 중에서 선택되는,
 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항에 있어서,

A¹은 -N- 또는 -CR¹⁰-이고;

A²는 -O-이고;

R¹은 할로 또는 시아노이고;

R⁹는 H이고;

R²는 알킬 또는 알콕시알킬이고 R³은 H이고;

R⁸은 H이고;

R¹⁰은 H이고;

n은 0 또는 1일 수 있고;

R^x는 H이고;

W는 알킬 또는 옥소, 또는 알킬 및 -OH 둘 다에 의해 선택적으로 치환된, 단일 N 헤테로원자를 포함하는 6-원 헤테로사이클인,

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항에 있어서,

(rac)-2-[2-[(1-에틸-3-피페리딘)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

(rac)-2-[2-[3-(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[2-[(3R 또는 3S)-3-(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[2-[(3S 또는 3R)-3-(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

(rac)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올;

(3R 또는 3S)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올;

(3S 또는 3R)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올;

3-메틸-2-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;

(rac)-[2-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

3-메틸-2-(2-피페라진-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;

3-메틸-2-[2-[3-(메틸아미노)시클로헥실]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;

3-메틸-2-(2-피페라진-1-일-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
 (rac)-5-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-2-온;
 (rac)-3-메틸-2-[2-[3-(메틸아미노)-1-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
 (rac)-3-메틸-2-[2-(테트라히드로피란-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
 1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아제티딘-3-올;
 2-[2-[(3-히드록시시클로헥실)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
 2-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
 3-메틸-2-[2-[[3R]-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
 (rac)-3-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
 (rac)-3-메틸-2-(2-(피롤리딘-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
 (rac)-2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
 2-[2-[[3R
 3S)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀; 및
 2-[2-[[3S
 3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀
 중에서 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제1항에 있어서,

5-클로로-2-[2-[[3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
 5-클로로-3-메틸-2-[2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
 2-[2-[(3aS,7aR 또는 3aR,7aS)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;
 2-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;
 5-클로로-2-[2-[[3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-플루오로-3-메틸-페놀;
 5-클로로-2-[2-[[3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-플루오로-3-메틸-페놀;
 5-클로로-2-[2-[[3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-4-플루오로-3-메틸-페놀;
 5-클로로-2-[2-[[3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-4-플루오로-3-메틸-페놀;
 5-클로로-2-[2-[[3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-벤조니트릴;
 5-클로로-2-[2-[[3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(메톡시메틸)페놀;
 5-클로로-2-[2-[[3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(메톡시메틸)페놀;
 4-[2-[[3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
 3-히드록시-5-메틸-4-[2-[[3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴;
 4-[2-[(3aS,7aR 또는 3aR,7aS)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
 4-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-

b) 피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

4-[2-[[[(3R,5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

4-[2-[[[(3R,5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

3-(디플루오로메틸)-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[2-[(1-에틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[2-[(1-에틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

3-메틸-2-[7-메틸-2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;

3-메틸-2-[7-메틸-2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;

5-메톡시-3-메틸-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;

5-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딘]아미노]-6-메틸-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-2,3-디히드로벤조푸란-4-올; 및

5-시클로프로필-3-메틸-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀

중에서 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제1항에 있어서,

2-[2-[(3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀 또는 2-[2-[(3aR,7aS)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[2-[(3aR,7aS)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀 또는 2-[2-[(3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

(rac)-3-메틸-2-[2-(테트라히드로푸란-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;

5-클로로-3-메틸-2-[2-[[rac-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;

2-[2-[[[(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀 또는 2-[2-[[[(8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;

2-[2-[[[(8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀 또는 2-[2-[[[(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;

5-클로로-3-메틸-2-[2-(6-메틸-3,4a,5,7,8,8a-헥사히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;

- 2-[2-(2-아자비시클로[2.1.1]헥산-1-일메틸아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀; 디히드로클로라이드;
- 5-클로로-3-메틸-2-[2-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- 2-[2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-플루오로-3-메틸-페놀;
- 5-클로로-3-메틸-2-[2-[(3R)-1-프로필-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- 5-클로로-2-[2-[(3R)-1-시클로부틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- 5-[2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-4-올;
- (3S,5R)-5-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올;
- 5-플루오로-3-메틸-2-[2-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- (3S,5R)-1-에틸-5-[[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-3-올;
- 2-[2-[(3R)-1-(2-히드록시에틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- 2-[2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- 5-클로로-2-[2-[(3R,5S)-1-에틸-5-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- 2-[2-[(1R,2R)-2-(디메틸아미노)시클로프로필]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- 3-히드록시-4-[2-[(3R,5S)-5-히드록시-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-메틸-벤조니트릴;
- 시스-2-[2-[(3-히드록시-3-메틸-시클로부틸)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- 트랜스-2-[2-[(3-히드록시-3-메틸-시클로부틸)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- 5-클로로-2-[2-[(1-에틸아제티딘-3-일)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- 1-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)-2-[[rac-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일]피롤리딘-2-온;
- 2-[2-[(3R)-1-(3-히드록시시클로부틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- 2-[2-(1,3,3a,4,6,6a-헥사히드로푸로[3,4-c]피롤-5-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- 5-클로로-3-메틸-2-[2-[(3R)-1-(옥세탄-3-일)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- 3-메틸-2-[2-[rel-(4aR,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- 2-[2-[(4aS,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- 2-[2-[(4aR,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- N-(1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-6-일)-5-클로로-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민;
- 3-메틸-2-[2-[(2S)-1-메틸아제티딘-2-일]메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀 또는 3-메틸-2-[2-[(2R)-1-메틸아제티딘-2-일]메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)

페놀;

3-메틸-2-[2-[[[(2R)-1-메틸아제티딘-2-일]메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀
또는 3-메틸-2-[2-[[[(2S)-1-메틸아제티딘-2-일]메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)
페놀;

3-메틸-2-[2-[(1-메틸아제티딘-2-일)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;

5-클로로-2-[2-(1H-이미다졸-5-일)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;

(3R,5R)-5-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-3-
올; 포름산;

3,6-디메틸-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;

(3R,5R)-5-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올;
포름산;

4-[2-[[[(3R,5R)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니
트릴;

4-[2-[(3aS,7aR)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]
-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[(3aR,7aS)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리
딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

4-[2-[(3aR,7aS)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]
-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[(3aS,7aR)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리
딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온;

(5S)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온 또는 (5R)-5-[5-
(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온;

(5R)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온 또는 (5S)-5-[5-
(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온;

5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-(3,3-디플루오로프로필)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;

5-클로로-3-메틸-2-[2-[[[(3R)-1-(3-히드록시시클로부틸)메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-
일]페놀;

5-클로로-2-[2-(1H-이미다졸-2-일)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;

2-[2-[3-(히드록시메틸)-1-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[2-[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[2-(1-에틸-1,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

3-히드록시-5-메틸-4-[2-[rac 트랜스-6-에틸-2,3,4a,5,7,7a-헥사히드로피롤로[3,4-b][1,4]-옥사진-4-일]옥사졸
로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴;

3-히드록시-5-메틸-4-[2-(7-메틸-2,3,4,4a,5,6,8,8a-옥타히드로-1,7-나프티리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-
5-일]벤조니트릴;

2-히드록시-4-메틸-3-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴; 2,2,2-트리
플루오로아세트산;

5-클로로-3-메틸-2-[2-[(1-메틸-3-피페리딜)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;

메틸 4-[(3R)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-피페리딜]부타노
에이트;

3-히드록시-4-[2-[[[(3R)-1-(2-히드록시에틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-메틸-벤조니트

릴;

메틸 3-[(3R)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-피페리딜]프로파노에이트;

5-클로로-2-[2-[[6-(히드록시메틸)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;

5-클로로-2-[2-[(4-이소프로필모르폴린-2-일)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 포름산;

3-메틸-2-[2-[[3-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-메틸설포닐-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;

5-클로로-2-[2-[2-메톡시에틸-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 포름산;

2-[2-[[3-(3R)-1-에틸아제판-3-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

5-클로로-2-[2-[(3-히드록시시클로부틸)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;

5-클로로-2-[2-[[3-(3R)-1-(2-히드록시에틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;

5-클로로-3-(히드록시메틸)-2-[2-[[3-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;

5-클로로-2-[2-[[3-(3R)-1-(3-히드록시프로필)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;

5-클로로-3-메틸-2-[2-[[rac-(3R)-1-(2-히드록시프로필)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;

5-클로로-2-[2-[2-히드록시에틸-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;

5-클로로-2-[2-[[3-(3S,4R)-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;

5-클로로-2-[2-[[3-(3R,4S)-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;

(3S,5R)-5-[[5-[4-클로로-2-히드록시-6-(메톡시메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올;

1-[2-[[3-(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일]아제티딘-3-올;

1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[3-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일]에탄올; 2,2,2-트리플루오로아세트산;

2-[2-[[3-(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-(메틸아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[2-[[3-(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-메톡시-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[7-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-2-[[3-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;

2-[7-(1-히드록시에틸)-2-[[3-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

3-클로로-4-[2-[[3-(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-히드록시-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;

4-[2-[[1R,2R)-2-(디메틸아미노)시클로헥틸]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

4-[2-[[3-(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;

4-[2-[[3-(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-(메톡시메틸)벤조니트릴;

- 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- 4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-메톡시-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
2,2,2-트리플루오로아세트산;
- 5-클로로-2-[2-[[[(1R,2R)-2-(디메틸아미노)시클로펜틸]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(트리플루오로메톡시)페놀;
2,2,2-트리플루오로아세트산;
- 3-히드록시-5-메틸-4-[2-[[[(2S)-2-히드록시-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- 2-[7-(디메틸아미노)-2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- 2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-카르보니트릴;
- 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-[[rac 트랜스-2-히드록시시클로부틸]메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀 또는 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-[[rac 시스-2-히드록시시클로부틸]메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-[[rac 트랜스-2-히드록시시클로부틸]메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀 또는 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-[[rac 시스-2-히드록시시클로부틸]메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-벤조니트릴;
- 3-메틸-2-[2-[(2-메틸-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- 5-(디플루오로메틸)-3-메틸-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- 5-(디플루오로메틸)-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- 5-(디플루오로메틸)-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3,5-디메틸-페놀;
- 3-[[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-4-올;
- 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- 5-플루오로-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(트리플루오로메틸)페놀;
2,2,2-트리플루오로아세트산;
- 5-클로로-2-[6-클로로-2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- 3,5-디메틸-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- 3-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-플루오로-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- 5-(디플루오로메톡시)-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
2,2,2-트리플루오로아세트산;
- 2-[2-[(1-에틸피롤리딘-3-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- 3,5-디클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀; 2,2,2-트리플루오로아

세트산;

2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;

(3S,5R)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올;

3-메틸-2-[2-[4-(메틸아미노)테트라히드로피란-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
2,2,2-트리플루오로아세트산;

5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;

2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)페놀;
2,2,2-트리플루오로아세트산;

2-[2-(1-에틸-3-피페리딜)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

4-[2-[[[(8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[[[(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 및

4-[2-[[[(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[[[(8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴

중에서 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제1항에 있어서,

(rac)-5-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-2-온;

2-[2-[[[(3R) 또는 3S)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;

5-클로로-3-메틸-2-[2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;

2-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;

5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-플루오로-3-메틸-페놀;

5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-플루오로-3-메틸-페놀;

5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-4-플루오로-3-메틸-페놀;

5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-4-플루오로-3-메틸-페놀;

5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-벤조니트릴;

5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(메톡시메틸)페놀;

5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(메톡시메틸)페놀;

4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

3-히드록시-5-메틸-4-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴;

4-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

4-[2-[[[(3R,5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니

트릴;

4-[2-[[(3R, 5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

3-메틸-2-[7-메틸-2-[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;

3-메틸-2-[7-메틸-2-[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;

5-메톡시-3-메틸-2-[2-[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀; 및

5-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-6-메틸-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-2,3-디히드로벤조푸란-4-올
중에서 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 24

제1항에 있어서,

(rac)-5-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-2-온;

5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;

5-클로로-3-메틸-2-[2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;

2-[2-[(3aR, 7aS 또는 3aS, 7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;

5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-플루오로-3-메틸-페놀;

5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-플루오로-3-메틸-페놀;

5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-4-플루오로-3-메틸-페놀;

5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-4-플루오로-3-메틸-페놀;

5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-벤조니트릴;

5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(메톡시메틸)페놀;

5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(메톡시메틸)페놀;

4-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

3-히드록시-5-메틸-4-[2-[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴;

4-[2-[(3aR, 7aS 또는 3aS, 7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

4-[2-[[(3R, 5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

4-[2-[[(3R, 5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀; 및
 5-메톡시-3-메틸-2-[2-[[3R]-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀
 중에서 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제1항에 있어서,

5-클로로-2-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;

5-클로로-3-메틸-2-[2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;

2-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;

4-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

3-히드록시-5-메틸-4-[2-[[3R]-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴;

4-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

4-[2-[[3R,5S]-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

4-[2-[[3R,5S]-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀; 및

2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

중에서 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 26

제1항에 있어서,

5-클로로-2-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;

4-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 및

4-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴

중에서 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 27

제1항에 있어서,

2-[2-[[8R,8aS]-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀 또는 2-[2-[[8S,8aR]-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;

5-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-4-올;

(3S,5R)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올;

3-히드록시-4-[2-[[3R,5S]-5-히드록시-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-메틸-벤조니트릴;

3-메틸-2-[2-[rel-(4aR,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-b]피

리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;

(3R,5R)-5-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올;
포름산;

4-[2-[[[(3R,5R)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴];

4-[2-[(3aS,7aR)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[(3aR,7aS)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴];

(5R)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온 또는 (5S)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온;

5-클로로-3-메틸-2-[2-[(1-메틸-3-피페리딜)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;

3-히드록시-4-[2-[[[(3R)-1-(2-히드록시에틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-메틸-벤조니트릴];

5-클로로-2-[2-[[[(3S,4R)-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀];

(3S,5R)-5-[[5-[4-클로로-2-히드록시-6-(메톡시메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올;

2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-메톡시-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀];

4-[2-[[[(1R,2R)-2-(디메틸아미노)시클로펜틸]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴];

4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;

4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-(메톡시메틸)벤조니트릴;
2,2,2-트리플루오로아세트산;

4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-메톡시-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
2,2,2-트리플루오로아세트산;

2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-카르보니트릴];

5-(디플루오로메틸)-3-메틸-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀];

5-(디플루오로메틸)-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀];

2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3,5-디메틸-페놀; 및

4-[2-[[[(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[[[(8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴

중에서 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 28

제1항에 있어서,

4-[2-[[[(3R,5R)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴];

(5R)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온 또는 (5S)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온;

4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산; 및

4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-(메톡시메틸)벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산

중에서 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 29

제1항에 있어서,

4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;

4-[2-[[[(3R,5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 포름산 염;

(5R)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온 또는 (5S)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온;

4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;

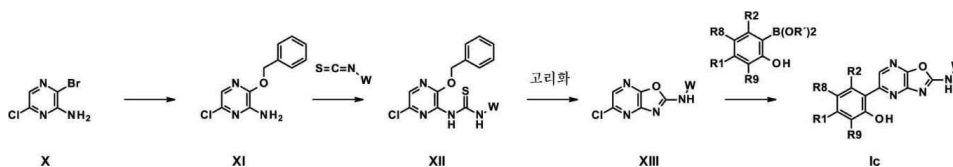
4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-(메톡시메틸)벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산; 및

4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-메톡시-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산

중에서 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제조하는 방법으로서, 하기 반응식에 따라 하기 화학식 X의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 Ic의 화합물을 제조하는 것을 포함하고, 이때 R¹, R², R³, R⁸, R⁹, R^x, n 및 W는 상기 정의된 바와 같고, A¹은 N이고 A²는 O인, 방법:



청구항 31

제30항에 따른 방법에 따라 제조되는 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적으로 활성인 물질로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물로서, 질환, 장애 또는 병태는 NLRP3 억제에 반응성인, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물; 및
 치료적으로 비활성인 담체
 를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 35

질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도로서,
 질환, 장애 또는 병태는 NLRP3 억제에 반응성인, 용도.

청구항 36

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,
 천식 및 COPD 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 화합물.

청구항 37

천식 및 COPD 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에서 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에
 따른 화합물의 용도.

청구항 38

천식 및 COPD 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제
 29항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 39

NLRP3을 억제하는 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하여 NLRP3을
 억제하는 것을 포함하는 방법.

청구항 40

질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물
 을 투여하는 것을 포함하고, 이때 질환, 장애 또는 병태는 천식 및 COPD 중에서 선택되는, 방법.

청구항 41

전술한 바와 같은 발명.

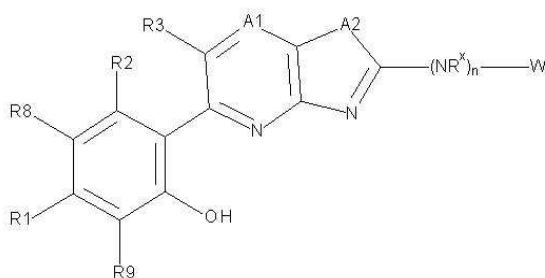
발명의 설명

기술 분야

[0001] **발명의 분야**

[0002] 본 발명은 포유동물의 치료 및/또는 예방에 유용한 유기 화합물, 특히 NLRP3 억제를 조절하는 화합물에 관한 것
 이다.

[0003] 본 발명은 화학식 Ic의 신규 화합물로서



[0004] Ic

- [0005] 여기서
- [0006] A^1 은 -N- 또는 $-CR^{10}-$ 이고;
- [0007] A^2 는 -O-, -NH-, $-NCH_3-$ 또는 -S-이고;
- [0008] R^1 은 H, 할로, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 알콕시, 시클로알킬 또는 알킬설포닐이고;
- [0009] R^9 는 H, 알킬, 할로 또는 시아노이고;
- [0010] 또는 R^1 및 R^9 는 4-내지-6-원 시클로알킬 또는 단일 O 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클을 형성하고;
- [0011] R^2 는 H, 할로, 알킬, 시아노, 할로알콕시, 할로알킬, 알콕시, 알콕시알킬 또는 히드록시알킬이고, R^3 은 H, 할로 또는 알킬이고, 여기서 R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 H가 아니고;
- [0012] R^8 은 H 또는 할로이고;
- [0013] R^{10} 은 H, 알킬, 아세틸, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시알킬알킬, 시아노, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시 및 $NR'R''$ 중에서 선택되고, 여기서 R' 및 R'' 은 H 및 알킬 중에서 독립적으로 선택되거나, R' 및 R'' 그리고 이들이 부착된 N 원자는 -OH로 선택적으로 치환된 4-내지-6 원 N-함유 헤테로사이클, 또는 5-원 락탐 고리를 형성하고;
- [0014] n은 0 또는 1일 수 있고;
- [0015] R^x 는 H, 알킬, 알콕시알킬 또는 히드록시알킬이고;
- [0016] W는
- [0017] 옥소, -OH, 할로, 알킬, 알콕시알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 히드록시알킬, 시아노, 할로알킬, 알킬에스테르, 알킬설포, 시클로알킬, 단일 O 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클, -OH로 치환된 시클로알킬, -OH로 치환된 시클로알킬- CH_2- , 알콕시로 치환된 6-원 헤테로아릴 및 2개의 N 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로아릴 중에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, N 및 O 중에서 독립적으로 선택된 최대 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-내지-10-원 헤테로사이클(여기서 O 헤테로원자의 최대 개수는 1임),
- [0018] 알킬에 의해 선택적으로 치환된, N 및 O 중에서 독립적으로 선택된 최대 2개의 헤테로원자를 포함하는 4-내지-6-원 헤테로사이클- CH_2- (여기서 O 헤테로원자의 최대 개수는 1임),
- [0019] -OH, 알킬아미노 및 디알킬아미노 중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 3-내지-6 원 시클로알킬,
- [0020] -OH 및 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 4-원 시클로알킬- CH_2- , 및
- [0021] 2개의 N 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴- CH_2- 중에서 선택되는, 화합물;
- [0022] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0023] 또한, 본 발명은 모든 라세미 혼합물, 모든 이들의 상응하는 거울상이성질체 및/또는 광학 이성질체를 포함한다.

배경 기술

- [0024] **발명의 배경**
- [0025] NOD 유사 수용체(NLR) 계열인 피린 도메인 함유 단백질 3(NLRP3) 염증복합체(inflammasome)는 염증 과정의 구성 요소이며, 이의 이상 활성화는 크리피오린 관련 주기적 증후군(CAPS)과 같은 유전적 장애 및 다발성 경화증, 제2형 당뇨병, 알츠하이머병 및 죽상경화증과 같은 복합 질환에서 병원성이다.
- [0026] NLRP3은 많은 병원체 유래, 환경적 및 숙주 유래 요인을 감지하는 세포내 신호전달 분자이다. 활성화 시, NLRP3

은 카스파제 활성화 및 모집 도메인(ASC)을 포함하는 세포자멸사 관련 스펙 유사 단백질에 결합한다. 이후 ASC는 중합하여 ASC 스펙으로 알려진 큰 응집체를 형성한다. 중합된 ASC는 차례로 시스테인 프로테아제 카스파제-1과 상호작용하여 염증조절복합체로 명명된 복합체를 형성한다. 이는 카스파제-1의 활성화를 야기하고, 이는 전염증성 사이토카인 IL-1 β 및 IL-18(각각 pro-IL-1 β 및 pro-IL-18로 명명됨)의 전구체 형태를 절단하여 이로써 이러한 사이토카인을 활성화한다. 카스파제-1은 또한 파이롭토시스(pyroptosis)로 알려진 염증성 세포 사멸의 일종을 매개한다. ASC 스펙은 또한 pro-IL-1 β 및 pro-IL-18을 처리하고 세포 사멸을 촉발할 수 있는 카스파제-8을 모집하고 활성화할 수 있다.

[0027] 카스파제-1은 pro-IL-1 β 및 pro-IL-18을 이들의 활성 형태로 절단하고, 이는 세포로부터 분비된다. 활성 카스파제-1은 또한 가스더민-D를 절단하여 파이롭토시스를 촉발한다. 파이롭토시스 세포 사멸 경로의 제어를 통해, 카스파제-1은 또한 IL-33 및 고 이동성 그룹 박스 1 단백질(HMGB1)과 같은 알라민 분자의 방출을 매개한다. 카스파제-1은 또한 세포내 IL-1R2를 절단하여 이의 분해를 야기하고 IL-1 α 의 방출을 허용한다. 인간 세포에서 카스파제-1은 IL-37의 처리 및 분비를 제어할 수도 있다. 세포골격 및 해당작용 경로의 구성요소와 같은 다수의 다른 카스파제-1 기질은 카스파제-1 의존성 염증에 기여할 수 있다.

[0028] NLRP3 의존성 ASC 스펙은 세포의 환경으로 방출되고, 여기서 이들이 카스파제-1을 활성화하여 카스파제-1 기질의 처리를 유도하고 염증을 전파할 수 있다.

[0029] NLRP3 염증조절복합체 활성화로부터 유래한 활성 사이토카인은 염증의 중요한 동인이며 다른 사이토카인 경로와 상호작용하여 감염 및 손상에 대한 면역 반응을 형성한다. 예를 들어, IL-1 β 신호전달은 전염증성 사이토카인 IL-6 및 TNF의 분비를 유도한다. IL-1 β 및 IL-18은 IL-23과 상승작용하여 기억 CD4 Th17 세포에 의해 및 T 세포 수용체 결합의 부재하에 γ δ T 세포에 의해 IL-17 생성을 유도한다. IL-18 및 IL-12는 또한 상승작용하여 Th1 응답을 추진시키는 기억 T 세포 및 NK 세포로부터 IFN- γ 생성을 유도한다.

[0030] 유전된 CAPS 질환은 머클-웰스 증후군(MWS), 가족성 한랭 자가염증 증후군(FCAS) 및 신생아 발병 다기관 염증성 질환(NOMID)은 NLRP3의 기능 획득 돌연변이에 의해 야기되며, 따라서 NLRP3을 염증 과정의 중요한 구성요소로 정의한다. NLRP3는 또한 특히 제2형 당뇨병, 죽상경화증, 비만 및 통풍과 같은 대사 장애를 포함하는 여러 복합 질환의 발병기전과 관련이 있다.

[0031] 중추신경계 질환에서 NLRP3의 역할이 대두되고 있으며, 폐 질환도 NLRP3에 의해 영향을 받는 것으로 나타났다. NLRP3는 또한 파킨슨병(PD), 알츠하이머병(AD), 치매, 헌팅턴병, 뇌 말라리아, 폐렴 구균성 수막염으로 인한 뇌 손상을 포함하는 다수의 중추 신경계 병태에서 역할을 하는 것을 제안되었다 (Walsh et al., Nature Reviews, 15: 84-97, 2014, 및 Dempsey et al. Brain. Behav. Immun. 201761: 306-316). NLRP3는 또한 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 천식(스테로이드 저항성 천식 포함), 석면폐증 및 규폐증을 포함하는 다수의 폐 질환에서 역할을 하는 것으로 나타났다 (De Nardo et al., Am. J. Pathol., 184: 42-54, 2014 및 Kim et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017 196(3): 283-97). 또한, NLRP3는 간 질환, 신장 질환 및 노화의 발생에 중요한 역할을 한다. 이러한 연관성 중 다수는 *Nlrp3*^{-/-} 마우스를 사용하여 정의되었지만, 이러한 질환에서 NLRP3의 특이적 활성화에 대한 통찰력도 있었다. 제2형 당뇨병(T2D)에서, 채장에서 섬 아밀로이드 폴리펩티드의 침착은 NLRP3 및 IL-1 β 신호전달을 활성화시켜, 세포 사멸 및 염증을 야기한다.

[0032] 몇몇 소분자가 NLRP3 염증조절복합체를 억제하는 것으로 나타났다. 글리부리드는 NLRC4 또는 NLRP1이 아닌 NLRP3의 활성화에 반응하여 마이크로몰 농도에서 IL-1 β 생성을 억제한다. 이전에 특징분석된 다른 약한 NLRP3 억제제는 비록 이들 물질이 제한된 효능을 갖고 비특이적이지만 파르테놀리드, 3,4-메틸렌디옥시- β -니트로스티렌 및 디메틸 설펝사이드(DMSO)를 포함한다.

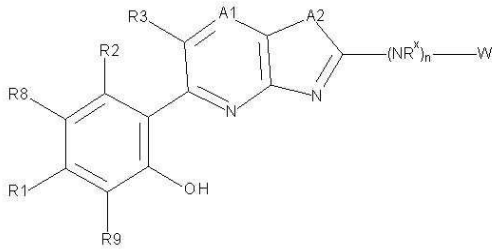
[0033] NLRP3 관련 질환에 대한 현재 치료법은 IL-1을 표적으로 하는 생물학적 제제를 포함한다. 이들은 재조합 IL-1 수용체 길항제 아나킨라, 중화 IL-1 β 항체 카나키누맙 및 가용성 디코이 IL-1 수용체 텔로나셉트이다. 이러한 접근법은 CAPS의 치료에서 성공적인 것으로 입증되었고, 이러한 생물학적 제제는 다른 IL-1 β 관련 질환에 대한 임상 시험에 사용되었다.

[0034] 개선된 약리학적 및/또는 생리학적 및/또는 물리화학적 특성을 갖는 화합물 및/또는 공지된 화합물에 대한 유용한 대안을 제공하는 것을 제공할 필요가 있다.

발명의 내용

[0035] **발명의 요약**

[0036] 본 발명은 화학식 Ic의 신규 화합물로서



[0037] Ic

[0038] 여기서

[0039] A¹은 -N- 또는 -CR¹⁰-이고;

[0040] A²는 -O-, -NH-, -NCH₃- 또는 -S-이고;

[0041] R¹은 H, 할로, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 알콕시, 시클로알킬 또는 알킬설폰일이고;

[0042] R⁹는 H, 알킬, 할로 또는 시아노이거나;

[0043] 또는 R¹ 및 R⁹는 4-내지-6-원 시클로알킬 또는 단일 O 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클을 형성하고;

[0044] R²는 H, 할로, 알킬, 시아노, 할로알콕시, 할로알킬, 알콕시, 알콕시알킬 또는 히드록시알킬이고, R³은 H, 할로 또는 알킬이고, 여기서 R² 및 R³ 중 적어도 하나는 H가 아니고;

[0045] R⁸은 H 또는 할로이고;

[0046] R¹⁰은 H, 알킬, 아세틸, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시알킬알킬, 시아노, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시 및 NR'R'' 중에서 선택되고, 여기서 R' 및 R''은 H 및 알킬 중에서 독립적으로 선택되거나, R' 및 R'' 그리고 이들이 부착된 N 원자는 -OH로 선택적으로 치환된 4-내지-6 원 N-함유 헤테로사이클, 또는 5-원 락탐 고리를 형성하고;

[0047] n은 0 또는 1일 수 있고;

[0048] R^x는 H, 알킬, 알콕시알킬 또는 히드록시알킬이고;

[0049] W는

[0050] 옥소, -OH, 할로, 알킬, 알콕시알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 히드록시알킬, 시아노, 할로알킬, 알킬에스테르, 알킬설폰, 시클로알킬, 단일 O 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클, -OH로 치환된 시클로알킬, -OH로 치환된 시클로알킬-CH₂-, 알콕시로 치환된 6-원 헤테로아릴 및 2개의 N 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로아릴 중에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, N 및 O 중에서 독립적으로 선택된 최대 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-내지-10-원 헤테로사이클(여기서 O 헤테로원자의 최대 개수는 1임),

[0051] 알킬에 의해 선택적으로 치환된, N 및 O 중에서 독립적으로 선택된 최대 2개의 헤테로원자를 포함하는 4-내지-6-원 헤테로사이클-CH₂-(여기서 O 헤테로원자의 최대 개수는 1임),

[0052] -OH, 알킬아미노 및 디알킬아미노 중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 3-내지-6 원 시클로알킬,

[0053] -OH 및 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 4-원 시클로알킬-CH₂-, 및

[0054] 2개의 N 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴-CH₂- 중에서 선택되는, 화합물;

[0055] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

- [0056] 용어 "아세틸"은 $-C(=O)CH_3$ 기를 나타낸다.
- [0057] 용어 "알킬"은 1개 내지 6개의 탄소 원자의 1가 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 기를 나타낸다. 일부 구현예에서, 달리 기재되지 않는 한, 알킬은 1개 내지 6개의 탄소 원자(C_{1-6} -알킬), 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자(C_{1-4} -알킬)를 포함한다. C_{1-6} -알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 헥실을 포함한다. 특정 알킬 기는 메틸, 및 에틸을 포함한다.
- [0058] 용어 "알콕시"는 R'이 C_{1-6} -알킬 기인 화학식 $-OR'$ 의 기를 나타낸다. C_{1-6} -알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 및 tert-부톡시를 포함한다. 특정 알콕시 기는 메톡시 및 에톡시를 포함한다.
- [0059] 용어 "알콕시알킬"은 알킬 기의 수소 원자 중 하나가 알콕시 기로 대체된 알킬 기를 나타낸다. 알콕시알킬의 특정 예는 메톡시메틸 및 메톡시에틸이다.
- [0060] 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 기를 나타낸다.
- [0061] 용어 "알킬아미노"는 아미노 기의 수소 원자 중 하나가 알킬 기로 대체된 아미노 기를 나타낸다. 특정 예는 메틸아미노이다.
- [0062] 용어 "알킬아미노알킬"은 아미노 기의 수소 원자 중 하나가 알킬 기로 대체된 아미노알킬 기를 나타낸다. 알킬아미노알킬 기의 예는 메틸아미노메틸 및 메틸아미노에틸을 포함한다.
- [0063] 용어 "디알킬아미노"는 아미노 기의 수소 원자 중 둘이 둘의 알킬 기로 대체된 아미노 기를 나타낸다. 특정 예는 디메틸아미노이다.
- [0064] 용어 "디알킬아미노알킬"은 알킬 기의 수소 원자 중 적어도 하나가 디알킬아미노 기로 대체된 알킬 기를 나타낸다. 디알킬아미노알킬의 예는 (디메틸아미노)메틸 및 (디메틸아미노)에틸을 포함한다. 특정 예는 (디메틸아미노)메틸이다.
- [0065] 용어 "아미노알킬"은 알킬 기의 수소 원자 중 적어도 하나가 아미노 기로 대체된 알킬 기를 나타낸다. 아미노알킬의 예는 아미노메틸 및 아미노에틸을 포함한다.
- [0066] 용어 "에스테르"는 탄소 원자에서 연결된 두 모이어티를 다리 결합하는 카르복실 기를 나타낸다. 예는 메톡시카르보닐을 포함한다.
- [0067] 용어 "알킬에스테르"는 에스테르 기의 수소 원자 중 하나가 알킬 기로 대체된 에스테르 기를 나타낸다. 특정 예는 2-메톡시-2-옥소-에틸 및 3-메톡시-3-옥소-프로필이다.
- [0068] 용어 "설폰닐"은 $-S(O)_2-$ 기를 나타낸다.
- [0069] 용어 "알킬설폰닐"은 R'이 알킬 기인 화학식 $-S(O)_2R'$ 의 기를 나타낸다. 알킬설폰닐 기의 특정 예는 R'이 메틸인 화학식 $-S(O)_2R'$ 의 기를 포함한다.
- [0070] 용어 "시클로알킬"은 모노시클릭 또는 폴리시클릭 포화 또는 부분 불포화 비방향족 탄화수소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 달리 기재되지 않는 한, 시클로알킬은 3개 내지 8개의 탄소 원자, 3개 내지 6개의 탄소 원자, 또는 3개 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 포화 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소이다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 옥타히드로펜탈레닐, 스피로[3.3]헵타닐 등을 포함한다. 특정 예는 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다. 다른 특정 예는 시클로프로필 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0071] 용어 "시아노"는 $-C\equiv N$ 기를 나타낸다.
- [0072] 용어 "할로젠", "할라이드" 및 "할로"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되며 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 나타낸다. 특정 할로젠은 플루오로 및 클로로이다.
- [0073] 용어 "할로알킬"은 C_{1-6} -알킬 기의 수소 원자 중 적어도 하나가 동일하거나 상이한 할로젠 원자로 대체된 C_{1-6} -알킬 기를 나타낸다. 할로알킬의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸을 포함한다. 특정 예는 디플루오로메틸, 디플루오로프로필 및 트리플루오로메틸이다.

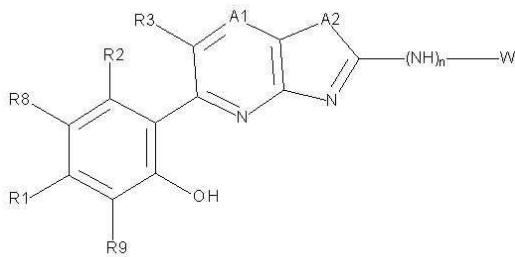
- [0074] 용어 "할로알콕시"는 C₁₋₆-알콕시 기의 수소 원자 중 적어도 하나가 동일하거나 상이한 할로겐 원자로 대체된 C₁₋₆-알콕시 기를 나타낸다. 할로알콕시의 예는 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로에톡시 및 트리플루오로에톡시이다. 특정 예는 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시이다.
- [0075] 용어 "헤테로아릴"은, 단독으로 또는 조합으로, N, O 및 S 중에서 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하고, 나머지 고리 원자는 탄소인 5개 내지 12개의 고리 원자의 1가 방향족 헤테로시클릭 모노- 또는 비시클릭 고리 시스템을 나타낸다. 헤테로아릴 기의 예는 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 아제피닐, 디아제피닐, 이속사졸릴, 벤조푸라닐, 이소티아졸릴, 벤조티에닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 이소벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조사졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조옥사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 푸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐 및 벤조티오페닐을 포함한다. 헤테로아릴 기의 특정 예는 이미다졸이다.
- [0076] 용어 "헤테로사이클 고리" 또는 "헤테로사이클"은 N, O 또는 S 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하고, 나머지 고리 원자는 탄소인, 4개 내지 10개의 고리 원자, 또는 4개 내지 9개의 고리 원자의 1가 포화 또는 부분 불포화 모노- 또는 비시클릭 고리 시스템을 나타낸다. 모노시클릭 포화 헤테로사이클 고리의 예는 아제티디닐, 디아제파닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 모르폴리닐 및 피페라지닐이다. 폴리시클릭 포화 헤테로사이클 고리의 예는 아자스피로헵타닐, 디아자스피로헵타닐, 아자스피로옥타닐, 디아조스피로옥타닐, 디아자스피로노나닐, 옥사아자스피로옥타닐 및 옥사디아자스피로노나닐이다. 4-원 헤테로사이클 고리의 특정 예는 아제티디닐 및 옥세타닐이다. 5-원 헤테로사이클 고리의 특정 예는 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐 및 피롤리디닐이다. 6-원 헤테로사이클 고리의 특정 예는 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐 및 피페라지닐이다. 7-원 헤테로사이클 고리의 특정 예는 아제파닐이다. 8-원 헤테로사이클 고리의 특정 예는 아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-일 및 헥사히드로푸로[3,4-c]피롤-5-일이다. 9-원 헤테로사이클 고리의 특정 예는 옥타히드로인돌리지닐, 옥타히드로피롤로[2,3-c]피리딘-1-일, 디아자스피로노난-7-일 및 헥사히드로-2H-피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4-일이다. 10-원 헤테로사이클 고리의 특정 예는 옥타히드로-1,7-나프티리딘-1-일 및 헥사히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일이다.
- [0077] 용어 "히드록시"는 -OH 기를 나타낸다.
- [0078] 용어 "히드록시알킬"은 알킬 기의 수소 원자 중 적어도 하나가 히드록시 기로 대체된 알킬 기를 나타낸다. 히드록시알킬의 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시메틸에틸, 히드록시메틸프로필 및 디히드록시프로필을 포함한다. 특정 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필 및 히드록시메틸에틸이다.
- [0079] 용어 "락탐 고리"는 환형 아마이드를 나타낸다. 특정 예는 2-옥소피롤리딘-1-일이다.
- [0080] 용어 "옥소"는 2가 산소 원자 =O를 나타낸다.
- [0081] 용어 "피롤리디닐알킬"은 알킬 기의 수소 원자 중 적어도 하나가 피롤리디닐 기로 대체된 알킬 기를 나타낸다. 피롤리디닐알킬의 예는 피롤리디닐메틸이다.
- [0082] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것은 아닌, 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 유효성 및 성질을 유지하는 염을 지칭한다. 염은 무기산, 예컨대 트리플루오로아세트산, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 특히 염산, 및 유기산, 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인으로써 형성된다. 또한 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 첨가하여 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 염을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 유기 염기로부터 유도된 염은 일차, 이차 및 삼차 아민, 자연적으로 발생하는 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 라이신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 폴리아민 수지의 염을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 화학식 I의 화합물은 또한 양쪽성이온의 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 특히 바람직한 약제학적으로 허용되는 염은 포름산으로 형성된 염 및 히드로클로라이드, 디히드로클로라이드 또는 트리히드로클로라이드 염을 생성하는 염산으로 형성된 염이다.

- [0083] 약어 μM 은 마이크로몰을 의미하고 기호 μM 과 같다.
- [0084] 약어 μL 은 마이크로리터를 의미하고 기호 μL 과 같다.
- [0085] 약어 μg 는 마이크로그램을 의미하고 기호 μg 와 같다.
- [0086] 화학식 Ic의 화합물은 여러 비대칭 중심을 포함할 수 있고 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 예를 들어 라세미체와 같은 거울상이성질체의 혼합물, 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 라세미체 또는 부분입체이성질체 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다.
- [0087] 칸-인폴드-프렐로그 규약에 따라 비대칭 탄소 원자는 "R" 또는 "S" 배열일 수 있다.
- [0088] 또한 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 특히 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 더욱 구체적으로 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물을 제공한다.
- [0089] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서, A^2 는 -O- 또는 -NH-인 화합물을 제공한다.
- [0090] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서, A^2 는 -O-인 화합물을 제공한다.
- [0091] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서,
- [0092] R^1 은 H, 할로, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 알콕시, 시클로알킬 또는 알킬설폰닐이고;
- [0093] R^9 는 H, 알킬, 할로 또는 시아노이거나;
- [0094] 또는 R^1 및 R^9 는 단일 O 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로사이클을 형성하는, 화합물을 제공한다.
- [0095] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서,
- [0096] R^1 은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 시아노이고;
- [0097] R^9 는 H이고;
- [0098] 또는 R^1 및 R^9 는 단일 O 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로사이클을 형성하는, 화합물을 제공한다.
- [0099] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서, R^1 은 할로 또는 시아노이고 R^9 는 H인 화합물을 제공한다.
- [0100] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서, R^2 는 알킬 또는 알콕시알킬이고 R^3 은 H인 화합물을 제공한다.
- [0101] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서, R^8 은 H인 화합물을 제공한다.
- [0102] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서, R^{10} 은 H, 알킬, 아세틸, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시알킬알킬, 시아노, 알콕시, 및 NR'R'' 중에서 선택되고, 여기서 R' 및 R'' 그리고 이들이 부착된 N 원자는 -OH로 선택적으로 치환된 4-내지-5-원 N-함유 헤테로사이클, 또는 5-원 락탐 고리를 형성하는 화합물을 제공한다.
- [0103] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서, R^{10} 은 H, 시아노 및 알콕시 중에서 선택된 화합물을 제공한다.
- [0104] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서, R^{10} 은 H인 화합물을 제공한다.
- [0105] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서, R^x 는 H, 알콕시알킬 또는 히드록시알킬인 화합물을 제공한다.

- [0106] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서, R^x 는 H인 화합물을 제공한다.
- [0107] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서, W는
- [0108] 옥소, -OH, 할로, 알킬, 알콕시알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 4-원 시클로알킬, 1개의 O 헤테로원자를 포함하는 4-원 헤테로사이클, -OH로 치환된 4-원 시클로알킬 및 -OH로 치환된 4-원 시클로알킬-CH₂- 중에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, N 및 O 중에서 독립적으로 선택된 최대 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-내지-10-원 헤테로사이클(여기서 O 헤테로원자의 최대 개수는 1임),
- [0109] 알킬에 의해 선택적으로 치환된, N 및 O 중에서 독립적으로 선택된 최대 2개의 헤테로원자를 포함하는 4-내지-6-원 헤테로사이클-CH₂-(여기서 O 헤테로원자의 최대 개수는 1임),
- [0110] -OH, 알킬아미노 또는 디알킬아미노로 선택적으로 치환된 3-내지-6-원 시클로알킬,
- [0111] -OH 및 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 4-원 시클로알킬-CH₂-, 및
- [0112] 2개의 N 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴-CH₂- 중에서 선택되는, 화합물을 제공한다.
- [0113] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서, W는
- [0114] 옥소, -OH, 할로, 알킬 및 히드록시알킬 중에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, N 및 O 중에서 독립적으로 선택된 최대 3개의 헤테로원자를 포함하는 6-내지-9-원 헤테로사이클(여기서 O 헤테로원자의 최대 개수는 1임),
- [0115] 알킬에 의해 치환된, 단일 N 헤테로원자를 포함하는 6-원 헤테로사이클-CH₂-, 및
- [0116] 디알킬아미노로 치환된 5-원 시클로알킬 중에서 선택되는, 화합물을 제공한다.
- [0117] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서, W는 알킬 또는 옥소 중 어느 하나, 또는 알킬 및 -OH 모두에 의해 선택적으로 치환된, 단일 N 헤테로원자를 포함하는 6-원 헤테로사이클인 화합물을 제공한다;
- [0118] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서,
- [0119] A^1 은 -N- 또는 -CR¹⁰-이고;
- [0120] A^2 는 -O- 또는 -NH-이고;
- [0121] R^1 은 H, 할로, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 알콕시, 시클로알킬 또는 알킬설폰닐이고;
- [0122] R^9 는 H, 알킬, 할로 또는 시아노이거나;
- [0123] 또는 R^1 및 R^9 는 단일 O 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로사이클을 형성하고;
- [0124] R^2 는 H, 할로, 알킬, 시아노, 할로알콕시, 할로알킬, 알콕시, 알콕시알킬 또는 히드록시알킬이고, R^3 은 H, 할로 또는 알킬이고, 여기서 R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 H가 아니고;
- [0125] R^8 은 H 또는 할로이고;
- [0126] R^{10} 은 H, 알킬, 아세틸알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시알킬알킬, 시아노, 알콕시 및 NR'R'' 중에서 선택되고, 여기서 R' 및 R'' 그리고 이들이 부착된 N 원자는 -OH로 선택적으로 치환된 4-내지-5-원 N-함유 헤테로사이클, 또는 5-원 락탐 고리를 형성하고;
- [0127] n은 0 또는 1일 수 있고;
- [0128] R^x 는 H, 알콕시알킬 또는 히드록시알킬이고;

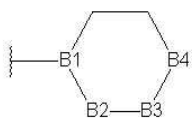
- [0129] W는
- [0130] 옥소, -OH, 할로, 알킬, 알콕시알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 4-원 시클로알킬, 단일 0 헤테로원자를 포함하는 4-원 헤테로사이클, -OH로 치환된 4-원 시클로알킬 및 -OH로 치환된 4-원 시클로알킬-CH₂- 중에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, N 및 0 중에서 독립적으로 선택된 최대 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-내지-10-원 헤테로사이클(여기서 0 헤테로원자의 최대 개수는 1임),
- [0131] 알킬에 의해 선택적으로 치환된, N 및 0 중에서 독립적으로 선택된 최대 2개의 헤테로원자를 포함하는 4-내지-6-원 헤테로사이클-CH₂-(여기서 0 헤테로원자의 최대 개수는 1임),
- [0132] -OH, 알킬아미노 또는 디알킬아미노로 선택적으로 치환된 3-내지-6-원 시클로알킬,
- [0133] -OH 및 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 4-원 시클로알킬-CH₂-, 및
- [0134] 2개의 N 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴-CH₂- 중에서 선택되는, 화합물;
- [0135] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0136] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서,
- [0137] A¹은 -N- 또는 -CR¹⁰-이고;
- [0138] A²는 -O-이고;
- [0139] R¹은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 시아노이고;
- [0140] R⁹는 H이고;
- [0141] 또는 R¹ 및 R⁹는 단일 0 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로사이클을 형성하고;
- [0142] R²는 알킬 또는 알콕시알킬이고 R³은 H이고;
- [0143] R⁸은 H이고;
- [0144] R¹⁰은 H, 시아노 및 알콕시 중에서 선택되고;
- [0145] n은 0 또는 1일 수 있고;
- [0146] R^x는 H이고;
- [0147] W는
- [0148] 옥소, -OH, 할로, 알킬 및 히드록시알킬 중에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된, N 및 0 중에서 독립적으로 선택된 최대 3개의 헤테로원자를 포함하는 6-내지-9-원 헤테로사이클(여기서 0 헤테로원자의 최대 개수는 1임),
- [0149] 알킬에 의해 치환된, 단일 N 헤테로원자를 포함하는 6-원 헤테로사이클-CH₂-, 및
- [0150] 디알킬아미노로 치환된 5-원 시클로알킬 중에서 선택되는, 화합물;
- [0151] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0152] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물로서,
- [0153] A¹은 -N- 또는 -CR¹⁰-이고;
- [0154] A²는 -O-이고;
- [0155] R¹은 할로 또는 시아노이고;

- [0156] R^9 는 H이고;
- [0157] R^2 는 알킬 또는 알콕시알킬이고 R^3 은 H이고;
- [0158] R^8 은 H이고;
- [0159] R^{10} 은 H이고;
- [0160] n은 0 또는 1일 수 있고;
- [0161] R^x 는 H이고;
- [0162] W는 알킬 또는 옥소 중 어느 하나, 또는 알킬 및 -OH 모두에 의해 선택적으로 치환된, 단일 N 헤테로원자를 포함하는 6-원 헤테로사이클린, 화합물;
- [0163] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0164] 본 발명의 구현에는 화학식 Ib에 따른 화합물을 제공하고, 여기서 화학식 Ib의 화합물은 화학식 Ic의 화합물이다

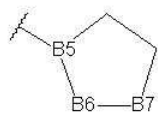


- [0165] Ib.
- [0166] 화학식 Ib의 화합물은 여러 비대칭 중심을 포함할 수 있고 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 예를 들어 라세미체와 같은 거울상이성질체의 혼합물, 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 라세미체 또는 부분입체이성질체 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다.
- [0167] 또한 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 특히 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 더욱 구체적으로 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물을 제공한다.
- [0168] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물로서,
- [0169] A^1 은 -N- 또는 $-CR^{10}$ -이고;
- [0170] A^2 는 -O-, -NH-, $-NCH_3$ - 또는 -S-이고;
- [0171] R^1 은 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 시아노, 알콕시 또는 시클로알킬이고;
- [0172] R^9 는 H 또는 할로젠이고;
- [0173] 또는 R^1 및 R^9 는 4 내지 6 원 시클로알킬 또는 단일 O 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0174] R^2 는 H, 할로젠, 알킬, 시아노, 할로알콕시, 할로알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬이고, R^3 은 H, 할로젠 또는 알킬이고, 여기서 R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 H가 아니고;
- [0175] R^8 은 H 또는 할로젠이고;
- [0176] R^{10} 은 다음 중에서 선택되고

- [0177] i. H,
- [0178] ii. 알킬,
- [0179] iii. 히드록시알킬,
- [0180] iv. 시아노,
- [0181] v. 할로젠
- [0182] v. 할로알킬,
- [0183] vi. 알콕시,
- [0184] vii. 할로알콕시,
- [0185] viii. 할로 또는 메틸로 선택적으로 치환된 1개 또는 2개의 N 원자를 포함하는 5-6 원 헤테로사이클, 또는
- [0186] ix. NR'R'', 여기서 R' 및 R'은 H 또는 알킬 중에서 독립적으로 선택되거나, R' 및 R'' 그리고 이들이 부착된 N 원자는 4-6 원 N-함유 헤테로사이클 고리 또는 5-원 락탐 고리를 형성함;
- [0187] n은 0 또는 1일 수 있고;
- [0188] W는 옥소, -OH, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 아미노, 아미노알킬, 시아노, 시클로알킬, 또는 아미노, 할로젠, 디알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 에스테르, 할로알킬, 히드록시알킬, 설포닐 또는 피롤리디닐알킬로 치환된 시클로알킬 중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이거나, 또는
- [0189] W는 -OH, 알킬, 알킬아미노, 아미노, 디알킬아미노, 할로젠, 할로알킬 및 tert-부틸 N-메틸카르바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 3-내지-6-원 시클로알킬인, 화합물;
- [0190] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0191] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물로서,
- [0192] A¹은 -N- 또는 -CR¹⁰-이고;
- [0193] A²는 -O- 또는 -NH이고;
- [0194] R¹은 할로젠, 할로알킬, 시아노, 알콕시 또는 시클로알킬이고;
- [0195] R⁹는 H 또는 할로젠이거나;
- [0196] 또는 R¹ 및 R⁹는 단일 O 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로사이클 고리를 형성하고;
- [0197] R²는 H, 알킬, 시아노, 할로알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬이고, R³은 H 또는 알킬이고, 여기서 R² 및 R³ 중 적어도 하나는 H이고;
- [0198] R⁸은 H이고;
- [0199] R¹⁰은 H 또는 메틸 중에서 선택되고;
- [0200] n은 0 또는 1일 수 있고;
- [0201] W는 다음 고리 시스템 중에서 선택되고:

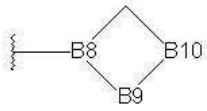


(A),

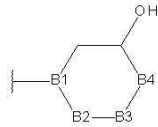


(B),

[0202]

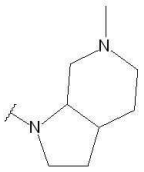


(C);

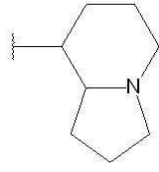


(D),

[0203]



(E), 또는



(F)

[0204]

[0205]

여기서,

[0206]

B^1 은 -N- 또는 -CH-이고;

[0207]

B^2 는 -CHR⁴- 또는 -NCH₃이고;

[0208]

B^3 은 -CHR⁵-, -O- 또는 -NR⁶-이고

[0209]

B^4 는 -O-, -CH₂-, -NH-, -C(=O)-이고;

[0210]

B^5 는 -CH-이고;

[0211]

B^6 은 -NH-이고;

[0212]

B^7 은 -CH₂-이고;

[0213]

B^8 은 -N-이고;

[0214]

B^9 는 -CH₂-이고;

[0215]

B^{10} 은 -CHR⁷-이고;

[0216]

R^4 는 H 또는 디알킬아미노알킬이고;

[0217]

R^5 는 H, -OH, 알킬아미노 또는 히드록시알킬이고;

[0218]

R^6 은 H 또는 알킬이고;

[0219]

R^7 은 -OH이고;

[0220]

여기서 W는 단지 최대 2개의 헤테로원자 및 2개의 비수소 치환기를 가질 수 있고;

[0221]

여기서 W가 고리 시스템 (C), 고리 시스템 (E)이거나, B^1 이 -N-인 경우, n이 0인, 화합물;

[0222]

및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0223]

본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물로서,

[0224]

A^1 은 -N- 또는 -CR¹⁰-이고;

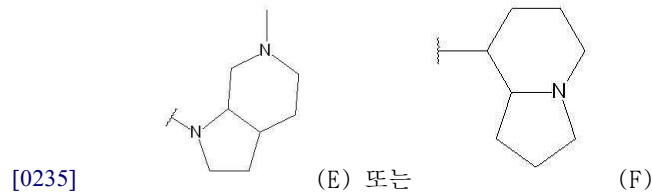
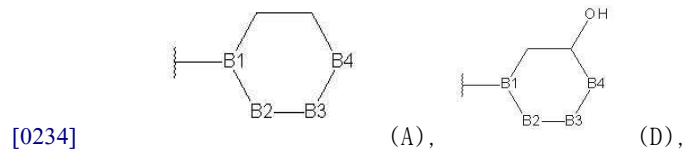
[0225]

A^2 는 -O- 또는 -NH-이고;

[0226]

R^1 은 할로젠, 할로알킬, 시아노 또는 알콕시이고;

- [0227] R^9 는 H 또는 할로젠이거나;
- [0228] 또는 R^1 및 R^9 는 단일 O 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로사이클 고리를 형성하고;
- [0229] R^2 는 H, 알킬, 시아노, 할로알킬 또는 알콕시알킬이고, R^3 은 H 또는 알킬이고, 여기서 R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 H가 아니고;
- [0230] R^8 은 H이고;
- [0231] R^{10} 은 H 또는 메틸 중에서 선택되고;
- [0232] n은 0 또는 1일 수 있고;
- [0233] W는 다음 고리 시스템 중에서 선택되고:



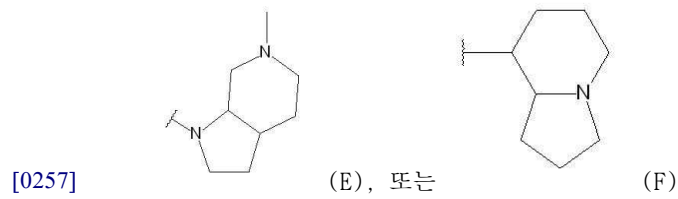
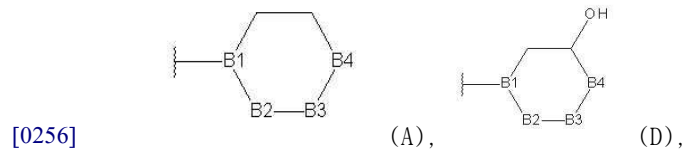
- [0236] 여기서,
- [0237] B^1 은 $-CH-$ 이고;
- [0238] B^2 는 $-CHR^4-$ 이고;
- [0239] B^3 은 $-NR^6-$ 이고
- [0240] B^4 는 $-CH_2-$ 또는 $-C(=O)-$ 이고;
- [0241] R^4 는 H이고;
- [0242] R^6 은 H 또는 알킬이고;
- [0243] 여기서 W는 단지 최대 2개의 헤테로원자 및 2개의 비수소 치환기를 가질 수 있고;
- [0244] 여기서 W가 고리 시스템 (E)인 경우 n은 0인 화합물,
- [0245] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0246] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물로서,
- [0247] A^1 은 $-N-$ 또는 $-CR^{10}-$ 이고;
- [0248] A^2 는 $-O-$ 이고;
- [0249] R^1 은 할로젠, 할로알킬, 시아노 또는 알콕시이고;
- [0250] R^9 는 H 또는 할로젠이고;
- [0251] R^2 는 알킬, 시아노 또는 알콕시알킬이고, R^3 은 H이고;

[0252] R^8 은 H이고;

[0253] R^{10} 은 H이고;

[0254] n은 0 또는 1일 수 있고;

[0255] W는 다음 고리 시스템 중에서 선택되고:



[0258] 여기서,

[0259] B^1 은 $-CH-$ 이고;

[0260] B^2 는 $-CHR^4-$ 이고;

[0261] B^3 은 $-NR^6-$ 이고

[0262] B^4 는 $-CH_2-$ 또는 $-C(=O)-$ 이고;

[0263] R^4 는 H이고;

[0264] R^6 은 H 또는 알킬이고;

[0265] 여기서 W는 단지 최대 2개의 헤테로원자 및 2개의 비수소 치환기를 가질 수 있고;

[0266] 여기서 W가 고리 시스템 (E)인 경우 n은 0인, 화합물;

[0267] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0268] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물로서,

[0269] A^1 은 $-N-$ 또는 $-CR^{10}-$ 이고;

[0270] A^2 는 $-O-$ 이고;

[0271] R^1 은 할로젠, 할로알킬 또는 시아노이고;

[0272] R^9 는 H이고;

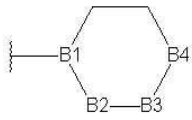
[0273] R^2 는 알킬이고 R^3 은 H이고;

[0274] R^8 은 H이고;

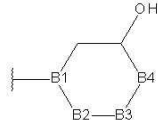
[0275] R^{10} 은 H이고;

[0276] n은 0 또는 1일 수 있고;

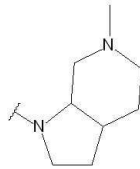
[0277] W는 다음 고리 시스템 중에서 선택되고:



(A),

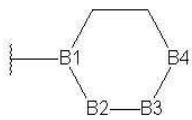


(D), 또는

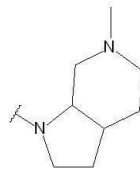


(E),

- [0278]
- [0279] 여기서,
- [0280] B¹은 -CH-이고;
- [0281] B²는 -CHR⁴-이고;
- [0282] B³은 -NR⁶-이고
- [0283] B⁴는 -CH₂-이고;
- [0284] R⁴는 H이고;
- [0285] R⁶은 알킬이고;
- [0286] 여기서 W는 단지 최대 2개의 헤테로원자 및 2개의 비수소 치환기를 가질 수 있고;
- [0287] 여기서 W가 고리 시스템 (E)인 경우 n은 0인, 화합물;
- [0288] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0289] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물로서,
- [0290] A¹은 -CR¹⁰-이고;
- [0291] A²는 -O-이고;
- [0292] R¹은 할로젠 또는 시아노이고;
- [0293] R⁹는 H이고;
- [0294] R²는 알킬이고 R³은 H이고;
- [0295] R⁸은 H이고;
- [0296] R¹⁰은 H이고;
- [0297] n은 0 또는 1일 수 있고;
- [0298] W는 다음 고리 시스템 중에서 선택되고:



(A), 또는



(E),

- [0300] 여기서,
- [0301] B¹은 -CH-이고;
- [0302] B²는 -CHR⁴-이고;

[0303] B³은 -NR⁶-이고

[0304] B⁴는 -CH₂-이고;

[0305] R⁴는 H이고;

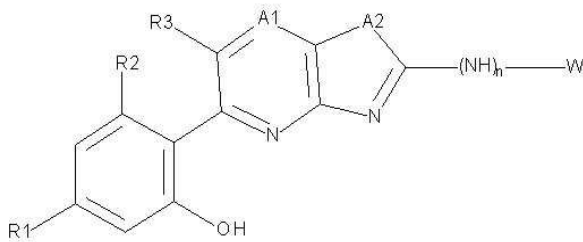
[0306] R⁶은 알킬이고;

[0307] 여기서 W는 단지 최대 2개의 헤테로원자 및 1개의 비수소 치환기를 가질 수 있고;

[0308] 여기서 W가 고리 시스템 (E)인 경우 n은 0인, 화합물;

[0309] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0310] 본 발명의 구현에는 화학식 I에 따른 화합물을 제공하고, 여기서 화학식 I의 화합물은 화학식 Ib의 화합물이다



[0311] I

[0312] 화학식 I의 화합물은 여러 비대칭 중심을 포함할 수 있고 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 예를 들어 라세미체와 같은 거울상이성질체의 혼합물, 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 라세미체 또는 부분입체이성질체 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다.

[0313] 또한 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 특히 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 더욱 구체적으로 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물을 제공한다.

[0314] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서,

[0315] A¹은 -N- 또는 -CH-이고;

[0316] A²는 -O-, -NH-, -NCH₃- 또는 -S-이고;

[0317] R¹은 할로젠, 알킬, 할로알킬 또는 할로알콕시이고;

[0318] R²는 H, 할로젠 또는 알킬이고 R³은 H, 할로젠 또는 알킬이고, 여기서 R² 및 R³ 중 적어도 하나는 H가 아니고;

[0319] n은 0 또는 1일 수 있고;

[0320] W는 옥소, -OH, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 아미노, 아미노알킬, 시클로알킬; 할로젠, 디알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 및 피롤리딘알킬로 치환된 시클로알킬 중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클 고리이거나, 또는

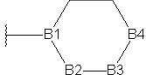
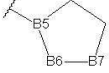
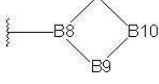
[0321] W는 -OH, 알킬, 알킬아미노, 아미노, 디알킬아미노, 할로젠, 할로알킬 및 tert-부틸 N-메틸카르바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 4-내지-6-원 시클로알킬인, 화합물;

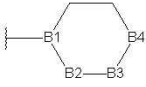
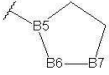
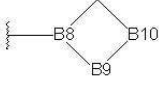
[0322] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0323] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서,

[0324] A¹은 -N- 또는 -CH-이고;

[0325] A²는 -O-, -NH-, -NCH₃- 또는 -S-이고;

- [0326] R^1 은 할로겐, 알킬, 할로알킬 또는 할로알콕시이고;
- [0327] R^2 는 H, 할로겐 또는 알킬이고 R^3 은 H, 할로겐 또는 알킬이고, 여기서 R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 H가 아니고;
- [0328] n은 0 또는 1일 수 있고;
- [0329] W는 고리 시스템  (A),  (B) 또는  (C)이고;
- [0330] B^1 은 -N- 또는 -CH-이고;
- [0331] B^2 는 -CHR⁴- 또는 -NCH₃이고;
- [0332] B^3 은 -CHR⁵-, -O- 또는 -NR⁶-이고
- [0333] B^4 는 -O-, -CH₂-, -NH-, -C(=O)-이고;
- [0334] B^5 는 -CH-이고;
- [0335] B^6 은 -NH-이고;
- [0336] B^7 은 -CH₂-이고;
- [0337] B^8 은 -N-이고;
- [0338] B^9 는 -CH₂-이고;
- [0339] B^{10} 은 -CHR⁷-이고;
- [0340] R^4 는 H, 디알킬아미노알킬 또는 히드록시알킬이고;
- [0341] R^5 는 H, -OH, 알킬아미노, 디알킬아미노알킬 또는 히드록시알킬이고;
- [0342] R^6 은 H 또는 알킬이고;
- [0343] R^7 은 -OH이고;
- [0344] 여기서 W는 단지 최대 2개의 헤테로원자 및 2개의 비수소 치환기를 가질 수 있고;
- [0345] 여기서 W가 고리 시스템 C이거나 B^1 이 -N-인 경우, n은 0인, 화합물;
- [0346] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0347] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서,
- [0348] A^1 은 -CH-이고;
- [0349] A^2 는 -O- 또는 -NH-이고;
- [0350] R^1 은 할로알킬 또는 할로겐이고;
- [0351] R^2 는 알킬이고 R^3 은 H이고;
- [0352] n은 0 또는 1일 수 있고;

[0353] W는 고리 시스템  (A),  (B) 또는  (C)이고;

[0354] B¹은 -N- 또는 -CH-이고;

[0355] B²는 -CHR⁴- 또는 -NCH₃이고;

[0356] B³은 -CHR⁵-, -O- 또는 -NR⁶-이고

[0357] B⁴는 -O-, -CH₂-, -NH-, -C(=O)-이고;

[0358] B⁵는 -CH-이고;

[0359] B⁶은 -NH-이고;

[0360] B⁷은 -CH₂-이고;

[0361] B⁸은 -N-이고;

[0362] B⁹는 -CH₂-이고;

[0363] B¹⁰은 -CHR⁷-이고;

[0364] R⁴는 H 또는 디알킬아미노알킬이고;

[0365] R⁵는 H, -OH, 알킬아미노 또는 히드록시알킬이고;

[0366] R⁶은 H 또는 알킬이고;

[0367] R⁷은 -OH이고;

[0368] 여기서 W는 단지 최대 2개의 헤테로원자 및 2개의 비수소 치환기를 가질 수 있고;

[0369] 여기서 W가 고리 시스템 C이거나 B¹이 -N-인 경우, n은 0인, 화합물;

[0370] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0371] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서,

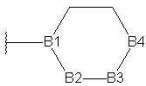
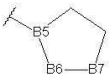
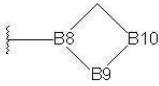
[0372] A¹은 -CH-이고;

[0373] A²는 -O- 또는 -NH-이고;

[0374] R¹은 할로알킬 또는 할로젠이고;

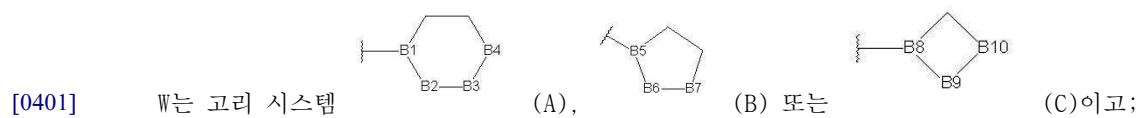
[0375] R²는 알킬이고 R³은 H이고;

[0376] n은 0 또는 1일 수 있고;

[0377] W는 고리 시스템  (A),  (B) 또는  (C)이고;

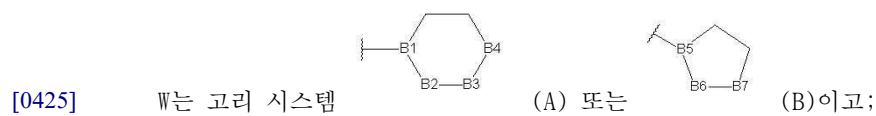
[0378] B¹은 -N- 또는 -CH-이고;

- [0379] B²는 -CHR⁴-이고;
- [0380] B³은 -CHR⁵- 또는 -NR⁶-이고
- [0381] B⁴는 -O-, -CH₂-, -NH-, -C(=O)-이고;
- [0382] B⁵는 -CH-이고;
- [0383] B⁶은 -NH-이고;
- [0384] B⁷은 -CH₂-이고;
- [0385] B⁸은 -N-이고;
- [0386] B⁹는 -CH₂-이고;
- [0387] B¹⁰은 -CHR⁷-이고;
- [0388] R⁴는 H 또는 디알킬아미노알킬이고;
- [0389] R⁵는 H, -OH, 알킬아미노 또는 히드록시알킬이고;
- [0390] R⁶은 H 또는 알킬이고;
- [0391] R⁷은 -OH이고;
- [0392] 여기서 W는 단지 최대 2개의 헤테로원자 및 1개의 비수소 치환기를 가질 수 있고;
- [0393] 여기서 W가 고리 시스템 C이거나 B¹이 -N-인 경우, n은 0인, 화합물;
- [0394] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0395] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서,
- [0396] A¹은 -CH-이고;
- [0397] A²는 -O- 또는 -NH-이고;
- [0398] R¹은 할로알킬이고;
- [0399] R²는 알킬이고 R³은 H이고;
- [0400] n은 0 또는 1일 수 있고;

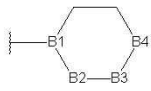


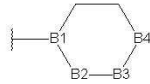
- [0402] B¹은 -N- 또는 -CH-이고;
- [0403] B²는 -CHR⁴-이고;
- [0404] B³은 -CHR⁵- 또는 -NR⁶-이고
- [0405] B⁴는 -O-, -CH₂-, -NH-, -C(=O)-이고;

- [0406] B⁵는 -CH-이고;
- [0407] B⁶은 -NH-이고;
- [0408] B⁷은 -CH₂-이고;
- [0409] B⁸은 -N-이고;
- [0410] B⁹는 -CH₂-이고;
- [0411] B¹⁰은 -CHR⁷-이고;
- [0412] R⁴는 H 또는 디알킬아미노알킬이고;
- [0413] R⁵는 H, -OH, 알킬아미노 또는 히드록시알킬이고;
- [0414] R⁶은 H 또는 알킬이고;
- [0415] R⁷은 -OH이고;
- [0416] 여기서 W는 단지 최대 2개의 헤테로원자 및 1개의 비수소 치환기를 가질 수 있고;
- [0417] 여기서 W가 고리 시스템 C이거나 B¹이 -N-인 경우, n은 0인, 화합물;
- [0418] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0419] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서,
- [0420] A¹은 -CH-이고;
- [0421] A²는 -O- 또는 -NH-이고;
- [0422] R¹은 할로알킬이고;
- [0423] R²는 알킬이고 R³은 H이고;
- [0424] n은 0 또는 1일 수 있고;



- [0426] B¹은 -N- 또는 -CH-이고;
- [0427] B²는 -CHR⁴-이고;
- [0428] B³은 -CHR⁵- 또는 -NR⁶-이고
- [0429] B⁴는 -O-, -CH₂-, -NH-, -C(=O)-이고;
- [0430] B⁵는 -CH-이고;
- [0431] B⁶은 -NH-이고;
- [0432] B⁷은 -CH₂-이고;

- [0433] R^4 는 H 또는 디알킬아미노알킬이고;
- [0434] R^5 는 H, -OH, 알킬아미노 또는 히드록시알킬이고;
- [0435] R^6 은 H 또는 알킬이고;
- [0436] 여기서 W는 단지 최대 2개의 헤테로원자 및 1개의 비수소 치환기를 가질 수 있고;
- [0437] 여기서 B^1 은 -N-인 경우, n은 0인, 화합물;
- [0438] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0439] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서,
- [0440] A^1 은 -CH-이고;
- [0441] A^2 는 -O- 또는 -NH이고;
- [0442] R^1 은 할로알킬이고;
- [0443] R^2 는 알킬이고 R^3 은 H이고;
- [0444] n은 0 또는 1일 수 있고;
- [0445] W는 고리 시스템  (A)이고;
- [0446] B^1 은 -N- 또는 -CH-이고;
- [0447] B^2 는 -CHR⁴-이고;
- [0448] B^3 은 -CHR⁵- 또는 -NR⁶-이고
- [0449] B^4 는 -O- 또는 -CH₂-이고;
- [0450] R^4 는 H 또는 디알킬아미노알킬이고;
- [0451] R^5 는 H이고;
- [0452] R^6 은 알킬이고;
- [0453] 여기서 W는 단지 최대 2개의 헤테로원자 및 1개의 비수소 치환기를 가질 수 있고;
- [0454] 여기서 B^1 은 -N-인 경우, n은 0인, 화합물;
- [0455] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0456] 본 발명의 구현에는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물로서,
- [0457] A^1 은 -CH-이고;
- [0458] A^2 는 -O-이고;
- [0459] R^1 은 할로알킬이고;
- [0460] R^2 는 알킬이고 R^3 은 H이고;
- [0461] n은 1이고;



- [0462] W는 고리 시스템 (A)이고;
- [0463] B¹은 -CH-이고;
- [0464] B²는 -CHR⁴-이고;
- [0465] B³은 -NR⁶-이고
- [0466] B⁴는 -CH₂-이고;
- [0467] R⁴는 H이고;
- [0468] R⁶은 알킬인, 화합물;
- [0469] 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0470] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물의 특정 예는
- [0471] 2-[2-[(3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀 또는 2-[2-[(3aR,7aS)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0472] 2-[2-[(3aR,7aS)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀 또는 2-[2-[(3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0473] (rac)-3-메틸-2-[2-(테트라히드로푸란-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0474] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[rac-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0475] 2-[2-[[8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀 또는 2-[2-[[8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;
- [0476] 2-[2-[[8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀 또는 2-[2-[[8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;
- [0477] 5-클로로-3-메틸-2-[2-(6-메틸-3,4a,5,7,8,8a-헥사히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0478] 2-[2-(2-아자비시클로[2.1.1]헥산-1-일메틸아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀; 디히드로클로라이드;
- [0479] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0480] 2-[2-[[3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-플루오로-3-메틸-페놀;
- [0481] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[3R)-1-프로필-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0482] 5-클로로-2-[2-[[3R)-1-시클로부틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0483] 5-[2-[[3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-4-올;
- [0484] (3S,5R)-5-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올;
- [0485] 5-플루오로-3-메틸-2-[2-[[3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0486] (3S,5R)-1-에틸-5-[[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페

리딘-3-올;

- [0487] 2-[2-[[[(3R)-1-(2-히드록시에틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0488] 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0489] 5-클로로-2-[2-[[[(3R,5S)-1-에틸-5-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0490] 2-[2-[[[(1R,2R)-2-(디메틸아미노)시클로프로필]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0491] 3-히드록시-4-[2-[[[(3R,5S)-5-히드록시-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-메틸-벤조니트릴;
- [0492] 시스-2-[2-[(3-히드록시-3-메틸-시클로부틸)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0493] 트랜스-2-[2-[(3-히드록시-3-메틸-시클로부틸)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0494] 5-클로로-2-[2-[(1-에틸아제티딘-3-일)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0495] 1-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)-2-[[rac-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일]피롤리딘-2-온;
- [0496] 2-[2-[[[(3R)-1-(3-히드록시시클로부틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0497] 2-[2-(1,3,3a,4,6,6a-헥사히드로푸로[3,4-c]피롤-5-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0498] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[[(3R)-1-(옥세탄-3-일)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0499] 3-메틸-2-[2-[rel-(4aR,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0500] 2-[2-[(4aS,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0501] 2-[2-[(4aR,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0502] N-(1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-6-일)-5-클로로-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민;
- [0503] 3-메틸-2-[2-[[[(2S)-1-메틸아제티딘-2-일]메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀 또는 3-메틸-2-[2-[[[(2R)-1-메틸아제티딘-2-일]메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0504] 3-메틸-2-[2-[[[(2R)-1-메틸아제티딘-2-일]메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀 또는 3-메틸-2-[2-[[[(2S)-1-메틸아제티딘-2-일]메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0505] 3-메틸-2-[2-[(1-메틸아제티딘-2-일)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0506] 5-클로로-2-[2-(1H-이미다졸-5-일)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0507] (3RS,5R)-5-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올; 포름산;
- [0508] 3,6-디메틸-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0509] (3R,5R)-5-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올; 포름산;

- [0510] 4-[2-[[(3R, 5R)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0511] 4-[2-[(3aS, 7aR)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[(3aR, 7aS)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0512] 4-[2-[(3aR, 7aS)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[(3aS, 7aR)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0513] 5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온;
- [0514] (5S)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온 또는 (5R)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온;
- [0515] (5R)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온 또는 (5S)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온;
- [0516] 5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-(3,3-디플루오로프로필)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0517] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[(3R)-1-(3-히드록시시클로부틸)메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0518] 5-클로로-2-[2-(1H-이미다졸-2-일메틸아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0519] 2-[2-[3-(히드록시메틸)-1-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0520] 2-[2-[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0521] 2-[2-(1-에틸-1,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0522] 3-히드록시-5-메틸-4-[2-[rac 트랜스-6-에틸-2,3,4a,5,7,7a-헥사히드로피롤로[3,4-b][1,4]-옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴;
- [0523] 3-히드록시-5-메틸-4-[2-(7-메틸-2,3,4,4a,5,6,8,8a-옥타히드로-1,7-나프티리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴;
- [0524] 2-히드록시-4-메틸-3-[2-[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0525] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[(1-메틸-3-피페리딜)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0526] 메틸 4-[(3R)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-피페리딜]부타노에이트;
- [0527] 3-히드록시-4-[2-[[(3R)-1-(2-히드록시에틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-메틸-벤조니트릴;
- [0528] 메틸 3-[(3R)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-피페리딜]프로판노에이트;
- [0529] 5-클로로-2-[2-[[6-(히드록시메틸)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0530] 5-클로로-2-[2-[(4-이소프로필모르폴린-2-일)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 포름산;
- [0531] 3-메틸-2-[2-[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-메틸설포닐-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0532] 5-클로로-2-[2-[2-메톡시에틸-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 포름산;
- [0533] 2-[2-[[(3R)-1-에틸아제판-3-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;

- [0534] 5-클로로-2-[2-[(3-히드록시시클로부틸)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0535] 5-클로로-2-[2-[[3R]-1-(2-히드록시에틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0536] 5-클로로-3-(히드록시메틸)-2-[2-[[3R]-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0537] 5-클로로-2-[2-[[3R]-1-(3-히드록시프로필)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0538] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[rac-(3R)-1-(2-히드록시프로필)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0539] 5-클로로-2-[2-[2-히드록시에틸-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0540] 5-클로로-2-[2-[[3S,4R]-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0541] 5-클로로-2-[2-[[3R,4S]-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0542] (3S,5R)-5-[[5-[4-클로로-2-히드록시-6-(메톡시메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올;
- [0543] 1-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일]아제티딘-3-올;
- [0544] 1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[3R]-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일]에탄온; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0545] 2-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-(메틸아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0546] 2-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-메톡시-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0547] 2-[7-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-2-[[3R]-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0548] 2-[7-(1-히드록시에틸)-2-[[3R]-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0549] 3-클로로-4-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-히드록시-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0550] 4-[2-[[1R,2R]-2-(디메틸아미노)시클로헥실]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0551] 4-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0552] 4-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-(메톡시메틸)벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0553] 4-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-메톡시-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0554] 5-클로로-2-[2-[[1R,2R]-2-(디메틸아미노)시클로헥실]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0555] 5-클로로-2-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0556] 5-클로로-2-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(트리플루오로메톡시)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0557] 3-히드록시-5-메틸-4-[2-[[2S]-2-히드록시-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0558] 2-[7-(디메틸아미노)-2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오

로메틸)페놀;

- [0559] 2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-카르보닐]트릴;
- [0560] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-[[rac 트랜스-2-히드록시시클로부틸]메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀 또는 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-[[rac 시스-2-히드록시시클로부틸]메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀];
- [0561] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-[[rac 트랜스-2-히드록시시클로부틸]메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀 또는 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-[[rac 시스-2-히드록시시클로부틸]메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀];
- [0562] 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-벤조닐]트릴;
- [0563] 3-메틸-2-[2-[(2-메틸-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀];
- [0564] 5-(디플루오로메틸)-3-메틸-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀];
- [0565] 5-(디플루오로메틸)-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀]; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0566] 5-(디플루오로메틸)-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀];
- [0567] 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3,5-디메틸-페놀];
- [0568] 3-[[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-4-올];
- [0569] 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀];
- [0570] 5-플루오로-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(트리플루오로메틸)페놀]; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0571] 5-클로로-2-[6-클로로-2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀];
- [0572] 3,5-디메틸-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀]; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0573] 3-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-플루오로-페놀]; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0574] 5-(디플루오로메톡시)-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀]; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0575] 2-[2-[(1-에틸피롤리딘-3-일)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀];
- [0576] 3,5-디클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀]; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0577] 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀];
- [0578] (3S,5R)-5-[[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올];
- [0579] 3-메틸-2-[2-[4-(메틸아미노)테트라히드로피란-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀]; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0580] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀];
- [0581] 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)페놀]; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0582] 2-[2-(1-에틸-3-피페리딜)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀];

- [0583] 4-[2-[[[(8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[[[(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0584] 4-[2-[[[(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[[[(8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0585] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.
- [0586] 또한 본원에 기재된 화학식 Ic의 화합물의 특정 예는
- [0587] (rac)-2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0588] (rac)-2-[2-[3-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0589] 2-[2-[(3R 또는 3S)-3-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0590] 2-[2-[(3S 또는 3R)-3-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0591] (rac)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올;
- [0592] (3R 또는 3S)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올;
- [0593] (3S 또는 3R)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올;
- [0594] 3-메틸-2-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0595] (rac)-[2-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0596] 3-메틸-2-(2-피페라진-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0597] 3-메틸-2-[2-[[3-(메틸아미노)시클로헥실]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0598] 3-메틸-2-(2-피페라진-1-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0599] (rac)-5-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-2-온;
- [0600] (rac)-3-메틸-2-[2-[3-(메틸아미노)-1-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0601] (rac)-3-메틸-2-[2-(테트라히드로피란-3-일)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0602] 1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아세트딘-3-올;
- [0603] 2-[2-[(3-히드록시시클로헥실)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0604] 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0605] 3-메틸-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0606] (rac)-3-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0607] (rac)-3-메틸-2-(2-(피롤리딘-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0608] (rac)-2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0609] 2-[2-[[[(3R 또는 3S)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0610] 2-[2-[[[(3S 또는 3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0611] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.

- [0612] 또한 본원에 기재된 화학식 Ic의 화합물의 특정 예는
- [0613] 5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0614] 5-클로로-3-메틸-2-[2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0615] 2-[2-[(3aS,7aR 또는 3aR,7aS)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;
- [0616] 2-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;
- [0617] 5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-플루오로-3-메틸-페놀;
- [0618] 5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-플루오로-3-메틸-페놀;
- [0619] 5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-4-플루오로-3-메틸-페놀;
- [0620] 5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-4-플루오로-3-메틸-페놀;
- [0621] 5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-벤조니트릴;
- [0622] 5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(메톡시메틸)페놀;
- [0623] 5-클로로-2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(메톡시메틸)페놀;
- [0624] 4-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0625] 3-히드록시-5-메틸-4-[2-[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴;
- [0626] 4-[2-[(3aS,7aR 또는 3aR,7aS)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0627] 4-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0628] 4-[2-[[(3R,5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0629] 4-[2-[[(3R,5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0630] 4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0631] 3-(디플루오로메틸)-2-[2-[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0632] 2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0633] 2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0634] 2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0635] 2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0636] 2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0637] 2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0638] 3-메틸-2-[7-메틸-2-[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0639] 3-메틸-2-[7-메틸-2-[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0640] 5-메톡시-3-메틸-2-[2-[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;

- [0641] 5-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-6-메틸-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-2,3-디히드로벤조푸란-4-올;
- [0642] 5-시클로프로필-3-메틸-2-[2-[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0643] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.
- [0644] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물의 바람직한 예는
- [0645] 2-[2-[[(8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀 또는 2-[2-[[(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;
- [0646] 5-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-4-올;
- [0647] (3S,5R)-5-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올;
- [0648] 3-히드록시-4-[2-[[(3R,5S)-5-히드록시-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-메틸-벤조니트릴;
- [0649] 3-메틸-2-[2-[rel-(4aR,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0650] (3R,5R)-5-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올; 포름산;
- [0651] 4-[2-[[(3R,5R)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0652] 4-[2-[(3aS,7aR)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[(3aR,7aS)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0653] (5R)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온 또는 (5S)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온;
- [0654] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[(1-메틸-3-피페리딜)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0655] 3-히드록시-4-[2-[[(3R)-1-(2-히드록시에틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-메틸-벤조니트릴;
- [0656] 5-클로로-2-[2-[[(3S,4R)-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0657] (3S,5R)-5-[[5-[4-클로로-2-히드록시-6-(메톡시메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올;
- [0658] 2-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-메톡시-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0659] 4-[2-[[(1R,2R)-2-(디메틸아미노)시클로펜틸]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0660] 4-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0661] 4-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-(메톡시메틸)벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0662] 4-[2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-메톡시-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0663] 2-[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-카르보니트릴;
- [0664] 5-(디플루오로메틸)-3-메틸-2-[2-[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;

- [0665] 5-(디플루오로메틸)-2-[2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0666] 2-[2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3,5-디메틸-페놀;
- [0667] 4-[2-[(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[(8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0668] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.
- [0669] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물의 더욱 바람직한 예는
- [0670] 5-클로로-2-[2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;
- [0671] 5-클로로-3-메틸-2-[2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0672] 2-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;
- [0673] 4-[2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0674] 3-히드록시-5-메틸-4-[2-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴;
- [0675] 4-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0676] 4-[2-[(3R,5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0677] 4-[2-[(3R,5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0678] 2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0679] 2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0680] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.
- [0681] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물의 가장 바람직한 예는
- [0682] 4-[2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0683] 4-[2-[(3R,5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;포름산 염;
- [0684] (5R)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온 또는 (5S)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온;
- [0685] 4-[2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0686] 4-[2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-(메톡시메틸)벤조니트릴;2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0687] 4-[2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-메톡시-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0688] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.
- [0689] 또한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물의 가장 바람직한 예는
- [0690] 4-[2-[(3R,5R)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;
- [0691] (5R)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온 또는 (5S)-5-[5-

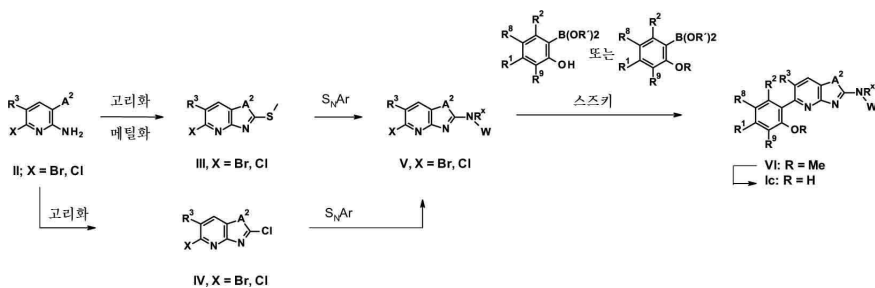
(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온;

- [0692] 4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0693] 4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-(메톡시메틸)벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0694] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.
- [0695] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib의 화합물의 바람직한 예는
- [0696] (rac)-5-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-2-온;
- [0697] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀];
- [0698] 5-클로로-3-메틸-2-[2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀;
- [0699] 2-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀;
- [0700] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-플루오로-3-메틸-페놀];
- [0701] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-플루오로-3-메틸-페놀];
- [0702] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-4-플루오로-3-메틸-페놀];
- [0703] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-4-플루오로-3-메틸-페놀];
- [0704] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-벤조니트릴];
- [0705] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(메톡시메틸)페놀];
- [0706] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(메톡시메틸)페놀];
- [0707] 4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴];
- [0708] 3-히드록시-5-메틸-4-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴];
- [0709] 4-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴];
- [0710] 4-[2-[[[(3R,5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴];
- [0711] 4-[2-[[[(3R,5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴];
- [0712] 4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴];
- [0713] 2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0714] 2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0715] 5-메톡시-3-메틸-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀];
- [0716] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.
- [0717] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib의 화합물의 가장 바람직한 예는
- [0718] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀
- [0719] 4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴
- [0720] 4-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-

b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴

- [0721] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.
- [0722] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 특정 예는
- [0723] (rac)-2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0724] (rac)-2-[2-[3-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0725] 2-[2-[(3R 또는 3S)-3-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0726] 2-[2-[(3S 또는 3R)-3-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0727] (rac)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올;
- [0728] (3R 또는 3S)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올;
- [0729] (3S 또는 3R)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올;
- [0730] 3-메틸-2-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0731] (rac)-[2-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0732] 3-메틸-2-(2-피페라진-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0733] 3-메틸-2-(2-피페라진-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 포름산 염;
- [0734] 3-메틸-2-[2-[[3-(메틸아미노)시클로헥실]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0735] 3-메틸-2-(2-피페라진-1-일-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0736] 3-메틸-2-(2-피페라진-1-일-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산;
- [0737] (rac)-5-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-2-온;
- [0738] (rac)-3-메틸-2-[2-[3-(메틸아미노)-1-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0739] (rac)-3-메틸-2-[2-(테트라히드로피란-3-일)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0740] 1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아세트딘-3-올;
- [0741] 2-[2-[(3-히드록시시클로헥실)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0742] 2-[2-[[3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0743] 3-메틸-2-[2-[[3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0744] (rac)-3-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0745] (rac)-3-메틸-2-(2-(피롤리딘-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0746] (rac)-2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0747] 2-[2-[[3R 또는 3S)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0748] 2-[2-[[3S 또는 3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0749] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.
- [0750] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 바람직한 예는

- [0751] (rac)-2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0752] 2-[2-[(3S 또는 3R)-3-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0753] (3S 또는 3R)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올;
- [0754] 3-메틸-2-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0755] (rac)-[2-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0756] 3-메틸-2-(2-피페라진-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0757] 3-메틸-2-(2-피페라진-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 포름산 염;
- [0758] 3-메틸-2-[2-[[3-(메틸아미노)시클로헥실]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0759] (rac)-5-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-2-온;
- [0760] (rac)-3-메틸-2-[2-[3-(메틸아미노)-1-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0761] 2-[2-[[3(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0762] 3-메틸-2-[2-[[3(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0763] (rac)-3-메틸-2-(2-(피롤리딘-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0764] 2-[2-[[3S 또는 3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀; 또는
- [0765] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.
- [0766] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 더욱 바람직한 예는
- [0767] 2-[2-[(3S 또는 3R)-3-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0768] 3-메틸-2-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0769] 2-[2-[[3(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0770] 3-메틸-2-[2-[[3(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0771] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.
- [0772] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 가장 바람직한 예는
- [0773] 2-[2-[[3(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0774] 3-메틸-2-[2-[[3(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀;
- [0775] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된다.
- [0776] 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물의 제조 공정이 본 발명의 목적이다.
- [0777] 본 발명의 화학식 Ic의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 공지된 방법에 의해, 예를 들어 아래 기재된 공정에 의해 제조될 수 있고, 아래 반응식 1은 화학식 II의 화합물을 화학식 Ic의 화합물과 반응시키는 것을 포함하고 여기서 R¹, R², R³, R⁸, R⁹, R^x, A¹, W 및 n은 본원에 기재된 바와 같고, A² = O 또는 NH이고 R = H이다.



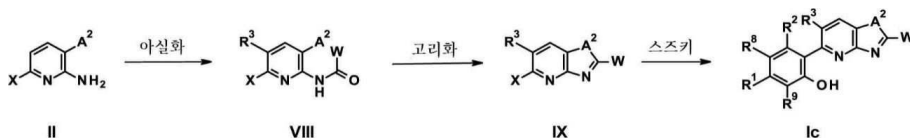
[0778]

반응식 1: $A^2 = O$ 또는 NH인 화합물 **Ic**의 합성에 대한 일반적 절차

[0779]

[0780]

화학식 **Ic**의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하기 위한 대안적 반응식은 화학식 **II**의 화합물을 화학식 **Ic**의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 아래 반응식 2로 나타나고, 여기서 $R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, R^X, A^1, A^2$ 및 W 는 아래 기재된 바와 같고, n 은 0이다.



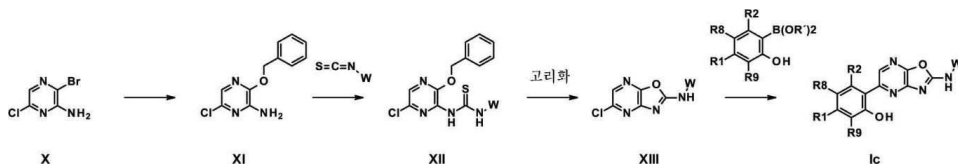
[0781]

[0782]

반응식 2: **Ic**에 개략된 화합물의 합성을 위한 일반적 절차; $n = 0$

[0783]

화학식 **Ic**의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하기 위한 대안적 반응식은 화학식 **X**의 화합물을 화학식 **Ic**의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 아래 반응식 3으로 나타나고, 여기서 $R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, R^X, n$ 및 W 는 본원에 기재된 바와 같고, A^1 은 N이고 A^2 는 0이다.



[0784]

[0785]

반응식 3: $A^1 = N; A^2 = O$ 인 **Ic**에 개략된 화합물의 합성을 위한 일반적 절차

[0786]

일반적 합성 반응식

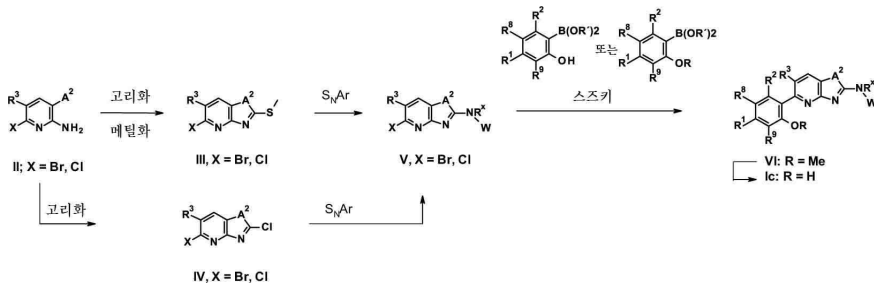
[0787]

본 발명의 화학식 **Ic**의 화합물은 아래 기재된 공정 변수 및 다음 반응식 **1, 1a, 1b, 2, 3, 3a, 3b** 및 **4**에 따라 제조될 수 있다. 또한, 기재된 바와 같은 변환 순서는 다양한 순서로 변경될 수 있음이 당업자에게 명백하다. 이러한 변환은 예를 들어 보호기의 보호/절단, Pd-촉매화 커플링, 환원성 아미노화 및/또는 친핵성 치환을 포함할 수 있다. 출발 물질은 시판되거나 퍼블릭 도메인에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0788]

반응식 **1a**에 나타난 바와 같이, X가 브로민, 염소 또는 아이오딘과 같은 할로젠 원자, 더욱 바람직하게는 염소 또는 브로민인 화학식 **II**의 시판되는 빌딩 블록은 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI) 또는 1,1'-티오카르보닐디이미다졸 또는 이황화탄소와 유사한 시약을 사용하여 일반적으로 고리화되고 이어서 일반적인 무기 염기(예컨대 포타슘 카르보네이트)의 존재하에 메틸 아이오딘을 첨가하거나 POCl₃와 같은 염소화제와의 반응을 통해 각각 일반식 **III** 또는 **IV**의 화합물을 제조할 수 있다. 그다음 이들은 화학식 **V**의 화합물을 제조하기 위해 친핵성 방향족 치환을 거칠 수 있다. 친핵성 방향족 치환은 당업자에게 일반적이고 공지된 및/또는 시판되는 *N,N*-디이소프로필 에틸아민(DIEA) 또는 트리메틸아민과 같은 유기 염기의 존재하에, 적합한 아민, 예를 들어 이에 제한되지는 않지만 NR^x-W(여기서 W 및 R^x는 본 발명의 청구범위에 주어진 의미를 갖고, 여기서 n 은 1 또는 0임)를 사용하여 수행된다. 일반적으로 가열 및 용매로서 1,4-디옥산이 사용되었지만, 더 높은 온도가 필요할 수 있는 특정 경우에 디메틸 설폭사이드(DMSO), *N,N*-디메틸-포름아미드(DMF) 또는 *N*-메틸-2-피롤리딘(NMP)와 같은 용매가 사용되었다. 대안적으로, 반응은 마이크로파 조사하에 수행될 수도 있다. 당업자에게 잘 알려진 표준 조건에 따라 팔라듐 촉매 및 보론산 또는 보로닉 피나콜 에스테르의 존재하에 스즈키(Suzuki) 교차 커플링과 같은 팔라듐 촉매화 유형 반응을 사용하여 좌측이 일반식 **V**의 화합물에 첨가되어 화학식 **VI**의 화합물을 형성하여, (보론산

또는 에스테르의 치환에 따라) 일반식 **Ic**의 최종 화합물을 생성한다. 메틸 에테르-보호기의 경우, 최종 단계에서, 이는 일반적으로 디클로로메탄에서 보론 트리브로마이드(BBr₃)로 분해되어 일반식 **Ic**의 화합물을 전달한다. 구체적인 예는 아래 예시된 각 화합물에 대해 더 자세히 설명되어 있다.



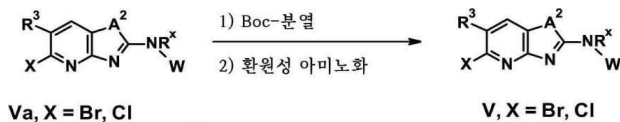
[0789]

반응식 1: A² = O 또는 NH인 화합물 **Ic**의 합성에 대한 일반적 절차

[0790]

[0791]

본 발명의 화학식 **Ic**의 화합물의 합성은 **반응식 1**에 나타난 일반적 합성에 따라 합성되고, 여기서 R'은 OH 또는 -C(CH₃)₂-일 수 있고 R은 당업자에게 공지된 보호기, 예컨대 Me, SEM, 벤질 또는 임의의 다른 페놀에 적절한 보호기이다 (예를 들어 Protective Groups in organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M 참조)



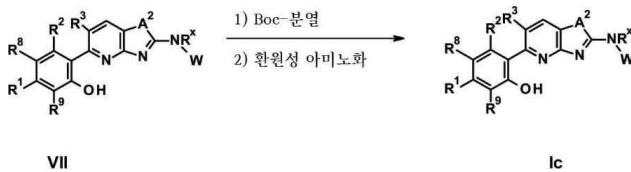
[0792]

반응식 1a: 예를 들어 A² = O 또는 NH인 Boc-보호기의 경우 "N-W" 또는 "W"의 변형

[0793]

[0794]

또한, 아민 NR^x-W 또는 W가 예를 들어 *tert*-부틸옥시카르보닐 (BOC) 보호기 **Va**를 포함하는 경우, 추가 탈보호 단계가 디옥산에서 TFA(트리플루오로아세트산) 또는 HCl을 사용하여 **반응식 1a**에 기재된 바와 같이 초기 단계, 또는 좌변 아릴(**반응식 1a 또는 1b, VII**)의 도입 후 이후 단계에서 수행된다. 그 후, 각각의 아민 산(예를 들어 아세트산) 또는 소듐 아세테이트와 같은 완충제의 존재하에 환원제, 보로하이드라이드, 더욱 구체적으로 예를 들어 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 또는 소듐 시아노보로하이드라이드의 존재하에 알데히드 또는 케톤을 사용하여 당업자에게 널리 공지된 환원성 아미노화를 거쳐 일반식 **V**의 유도체 또는 최종 화합물 **Ic**를 생성했다.



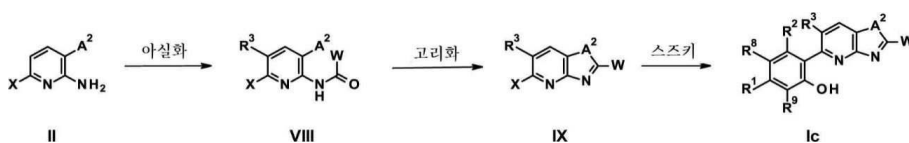
[0795]

반응식 1b. NR^x-W 및 W의 유도체화.

[0796]

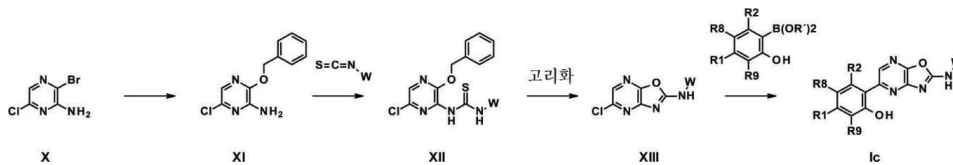
[0797]

n = 0의 경우, X가 브로민, 염소 또는 아이오딘, 더욱 바람직하게는 염소 또는 브로민과 같은 할로젠 원자인 화학식 **II**의 시판되는 빌딩 블록이 EDCI 및 HOBt, 또는 HATU, 또는 아실 클로라이드와 같은 표준 아미드 커플링 조건하에 먼저 아실화되고 이어서 고리화 예를 들어 폴린산, 이튼(Eaton's) 시약이 있는 산성 조건을 사용하여 고리화되거나 THF 또는 디에틸에테르에서 DIAD 및 트리페닐포스핀을 사용하는 미츠노부(Mitsunobu) 반응을 통해 일반식 **IX**의 중간체를 생성할 수 있다. 마지막으로, 위에 언급된 바와 같은 스즈키 반응은, 일반식 **Ic**의 화합물을 생성한다.



[0798]

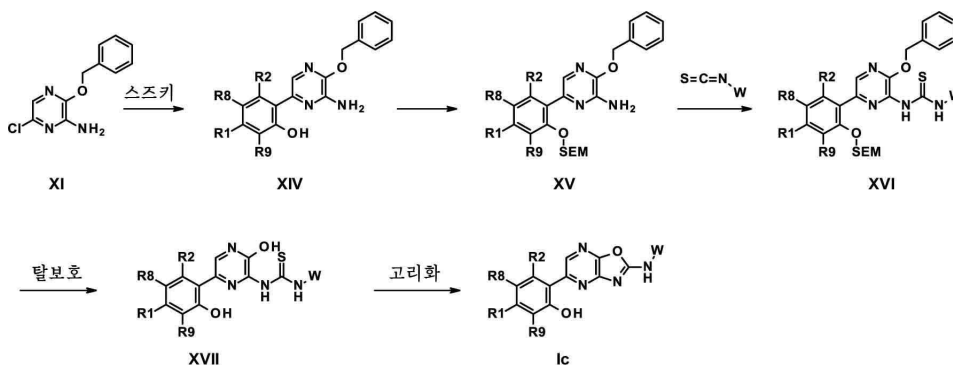
[0799] **반응식 2:** Ic에 개략된 화합물의 합성을 위한 일반적 절차; n = 0



[0800]

[0801] **반응식 3:** A¹ = N; A² = O인 Ic에 개략된 화합물의 합성을 위한 일반적 절차

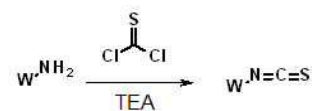
[0802] A¹ = N의 경우, 염소 및 브로민이 또한 교환될 수 있는 화학식 X의 시판되는 빌딩 블록은 소듐 하이드라이드와 같은 강염기의 존재하에 벤질 알코올과의 반응을 거쳐 일반식 XI의 화합물을 생성할 수 있다. 적합한 용매는 예를 들어 THF이다. 다음 단계에서, 상응하는 이소티오시아네이트 및 염기, 예를 들어 소듐 하이드라이드와의 반응이 일반식 XII의 화합물을 생성한다. 중간체 XIII로의 고리화는 예를 들어 테트라부틸아자늄;아이오다이드 및 과산화수소와 같은 시약의 첨가에 의해 수행될 수 있다. 최종 단계에서, 당업자에게 공지된 표준 조건에 따라 팔라듐 촉매 및 보론산 또는 보론산 피나콜 에스테르의 존재하에 스즈키 교차 커플링이 일반식 Ic의 최종 화합물을 생성한다.



[0803]

[0804] **반응식 3a.** A¹ = N인 Ic에 대한 일반적 합성 반응식

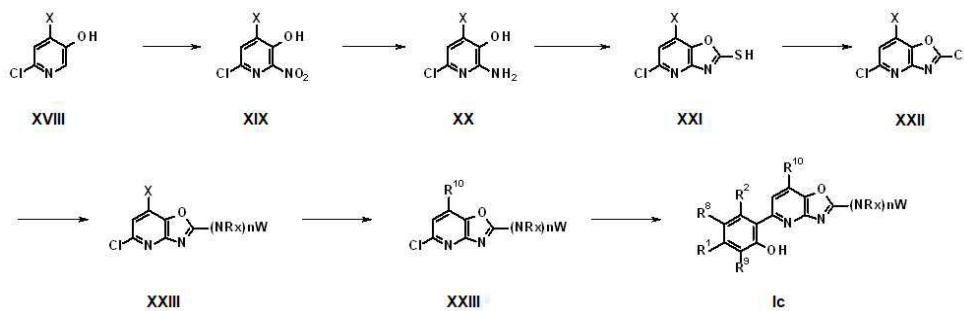
[0805] A¹ = N인 일반식 Ic의 화합물은 또한 위에 개략된 순서에 따라 얻어질 수 있다. 유사한 전구체 XI로부터 출발하여, 표준 조건에 따라 팔라듐 촉매 및 보론산 또는 보론산 피나콜 에스테르의 존재하에 스즈키 교차 커플링은 중간체 XIV를 제공한다. 당업자에게 공지된 표준 절차를 사용하여 예를 들어 SEM을 사용한 페놀의 보호 후, 화합물 XV이 염기, 예를 들어 소듐 하이드라이드의 존재하에 이소티오시아네이트와의 반응을 거쳐 중간체 XVI을 생성했다. 표준 산성 조건(예를 들어 TFA)하의 보호기(SEM)의 후속 절단이 XVII에 대한 접근을 제공했다. 최종 단계에서, 고리화가 위에 개략된 바와 같이 달성되었다.



[0806]

[0807] **반응식 3b.** 이소티오시아네이트의 합성

[0808] 기재된 바와 같은 이소티오시아네이트는 얼음 냉각하에 반응식 3b에 나타난 바와 같은 일반식의 1차 아민을 티오포스겐과 반응시켜 제조될 수 있다. 반응에 적합한 용매는 예를 들어 DCM 또는 DCE이다.

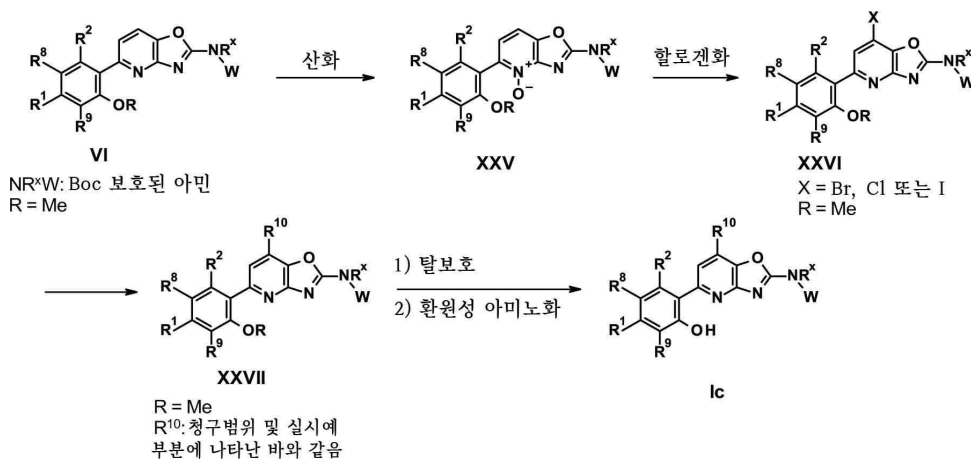


[0809]

[0810] 반응식 4: $A^1 = CR^{10}$, $R^{10} \neq H$ 인 Ic에 개략된 화합물에 대한 일반적 절차.

[0811]

상용 빌딩 블록 XVIII로부터 출발하여, 니트로화가 예를 들어 당업자에게 공지된 발연 질산과 같은 강산의 존재 하에 수행되었고 X는 아이오딘 또는 브로민, 바람직하게는 아이오딘이다. 예를 들어 메탄올에서 염화주석(II) 또는 염화철(III)을 사용한 환원이 아닐린 XX를 제공했다. 후속 고리화는 TCDI의 첨가 및 가열에 의해 달성되었다. 승온에서 예를 들어 DMF에서 옥살릴 클로라이드 또는 POC13와 같은 염소화제와의 반응 후 핵심 중간체 XXII를 얻었다. 화합물은 당업자에게 일반적이고 공지되어 있고 및/또는 시판되는 *N,N*-디이소프로필에틸아민(DIEA) 또는 트리메틸아민과 같은 유기 염기의 존재하에 적합한 아민 NH-W 또는 2차 아민을 포함하는 W 또는 NR^x-W (여기서 W 및 R^x 는 일반식 Ic에 대해 주어진 의미를 가짐)를 사용하여 친핵성 방향족 치환을 거쳤다. 일반적으로 용매로서 1,4-디옥산을 사용했지만, 디메틸 설펍사이드(DMSO) 또는 *N*-메틸-2-피롤리딘(NMP)과 같은 용매가 또한 적합하다. R^{10} 에 대해 청구범위에서 개략되고 아래 예시된 바와 같은 상이한 치환기를, 팔라듐 촉매화 커플링 반응, 예를 들어 아미드, 카르보네이트 또는 아민의 존재하에 당업자에게 공지된 각각의 리간드와의 부흐발트(Buchwald) 반응, 또는 유기주석 시약을 사용하는 스틸(Stille) 커플링 및 다른 적합한 교차 커플링 반응을 사용하여 여러 다양한 방법론으로 도입했다. 최종 단계에서, 스즈키 반응을 수행하여 일반식 Ic에 나타난 바와 같이 좌측을 설치했다.

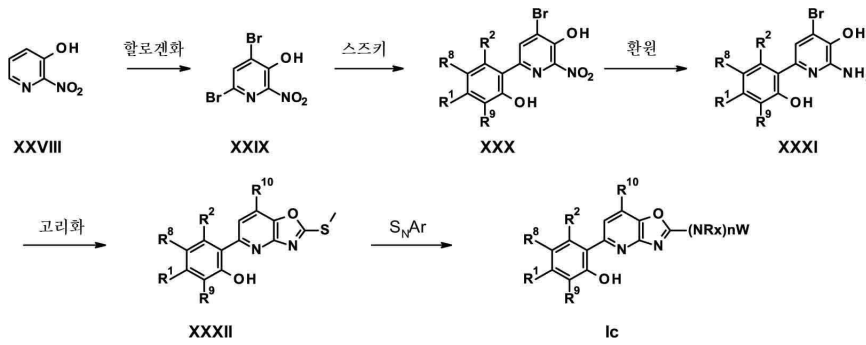


[0812]

[0813] 반응식 4a: $A^1 = CR^{10}$, $R^{10} \neq H$ 인 Ic에 개략된 화합물에 대한 대안의 일반적 경로.

[0814]

R^{10} 에 대해 기재된 바와 같은 변경에 대한 대안의 접근 방식은 중간체 VI로부터 시작하여 반응식 4a개략된다. 피리딘 질소의 산화는 과산화수소의 존재하에 메틸트리옥소세튴(vii)의 존재하에 달성되었다. X = Cl 또는 Br의 후속 도입은 예를 들어 DMF에서 예를 들어 옥살릴 클로라이드와 같은 적합한 할로젠화 시약의 첨가에 의해 달성되었다. R^{10} 의 도입은 Pd-촉매화 교차 커플링 반응 또는 친핵성 방향족 치환을 사용하여 위에 개략된 바와 같이 달성되었다. 마지막으로, 위에 개략된 바와 같이 산성 조건 및 환원성 아미노화하에 Boc-보호된 기의 절단이 최종 화합물 Ic를 제공했다.



[0815]

[0816] 반응식 4b: $A^1 = CR^{10}$, $R^{10} \neq H$ 인 Ic에 개략된 화합물에 대한 대안의 경로.

[0817]

상용 빌딩 블록 XXVIII로부터 출발하여, 당업자에게 공지된 DMF와 같은 용매에서 *N*-브로모석신이미드(NBS) 또는 브로민의 존재하에 할로겐화가 수행되었다 (XXIX). 상응하는 보론산 또는 보론산 에스테르와의 후속 스즈키 반응 및 메탄올과 같은 적합한 용매에서 예를 들어 목탄 담지 팔라듐 또는, 철 또는 염화철(III)을 사용한 니트로-기의 환원이 중간체 XXX를 제공한다. 마지막으로, TCDI를 사용하는 고리화에 이어서 위에 자세히 설명된 바와 같은 예를 들어 메틸 아이오다이드를 사용한 메틸화 및 후속 친핵성 방향족 치환이 $R^{10} \neq H$ 인 일반식 Ic의 화합물을 제공한다.

[0818]

본 발명의 또 다른 구현에는 본 발명의 화합물 및 치료적으로 비활성인 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제 및 이러한 조성물 및 약제를 제조하기 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 한 예에서, 화학식 Ib의 화합물은 주위 온도에서 적절한 pH, 및 원하는 순도에서, 생리학적으로 허용되는 담체, 즉, 생약 투여 형태로 사용되는 농도 및 투여량에서 수용자에게 무독성인 담체와 혼합함으로써 제제화될 수 있다. 제제의 pH는 주로 특정 용도 및 화합물의 농도에 의존하지만, 바람직하게는 약 3 내지 약 8 범위이다. 한 예에서, 화학식 I의 화합물은 pH 5에서 아세테이트 버퍼에서 제제화된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 Ib의 화합물은 멸균성이다. 화합물은 예를 들어 고체 또는 비정질 조성물로서, 동결건조 제제로서 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.

[0819]

조성물은 모범적인 의료 행위와 일치하는 방식으로 제제화되고 복용되고 투여된다. 이 맥락에서 고려해야 할 요인은 치료 중인 특정 장애, 치료 중인 특정 포유동물, 개별 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 약제 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정 및 의료 종사자에게 공지된 기타 요인을 포함한다.

[0820]

본 발명의 화합물은 경구, 국소(흡착 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 피내, 척수강내 및 경막외 및 비강, 바람직한 경우 국소 치료를 위해 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다.

[0821]

본 발명의 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들어 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 스프레이, 좌약, 젤, 에멀전, 패치 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제제에서 통상적인 성분, 예를 들어 희석제, 담체, pH 조절제, 감미료, 증량제 및 추가 활성제를 포함할 수 있다.

[0822]

전형적인 제제는 본 발명의 화합물 및 담체 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업자에게 공지되어 있으며, 예컨대 하기에 상세히 설명되어 있다: Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. 제제는 또한, 약물(다시 말하면, 본원 발명의 화합물 또는 이의 제약학적 조성물)의 우아한 외양을 제공하거나 또는 제약학적 산물(다시 말하면, 약제)의 제조를 보조하기 위해 한 가지 또는 그 이상의 완충액, 안정화제, 계면활성제, 침윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 항산화제, 불투명화 작용제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미료, 방향제, 착향제, 희석제 및 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.

[0823]

화학식 Ic의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 젤라틴 캡슐, 주사용액 또는 국소 제제의 제조를 위해 약학적으로 비활성인 무기 또는 유기 보조제로 처리될 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염 등이, 예를 들어 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡

술 보조제로서 사용될 수 있다.

- [0824] 화학식 Ib의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 젤라틴 캡슐, 주사 용액 또는 국소 제제의 제조를 위해 약학적으로 비활성인 무기 또는 유기 보조제로 처리될 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염 등이, 예를 들어 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐 보조제로서 사용될 수 있다.
- [0825] 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 젤라틴 캡슐, 주사 용액 또는 국소 제제의 제조를 위해 약학적으로 비활성인 무기 또는 유기 보조제로 처리될 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염 등이, 예를 들어 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐 보조제로서 사용될 수 있다.
- [0826] 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 보조제는 예를 들어 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 물질 및 액체 폴리올 등이다.
- [0827] 용액 및 시럽의 제조에 적합한 보조제는 예를 들어 물, 폴리올, 사카로스, 전화당, 글루코스 등이다.
- [0828] 주사 용액에 적합한 보조제는 예를 들어, 물, 알코올, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등이다.
- [0829] 좌약에 적합한 보조제는 예를 들어 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이다.
- [0830] 국소 안구 제형에 적합한 보조제는 예를 들어 시클로헥스트린, 만니톨 또는 당업계에 공지된 많은 다른 담체 및 부형제이다.
- [0831] 더욱이, 약제학적 제제는 보존제, 가용화제, 점도 증가 물질, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미료, 착색제, 착향제, 삼투압 변화를 위한 염, 완충제, 차폐제 또는 항산화제를 포함할 수 있다. 이들은 또한 치료적으로 가지는 다른 물질을 포함할 수 있다.
- [0832] 투여량은 넓은 한계에서 다양할 수 있으며, 물론 각 특정 경우에 개별 요건에 맞추어질 것이다. 일반적으로, 경구 투여의 경우 체중 kg당 약 0.1 mg 내지 20 mg, 바람직하게는 체중 kg당 약 0.5 mg 내지 4 mg(예를 들어 인당 약 300 mg)의 일일 투여량은 바람직하게는 1-3개별 용량으로 나누어지고, 이는 예를 들어 적절하다면 동일한 양으로 구성될 수 있다. 국소 투여의 경우, 제형은 중량으로 0.001% 내지 15%의 약제를 포함할 수 있고, 0.1 내지 25 mg일 수 있는 필요한 용량이 일당 또는 주당 단일 용량으로, 또는 일당 다중 용량으로 (2 내지 4회), 또는 주당 다중 용량으로 투여될 수 있다. 그러나 본원에 주어진 상한 또는 하한이 표시되는 경우 초과될 수 있음이 명백할 것이다.
- [0833] 본 발명의 구현에는 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물이다.
- [0834] 본 발명의 구현에는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물이고, 여기서 질환, 장애 또는 병태는 NLRP3 억제에 반응성이다.
- [0835] 본 발명의 구현에는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물이며, 여기서 장애 또는 병태는 NLRP3 억제에 반응성이다.
- [0836] 본 발명의 구현에는 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물이다.
- [0837] 본 발명의 구현에는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물이고, 여기서 질환, 장애 또는 병태는 NLRP3 억제에 반응성이다.
- [0838] 본 발명의 구현에는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물이며, 여기서 장애 또는 병태는 NLRP3 억제에 반응성이다.
- [0839] 본 발명의 구현에는 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0840] 본 발명의 구현에는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물이고, 여기서 질환, 장애 또는 병태는 NLRP3 억제에 반응성이다.
- [0841] 본 발명의 구현에는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물이며, 여기서 장애 또는 병태는 NLRP3 억제에 반응성이다.

- [0842] 본원에 사용된 용어 "NLRP3 억제"는 NLRP3의 활성 수준의 완전한 또는 부분적 감소를 지칭하고, 예를 들어, 활성 NLRP3의 억제 및/또는 NLRP3의 활성화 억제를 포함한다.
- [0843] 다수의 다양한 장애와 관련되거나 그 결과로 발생하는 염증 반응에서 NLRP3 유발 IL-1 및 IL-18의 역할에 대한 증거가 있다 (Menu *et al.*, *Clinical and Experimental Immunology*, 166: 1-15, 2011; Strowig *et al.*, *Nature*, 481: 278-286, 2012).
- [0844] 한 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 다음 중에서 선택된다:
- [0845] (i) 염증;
- [0846] (ii) 자가면역 질환;
- [0847] (iii) 암;
- [0848] (iv) 감염;
- [0849] (v) 중추신경계 질환;
- [0850] (vi) 대사 질환;
- [0851] (vii) 심혈관 질환;
- [0852] (viii) 호흡기 질환;
- [0853] (ix) 간 질환;
- [0854] (x) 신장 질환;
- [0855] (xi) 안구 질환;
- [0856] (xii) 피부 질환;
- [0857] (xiii) 림프 병태;
- [0858] (xiv) 심리적 장애;
- [0859] (xv) 이식편 대 숙주 질환;
- [0860] (xvi) 이질통증;
- [0861] (xvii) 당뇨병 관련 병태; 및
- [0862] (xviii) 개인이 NLRP3에서 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 임의의 질환.
- [0863] 또 다른 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 다음 중에서 선택된다:
- [0864] (i) 암;
- [0865] (ii) 감염;
- [0866] (iii) 중추신경계 질환;
- [0867] (iv) 심혈관 질환;
- [0868] (v) 간 질환;
- [0869] (vi) 안구 질환; 또는
- [0870] (vii) 피부 질환.
- [0871] 본 발명의 추가의 전형적인 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 염증이다. 치료되거나 예방될 수 있는 염증의 예는 다음과 관련되거나 다음의 결과로 발생하는 염증 반응을 포함한다:
- [0872] (i) 접촉성 과민증, 수포성 유사천포창, 일광화상, 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 알레르기성 접촉성 피부염, 지루성 피부염, 편평 태선, 피부경화증, 천포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 홍반 또는 탈모증과 같은 피부 병태;
- [0873] (ii) 골관절염, 전신성 소아 특발성 관절염, 성인 발병 스틸병, 재발성 다발연골염, 류마티스 관절염, 소아 만

성 관절염, 통풍 또는 혈청반응음성 척추관절병증(예를 들어 강직성 척추염, 건선성 관절염 또는 라이터병)과 같은 관절 병태;

- [0874] (iii) 다발성근염 또는 중증 근무력증과 같은 근육 병태;
- [0875] (iv) 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염 포함), 대장염, 위궤양, 셀리악병, 직장염, 췌장염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 항인지질 증후군 또는 장에서 멀리 떨어져 영향을 미칠 수 있는 식품 관련 알레르기(예를 들어 편두통, 비염 또는 습진)와 같은 위장관 병태;
- [0876] (v) 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 천식(호산구성 천식, 기관지 천식, 알레르기 천식, 내인성 천식, 외인성 천식 또는 먼지 천식, 특히 만성 천식 또는 난치성 천식, 예컨대 후기 천식 및 기도 과민반응 포함), 기관지염, 비염(급성 비염, 알레르기성 비염, 위축성 비염, 만성 비염, 건선성 비염, 비후성 비염, 화농성 비염, 건성 비염, 약물성 비염, 막성 비염, 계절성 비염, 예를 들어 건조열 및 혈관운동성 비염 포함), 부피동염, 특발성 폐섬유증(IPF), 유육종증, 농부패, 규폐증, 석면증, 화산재 유발 염증, 성인 호흡곤란 증후군, 과민성 폐렴 또는 특발성 간질성 폐렴과 같은 호흡계 병태;
- [0877] (vi) 죽상경화증, 베체트병, 혈관염 또는 베게너 육아종증과 같은 혈관 병태;
- [0878] (vii) 전신 홍반성 루푸스, 쇼그렌 증후군, 전신 경화증, 하시모토 갑상선염, 제1형 당뇨병, 특발성 혈소판 감소증 또는 그레이브스병과 같은 자가면역 병태;
- [0879] (viii) 포도막염, 알레르기성 결막염 또는 봄철 결막염과 같은 안구 병태;
- [0880] (ix) 다발성 경화증 또는 뇌척수염과 같은 신경 병태;
- [0881] (x) 후천성 면역결핍 증후군(AIDS), 급성 또는 만성 세균 감염, 급성 또는 만성 기생충 감염, 급성 또는 만성 바이러스 감염, 급성 또는 만성 진균 감염, 수막염, 간염(A, B 또는 C, 또는 기타 바이러스성 간염), 복막염, 폐렴, 후두개염, 말라리아, 뎅기 출혈열, 리슈만편모충증, 연쇄구균 근염, 마이코박테리움 투베르쿨로시스(마이코박테리움 투베르쿨로시스 및 HIV 동시감염 포함), 마이코박테리움 아비움 인트라셀룰라레, 폐포자충 폐렴, 고환염/부고환염, 레지오넬라, 라임병, 인플루엔자 A, 엡스타인-바 바이러스 감염, 바이러스성 뇌염/무균성 수막염 또는 골반 염증성 질환과 같은 감염 또는 감염 관련 병태;
- [0882] (xi) 혈관간 증식성 사구체신염, 신증후군, 신장염, 사구체신염, 비만 관련 사구체병증, 급성 신부전, 급성 신장 손상, 요독증, 신장염증후군, 만성 결정성 신병증을 포함하는 신장 섬유증 또는 신장 고혈압과 같은 신장 병태;
- [0883] (xii) 캐슬만병과 같은 림프 병태;
- [0884] (xiii) 고 IgE 증후군, 나종형 나병, 가족성 적혈구포식성 림프조직구증식증 또는 이식편대숙주질환과 같은 면역계의 또는 이와 관련된 병태;
- [0885] (xiv) 만성 활동성 간염, 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올 유발 간염, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 알코올성 지방간 질환(AFLD), 알코올성 지방간염(ASH), 원발성 담즙성 간경변증, 전격성 간염, 간 섬유증 또는 간부전과 같은 간 병태;
- [0886] (xv) 위에 나열된 암을 포함한 암;
- [0887] (xvi) 화상, 상처, 외상, 출혈 또는 뇌졸중;
- [0888] (xvii) 방사선 노출;
- [0889] (xviii) 제2형 당뇨병(T2D), 죽상경화증, 비만, 통풍 또는 가성 통풍과 같은 대사 질환; 및/또는
- [0890] (xix) 염증성 통각과민증, 골반 통증, 이질통, 신경병성 통증 또는 암 유발 뼈 통증과 같은 통증.
- [0891] 본 발명의 구현에는 다음 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물이다:
- [0892] (i) 염증;
- [0893] (ii) 자가면역 질환;
- [0894] (iii) 암;

- [0895] (iv) 감염;
- [0896] (v) 중추신경계 질환;
- [0897] (vi) 대사 질환;
- [0898] (vii) 심혈관 질환;
- [0899] (viii) 호흡기 질환;
- [0900] (ix) 간 질환;
- [0901] (x) 신장 질환;
- [0902] (xi) 안구 질환;
- [0903] (xii) 피부 질환;
- [0904] (xiii) 림프 병태;
- [0905] (xiv) 심리적 장애;
- [0906] (xv) 이식편 대 숙주 질환;
- [0907] (xvi) 이질통증;
- [0908] (xvii) 당뇨병 관련 병태; 및
- [0909] (xviii) 개인이 NLRP3에서 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 임의의 질환.
- [0910] 본 발명의 구현예는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에서 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물의 용도이고, 여기서 질환, 장애 또는 병태는 NLRP3 억제에 반응성이다.
- [0911] 본 발명의 구현예는 알츠하이머병 및 파킨슨병 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에서 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물의 용도이다.
- [0912] 본 발명의 구현예는 천식 또는 COPD 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물의 용도이다.
- [0913] 본 발명의 구현예는 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염 포함) 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물이다.
- [0914] 본 발명의 구현예는 알츠하이머병 및 파킨슨병 중에서 선택된 질병, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물이다.
- [0915] 본 발명의 구현예는 천식 또는 COPD 중에서 선택된 질병, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물이다.
- [0916] 본 발명의 구현예는 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염 포함) 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물이다.
- [0917] 본 발명의 구현예는 알츠하이머병 및 파킨슨병 중에서 선택된 질병, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물의 용도이다.
- [0918] 본 발명의 구현예는 천식 또는 COPD 중에서 선택된 질병, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물의 용도이다.
- [0919] 본 발명의 구현예는 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염 포함) 중에서 선택된 질병, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물의 용도이다.
- [0920] 본 발명의 구현예는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머병 및 파킨슨병 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방 방법이다.
- [0921] 본 발명의 구현예는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 천식 또는 COPD 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방 방법이다.

- [0922] 본 발명의 구현예는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염 포함) 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방 방법이다.
- [0923] 본 발명의 구현예는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, NLRP3 억제 방법에 관한 것이다.
- [0924] 또한 본 발명의 구현예는 기재된 공정 중 어느 하나에 따라 제조된 경우 본원에 기재된 화학식 Ic의 화합물이다.
- [0925] 본 발명의 구현예는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ic에 따른 화합물 및 치료적으로 비활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.
- [0926] 본 발명의 구현예는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에서 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물의 용도이고, 여기서 질환, 장애 또는 병태는 NLRP3 억제에 반응성이다.
- [0927] 본 발명의 구현예는 알츠하이머병 및 파킨슨병 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에서 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물의 용도이다.
- [0928] 본 발명의 구현예는 천식 또는 COPD 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물의 용도이다.
- [0929] 본 발명의 구현예는 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염 포함) 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물이다.
- [0930] 본 발명의 구현예는 알츠하이머병 및 파킨슨병 중에서 선택된 질병, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물이다.
- [0931] 본 발명의 구현예는 천식 또는 COPD 중에서 선택된 질병, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물이다.
- [0932] 본 발명의 구현예는 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염 포함) 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물이다.
- [0933] 본 발명의 구현예는 알츠하이머병 및 파킨슨병 중에서 선택된 질병, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물의 용도이다.
- [0934] 본 발명의 구현예는 천식 또는 COPD 중에서 선택된 질병, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물의 용도이다.
- [0935] 본 발명의 구현예는 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염 포함) 중에서 선택된 질병, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물의 용도이다.
- [0936] 본 발명의 구현예는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머병 및 파킨슨병 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방 방법이다.
- [0937] 본 발명의 구현예는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 천식 또는 COPD 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방 방법이다.
- [0938] 본 발명의 구현예는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염 포함) 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방 방법이다.
- [0939] 본 발명의 구현예는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, NLRP3 억제 방법에 관한 것이다.
- [0940] 또한 본 발명의 구현예는 기재된 공정 중 어느 하나에 따라 제조된 경우 본원에 기재된 화학식 Ib의 화합물이다.
- [0941] 본 발명의 구현예는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 Ib에 따른 화합물 및 치료적으로 비활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.
- [0942] 본 발명의 구현예는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에서 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물의 용도이고, 여기서 질환, 장애 또는 병태는 NLRP3 억제에 반응성이다.

- [0943] 본 발명의 구현예는 알츠하이머병 및 파킨슨병 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에서 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.
- [0944] 본 발명의 구현예는 천식 또는 COPD 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.
- [0945] 본 발명의 구현예는 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염 포함) 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0946] 본 발명의 구현예는 알츠하이머병 및 파킨슨병 중에서 선택된 질병, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0947] 본 발명의 구현예는 천식 또는 COPD 중에서 선택된 질병, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0948] 본 발명의 구현예는 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염 포함) 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0949] 본 발명의 구현예는 알츠하이머병 및 파킨슨병 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.
- [0950] 본 발명의 구현예는 천식 또는 COPD 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.
- [0951] 본 발명의 구현예는 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염 포함) 중에서 선택된 질병, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.
- [0952] 본 발명의 구현예는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머병 및 파킨슨병 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방 방법이다.
- [0953] 본 발명의 구현예는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 천식 또는 COPD 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방 방법이다.
- [0954] 본 발명의 구현예는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염 포함) 중에서 선택된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방 방법이다.
- [0955] 본 발명의 구현예는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, NLRP3 억제 방법에 관한 것이다.
- [0956] 또한 본 발명의 구현예는 기재된 공정 중 어느 하나에 따라 제조된 경우 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다.
- [0957] 본 발명의 구현예는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물 및 치료적으로 비활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0958] 분석 절차
- [0959] NLRP3 및 파이롭토시스
- [0960] NLRP3의 활성화가 세포 파이롭토시스를 유발하고 이 특징이 임상 질환의 소견에서 중요한 역할을 함이 잘 확립되어 있다 (Yan-gang Liu *et al.*, Cell Death & Disease, 2017, 8(2), e2579; Alexander Wree *et al.*, Hepatology, 2014, 59(3), 898-910; Alex Baldwin *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 59(5), 1691-1710; Ema Ozaki *et al.*, Journal of Inflammation Research, 2015, 8, 15-27; Zhen Xie & Gang Zhao, Neuroimmunology Neuroinflammation, 2014, 1(2), 60-65; Mattia Cocco *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57(24), 10366-10382; T. Satoh *et al.*, Cell Death & Disease, 2013, 4, e644). 따라서, NLRP3의 억제제는 파이롭토시스뿐만 아니라 세포로부터의 전염증성 사이토카인(예를 들어 IL-1 β) 방출을 차단할 것으로 예상된다.
- [0961] THP-1 세포: 배양 및 준비
- [0962] THP-1 세포(ATCC # TIB-202)를 10% 소 태아 혈청(FBS)(Sigma # F0804) 중 1mM 소듐 피루베이트(Sigma # S8636)

및 페니실린(100 유닛/ml) / 스트렙토마이신(0.1mg/ml)(Sigma # P4333)로 보충된 L-글루타민(Gibco #11835) 함유 RPMI에서 성장시켰다. 세포를 정기적으로 계대배양하고 컨플루언시($\sim 10^6$ 세포/ml)까지 성장시켰다. 실험 당일, THP-1 세포를 수확하여 RPMI 배지(FBS 없음)에 재현탁시켰다. 이후 세포를 계수하고 Trypan blue(Sigma # T8154)에 의해 생존율(>90%)을 확인했다. 625,000세포/ml의 농도를 제공하도록 적절한 희석이 이루어졌다. 이 희석된 세포 용액에 LPS(Sigma # L4524)를 첨가하여 1 μ g/ml 최종 검정 농도(FAC)를 얻었다. 40 μ l의 최종 체제를 96-웰 플레이트의 각 웰에 분취했다. 이렇게 제조된 플레이트를 화합물 스크리닝에 사용했다.

[0963] THP-1 세포 파이롭토시스 검정

[0964] 화합물 스크리닝을 위해 다음 방법의 단계별 검정을 따랐다.

[0965] 1. 폴리-D-리신(VWR # 734-0317)으로 코팅된 96-웰, 검은색 벽, 투명 바닥 세포 배양 플레이트에서 40 μ l의 RPMI 배지(FBS 없음)에 1.0 μ g/ml LPS를 포함하는 THP-1 세포(25,000세포/웰)를 시딩한다

[0966] 2. 5 μ l 화합물(8 포인트 반로그 희석, 10 μ M 최고 투여량) 또는 비히클(DMSO 0.1% FAC)을 적절한 웰에 첨가한다

[0967] 3. 3 시간 동안 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 인큐베이션한다

[0968] 4. 5 μ l 니제리신(Sigma # N7143) (FAC 5 μ M)을 모든 웰에 첨가한다

[0969] 5. 1 시간 동안 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 인큐베이션한다

[0970] 6. 인큐베이션 기간이 끝나면, 플레이트를 300xg로 3분 동안 회전시키고 상청액을 제거한다

[0971] 7. 이후 50 μ l의 레사주린(Sigma # R7017) (FBS가 없는 RPMI 배지 중 FAC 100 μ M 레사주린)을 첨가하고 플레이트를 추가 1-2 시간 동안 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO₂에서 인큐베이션한다

[0972] 8. 플레이트가 Ex 560nm 및 Em 590nm에서 Envision 판독기에서 판독되었다

[0973] 9. IC₅₀ 데이터는 비선형 회귀 방정식(로그 억제제 대 반응 변수 기울기 4-파라미터)에 맞춰진다

[0974] 파이롭토시스 검정의 결과는 THP IC₅₀로서 하기 표 1에 요약된다.

[0975] 인간 전혈 IL-1 β 방출 분석

[0976] 전신 전달의 경우, 화합물이 혈류 내에 존재할 때 NLRP3을 억제하는 능력이 매우 중요하다. 이러한 이유로, 인간 전혈 중 여러 화합물의 NLRP3 억제 활성이 다음 프로토콜에 따라 조사되었다.

[0977] Li-해파린 튜브 내 인간 전혈은 자원 기증자 패널의 건강한 기증자로부터 얻어졌다.

[0978] 1. 1 μ g/ml의 LPS를 함유하는 80 μ l의 전혈을 96-웰, 투명 바닥 세포 배양 플레이트(Corning # 3585)에 플레이트팅한다

[0979] 2. 10 μ l 화합물(8 포인트 반로그 희석, 10 μ M 최고 투여량) 또는 비히클(DMSO 0.1% FAC)을 적절한 웰에 첨가한다

[0980] 3. 3 시간 동안 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 인큐베이션한다

[0981] 4. 10 μ l 니제리신(Sigma # N7143) (10 μ M FAC)을 모든 웰에 첨가한다

[0982] 5. 1 시간 동안 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 인큐베이션한다

[0983] 6. 인큐베이션 기간이 끝나면, 플레이트를 300xg로 5분 동안 회전시켜 세포를 펠렛화하고 20 μ l의 상청액을 제거하고 IL-1 β 분석을 위해 96-웰 v-바닥 플레이트에 첨가한다 (비교: 이들 상청액 포함 플레이트는 -80 $^{\circ}$ C에서 보관되어 추후 분석될 수 있다)

[0984] 7. IL-1 β 는 제조업체 프로토콜(Perkin Elmer-AlphaLisa IL-1 Kit AL220F-5000)에 따라 측정되었다

[0985] 8. IC₅₀ 데이터는 비선형 회귀 방정식(로그 억제제 대 반응 변수 기울기 4-파라미터)에 맞춰진다

[0986] 표 1: NLRP3 억제 활성

실시예 번호	THP-1 파이롭토시스 분석 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	THP-1 파이롭토시스 분석 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	THP-1 파이롭토시스 분석 IC ₅₀ (nM)
1	1.9	13	441.6	26	2.8
2	17.4	14	1.0	27A	578
2A	128.6	15	0.7	27B	2.7
2B	16.9	16	330.0	28	4.6
3	75.4	17	183.0	29	5.1
3A	75.0	18A	4.1	30	4.5
3B	28.6	18B	392.4	31	4.0
4	29.4	19	0.4	32	3.0
5	31.9	20	1.2	33	5.8
6	86.6	20A	148.5	34	18.9
7	82.1	20B	0.5	35	27.3
8	302.0	21	0.6	36	32.0
9	15.3	22	5.4	37B	1.1
10	107.4	23	4.2	37A	216.2
11	216.6	24	1.7	38	85.3
12	214.7	25	1.6	39	1.9

[0987]

실시예 번호	THP-1 파이롭토시스 분석 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	THP-1 파이롭토시스 분석 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	THP-1 파이롭토시스 분석 IC ₅₀ (nM)
40	27.4	57	50.3	70	3.8
41	0.6	58	95.9	71	1.1
42	5.1	59	30.1	72A	1.0
43	30.5	60	17.9	72B	309.7
44	0.7	61	39.4	73	30.0
45	0.9	62	84.8	73B	78.7
46	1.0	63	57.5	73A	18.7
47	1.2	64	4.9	74	9.2
48	1.2	64B	13.9	75	20.8
49	1.6	64A	1.7	76	143.0
50	1.7	65	20.3	77	134.7
51	1.8	66B	256.2	78	58.3
52	2.3	66A	397.5	79	94.9
53	2.6	66	148.6	80	109.9
54	10.1	67	290.0	81	72.3
55	17.8	68	62.4	82	128.2
56	18.9	69	2.7	83	5.1

[0988]

실시예 번호	THP-1 파이롭토시스 분석 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	THP-1 파이롭토시스 분석 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	THP-1 파이롭토시스 분석 IC ₅₀ (nM)
84	0.8	100	18.4	117	5.2
85	15.4	101	6.0	118A	50.8
86	0.6	102	6.5	118B	30.6
87	75.6	103	4.6	119	23.0
88	6.0	104	1.9	120	107.7
89	536.1	105	8.9	121	2.7
90	22.6	106	22.0	122	1.0
91	4.9	107	8.8	123	0.7
92	26.9	108	16.8	124	53.8
93	2.1	109	1.4	125	3.0
94	11.9	110	5.8	126	3.9
95	11.2	111	2.2	127	20.6
96	56.1	112	6.6	128	1.8
97	93.9	113	0.5	129	1.7
98	11.1	114	1.1	130	1.9
99A	1.9	115	48.5	131	9.6
99B	380 - >1000	116	6.9	132	0.7

[0989]

실시예 번호	THP-1 파이롭토시스 분석 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	THP-1 파이롭토시스 분석 IC ₅₀ (nM)
133	80.3	137	4.8
134	1.9	138	233.6
135	505.0	139B	59.9
136	1.0	139A	3.7

[0990]

[0991]

이제 본 발명은 제한적인 특징을 갖지 않는 하기 실시예에 의해 예시될 것이다.

[0992]

제조예가 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득되는 경우, 순수한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체는 본원에 기재된 방법에 의해 또는 예를 들어 카이랄 크로마토그래피 또는 결정화와 같은 당업자에게 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다. 일부 실시예, 예를 들어 99a 및 99b의 경우, 절대 입체배열은 결정되지 않았지만 생물학적 활성(예를 들어 THP-분석에서 결정됨)을 기반으로 했다.

[0993]

실험 방법

[0994]

약어:

aq	수성
DCM	디클로로메탄
DIPEA	디이소프로필에틸아민
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
hr(s), h(s)	시간(들)
HOBt	히드록시벤조트리아졸
EDCI	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
메탄설포나토(2-디시클로헥실포스포노-2', 4', 6'-트리- <i>i</i> -프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(ii)	XPhos Pd G3
RT, rt, r.t.	실온
tBME, MTBE	메틸 <i>tert</i> -부틸 에테르
Prep-HPLC	분취용-고성능 액체 크로마토그래피
TFA	트리플루오로아세트산
T ₃ P	프로필포스폰산 무수물
MeCN	아세토니트릴
sat	포화

[0995]

[0996]

분석 방법

[0997]

NMR 스펙트럼이 TopSpin 프로그램 제어하에 ICON-NMR을 사용하여 Bruker 400 MHz 분광계에서 실행되었다. 달리 명시되지 않는 한, 스펙트럼은 298 K에서 측정되었고, 용매 공명에 대해 참조되었다.

[0998]

LC-MS 방법:

[0999]

SHIMADZU LCMS-2020, Agilent 1200 LC/G1956A MSD 및 Agilent 1200WG6110A, Agilent 1200 LC & Agilent 6110

MSD를 사용. 이동상: A: 물 중 0.025% NH₃·H₂O(v/v); B: 아세토니트릴. 컬럼: Kinetex EVO C18 2.1X30 mm, 5 μ m.

[1000]

시스템

[1001]

Waters Acquity UPLC

[1002]

- 바이너리 펌프

[1003]

- 오토샘플러 Waters 2777C(별칭 CTC Pal HT)

[1004]

- 컬럼 매니저(4 컬럼)

[1005]

- 광다이오드 어레이 검출기(PDA)

[1006]

- 단일 사중극자 질량 분석계(SQD1 각각 SQD2)

[1007]

용리액

[1008]

채널 A: 물 0.1% 포름산

[1009]

채널 B: 아세토니트릴 0.07% 포름산

[1010]

내장 컬럼 (@ 50°C):

[1011]

컬럼 1: Agilent Zorbax Eclipse Plus C18, Rapid Resolution HT, 2.1x30 mm, 1.8 μ m, Part.no. 959731-902

[1012]

컬럼 2: (MS1+5+7에만 해당): Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 μ m, Part.no. 186002350

[1013]

컬럼 3: 없음

[1014]

컬럼 4: 없음 (유동 주입)

[1015]

방법:

[1016]

급속_구배 (2 분, 컬럼 1, 질량 범위 m/z 150-900)

시간 (분)	유량 (ml/분)	%A	%B
초기	0.8	97	3
0.2	1.0	97	3
1.7	1.0	3	97
2.0	1.0	3	97
2.1	1.0	97	3

[1017]

[1018]

정제 방법 (단계 B)

[1019]

자동화 역상 컬럼 크로마토그래피가 Gilson-322 펌프 모듈, Gilson-156 UV 광도계 검출 유닛 및 Gilson-281 분획 분취기에 의해 구동되는 Gilson GX-281 시스템을 사용하여 수행되었다.

[1020]

Waters Xbridge: 150*25mm* 5 μ m

[1021]

pH (물(10 mM NH₃H₂O)-ACN) 7 - 8

[1022]

평균 입자 크기: 5 μ m

[1023]

컬럼을 사용 전에 100% MeCN(2 분)로 컨디셔닝한 다음 (0.8 분 만에) 1% MeCN이 되도록 했다. 유량 = 25 mL/분.

[1024] 분리 실행:

시간 (분)	A: 물 (10mM NH ₃ H ₂ O)	B MeCN
0	82%	18%
1.0	82%	18%
10.0	52%	48%
10.2	0%	100%
12.0	0%	100%
12.2	95%	5%
13.0	95%	5%

[1025]

[1026] 검출 파장: 220 및 254 nm. 각각의 새로운 실행 전에, 컨디셔닝 방법을 사용하여 카트리지를 세정했다.

[1027] 일반적 절차:

[1028] **GP1: 방향족 친핵성 치환**

[1029] 1,4-디옥산(0.5 mmol/mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 1.00 eq)의 혼합물에 상응하는 아민(1.16 eq)을 첨가하고 이어서 트리에틸아민(1.14 eq)을 첨가했다. 용액을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후 혼합물을 에틸 아세테이트와 같은 적합한 유기 용매로 추출하고 유기상을 예를 들어 포화 NaHCO₃-수용액으로 세척했다. 조합된 유기층을 예를 들어 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하고 컬럼 크로마토그래피 또는 HPLC를 통해 최종적으로 정제했다.

[1030] **GP2: 스즈키**

[1031] 2a: dppf 사용

[1032] 5-클로로-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(1.0 eq), 상응하는 보론산 또는 보로네이트 에스테르(1.4 - 1.7 eq), 포타슘 카르보네이트(4.8 eq) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(ii) 디클로라이드 디클로로메탄 착물(0.15 eq)의 혼합물을 1,4-디옥산(0.1067 mmol/mL) 및 물(0.1067 mmol/mL, v/v 2/1)에 용해하고 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고 출발 물질의 소모를 위해 95 °C에서 교반했다 (대부분 8-16 시간). 실온으로 냉각한 후 혼합물을 에틸 아세테이트와 같은 적합한 유기 용매로 추출하고 유기상을 예를 들어 반포화 NH₄Cl-수용액으로 세척했다. 조합된 유기층을 예를 들어 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하고 컬럼 크로마토그래피 또는 HPLC를 통해 최종적으로 정제했다.

[1033] 2b. Xphos 사용

[1034] 5-클로로-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(1.00 eq), 및 상응하는 보론산 또는 보로네이트 에스테르(1.4 - 1.7 eq), 세슘 카르보네이트(3.0 eq) 및 XPhos Pd G3(0.1 eq)의 혼합물을 1,4-디옥산 및 물(v/v 4/1)에 용해하고 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고 90 °C에서 출발 물질이 소모될 때까지 교반했다. 실온으로 냉각한 후 혼합물을 에틸 아세테이트와 같은 적합한 유기 용매로 추출하고 유기상을 예를 들어 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 예를 들어 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하고 컬럼 크로마토그래피 또는 HPLC를 통해 최종적으로 정제했다.

[1035] **GP3: TFA를 사용한 boc 탈보호**

[1036] 상응하는 카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.0 eq)를 디클로로메탄 중 TFA(9.0 eq)로 처리하고 반응물을 출발 물질이 소모될 때까지 실온에서 교반했다. 그다음 용매를 감압하에 제거했다.

[1037] **GP4: 환원성 아미노화**

[1038] 건조 DCM(0.0702 mmol/mL) 중 상응하는 1차 또는 2차 아민(유리 염기; HCl 또는 TFA 염)(1.0 eq)의 현탁액에 아세트알데히드(2.5 eq)에 이어서 소듐 아세테이트(2.5 eq)를 빙조 냉각하에 첨가했다. 그다음, 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(1.8 eq)를 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 5 분 동안 교반한 다음, 빙조를 제거하고 3-5 시간 동안 23 °C에서 교반했다. 그다음, 반응 혼합물을 얼음 냉각하에 예를 들어 NaHCO₃ 수용액으로 조심스럽게 염기화한 다음, 디클로로메탄과 같은 적합한 유기 용매로 추출했다. 조합된 유기층을 예를 들어

소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하고 컬럼 크로마토그래피 또는 HPLC를 통해 최종적으로 정제했다.

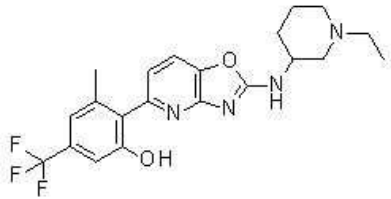
[1039] 특정 경우에 DCM/MeOH의 혼합물을 용매로 사용했다.

[1040] 실시예

[1041] 달리 명시되지 않는 한 모든 실시예 및 중간체는 질소 분위기하에 제조되었다.

[1042] 실시예 1:

[1043] **(rac)-2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀**



[1044]

[1045] 단계 1: (rac)-5-클로로-N-(1-에틸-3-피페리딜)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민

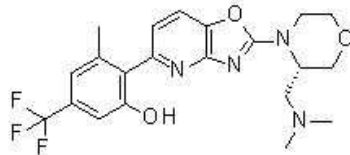
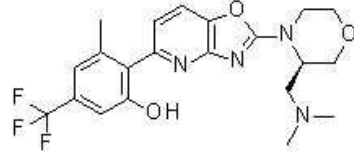
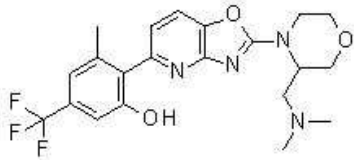
[1046] 1,4-디옥산(0.80 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 80 mg, 0.379 mmol, 1 eq)의 혼합물에 (rac)-(1-에틸-3-피페리딜)아민(CAS # 6789-94-2, 0.061 mL, 0.427 mmol, 1.13 eq)에 이어서 트리에틸아민(0.060 mL, 0.430 mmol, 1.14 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃-수용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(96 mg, 86% 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었다. LCMS: *m/z* 281.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1047] 단계 2: (rac)-2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1048] 1,4-디옥산(1.2 mL) 및 물(0.30 mL) 중 (rac)-5-클로로-N-(1-에틸-3-피페리딜)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민 (실시예 1, 단계 1)(92 mg, 0.311 mmol, 1.0 eq), 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-38-8, 136 mg, 0.450 mmol, 1.45 eq), XPhos Pd G3(27 mg, 0.032 mmol, 0.102 eq) 및 세슘 카르보네이트(305 mg, 0.936 mmol, 3.01 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고 100 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 100% (디클로로메탄:메탄올:NH₄OH 9:1:0.05))로 정제했다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 조합하여 표제 화합물(82 mg, 60% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 421.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1049] 실시예 2, 2A 및 2B:

[1050] **(rac)-2-[2-[3-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 각각의 거울상이성질체 2A 및 2B**



[1051]

[1052]

단계 1: (rac)-1-[4-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)모르폴린-3-일]-*N,N*-디메틸-메탄아민

[1053]

(*rac*)-*N*-메틸-2-피롤리딘론(0.720 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 80 mg, 0.379 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 디메틸(모르폴린-3-일메틸)아민(CAS # 128454-20-6, 61 mg, 0.423 mmol, 1.12 eq)에 이어서 트리에틸아민(0.060 mL, 0.430 mmol, 1.14 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 150 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물로 네 번 그리고 염수로 한 번 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(85 mg, 72% 수율)을 밝은 갈색 오일로 얻었다. LCMS: *m/z* 297.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1054]

단계 2: (rac)-2-[2-[3-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1055]

1,4-디옥산(1.0 mL) 및 물(0.250 mL) 중 (*rac*)-1-[4-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)모르폴린-3-일]-*N,N*-디메틸-메탄아민(실시예 2, 단계 1)(79 mg, 0.253 mmol, 1 eq), 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-38-8, 111 mg, 0.367 mmol, 1.45 eq), 세슘 카르보네이트(237 mg, 0.727 mmol, 2.88 eq) 및 XPhos Pd G3(21 mg, 0.025 mmol, 0.098 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고 100 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 5% 메탄올)로 정제했다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 조합하여 표제 화합물(93 mg, 80% 수율)을 밝은 황색 폼으로 얻었다. LCMS: *m/z* 437.4 [M+H]⁺, ESI pos.

[1056]

단계 3: 2-[2-[(3*R* 또는 3*S*)-3-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 2-[2-[(3*S* 또는 3*R*)-3-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1057]

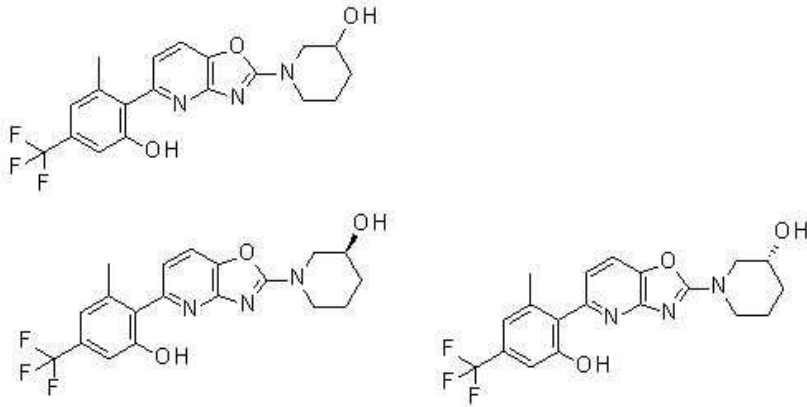
라세미체 (*rac*)-2-[2-[3-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀(실시예 2, 단계 2)(60 mg, 0.131 mmol, 1 eq)을 카이랄 SFC(컬럼: Chiralpak IC, 용리액 B: 15% 메탄올 + 0.2% 디에틸아민)로 분리하여 두 거울상이성질체 실시예 2A(첫 번째 용리, *R_t* = 1.51 분)(23 mg, 38% 수율)를 밝은 갈색 폼; *m/z* 437.3 [M+H]⁺, ESI pos로 그리고 실시예 2B(두 번째 용리, *R_t* = 1.74 분)(27 mg, 45% 수율)를 밝은 갈색 폼으로 얻었다. LCMS: *m/z* 437.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1058]

실시예 3, 3A 및 3B:

[1059]

(*rac*)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]피페리딘-3-올 및 각각의 거울상이성질체 3A 및 3B



[1060]

[1061]

단계 1: (rac)-1-(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-3-올

[1062]

1,4-디옥산(1.0 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 100 mg, 0.473 mmol, 1.0 eq), 피페리딘-3-올(CAS #6859-99-0, 53 mg, 0.524 mmol, 1.11 eq) 및 트리에틸아민(0.073 mL, 0.524 mmol, 1.1 eq)의 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃-수용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 헵탄 중 0% 내지 70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(117 mg, 93% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 254.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1063]

단계 2: (rac)-1-[5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올

[1064]

1,4-디옥산(2.8 mL) 및 물(1.4 mL) 중 (rac)-1-(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-3-올(실시예 3, 단계 1)(117 mg, 0.438 mmol, 1.0 eq), 2-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(CAS # 2557358-25-3, 194 mg, 0.614 mmol, 1.4 eq), 포타슘 카르보네이트(305 mg, 2.21 mmol, 5.04 eq) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 디클로로메탄 착물(44 mg, 0.054 mmol, 0.123 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고 110 °C에서 4 시간 동안 그리고 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(194 mg, 98% 수율, 90% 순도)을 밝은 갈색 왁스질 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 408.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1065]

단계 3: (rac)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올

[1066]

디클로로메탄(0.800 mL) 중 (rac)-1-[5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올(실시예 3, 단계 2)(194 mg, 0.429 mmol, 1.0 eq, 90% 순도)의 용액에 보론 트리브로마이드(디클로로메탄 중 1 M 용액)(3.98 g, 1.5 mL, 1.5 mmol, 3.5 eq)를 0 °C에서 적가했다. 0 °C에서 15 분 동안 그리고 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고 메탄올(~3 mL)을 적가했다. 0 °C에서 ~15 분 동안 교반했다. 그다음, 혼합물을 포화 NaHCO₃-수용액에 첨가하고 디클로로메탄으로 세 번 추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물 3(134 mg, 76% 수율)을 회백색 폼으로 얻었다. LCMS: *m/z* 394.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1067]

단계 4: (3R 또는 3S)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올 및 (3S 또는 3R)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올

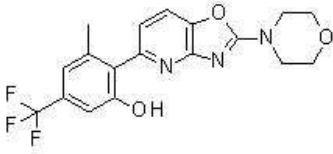
[1068]

라세미체 (rac)-1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-3-올(실시예 3, 단계 3)(100 mg, 0.254 mmol)을 카이랄 SFC(컬럼: OJ-H, 5 μm, 250 x 20 mm), 용리액 B: 15% 메탄올)로 분리하여 두 거울상이성질체 실시예 3A(첫 번째 용리, Rt = 3.65 분)(44 mg, 42% 수율)를 백색 고체; *m/z* 394.3 [M+H]⁺, ESI pos로 그리고 실시예 3B(두 번째 용리, Rt = 3.96 분)을 에틸 아세테이트/헵탄 = 1:1의 혼

합물(23 mg, 21% 수율, 90% 순도)로 트리테레이션한 후 회백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 394.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1069] **실시예 4:**

[1070] **3-메틸-2-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀**



[1071]

[1072] **단계 1: 5-클로로-2-모르폴리노-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘**

[1073] 1,4-디옥산(1.0 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 100 mg, 0.473 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 모르폴린(CAS # 110-91-8, 0.046 mL, 0.528 mmol, 1.12 eq)에 이어서 트리에틸아민(0.074 mL, 0.531 mmol, 1.12 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃-수용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 헥산 중 0% 내지 80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(97 mg, 81% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 240.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1074] **단계 2: 5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-모르폴리노-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘**

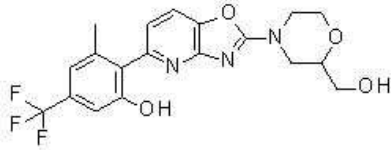
[1075] 1,4-디옥산(2.4 mL) 및 물(1.2 mL) 중 5-클로로-2-모르폴리노-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(실시예 4, 단계 1) (94 mg, 0.373 mmol, 1.0 eq), 2-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(CAS # 2557358-25-3, 165 mg, 0.522 mmol, 1.4 eq), 포타슘 카르보네이트(260 mg, 1.88 mmol, 5.05 eq) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 디클로로메탄 착물(37 mg, 0.045 mmol, 0.122 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고 110 °C에서 3 시간 동안 그리고 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 헥산 중 0% 내지 70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(112 mg, 65% 수율, 85% 순도)을 밝은 황색 폼으로 얻었다. LCMS: m/z 394.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1076] **단계 3: 3-메틸-2-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀**

[1077] 디클로로메탄(0.460 mL) 중 5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-모르폴리노-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(실시예 4, 단계 2)(112 mg, 0.242 mmol, 1.0 eq, 85% 순도)의 용액에 보론 트리브로마이드(디클로로메탄 중 1 M 용액) (2.28 g, 0.860 mL, 0.860 mmol, 3.55 eq)를 0 °C에서 적가했다. 0 °C에서 15 분 동안 그리고 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고 메탄올(~3 mL)을 적가했다. 0 °C에서 ~15 분 동안 교반했다. 그다음, 혼합물을 포화 NaHCO₃-수용액에 첨가하고 디클로로메탄으로 세 번 추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 헥산 중 0% 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(48 mg, 50% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 380.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1078] **실시예 5:**

[1079] (rac)-[2-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1080]

[1081] 단계 1: (rac)-[4-(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린-2-일]메탄올

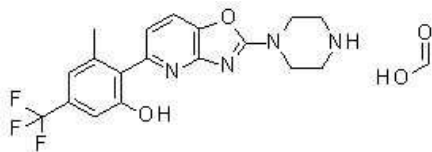
[1082] 1,4-디옥산(0.80 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 80 mg, 0.379 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 (rac)-모르폴린-2-일메탄올(CAS # 103003-01-6, 50 mg, 0.427 mmol, 1.13 eq)에 이어서 트리ethyl아민(0.060 mL, 0.430 mmol, 1.14 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃-수용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 헵탄 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(90 mg, 84% 수율)을 무색 오일로 얻었다. LCMS: *m/z* 270.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1083] 단계 2: (rac)-[2-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1084] 1,4-디옥산(1.2 mL) 및 물(0.30 mL) 중 (rac)-[4-(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린-2-일]메탄올(실시예 5, 단계 1)(87 mg, 0.306 mmol, 1 eq), 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-38-8, 134 mg, 0.444 mmol, 1.45 eq), XPhos Pd G3(26 mg, 0.031 mmol, 0.100 eq) 및 세슘 카르보네이트(300 mg, 0.921 mmol, 3.0 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고 100 °C에서 2 시간 동안 그리고 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 5% 메탄올)로 정제했다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 조합하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 디클로로메탄 중 0% 내지 50% (디클로로메탄:메탄올:NH₄OH 9:1:0.05) 구배)로 재정제하여 표제 화합물(99 mg, 75% 수율)을 희백색 폼으로 얻었다. LCMS: *m/z* 410.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1085] 실시예 6:

[1086] 3-메틸-2-(2-피페라진-1-일옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 포름산 염



[1087]

[1088] 단계 1: 5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피페라진-1-일-옥사졸로[4,5-b]피리딘

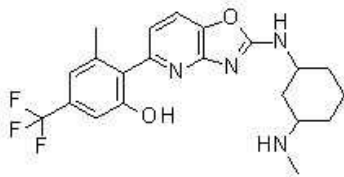
[1089] 1,4-디옥산(3 mL) 및 물(1.5 mL) 중 5-클로로-2-피페라진-1-일-옥사졸로[4,5-b]피리딘(CAS #2504954-78-1, W02020207941A1)(119.4 mg, 0.500 mmol, 1 eq), 2-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(CAS # 2557358-25-3, 268 mg, 0.848 mmol, 1.7 eq), 포타슘 카르보네이트(330 mg, 2.39 mmol, 4.78 eq) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물(42.7 mg, 0.058 mmol, 0.116 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고 110 °C에서 5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물(어두운 갈색 고체, 304.5 mg)을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 15% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(158.1 mg, 77% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 393.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1090] 단계 2: 3-메틸-2-(2-(피페라진-1-일옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)페놀; 포름산 염

[1091] 디클로로메탄(1.6 mL) 중 전술한 5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피페라진-1-일-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(실시예 6, 단계 1)(123.1 mg, 0.314 mmol, 1.0 eq, 95% 순도)의 용액에 보론 트리브로마이드(디클로로메탄 중 1 M 용액)(1.1 mL, 1.10 mmol, 3.5 eq)를 -75 °C(드라이 아이스 및 아세톤이 있는 조)에서 적가했다. 해당 온도에서 1 시간 동안 교반하고 밤새 실온으로 가온했다. 반응 혼합물을 -75 °C로 냉각하고 메탄올(~20 mL)을 적가했다. 적색 용액을 ~5 분 동안 교반했다. 그다음, 혼합물을 포화 NaHCO₃-수용액에 첨가하고(pH가 7로 조정될 때까지) 디클로로메탄으로 두 번 추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 역상 HPLC(컬럼: YMC-Triart C₁₈, 12 nm, 5 μm, 100 x 30 mm; 용리액 아세토니트릴/물+0.1% HCOOH)로 정제하여 표제 화합물을 포름산 염(50.6 mg, 50% 수율, 93% 순도)으로 무색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 377.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1092] 실시예 7:

[1093] 3-메틸-2-[2-[[3-(메틸아미노)시클로헥실]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1094]

[1095] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-[3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]시클로헥실]-*N*-메틸-카르바메이트

[1096] 1,4-디옥산(0.90 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 88 mg, 0.439 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 *tert*-부틸 *N*-(3-아미노시클로헥실)-*N*-메틸-카르바메이트(CAS # 1783996-31-5, 100 mg, 0.438 mmol, 0.99 eq)에 이어서 트리에틸아민(67.3 μL, 0.438 mmol, 1.1 eq)을 첨가했다. 투명한 황색 용액을 90 °C에서 24 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(115 mg, 55% 수율, 80% 순도)을 맑은 황색 오일로 얻었다. LCMS: *m/z* 381.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1097] 단계 2: *tert*-부틸 *N*-[3-[[5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]시클로헥실]-*N*-메틸-카르바메이트

[1098] 1,4-디옥산(1.4 mL) 및 물(0.7 mL) 중 전술한 *tert*-부틸 *N*-[3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]시클로헥실]-*N*-메틸-카르바메이트(실시예 7, 단계 1)(115 mg, 0.242 mmol, 1 eq), 2-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(CAS # 2557358-25-3, 129.8 mg, 0.411 mmol, 1.7 eq), 포타슘 카르보네이트(159.5 mg, 1.15 mmol, 4.78 eq) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 디클로로메탄 착물(22.8 mg, 0.028 mmol, 0.116 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고 110 °C에서 24 시간 동안 교반했다(반응 완료를 위해 촉매 및 염기에 대해 0.5 eq를 첨가했고; 또한 반응 혼합물을 반응 완료 전에 3 일 동안 냉장조에 보관했다). 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물(어두운 갈색 오일)을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 15% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(78.9 mg, 52% 수율, 85% 순도)을 녹색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 535.5 [M+H]⁺, ESI pos.

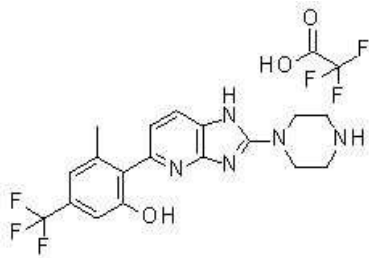
[1099] 단계 3: 3-메틸-2-[2-[[3-(메틸아미노)시클로헥실]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1100] 디클로로메탄(2 mL) 중 전술한 *tert*-부틸 *N*-[3-[[5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]시클로헥실]-*N*-메틸-카르바메이트(실시예 7, 단계 2)(78.9 mg, 0.148 mmol, 1.0 eq)의 용액에 보론 트리브로마이드(디클로로메탄 중 1 M 용액)(664.2 μL, 0.664 mmol, 4.5 eq)를 0 °C(드라이 아이스 및 아세톤이 있는 조)에서 적가했다. 해당 온도에서 1 시간 동안 교반하고 하루에 걸쳐 실온으로 가온했다. 반

용 혼합물을 0 °C로 냉각하고 몇 방울의 메탄올을 첨가했다. 투명한 황색 용액을 ~5 분 동안 교반했다. 그다음, 혼합물을 포화 NaHCO₃-수용액(pH가 염기성일 때까지)에 첨가하고 디클로로메탄으로 세 번 추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 역상 HPLC(컬럼: YMC-Triart C₁₈, 12 nm, 5 μm, 100 x 30 mm; 용리액 아세토니트릴/물+0.1% 트리에틸아민)로 정제하여 표제 화합물을 대부분 부분입체이성질체 혼합물 시스/트랜스 = 2:1(30 mg, 30% 수율, 85% 순도)로 희백색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 421.1853 [M+H]⁺, ESI pos.

[1101] **실시예 8:**

[1102] **3-메틸-2-(2-피페라진-1-일-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산**



[1103]

[1104] **단계 1: 5-브로모-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-올**

[1105] 1,4-디옥산(30 mL) 중 6-브로모피리딘-2,3-디아민(1.0 g, 5.32 mmol, 1 eq)의 혼합물에 카르보닐 디이미다졸(974.36 mg, 6.91 mmol, 1.3 eq)을 N₂하에 25 °C에서 첨가했다. 그다음 혼합물을 90 °C에서 가열하고 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 MTBE(10 mL*3)로 트리터레이션했다. 고체를 수집하여 표제 화합물(770 mg, 68% 수율)을 흑색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.57 (br. s, 1H), 11.01 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 1H).

[1106] **단계 2: 5-브로모-2-클로로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘**

[1107] 톨루엔(2 mL) 중 전술한 5-브로모-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-올(실시예 8, 단계 1)(300.0 mg, 1.4 mmol, 1 eq) 및 POCl₃(4298.3 mg, 28.03 mmol, 20 eq)의 혼합물을 110 °C에서 5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축하여 표제 화합물(400 mg, 18% 수율, HCl 염)을 갈색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 233.8 [M+H]⁺, ESI pos.

[1108] **단계 3: *tert*-부틸 4-(5-브로모-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트**

[1109] *N*-메틸피롤리돈(10 mL) 중 전술한 5-브로모-2-클로로-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘; 히드로클로라이드(실시예 8, 단계 2)(400.0 mg, 0.250 mmol, 1.0 eq), *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(231.59 mg, 1.24 mmol, 5 eq)의 혼합물에 K₂CO₃(274.6 mg, 1.99 mmol, 8.0 eq)를 N₂하에 25 °C에서 첨가했다. 이후 혼합물을 90 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 역상 플래시(0.1% TFA 조건)로 정제하여 표제 화합물(40 mg, 38% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 384.0 [M+2H]⁺, ESI pos.

[1110] **단계 4: *tert*-부틸 4-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-이미다조 [4,5-*b*]피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트**

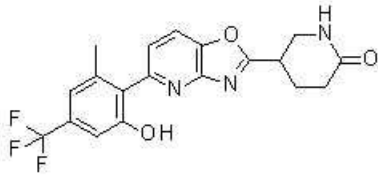
[1111] 1,4-디옥산(2 mL)/물(1 mL) 중 전술한 *tert*-부틸 4-(5-브로모-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(실시예 8, 단계 3)(40.0 mg, 0.100 mmol, 1.0 eq), (2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)보론산(34.5 mg, 0.160 mmol, 1.5 eq), Na₂CO₃(33.3 mg, 0.310 mmol, 3 eq)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(7.66 mg, 0.010 mmol, 0.100 eq)를 N₂하에 25 °C에서 첨가했다. 그다음 혼합물을 2 시간 동안 95 °C에서 교반했다. 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(50 mL*3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 =1/1을 사용하는 컬럼 실리카 겔로 정제하여 표제 화합물(20 mg, 33% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 478.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1112] 단계 5: 3-메틸-2-(2-(피페라진-1-일-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산

[1113] 디클로로메탄(1 mL) 중 전술한 *tert*-부틸 4-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(실시예 8, 단계 4)(20.0 mg, 0.030 mmol, 1 eq), TFA(94.2 mg, 1.02 mmol, 30 eq)의 혼합물을 2 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축했다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30 mm*3 μm, 물(TFA) - 아세토니트릴, 12%~42%, 7 분)로 정제하여 표제 화합물(4.69 mg, 27% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. m/z 378.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1114] 실시예 9:

[1115] (*rac*)-5-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)피페리딘-2-온



[1116]

[1117] 단계 1: (*rac*)-5-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)피페리딘-2-온

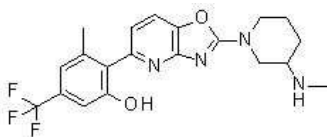
[1118] 폴리인산(1.0 mL) 중 2-아미노-6-브로모피리딘-3-올(CAS # 934758-27-7, 150.0 mg, 0.790 mmol, 1.0 eq) 및 (*rac*)-6-옥소피페리딘-3-카르복실산(CAS # 22540-50-7, 113.6 mg, 0.790 mmol, 1.0 eq)의 용액을 135 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물을 냉수(50 mL)로 희석하고 포화 소듐 카르보네이트로 처리하여 pH를 약 10로 조정한다. 에틸 아세테이트(20 mL*3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 역상 플래시(0.1% TFA 조건)로 정제하여 표제 화합물(50 mg, 11% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 296.0 [M+2H]⁺, ESI pos.

[1119] 단계 2: (*rac*)-5-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)피페리딘-2-온

[1120] 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(0.40 mL) 중 (*rac*)-5-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)보론산(59.4 mg, 0.270 mmol, 2.0 eq), Na₂CO₃(42.9 mg, 0.410 mmol, 3.0 eq) 및 Pd(dppf)Cl₂(19.8 mg, 0.030 mmol, 0.20 eq)를 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 100 °C에서 2 시간 동안 N₂ 분위기하에 교반했다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 prep-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm; 조건 물(암모니아 하이룩사이드 v/v) - 아세토니트릴; 시작 B 18 종료 B 48; 구배 시간(분): 9; 100%B 유지 시간(분): 2; 유량(mL/분): 25)로 정제하여 표제 화합물(2.04 mg, 4% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 392.0 [M+H]⁺ ESI pos.

[1121] 실시예 10:

[1122] (*rac*)-3-메틸-2-[2-[3-(메틸아미노)-1-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1123]

[1124] 단계 1: (*rac*)-*tert*-부틸 *N*-[1-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-3-피페리딜]-*N*-메틸-카르바메이트

[1125] 1,4-디옥산(0.90 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 90 mg, 0.449 mmol, 1 eq)의 혼합물에 (*rac*)-*N*-메틸-*N*-(3-피페리딜)카르바메이트 *tert*-부틸 에스테르(CAS # 172478-01-2, 95 μL, 0.449 mmol, 1 eq)에 이어서 트리에틸아민(69 μL, 0.493 mmol, 1.1 eq)을 첨가했다. 투명한 갈색 용액을 90 °C에서 이틀 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중

0% 내지 5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(139.2 mg, 81% 수율)을 희백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 367.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1126] 단계 2: (rac)-tert-부틸 N-[1-[5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]-3-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트

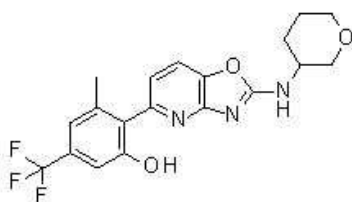
[1127] 1,4-디옥산(2.3 mL) / 물(1.1 mL) 중 전술한 (rac)-tert-부틸 N-[1-(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-3-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(실시예 10, 단계 10)(139.2 mg, 0.379 mmol, 1.0 eq), 2-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(179.9 mg, 0.569 mmol, 1.5 eq), Na₂CO₃(250.7 mg, 1.81 mmol, 4.78 eq)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(35.9 mg, 0.044 mmol, 0.116 eq)를 N₂하에 25 °C에서 첨가했다. 그다음 혼합물을 2 일 동안 110 °C에서 교반했다. 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(122.8 mg, 48% 수율, 77% 순도)을 어두운 갈색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 521.5 [M+H]⁺ ESI pos.

[1128] 단계 3: (rac)-3-메틸-2-[2-[3-(메틸아미노)-1-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1129] 1,4-디옥산(0.5 mL) 및 물(0.2 mL) 중 전술한 (rac)-tert-부틸 N-[1-[5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]-3-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(실시예 10, 단계 2)(78.9 mg, 0.152 mmol, 1.0 eq), 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-38-8, 682 μL, 0.682 mmol, 4.5 eq), XPhos Pd G3(11.3 mg, 0.013 mmol, 0.098 eq) 및 세슘 카르보네이트(12.2 mg, 0.373 mmol, 2.88 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고 100 °C에서 5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물(황색 오일, 114 mg)을 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini NX C¹⁸ - 5 μm - 110 Å - 100x30mm; 이동상 H₂O+0.1% 트리에틸아민 / 아세트오닐트릴(15 분에 걸친 구배))로 정제하여 표제 화합물(32.4 mg, 53% 수율, 90% 순도)을 희백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 419.5 [M-H]⁻, ESI neg.

[1130] **실시예 11:**

[1131] (rac)-3-메틸-2-[2-(테트라히드로피란-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1132] 단계 1: (rac)-5-클로로-N-테트라히드로피란-3-일-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민

[1134] 1,4-디옥산(2.8 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 100 mg, 0.498 mmol, 1 eq)의 혼합물에 (rac)-테트라히드로피란-3-일아민(55.5 mg, 57.6 μL, 0.548 mmol, 1.1 eq)에 이어서 트리에틸아민(56.5 mg, 77.8 μL, 0.558 mmol, 1.12 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 90 °C에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 ~40 mL 에틸 아세테이트 및 ~5 mL 포화 NaHCO₃-용액으로 추출했다. 수성층을 ~40 mL 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 ~5 mL 물 및 ~5 mL 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4 g, 디클로로메탄 중 구배 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(63 mg, 59%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z = 254.1 [M+H]⁺, ESI pos.

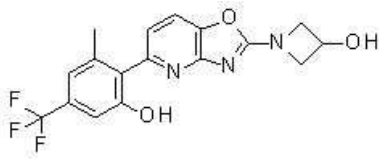
[1135] 단계 2: (rac)-3-메틸-2-[2-(테트라히드로피란-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀

폐놀

[1136] 1,4-디옥산, 엑스트라 드라이(0.8 mL) 및 물(0.2 mL) 중 전술한 (*rac*)-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-테트라히드로피란-3-일-아민(실시예 11, 단계 1)(50 mg, 0.197 mmol, 1.0 eq) 및 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-38-8, 86.5 mg, 71.5 μ L, 0.286 mmol, 1.45 eq)의 용액에 아르곤하에 세슘 카르보네이트(184.7 mg, 0.567 mmol, 2.88 eq)에 이어서 XPhos Pd G3(17.2 mg, 0.019 mmol, 0.098 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고 100 °C에서 한 시간 동안 교반했다. 반응 완료 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고 ~5 mL 에틸 아세테이트 및 ~5 mL 물로 추출했다. 수성층을 ~5 mL 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 ~5 mL 물 및 ~5 mL 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제했다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 조합하여 표제 화합물(44 mg, 57%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 394.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1137] 실시예 12:

[1138] 1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아제티딘-3-올



[1139]

[1140] 단계 1: 1-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아제티딘-3-올

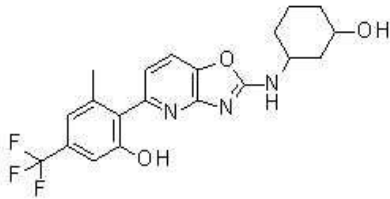
[1141] 1,4-디옥산(1 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 0.100 g, 0.473 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 아제티딘-3-올(CAS # 45347-82-838.3 mg, 0.524 mmol, 1.11 eq)에 이어서 트리에틸아민(53.7 mg, 74 μ L, 0.531 mmol, 1.12 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 90 °C에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 ~20 mL 에틸 아세테이트, 20 mL 디클로로메탄(용해도 문제) 및 ~5 mL 포화 NaHCO₃-용액으로 추출했다. 수성층을 ~40 mL 디클로로메탄으로 역추출했다. 유기층을 ~5 mL 물 및 ~5 mL 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4g, 디클로로메탄 중 구배 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(63 mg, 59%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z = 226.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1142] 단계 2: 1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아제티딘-3-올

[1143] 1,4-디옥산, 엑스트라 드라이(0.9 mL) 및 물(0.2 mL) 중 1-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아제티딘-3-올(50 mg, 0.222 mmol, 1.0 eq) 및 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(97.3 mg, 80.4 μ L, 0.322 mmol, 1.45 eq)의 용액에 아르곤하에 세슘 카르보네이트(207.7 mg, 0.637 mmol, 2.88 eq)에 이어서 XPhos Pd G3(19.4 mg, 0.022 mmol, 0.098 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고 100 °C에서 한 시간 동안 교반했다. 반응 완료 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고 ~5 mL 에틸 아세테이트 및 ~5 mL 물로 추출했다. 수성층을 ~5 mL 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 ~5 mL 물 및 ~5 mL 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제했다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 조합했다. 반응 혼합물을 분취용 HPLC에 제공했다. 동결건조 후 표제 화합물(10.3 mg, 12%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z = 366.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1144] 실시예 13:

[1145] 2-[2-[(3-히드록시시클로헥실)아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1146]

[1147] 단계 1: 3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]시클로헥산올

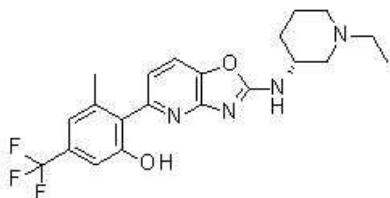
[1148] 1,4-디옥산(0.8 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(0.080 g, 0.379 mmol, 1 eq)의 용액에 3-아미노시클로헥산올(CAS # 6850-39-1, 48.2 mg, 0.419 mmol, 1.11 eq)에 이어서 트리에틸아민(42.98 mg, 59.2 μ L, 0.425 mmol, 1.12 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 90 °C에서 2 일 동안 교반했다. LC-MS는 43% 출발 물질 및 51% 생성물을 보여주었다. 3-아미노시클로헥산올(23.9 mg, 0.208 mmol, 0.550 eq)을 반응 혼합물에 첨가하고 다섯 시간 동안 교반했다. LC-MS는 작은 유리물 피크를 보여주었다. 3-아미노시클로헥산올(23.9 mg, 0.208 mmol, 0.550 eq)을 반응 혼합물에 첨가하고 이를 90 °C에서 밤새 교반했다. 반응 완료 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고 ~40 mL 에틸 아세테이트 및 ~5 mL 포화 NaHCO_3 -용액으로 추출했다. 수성층을 ~40mL 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 ~5 mL 물 및 ~5 mL 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4 g, 디클로로메탄 중 구배 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(79.6 mg, 79%)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: $m/z = 268.1 [M+H]^+$, ESI pos.

[1149] 단계 2: 2-[2-[(3-히드록시시클로헥실)아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1150] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.3 mL) 중 전술한 3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]시클로헥산올(실시예 13, 단계 1)(75 mg, 0.280 mmol, 1.0 eq) 및 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(122.9 mg, 101.6 μ L, 0.407 mmol, 1.45 eq)의 용액에 아르곤하에 세슘 카르보네이트(262.5 mg, 0.806 mmol, 2.88 eq)에 이어서 XPhos Pd G3(24.5 mg, 0.027 mmol, 0.098 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고 100 °C에서 한 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 ~5 mL 에틸 아세테이트 및 ~5 mL 물로 추출했다. 수성층을 ~5 mL 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 ~5 mL 물 및 ~5 mL 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4g, 구배 헵탄 중 0% 내지 70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 67%)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: $m/z = 408.3 [M+H]^+$, ESI pos.

[1151] **실시예 14:**

[1152] 2-[2-[[3*R*]-1-에틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1153]

[1154] 단계 1: 5-클로로-*N*-[[3*R*]-1-에틸-3-피페리딘]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민

[1155] 1,4-디옥산(3.2 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 320 mg, 1.52 mmol, 1 eq)의 혼합물에 (3*R*)-1-에틸피페리딘-3-아민(CAS # 1020396-26-2, 240 mg, 1.76 mmol, 1.16 eq)에 이어서 트리에틸아민(0.240 mL, 1.72 mmol, 1.14 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO_3 -수용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 25 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(405 mg, 90% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z

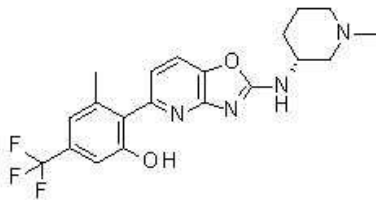
281.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1156] 단계 2: 2-[2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1157] 1,4-디옥산(4.0 mL) 및 물(1.0 mL) 중 5-클로로-*N*-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(실시예 14, 단계 1)(300 mg, 1.02 mmol, 1 eq), 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-38-8, 430 mg, 1.42 mmol, 1.4 eq), 세슘 카르보네이트(995 mg, 3.05 mmol, 3.01 eq) 및 XPhos Pd G3(89 mg, 0.105 mmol, 0.10 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 25 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 100% (디클로로메탄:메탄올:NH₄OH 9:1:0.05))로 정제했다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 조합하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헵탄으로 트리터레이션하여 표제 화합물(328 mg, 73% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 421.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1158] 실시예 15:

[1159] 3-메틸-2-[2-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1160]

[1161] 단계 1: 5-클로로-*N*-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민

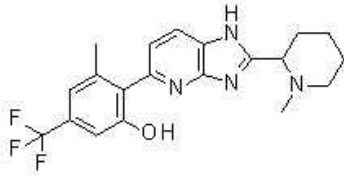
[1162] 1,4-디옥산(0.800 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 80 mg, 0.379 mmol, 1 eq)의 혼합물에 (*(3R)*-1-메틸피페리딘-3-아민(CAS # 1001353-92-9, 51 mg, 0.447 mmol, 1.18 eq)에 이어서 트리에틸아민(0.061 mL, 0.438 mmol, 1.16 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃-수용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(101 mg, 95% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 267.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1163] 단계 2: 3-메틸-2-[2-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1164] 1,4-디옥산(1.2 mL) 및 물(0.3 mL) 중 5-클로로-*N*-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(실시예 15, 단계 1)(98 mg, 0.349 mmol, 1.0 eq), 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-38-8, 140 mg, 0.463 mmol, 1.33 eq), 세슘 카르보네이트(325 mg, 0.997 mmol, 2.86 eq) 및 XPhos Pd G3(29 mg, 0.034 mmol, 0.098 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고 100 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 수성층을 디클로로메탄/메탄올(9:1)의 혼합물로 역추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 100% (디클로로메탄:메탄올:NH₄OH 9:1:0.05))로 정제했다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 조합하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헵탄으로 트리터레이션하여 표제 화합물(88 mg, 59%)을 회백색 분말로 얻었다. LCMS: *m/z* 407.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1165] 실시예 16:

[1166] (rac)-3-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1167]

[1168] 단계 1: (rac)-N-(2-아미노-6-브로모피리딘-3-일)-1-메틸피페리딘-2-카르복사미드

[1169] DMF(10 mL) 중 (rac)-1-메틸피페리딘-2-카르복실산(456.88 mg, 3.19 mmol, 1 eq), 6-브로모피리딘-2, 3-디아민 (0.60 g, 3.2 mmol, 1.0 eq) 및 DIPEA(1.99 mL, 11.2 mmol, 3.5 eq)의 용액에 T₃P(3.05 g, 4.79 mmol, 1.5 eq, 에틸 아세테이트 중 50% 순도)를 0 °C에서 적가했다. 반응 혼합물을 질소 분위기하에 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. LCMS는 출발 물질이 여전히 남아 있음을 나타냈고, 따라서 또 다른 배치의 DIPEA(1.99 mL, 11.2 mmol, 3.5 eq) 및 T₃P(3045.92 mg, 4.79 mmol, 1.5 eq, 에틸 아세테이트 중 50% 순도)를 25 °C에서 혼합물에 첨가하고 질소 분위기하에 50 °C에서 추가 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 퀴칭하고, 에틸 아세테이트(100 mL*3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 역상 플래시(CombiFlash 0.1% NH₄OH 수성-아세토니트릴 조건)로 정제하고 이어서 동결건조하여 표제 화합물(400 mg, 35% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 313.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1170] 단계 2: (rac)-5-브로모-2-(1-메틸피페리딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

[1171] 에탄올(3 mL) 및 물(0.5 mL) 중 전술한 (rac)-N-(2-아미노-6-브로모피리딘-3-일)-1-메틸피페리딘-2-카르복사미드(실시예 16, 단계 1)(220 mg, 0.700 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaOH(290.0 mg, 7.25 mmol, 10.3 eq)를 25 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 100 °C에서 20 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. LCMS는 대부분의 출발 물질이 여전히 남아 있음을 나타냈고, 또 다른 배치의 NaOH(100 mg)를 첨가했다. 반응 혼합물을 100 °C에서 추가 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 10 mL의 물로 희석하고 에틸 아세테이트(100 mL*3)로 추출했다. 조합된 유기상을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 prep-HPLC(방법: 컬럼 Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm*15 μm; 조건: 물(0.1% TFA)-아세토니트릴: 시작 B 23 종료 B 53; 구배 시간 (분): 11; 100% B 유지 시간 (분): 2; 유량 (mL/분): 60) 및 후속 동결건조로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 48% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.88 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 2.21 - 2.01 (m, 3H), 1.79 - 1.721 (m, 1H).

[1172] 단계 3: (rac)-5-(2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(1-메틸피페리딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

[1173] 1,4-디옥산(4 mL) 및 물(0.800 mL) 중 전술한 (rac)-2-(2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1, 3, 2- 디옥사보롤란(실시예 16, 단계 2)(85.68 mg, 0.270 mmol, 1 eq), 5-브로모-2-(1-메틸피페리딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(80.0 mg, 0.270 mmol, 1 eq) 및 K₂CO₃(201.08 mg, 1.9 mmol, 7 eq)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 세 번 퍼징한 다음, Pd(dppf)Cl₂(66.4 mg, 0.080 mmol, 0.300 eq)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 100 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 역상 플래시(CombiFlash 0.1% TFA 수성/아세토니트릴 조건) 및 prep-HPLC(컬럼: 3-Phenomenex Luna C₁₈ 75*30 mm*3 μm; 조건: 물(0.1% TFA)-아세토니트릴; 시작 B: 36, 종료 B: 56; 구배; 시간 (분): 8; 100% B; 유지 시간 (분): 2; 유량 (mL/분): 25) 및 후속 동결건조로 정제하여 표제 화합물(30 mg, 27% 수율)을 흑색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 405.1 [M+H]⁺, ESI pos.

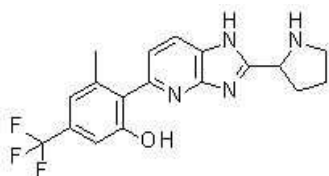
[1174] 단계 4: (rac)-3-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1175] DCM(12 mL) 중 전술한 (rac)-5-(2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(1-메틸피페리딘-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(실시예 16, 단계 3)(20.0 mg, 0.050 mmol, 1.0 eq)의 용액에 BBr₃(2.0 mL, 20.76 mmol,

419.7 eq)를 -60 °C에서 적가했다. 반응 혼합물을 -60 °C에서 2.5 시간 동안 교반하고 25 °C에서 추가 0.5 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. LCMS는 출발 물질이 여전히 남아 있음을 나타냈고, 따라서 또 다른 배치의 BBr₃(2.0 mL, 20.76 mmol, 419.7 eq)를 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 25 °C에서 추가 1 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 반응 혼합물을 냉각된 물(5 mL)로 퀴칭하고 암모니아수로 pH-8로 조정된 다음, 감압하에 농축했다. 잔류물을 메탄올(10 mL)로 두 번 트리터레이션하고, 여액을 (CombiFlash 0.1% TFA-수성/아세트니트릴 조건) 및 prep-HPLC(컬럼: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30 mm*3 μm; 조건: 물(0.1%TFA 수성)-아세트니트릴; 시작; B 21, 종료: B 51; 구배 시간 (분): 7, 100% B; 유지 시간 (분): 2; 유량 (mL/분): 25) 및 후속 동결건조로 정제하여 표제 화합물(5.89 mg, 30% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 391.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1176] **실시예 17:**

[1177] **(rac)-3-메틸-2-(2-(피롤리딘-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀**



[1178]

[1179] **단계 1: (rac)-tert-부틸 2-((2-아미노-6-브로모피리딘-3-일)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트**

[1180] DMF(10 mL) 중 (rac)-(tert-부톡시카르보닐)프롤린(1.0 g, 4.65 mmol, 1 eq)의 용액에 DIPEA(1.22 g, 9.29 mmol, 2 eq) 및 6-브로모피리딘-2,3-디아민(874 mg, 4.65 mmol, 1.0 eq)를 첨가한 다음, T3P(3.25 g, 5.11 mmol, 에틸 아세테이트 중 1.1 eq, 50% 순도)를 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 얼음물(20 mL)로 퀴칭한 다음 에틸 아세테이트(40 mL*3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(40 mL*2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 역상 플래시(CombiFlash 0.1% NH₃.H₂O 수성-아세트니트릴) 및 후속 동결건조로 정제하여 표제 화합물(1.0 g, 56% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 387.1 [M+2H]⁺, ESI pos.

[1181] **단계 2: (rac)-tert-부틸 2-(5-브로모-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트**

[1182] 에탄올(5 mL) 중 (rac)-tert-부틸 2-((2-아미노-6-브로모피리딘-3-일)카르바모일)피롤리딘-1- 카르복실레이트(500.0 mg, 1.3 mmol, 1.0 eq)의 용액에 물(1 mL) 중 NaOH(779 mg, 19.5 mmol, 15 eq)의 용액을 첨가했다. 반응물을 100 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 얼음물(20 mL)로 퀴칭하고 에틸 아세테이트(20 mL*3)로 추출한 다음, 염수(20 mL*2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 역상 플래시(CombiFlash 0.1% TFA 수성-아세트니트릴 조건) 및 후속 동결건조로 정제하여 표제 화합물(50 mg, 10% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 367.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1183] **단계 3: (rac)-tert-부틸 2-(5-(2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조 [4,5-b]피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트**

[1184] 1, r 4-디옥산(2 mL) 및 물(0.4 mL) 중 (rac)-tert-부틸 2-(5-브로모-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트; 2, 2, 2-트리플루오로아세트산(80.0 mg, 0.170 mmol, 1.0 eq), K₂CO₃(68.82 mg, 0.500 mmol, 3 eq) 및 2-(2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4, 4, 5, 5-테트라메틸-1, 3, 2-디옥사보롤란(105.1 mg, 0.330 mmol, 2 eq)의 혼합물을 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고 질소로 세 번 피징한 다음, Pd(dppf)Cl₂(36.45 mg, 0.050 mmol, 0.300 eq)를 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 90 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(PE: 에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.4)으로 정제하여 표제 화합물(79 mg, 99.7% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 477.2 [M+H]⁺, ESI pos.

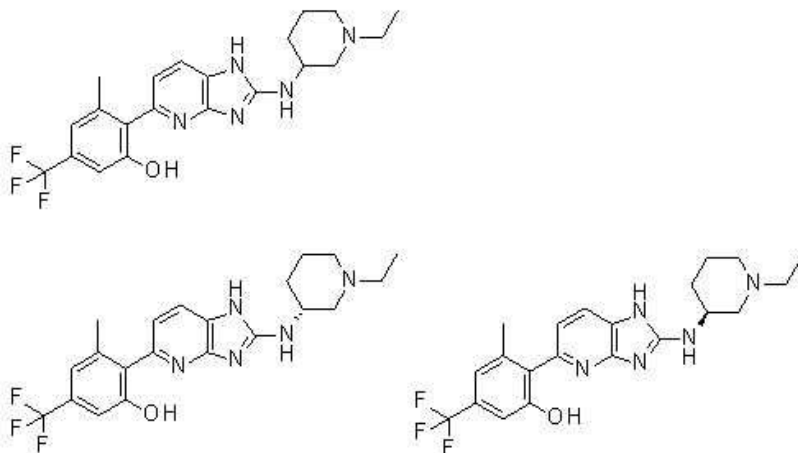
[1185] **단계 4: (rac)-3-메틸-2-(2-(피롤리딘-2-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀**

[1186] 디클로로메탄(1 mL) 중 (rac)-tert-부틸 2-(5-(2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(50.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 BBr₃(66.6 mg, 0.270

mmol, 2.53 eq)를 N₂하에 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 10 분 동안 교반한 다음 25 °C에서 추가 50 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 얼음물(2 mL)로 쿨링하고 NH₃·H₂O로 pH-7로 중화했다. 잔류물을 역상 플래시(CombiFlash 0.1% TFA 수성-아세토니트릴 조건) 및 후속 동결건조로 정제하여 표제 화합물(15.1 mg, 39% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 363.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1187] 실시예 18, 18A 및 18B:

[1188] (*rac*)-2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 각각의 거울상이성질체 18A 및 18B



[1189]

[1190] 단계 1: 5-브로모-2-메틸설파닐-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘

[1191] 아르곤 분위기에 DMF(40 mL) 중 (2-아미노-6-브로모-3-피리딜)아민(CAS # 129012-04-0, 800 mg, 4.25 mmol, 1.0 eq)의 용액에 1,1'-티오카르보닐디이미다졸(CAS # 6160-65-2, 917.84 mg, 4.89 mmol, 1.15 eq)을 일부분씩 첨가했다. 황색 용액은 첨가 후 흑색으로 색상이 변했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. LC-MS는 중간체의 검출을 나타냈고 따라서 포타슘 카르보네이트(1.18 g, 514 μL, 8.51 mmol, 2.0 eq)에 이어서 메틸 아이오다이드(307.25 μL, 4.94 mmol, 1.16 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 30 분 동안 교반했다. 완전한 전환 후(TLC 1:1 에틸 아세테이트 / 헥산을 사용한 반응 제어). 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고 ~25 mL 물을 적가했다. 반응 혼합물을 추가의 물(25 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(20 mL)로 3 회 추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 에테르로 트리터레이션하여 표제 화합물(618 mg, 60% 수율)을 밝은 갈색 분말로 얻었다. LCMS: m/z 244.0 [M+H]⁺(Br), ESI pos.

[1192] 단계 2: (*rac*)-(5-브로모-*N*-(1-에틸-3-피페리딜)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-아민

[1193] 밀봉된 튜브에서, 전술한 5-브로모-2-메틸설파닐-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘(실시예 18, 단계 1)(200 mg, 0.819 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 (*rac*)-(1-에틸-3-피페리딜)아민(CAS # 6789-94-2, 552.9 mg, 615.7 μL, 4.1 mmol, 5.0 eq)을 첨가했다. 밝은 황색 현탁액을 150 °C에서 4 일 동안 교반하고 130 °C에서 추가 하루 동안 교반했다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 15 g, 구매 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(187 mg, 56%, 80% 순도)을 점성 오일로 얻었다. LCMS: m/z 324.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1194] 단계 3: (*rac*)-2-[2-[(1-에틸-3-피페리딜)아미노]-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1195] 1,4-디옥산(3.3 mL) 및 물(1.65 mL) 중 전술한 (*rac*)-(5-브로모-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-일)-(1-에틸-3-피페리딜)아민(실시예 18, 단계 2)(196.8 mg, 0.577 mmol, 1.0 eq)의 용액에 (2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)보론산(314.8 mg, 1.43 mmol, 2.48 eq), 포타슘 카르보네이트(559 mg, 4.04 mmol, 7.0 eq) 및 Pd(dppf)Cl₂(79.1 mg, 0.097 mmol, 0.17 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 85 °C에서 6 시간 동안 N₂ 분위기에 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 ~30 mL 에틸 아세테이트 및 ~4 mL 반포화 NH₄Cl-용액으로

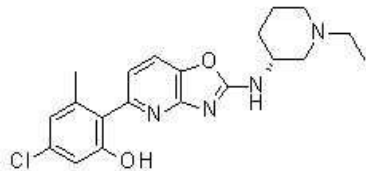
추출했다. 수성층을 ~30 mL 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 ~4 mL 물 및 ~4 mL 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(110 mg, 46%)을 밝은 갈색 분말로 얻었다. LCMS: m/z 418.4 [M+H]⁺, ESI pos.

[1196] 단계 4: 2-[2-[[*(3R* 또는 *3S)*-1-에틸-3-피페리딘]아미노]-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 2-[2-[[*(3S* 또는 *3R)*-1-에틸-3-피페리딘]아미노]-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1197] 전술한 (실시예 18, 단계 3)(*rac*)-2-[2-[(1-에틸-3-피페리딘)아미노]-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀을 카이랄 SFC(컬럼: 카이랄 셀룰로스 C4, 5 μm, 250 x 20 mm), 용리액: 메탄올 35% + 0.2% 디에틸아민)로 분리하여 두 가지 거울상이성질체 **실시예 18A**(첫 번째 용리, R_t = 2.90 분, 광학 회전 (MeOH에서, 20 °C): +19.44 °)(33.0 mg, 27% 수율, 90% 순도, 디에틸아민 함유)를 백색 분말로; m/z 418.4 [M+H]⁺, ESI pos 그리고 **실시예 18B**(두 번째 용리, R_t = 4.12 분)(28.0 mg, 25% 수율)를 백색 분말로 얻었다. LCMS: m/z 418.4 [M+H]⁺, ESI pos.

[1198] 실시예 19:

[1199] 5-클로로-2-[2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀



[1200]

[1201] 1,4-디옥산(9.0 mL) 및 물(4.5 mL) 중 5-클로로-*N*-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딘]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(실시예 14, 단계 1)(450 mg, 1.52 mmol, 1.00 eq), (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9, 480 mg, 2.58 mmol, 1.69 eq), 포타슘 카르보네이트(1.01 g, 7.31 mmol, 4.80 eq) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(ii) 디클로라이드 디클로로메탄 착물(189 mg, 0.23 mmol, 0.15 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고 95 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 반포화 NH₄Cl-수용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 40 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제했다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 조합하고 진공에서 농축하여 표제 화합물(414 mg, 67% 수율)을 어두운 갈색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 387.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1202] 실시예 20, 20A 및 20B:

[1203] (*rac*)-5-클로로-3-메틸-2-[2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사하이드로-2*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]페놀 및 거울상 이성질체 20A 및 20B.



[1204]

[1205] 단계 1: (*rac*)-5-클로로-2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사하이드로-2*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘

[1206] 밀봉된 튜브에서, 트리에틸아민(374 mg, 515 μL, 3.69 mmol, 3.0 eq)을 교반하에 실온에서 1,4-디옥산(4 mL) 및 *N*-메틸-2-피롤리딘(2 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 260 mg, 1.23 mmol, 1.0 eq) 및 6-메틸옥타하이드로-1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘(CAS # 1443980-22-0, 224 mg, 1.6 mmol, 1.3 eq)의 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 120 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 그 후 어두운 갈색 반응 혼합물을

150 °C에서 20 시간 동안 가열했다. 흑색 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 : tBME (v/v) 1:1(2 x 50 mL)로 두 번 추출했다. 유기층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척했다. 수성층을 에틸 아세테이트 : tBME (v/v) 1:1 (50 mL)로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(12 g SiO₂; 구배 디클로르메탄 중 0%-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(313 mg, 86% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 293.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1207] 단계 2: (rac)-5-클로로-3-메틸-2-[2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀

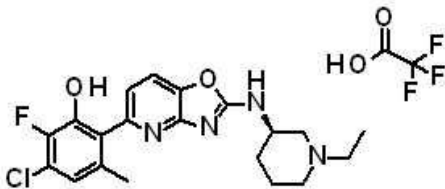
[1208] 5-클로로-2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(112 mg, 0.379 mmol, 1.0 eq) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(141.2 mg, 0.757 mmol, 2.00 eq)을 1,4-디옥산(3 mL) 및 물(1.5 mL)에 용해했다. 그다음 포타슘 카르보네이트(235.6 mg, 1.7 mmol, 4.5 eq)를 실온에서 첨가했다. 주황색 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 디클로르메탄 착물(61.9 mg, 0.076 mmol, 0.2 eq)을 첨가했다. 튜브를 밀봉하고 100 °C에서 20 시간 동안 교반했다. 그다음 반응물을 실온으로 냉각하고 1,4-디옥산(1.5 mL) 및 물(0.750 mL) 중 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(70.6 mg, 0.379 mmol, 1.0 eq)을 첨가하고 이어서 포타슘 카르보네이트(235.6 mg, 1.7 mmol, 4.5 eq)를 첨가했다. 어두운-적색 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 디클로르메탄 착물(30.9 mg, 0.038 mmol, 0.1 eq)을 교반하에 첨가했다. 튜브를 밀봉하고 110 °C에서 교반을 6 시간 동안 계속했다. 그 후, 반응 혼합물을 DCM(2x 100 mL)으로 두 번 그리고 암모늄 클로라이드 수용액(50 mL)으로 추출했다. 유기층을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척했다. 조합된 유기 추출물을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 용매를 감압하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(SiO₂; 디클로르메탄 중 0%-30% 디클로르메탄:메탄올:NH₄OH (v/v) 110:10:1)로 정제하고 이어서 분취용 HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물(30.2 mg, 18% 수율)을 백색 분말로 얻었다. LC-MS: m/z 397.1 [M-H]⁻, ESI neg.

[1209] 단계 3: 2-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀 및 2-[2-[(3aS,7aR 또는 3aR,7aS)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀

[1210] 전술한 (rac)-5-클로로-3-메틸-2-[2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로-[2,3-c]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀(실시예 20, 단계 2)을 카이랄 SFC(컬럼: Column chiral IJ, 5 μm, 250 x 20mm), 용리액: 메탄올 25% + 0.2% 디에틸아민)로 분리하여 두 가지 거울상이성질체 실시예 20A(8 mg, 41% 수율, 첫 번째 용리, Rt = 1.46 분); m/z 399.2 [M+H]⁺, ESI pos를 밝은 갈색 폼으로 그리고 실시예 20B(8 mg, 41% 수율, 두 번째 용리, Rt = 2.26 분) m/z 399.2 [M+H]⁺, ESI pos를 밝은 갈색 폼으로 얻었다.

[1211] 실시예 21:

[1212] 5-클로로-2-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-6-플루오로-3-메틸-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염



[1213]

[1214] 단계 A: 2-(3-클로로-2-플루오로-5-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[1215] THF(50 mL) 중 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(4391.3 mg, 17.3 mmol, 1.0 eq)의 용액에 4,4'-di-tert-부틸-2,2'-비피리딘(139.2 mg, 0.52 mmol, 0.03 eq) 및 (1,5-시클로옥타디엔)(메톡시)이리듐(I) 이합체(229.25 mg, 0.35 mmol, 0.02 eq)를 첨가한 다음, 2-클로로-1-플루오로-4-메틸벤젠(2500.0 mg, 17.29 mmol, 1.0 eq)을 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 그다음, 반응 혼합물

을 실온으로 냉각하고, 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 20:1)으로 정제하여 표제 화합물(4.5 g, 96% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.50 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).

[1216] 단계 B: 3-클로로-2-플루오로-5-메틸페놀

[1217] THF(50 mL) 중 2-(3-클로로-2-플루오로-5-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(4.50 g, 16.6 mmol, 1.0 eq)의 용액에 H₂O₂(9.43 g, 83.17 mmol, 5.0 eq)를 0 °C에서 천천히 적하한 다음, 20 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석한 다음, Na₂S₂O₃(16 g, 83 mmol)를 첨가하고, 20 °C에서, 20 분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 20:1)으로 정제하여 표제 화합물(2500 mg, 84% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.19 (br.s, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).

[1218] 단계 C: 3-클로로-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페놀

[1219] 톨루엔(30 mL) 중 3-클로로-2-플루오로-5-메틸페놀(1.50 g, 9.34 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaH(934.2 mg, 23.35 mmol, 미네랄 오일 중 60% 순도, 2.5 eq)를 일부분씩 0 °C에서 첨가한 다음, 20 °C에서 0.5 시간 동안 교반하고, 그다음 아이오딘(2.13 g, 8.41 mmol, 0.9 eq)을 0 °C에서 일부분씩 천천히 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 20 °C에서 0.5 시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물을 묽은 염산(100 mL, 1 M 수용액)으로 0 °C에서 퀀칭하고, 에틸 아세테이트(50 mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)으로 정제하여 표제 화합물(1.10 g, 41% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LC-MS: m/z 284.8 [M-H]⁻, ESI neg.

[1220] 단계 D: 1-클로로-2-플루오로-4-아이오도-3-메톡시-5-메틸벤젠

[1221] DMF(5 mL) 중 3-클로로-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페놀(1.0 g, 3.49 mmol, 1.0 eq)의 용액에 K₂CO₃(1206.06 mg, 8.73 mmol, 2.5 eq)를 첨가한 다음, MeI(0.43 mL, 6.98 mmol, 2.0 eq)를 0 °C에서 적가하고, 그다음 20 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 상기 반응 용액을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(50 mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(100 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(700.0 mg, 67% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (dd, 1H), 3.95 (d, 3H), 2.42 (s, 3H).

[1222] 단계 E: 2-(4-클로로-3-플루오로-2-메톡시-6-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[1223] THF(12 mL) 중 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(557.3 mg, 3.0 mmol, 1.5 eq)의 용액에 1-클로로-2-플루오로-4-아이오도-3-메톡시-5-메틸벤젠(600.0 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq)을 첨가한 다음, *n*-BuLi(1.5 mL, 3.75 mmol, 헥산 중 2.5 M, 1.88 eq)를 -70 °C에서 적하한 다음, -70 °C에서 0.5 시간 동안 N₂하에 교반했다. 상기 반응 용액을 포화 암모늄 클로라이드(100 mL)로 0 °C에서 퀀칭하고, 에틸 아세테이트(50 mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 2:1)로 정제하여 표제 화합물(400.0 mg, 67 % 수율)을 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (d, 1H), 3.91 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

[1224] 단계 F: (4-클로로-3-플루오로-2-히드록시-6-메틸페닐)보론산

[1225] DCM(2 mL) 중 2-(4-클로로-3-플루오로-2-메톡시-6-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(150.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq)의 용액에 BBr₃(0.5 mL, 4.99 mmol, 10.0 eq)를 N₂하에 -60 °C에서 적가한 다음, 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 10 mL 물에 부었다. pH를 1M NaOH 용액으로 8로

조정한 다음 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL × 3)로 세척하고, 그다음 수성상을 1 N HCl 용액으로 pH = 4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(20 mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 (4-클로로-3-플루오로-2-히드록시-6-메틸페닐)보론산(40 mg, 39% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.73 (d, 1H), 2.17 (s, 3H).

[1226] 단계 G: 5-브로모-2-메틸설파닐-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘

[1227] 1,1'-티오카르보닐디이미다졸(5.42 g, 30.42 mmol, 1.15 eq)을 DMF(100 mL) 중 2-아미노-6-브로모피리딘-3-올(CAS # 934758-27-7, 5.0 g, 26.45 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 실온에서 일부분씩 첨가했다. 반응 혼합물을 질소하에 16 시간 동안 교반했다. 그다음 포타슘 카르보네이트(7.31 g, 52.91 mmol, 2.0 eq)에 이어서 아이오도메탄(1.9 mL, 30.52 mmol, 1.15 eq)을 첨가하고 반응물을 추가 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고 물(70 mL)을 천천히 첨가하여 퀀칭하면 침전물이 형성된다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 물로 세척했다. 생성물을 MeCN에 용해하고 진공에서 농축하고 그 후 생성물을 진공 오븐에서 밤새 건조하여 표제 화합물(4.89 g, 68% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 244.9/246.9 [M+H]⁺, ESI pos.

[1228] 단계 H: 5-브로모-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민

[1229] 트리에틸아민(3.3 mL, 23.7 mmol, 5.0 eq), (3R)-1-에틸피페리딘-3-아민 디히드로클로라이드(1.9 g, 9.47 mmol, 2.0 eq) 및 5-브로모-2-메틸설파닐-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1149384-63-3, 1.16 g, 4.73 mmol, 1.0 eq)을 디옥산(20 mL)에 용해하고 반응 혼합물을 90 °C에서 24 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 상 분리를 사용하여 건조하고 진공에서 농축했다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 40 g, 0-10% (MeOH 중 0.7 N NH₃)/DCM)로 정제하여 표제 화합물(1.61 g, 91% 수율)을 갈색 반고체로 얻었다. LC-MS: m/z 325.2/327.2 [M+H]⁺, ESI pos.

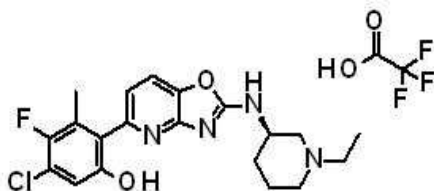
[1230] 단계

I: 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-6-플루오로-3-메틸-페놀;2,2,2-트리플루오로아세트산 염

[1231] 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(0.4 mL) 중 (4-클로로-3-플루오로-2-히드록시-6-메틸페닐)보론산(40 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq)의 용액에 5-브로모-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민;2,2,2-트리플루오로아세트산(68.77 mg, 0.16 mmol, 0.8 eq), K₂CO₃(67.6 mg, 0.49 mmol, 2.5 eq) 및 Pd(dppf)Cl₂(28.64 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq)를 첨가한 다음, 95 °C에서 2 시간 동안 N₂ 분위기하에 교반했다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 아세토니트릴(5 mL)로 희석하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 역상 크로마토그래피(0.1% TFA, 물-MeCN)로 정제한 다음, 용매를 동결건조로 제거하여 표제 화합물(13.9 mg, 13% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 404.9 [M-H]⁻, ESI neg.

[1232] 실시예 22:

[1233] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-4-플루오로-3-메틸-페놀;2,2,2-트리플루오로아세트산 염



[1234]

[1235] 단계 A: 6-브로모-4-클로로-3-플루오로-2-메틸아닐린

[1236] MeCN(100 mL) 중 4-클로로-3-플루오로-2-메틸아닐린(4.50 g, 28.2 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NBS(6.02 g, 33.8 mmol, 1.2 eq)를 한번에 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 혼합물을 50 mL의 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(40 mL*3)로 추출하고, 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)으로 정

제하여 표제 화합물(5.00 g, 74% 수율)을 어두운 갈색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 238.0 $[M+H]^+$, ESI pos.

[1237]

단계 B: 4-클로로-3-플루오로-6-메톡시-2-메틸아닐린

[1238]

DMF(60 mL) 중 6-브로모-4-클로로-3-플루오로-2-메틸아닐린(3.00 g, 12.6 mmol, 1.0 eq) 및 CuI(2.38 g, 12.6 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaOMe(9.06 g, 50.32 mmol, 4.0 eq)를 20 °C에서 천천히 첨가했다. 혼합물을 120 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 암모늄 클로라이드(200 mL)를 첨가하고 에틸 아세테이트(200 mL*3)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 20:1 내지 5:1)으로 정제하여 표제 화합물(900 mg, 38% 수율)을 어두운 갈색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 190.1 $[M+H]^+$, ESI pos.

[1239]

단계 C: 2-브로모-5-클로로-4-플루오로-1-메톡시-3-메틸벤젠

[1240]

MeCN(5 mL) 중 4-클로로-3-플루오로-6-메톡시-2-메틸아닐린(250.0 mg, 1.32 mmol, 1.0 eq), CuBr(37.83 mg, 0.26 mmol, 0.2 eq) 및 CuBr₂(294.5 mg, 1.32 mmol, 1.0 eq)의 용액에 *tert*-부틸리튬(314 μL, 2.64 mmol, 2.0 eq)를 천천히 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 질소하에 교반했다. 상기 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20 mL*3)로 추출한 다음, 조합된 유기 추출물을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(150.0 mg, 45% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.23 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.32 (d, 3H).

[1241]

단계 D: 2-(4-클로로-3-플루오로-6-메톡시-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[1242]

THF(1 mL) 중 2-브로모-5-클로로-4-플루오로-1-메톡시-3-메틸벤젠(50.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq)의 용액에 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(91.8 mg, 0.49 mmol, 2.5 eq)을 첨가한 다음, *n*-BuLi(0.12 mL, 0.3 mmol, hexan 중 2.5 M, 1.5 eq)를 -70 °C하에 적가한 다음, -70 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 상기 반응 용액을 포화 암모늄 클로라이드 용액(50 mL)으로 0 °C에서 퀴칭하고, 에틸 아세테이트(20 mL*3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 prep-TLC(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 20:1, R_f = 0.4)로 정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 67% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.66 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.28 (d, 3H), 1.41 (s, 12H).

[1243]

단계 E: (R)-5-(4-클로로-3-플루오로-6-메톡시-2-메틸페닐)-N-(1-에틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민

[1244]

1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 2-(4-클로로-3-플루오로-6-메톡시-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(30.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq)의 용액에 (R)-6-브로모-N-(1-에틸피페리딘-3-일)-3H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-아민(43.8 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq), CsF(37.9 mg, 0.25 mmol, 2.5 eq) 및 Xphos Pd G3(16.92 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq)를 첨가한 다음, 상기 반응 혼합물을 90 °C에서 1 시간 동안 N₂ 분위기하에 교반했다. 상기 반응 용액을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20 mL*3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 prep-TLC(디클로로메탄 : 메탄올 = 10:1, R_f = 0.1)로 정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 63% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LC-MS: m/z 419.0 $[M+H]^+$, ESI pos.

[1245]

단계 F: 5-클로로-2-[2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-4-플루오로-3-메틸-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염

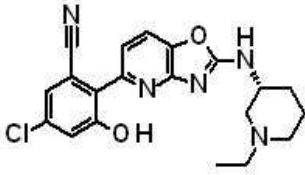
[1246]

디클로로메탄(1 mL) 중 (R)-5-(4-클로로-3-플루오로-6-메톡시-2-메틸페닐)-N-(1-에틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(30.0 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq)의 용액에 BBr₃(178.8 mg, 0.72 mmol, 10.0 eq)를 -20 °C에서 첨가한 다음, 20 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물을 0 °C에서 물(0.5 mL)로 퀴칭하고, 메탄올(1ml)로 희석한 다음, pH를 암모늄 하이드록사이드로 약 7로 조정한 다음, 역상 크로마토그래피(C18, 0.1% TFA, 물-ACN)로 정제하고, 그다음 용매를 동결건조로 제거하여 표제 화합물(10.6 mg, 28% 수율)을 백색 고체로

얻었다. LC-MS: m/z 405.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1247] 실시예 23:

[1248] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-벤조니트릴



[1249]

[1250] 단계 A: 2-브로모-5-클로로-3-히드록시-벤조니트릴

[1251] N-브로모석신이미드(3.60 g, 20.2 mmol, 1.04 eq)를 0 °C에서 DCM(50 mL) 중 3-클로로-5-히드록시벤조니트릴 (CAS # 473923-97-6, 3.0 g, 19.5 mmol, 1.0 eq) 및 디소프로필아민(1.0 mL, 7.14 mmol, 0.37 eq)의 교반되는 용액에 일부분씩 첨가하고 반응물을 실온으로 되돌아가도록 하고 3 일 동안 교반했다. 용매를 진공에서 농축하고 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 330 g, DCM)로 정제하여 표제 화합물(738 mg, 16% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 229.9 [M-H]⁻, ESI neg.

[1252] 단계 B: 2-브로모-5-클로로-3-메톡시-벤조니트릴

[1253] 포타슘 카르보네이트(875.0 mg, 6.33 mmol, 2.02 eq)를 아세톤 (8 mL) 중 2-브로모-5-클로로-3-히드록시-벤조니트릴(730.0 mg, 3.14 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 실온에서 첨가하고 반응물을 5 분 동안 교반했다 그다음 아이오도메탄(300.0 μL, 4.82 mmol, 1.53 eq)을 첨가하고 반응물을 추가 16 시간 동안 교반했다. 반응물을 진공에서 농축한 다음, DCM(50 mL) 및 물(50 mL)로 희석했다. 유기층을 분리하고 수성층을 DCM(2 x 50 mL)으로 다시 추출했다. 조합된 유기층을 MgSO₄로 건조하고 진공에서 농축하여 표제 화합물(752.0 mg, 92% 수율)을 백색 고체로 얻었고 이를 추가의 정제 없이 사용했다. LC-MS m/z가 관찰되지 않았다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 3.95 (s, 3H).

[1254] 단계 C: 5-클로로-3-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴

[1255] 이소프로필마그네슘 클로라이드 LiCl 착물(1.3M 용액)(5.85 mL, 7.61 mmol, 2.5 eq)을 0 °C에서 THF(30 mL) 중 2-브로모-5-클로로-3-메톡시-벤조니트릴(750.0 mg, 3.04 mmol, 1.0 eq) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(3.1 mL, 15.21 mmol, 5.0 eq)의 교반되는 용액에 적가했다. 반응물을 실온으로 되돌아가도록 하고 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축한 다음, 물(100 mL) 및 DCM(100 mL)으로 희석하고 유기층을 분리했다. 수성층을 DCM(2 x 100 mL)으로 다시 추출하고 조합된 유기층을 물(2 x 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척한 다음, MgSO₄를 사용하여 건조하고 진공에서 농축하여 표제 화합물(914.6 mg, 72% 수율)을 밝은 황색 왁스질 고체로 얻었다. LC-MS m/z 210.2 [M-BPIn]⁻, ESI neg.

[1256] 단계 D: 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메톡시-벤조니트릴

[1257] 1,4-디옥산(4.5 mL) 및 물(0.5 mL) 중 5-브로모-N-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(실시예 21, 단계 H)(200 mg, 0.62 mmol, 0.96 eq), 5-클로로-3-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴(250.0 mg, 0.64 mmol, 1.0 eq), 세슘 카르보네이트(620.0 mg, 1.9 mmol, 2.98 eq) 및 Xphos Pd G3(55.0 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq)의 혼합물을 질소로 5 분 동안 탈기한 다음, 90 °C로 1 시간 동안 가열했다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 농축한 다음 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(40 g, 0-10% MeOH(0.7M NH₃)/DCM)로 정제하여 표제 화합물(131 mg, 17% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LC-MS m/z 412.3 [M+H]⁺, ESI pos.

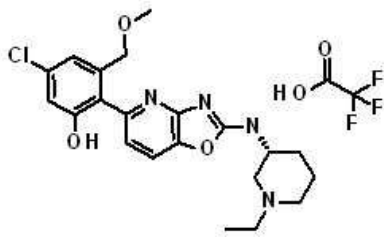
[1258] 단계 E: 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-벤조니트릴

[1259] BBr₃(DCM 중 1M)(0.98 mL, 0.98 mmol, 10.23 eq)을 0 °C에서 DCM(5 mL) 중 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메톡시-벤조니트릴(131.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq) 및 테트라부틸 암모늄 아이오다이드(123.34 mg, 0.33 mmol, 3.5 eq)의 교반되는 용액에 적가하고 반응물을 실온으로 되돌아가

도록 했다. 24 시간 후, 반응물을 0 °C로 냉각하고 추가 당량의 BBr₃(DCM 중 1M)(0.98 mL, 0.98 mmol, 10.23 eq)을 첨가했다. 반응물을 실온으로 되돌아가도록 한 다음 추가 24 시간 동안 교반했다. 반응물을 0 °C에서 교반되는 MeOH 중 NH₃의 용액(100 mL, 7M)을 적가하여 킨칭했다. 용매를 진공에서 농축하고, 생성된 잔류물을 DCM(20 mL) 및 물(20 mL)에 넣었다. 수성상을 수성 NaOH(2M)으로 ~pH 12로 조정하고 유기상을 분리했다. 수성상을 DCM(2 x 20 mL)으로 다시 추출했다. 조합된 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 진공에서 농축한 다음 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-5% MeOH(7M NH₃)/DCM)로 정제했다. 그다음 생성물을 DCM(5 mL)에 넣고 물(5 x 5 mL)로 세척한 다음, 상 분리를 통과시켜 건조하고 진공에서 농축하여 표제 화합물(5.0 mg, 12% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS m/z 398.3 [M+H]⁺, ESI pos, m/z 396.2 [M-H]⁻, ESI neg.

[1260] **실시예 24:**

[1261] **5-클로로-2-[2-[[3-(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(메톡시메틸)페닐]-2,2,2-트리플루오로아세트산 염**



[1262] 단계 A: 5-클로로-3-히드록시-2-아이오도-벤즈알데히드

[1263] DMF(80 mL) 중 3-클로로-5-히드록시벤즈알데히드(7.5 g, 47.9 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 NaH(2299.3 mg, 95.8 mmol, 2.0 eq)를 0 °C에서 N₂하에 첨가하고, 30 분 동안 교반한 다음, I₂(12157.98 mg, 47.9 mmol, 1.0 eq)를 일부분씩 첨가하고 15.5 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 혼합물을 물(150 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 그다음, 혼합물 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 내지 10/1)로 정제하고 분취용 HPLC(NH₃-H₂O)로 정제하고 동결건조하여 5-클로로-3-히드록시-2-아이오도-벤즈알데히드(1300 mg, 10% 수율)을 밝은 녹색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 - 11.27 (m, 1H), 10.03 - 9.98 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H)

[1265] 단계 B: 5-클로로-2-아이오도-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)벤즈알데히드

[1266] DMF(2 mL) 중 Cs₂CO₃(2249.34 mg, 6.9 mmol, 1.5 eq) 및 5-클로로-3-히드록시-2-아이오도-벤즈알데히드(1300.0 mg, 4.6 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 세 번 퍼징하고 30 분 동안 교반했다. 그다음, SEMCl(1150.97 mg, 6.9 mmol, 1.5 eq)를 혼합물에 한번에 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(40mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 표제 화합물(1200 mg, 63% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 0.92 - 0.88 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

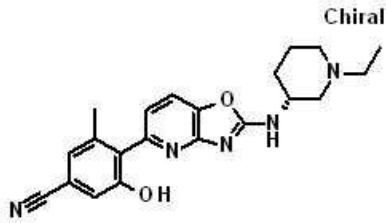
[1267] 단계 C: [5-클로로-2-아이오도-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)페닐] 메탄올

[1268] 소듐 보로하이드라이드(132.0 mg, 3.49 mmol, 1.2 eq)를 메탄올(12 mL) 및 물(1.2 mL) 중 5-클로로-2-아이오도-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)벤즈알데히드(1200.0 mg, 2.91 mmol, 1.0 eq)의 용액에 소량씩 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 3 시간 동안 교반한 다음 물(20 mL)로 희석했다. 혼합물을 물(15mL)에 붓고 에틸 아세테이트(30mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 [5-클로로-2-아이오도-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)페닐]메탄올(870 mg, 72% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.13 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.59 (t, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.03 (q, 1H), 3.74 (t, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.17 (t, 2H), 0.88 (t, 2H), -0.04 (s,

9H).

- [1269] 단계 D: 2-[[5-클로로-2-아이오도-3-(메톡시메틸)페녹시]메톡시]에틸-트리메틸-실란
- [1270] THF(8 mL) 중 [5-클로로-2-아이오도-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)페닐]메탄올(870.0 mg, 2.1 mmol, 1.0 eq) 및 NaH(60.41 mg, 2.52 mmol, 1.2 eq)의 혼합물에 MeI(0.13 mL, 2.1 mmol, 1.0 eq)를 N₂하에 25 °C에서 한번에 첨가하고, 5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물(30 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(30 mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=0/1 내지 5/1)로 정제하고 감압하에 농축하여 표제 화합물(800 mg, 89% 수율)을 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.11 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.86 (s, 7H), 4.44 (s, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.47 (s, 3H), 0.94 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.01 (s, 9H).
- [1271] 단계 E: 2-[[5-클로로-3-(메톡시메틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]메톡시]에틸-트리메틸-실란
- [1272] THF(5 mL) 중 2-[[5-클로로-2-아이오도-3-(메톡시메틸)페녹시]메톡시]에틸-트리메틸-실란(800.0mg, 1.87 mmol, 1.0 eq) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(624.87 mg, 3.36 mmol, 1.8 eq)의 용액에 nBuLi(1.12 mL, 2.8 mmol, 1.5 eq)를 10 분에 걸쳐 N₂하에 적가하고, -60 °C에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 NH₄Cl 용액(15 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(20 mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 분취용 TLC(PE/EA 10:1)로 정제하여 표제 화합물(260 mg, 33% 수율)을 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.02 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.37 (s, 12H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).
- [1273] 단계 F: 5-클로로-3-(메톡시메틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀
- [1274] DCM(0.25 mL) 중 2-[[5-클로로-3-(메톡시메틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시] 메톡시] 에틸-트리메틸-실란(65.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 및 TFA(0.5 mL)의 용액을 25 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물(10ml)에 붓고 EA(10mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=0/1 내지 1/0)로 정제하여 표제 화합물(45.0 mg, 99% 수율)을 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.71 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.20 (s, 12H).
- [1275] 단계 G: 5-클로로-2-[2-[[3-(3R)-1-에틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(메톡시메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염
- [1276] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.200 mL) 중 K₂CO₃(23.14 mg, 0.17 mmol, 2.5 eq), 5-클로로-3-(메톡시메틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀(20.0 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq) 및 5-브로모-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딘]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민; 2,2,2-트리플루오로아세트산(38.3 mg, 0.09 mmol, 1.3 eq)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 세 번 퍼징하고 XphosPdG3(5.63 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 마이크로파 조사하에 100 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 혼합물을 감압하에 농축하고 역상 플래시(0.1% TFA) 및 prep-HPLC(방법 컬럼 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75 × 30mm × 3 μm 조건 물(TFA)-CAN; 시작 B 16; 종료 B 46 ; 구배 시간(분) 8; 100% B; 유지 시간(분) 2; 유량(mL/분) 25; 주입 1 HPLC 99)로 정제하고, 동결건조 후 표제 화합물(TFA 염)(10.95 mg, 31% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 417.1 [M+H]⁺, ESI pos.
- [1277] 실시예 25:

[1278] 4-[2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴



[1279]

[1280] 단계 A: 4-아미노-3-메톡시-5-메틸-벤조니트릴

[1281] 두 배치를 병렬로 실시했다. DMF(250 mL) 중 4-브로모-2-메톡시-6-메틸-아닐린(25.0 g, 115 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Zn(CN)₂(13.5 g, 115 mmol, 7.34 mL, 1.00 eq) 및 Pd(PPh₃)₄(66.8 g, 57.8 mmol, 0.50 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 100 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 H₂O(1.50 L)에 붓고 에틸 아세테이트(1.00 L × 3)로 추출했다. 유기상을 염수(1.00 L × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 내지 0/1)로 정제하여 표제 화합물(28.0 g, 75% 수율)을 황색 고체로 얻었다.

[1282] 단계 B: 4-브로모-3-메톡시-5-메틸-벤조니트릴

[1283] MeCN(180 mL) 중 CuBr (46.4 g, 323 mmol, 9.86 mL, 1.50 eq)의 용액에 t-BuONO(33.3 g, 323 mmol, 38.5 mL, 1.50 eq)를 첨가하고 65 °C에서 교반했다. 그다음 MeCN(180 mL) 중 4-아미노-3-메톡시-5-메틸-벤조니트릴(35.0 g, 215 mmol, 1.00 eq)의 용액을 65 °C에서 첨가했다. 혼합물을 65 °C에서 3.5 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 포화 수성 Na₂SO₃(400 mL) 및 포화 수성 NH₄Cl(200 mL)을 혼합물에 첨가하고 에틸 아세테이트(500 mL × 3)로 추출했다. 유기상을 염수(500 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 내지 0/1, R_f = 0.75)로 정제하여 표제 화합물(20.7 g, 42% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[1284] 단계 C: 3-메톡시-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴

[1285] DMF(180 mL) 중 4-브로모-3-메톡시-5-메틸-벤조니트릴(18.0 g, 79.6 mmol, 1.00 eq)의 용액에 B₂Pin₂(30.3 g, 119 mmol, 1.50 eq) 및 AcOK(35.1 g, 358 mmol, 4.50 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20 °C에서 0.5 시간 동안 교반하고 Pd(dppf)Cl₂ • CH₂Cl₂(13.0 g, 15.9 mmol, 0.20 eq)를 첨가했다. 혼합물을 100 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 규조토로 여과하고 H₂O(500 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(800 mL × 3)로 추출했다. 유기상을 염수(800 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 내지 1/1, R_f = 0.30)로 정제하여 표제 화합물(18.0 g, 83% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[1286] 단계 D: (4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산

[1287] DCM(170 mL) 중 3-메톡시-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴(17.0 g, 96.0 mmol, 1.00 eq)의 용액을 0 °C로 냉각하고 BBr₃(38.9 g, 155 mmol, 2.50 eq)을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 H₂O(200 mL)에 붓고, 여과하고, 케이크를 수집하고 에틸 아세테이트(20 mL)로 트리테이션하여 표제 화합물(4.67 g, 42% 수율)을 회색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 178.1 [M+H]⁺, ESI pos.

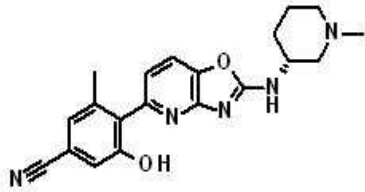
[1288] 단계 E: 4-[2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴

[1289] 전술한 (5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-[(*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜)아민(241 mg, 858.4 μmol, 1.0 eq), 전술한 (4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(실시예 25, 단계 D)(280.71 mg, 1.46 mmol, 1.7 eq) 및 세슘 카르보네이트(839.07 mg, 2.58 mmol, 3.0 eq)를 1,4-디옥산(5.9 mL) 및 물(1.48 mL)에 용해했다. 그다음 아르곤을 혼합물을 통해 2 분 동안 버블링하고 이어서 촉매 메탄설폰나토(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-

프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(ii)(XPhos Pd G3)(108.99 mg, 128.76 μmol , 0.15 eq)을 첨가했다. 밀봉된 튜브를 100 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 80 mL) 및 반포화 암모늄 클로라이드 수용액(80 mL)으로 추출했다. 유기층을 물(80 mL) 및 염수(80 mL)로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 ; 헥탄 중 0-50 % 에틸 아세테이트; 그다음 에틸 아세테이트 : 메탄올 9:1 (v/v))로 정제하고 이어서 에틸 아세테이트/헥탄으로 결정화하여 표제 화합물(135 mg, 41% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LC-MS: 378.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI pos.

[1290] **실시예 26:**

[1291] **3-히드록시-5-메틸-4-[2-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]벤조니트릴**



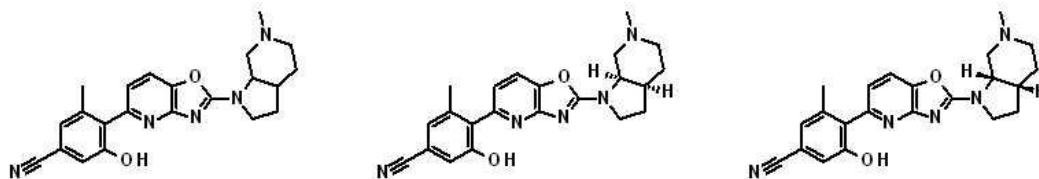
[1292]

[1293] **단계 1: 3-히드록시-5-메틸-4-[2-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]벤조니트릴**

[1294] 전술한 5-클로로-*N*-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(실시예 15, 단계 1)(112 mg, 0.420 mmol, 1.0 eq), (4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(실시예 25, 단계 D)(137.3 mg, 0.71 mmol, 1.7 eq) 및 포타슘 카르보네이트(261.2 mg, 1.9 mmol, 4.5 eq)를 1,4-디옥산(3 mL) 및 물(1.5 mL)에 용해했다. 그다음 아르곤을 혼합물을 통해 2 분 동안 버블링하고 이어서 촉매 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(ii)-디클로로메탄 디클로로메탄 착물(51.4 mg, 0.063 mmol, 0.15 eq)을 첨가했다. 밀봉된 튜브를 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 30 mL) 및 반포화 암모늄 클로라이드 수용액(30 mL)으로 추출했다. 유기층을 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 ; 헥탄 중 0-50 % 에틸 아세테이트; 그다음 에틸 아세테이트 : 메탄올 9:1 (v/v))로 정제하고 이어서 에틸 아세테이트/헥탄으로 결정화하여 표제 화합물(51 mg, 32% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS: 364.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI pos.

[1295] **실시예 27, 27a 및 27b:**

[1296] (*rac*)-3-히드록시-5-메틸-4-[2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]벤조니트릴 및 각각의 거울상이성질체 27A 및 27B



[1297]

[1298] **단계 1: 5-클로로-2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘**

[1299] 1,4-디옥산(4.0 mL) 및 *N*-메틸-2-피롤리디논(2.0 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 260 mg, 1.23 mmol, 1.00 eq) 및 6-메틸-1,2,3,3a,4,5,7,7a-옥타히드로피롤로[2,3-*c*]피리딘(CAS # 1443980-22-0, 224 mg, 1.60 mmol, 1.30 eq)의 혼합물에 트리에틸아민(374 mg, 0.515 mL, 3.69 mmol, 3.00 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 120 °C에서 가열하고 2 시간 동안 그리고 150 °C에서 20 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트:MTBE(1:1)의 혼합물 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트:MTBE(1:1)의 혼합물로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로르메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(313 mg, 86% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 293.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI pos.

[1300] 단계 2: (rac)-3-히드록시-5-메틸-4-[2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴

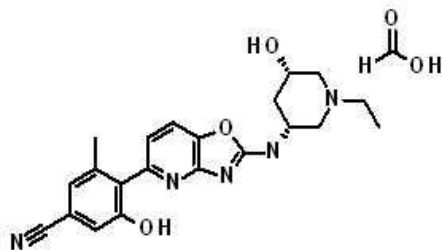
[1301] 1,4-디옥산(6.0 mL) 및 물(3.0 mL) 중 5-클로로-2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 20, 단계 1)(160 mg, 0.54 mmol, 1.00 eq) 및 (4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(실시예 25, 단계 D)(208 mg, 1.08 mmol, 2.00 eq)의 혼합물에 교반하에 포타슘 카르보네이트(359 mg, 2.60 mmol, 4.80 eq)를 실온에서 첨가했다. 아르곤을 반응 혼합물을 통해 3 분 동안 버블링했다. 그다음, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 디클로로메탄 착물(88 mg, 0.11 mmol, 0.20 eq)을 교반하에 실온에서 첨가했다. 튜브를 밀봉하고 100 °C에서 20 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 반포화 NH₄Cl-수용액으로 추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 40 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 100% (디클로로메탄:메탄올:NH₄OH 110:10:1))로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 43% 수율, 90% 순도)을 어두운 갈색 폼으로 얻었다. LC-MS: m/z 390.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1302] 단계 3: 4-[2-[(3aS,7aR 또는 3aR,7aS)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 및 4-[2-[(3aR,7aS 또는 3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴

[1303] 라세미체 (rac)-3-히드록시-5-메틸-4-[2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴(실시예 20, 단계 2)을 카이랄 SFC(컬럼: Chiralpak IJ, 용리액 B: 20% 메탄올 + 0.2% 디에틸아민)로 분리하여 두 거울상이성질체 실시예 27A(첫 번째 용리, Rt = 1.31 분)(35 mg, 38% 수율)를 밝은 갈색 폼; LC-MS: m/z 390.2 [M+H]⁺, ESI pos로 그리고 실시예 27B(두 번째 용리, Rt = 1.94 분)(28 mg, 30% 수율)를 밝은 갈색 폼으로 얻었다. LC-MS: m/z 390.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1304] 실시예 28:

[1305] 4-[2-[[3R,5S)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;포름산 염



[1306]

[1307] 단계 1: (3R,5S)-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-5-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[1308] 1,4-디옥산(3 mL) 및 N-메틸-2-피롤리돈(6 mL) 중 전술한 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 491 mg, 2.32 mmol, 1.0 eq)에 (3R,5S)-3-아미노-5-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(653.6 mg, 3.02 mmol, 1.3 eq)에 이어서 트리에틸아민(423.4 mg, 583.2 μL, 4.18 mmol, 1.8 eq)을 첨가했다. 밝은 갈색 용액을 밀봉된 튜브에서 150 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 그 후, 반응물을 물(5 mL)로 퀴청하고 에틸아세테이트(2 x 80 mL)로 추출했다. 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 25 g SiO₂; 헵탄 중 0-50 % 에틸아세테이트; 그다음 에틸 아세테이트 : 메탄올 9:1 (v/v))로 정제하여 (3R,5S)-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-5-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(441 mg, 49% 수율)를 밝은 황색 폼으로 얻었다. LC-MS: m/z 369.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1309] 단계 2: (3S,5R)-5-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-3-올;염화수소 염

[1310] DCM(10 mL) 및 메탄올(5 mL) 중 (3R,5S)-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-5-히드록시-피페리

딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(441 mg, 1.2 mmol, 1.0 eq)의 용액에 실온에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl(3.59 g, 3.0 mL, 12 mmol, 10 eq)을 적가했다. 반응 혼합물을 23 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 미정제 (3*S*,5*R*)-5-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-3-올; 염화수소 염(415 mg, 102% 수율)을 밝은 황색 폼으로 얻었고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. LC-MS: *m/z* 269.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1311] 단계 3: (3*S*,5*R*)-5-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올

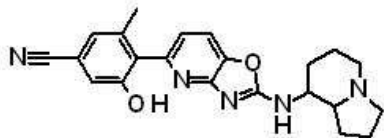
[1312] 건조 DCM(16.9 mL) 중 (3*S*,5*R*)-5-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-3-올; 히드로클로라이드(414 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq)의 현탁액에 아세트알데히드(134.5 mg, 172 μ L, 3.05 mmol, 2.5 eq)에 이어서 소듐 아세테이트(250 mg, 3.05 mmol, 2.5 eq)를 빙조 냉각하에 첨가했다. 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(466 mg, 2.2 mmol, 1.8 eq)를 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 5 분 동안 그리고 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 그다음, 반응 혼합물을 NaHCO₃ 수용액(25 mL)으로 조심스럽게 염기성화한 다음 디클로로메탄(3 x 60 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 24 g, 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(187 mg, 52% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. LC-MS: *m/z* 297.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1313] 단계 4: 4-[2-[[[(3*R*,5*S*)-1-에틸-5-히드록시-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;포름산 염

[1314] 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(1 mL) 중 (3*S*,5*R*)-5-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올(실시예 28, 단계 3)(55 mg, 166.8 μ mol, 1.0 eq), (4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(실시예 25, 단계 D)(64.2 mg, 333.6 μ mol, 2.0 eq), 포타슘 카르보네이트(103.7 mg, 750.6 μ mol, 4.5 eq) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 디클로로메탄 착물(20.43 mg, 25.0 μ mol, 0.15 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고 100 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL) 및 반포화 암모늄 클로라이드 수용액(20 mL)으로 추출했다. 유기층을 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12g, 구배 0% 내지 100%(DCM 중 DCM:메탄올:NH₄OH 110:10:1))로 정제하고 이어서 분취용 HPLC(컬럼: YMC-Triart C18, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, 구배 (물+0.1% HCOOH) 중 5 내지 50% MeCN)로 정제하여 표제 화합물(12 mg, 16% 수율)을 백색 무정형 동결 건조된 고체로 얻었다. LC-MS: *m/z* 392.2 [M-H]⁻, ESI neg.

[1315] 실시예 29:

[1316] (rac)-4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일아미노)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴



[1317] 단계 1: (rac)-5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일-인돌리진-8-일-아민

[1319] 1,4-디옥산(1.5 mL) 및 N-메틸-2-피롤리돈(1.5 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 200 mg, 947 μ mol, 1.0 eq) 및 rac-(8*S*,8*aS*)-옥타히드로-8-인돌리진아민-디히드로클로라이드(262.4 mg, 1.23 mmol, 1.3 eq)의 현탁액에 트리에틸아민(383 mg, 528 μ L, 3.8 mmol, 4.0 eq)을 실온에서 적가했다. 갈색 현탁액을 밀봉하고, 120 °C에서 16 시간 동안 가열했다. 어두운-주황색-갈색 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 : tBME (v/v) 1:1(2 x 50 mL)로 두 번 추출했다. 유기층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척했다. 수성층을 에틸 아세테이트 : tBME (v/v) 1:1 (50 mL)로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(SiO₂; 구배 DCM 중 0%-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(64 mg, 21%)을 밝은 갈색 고체로 얻었다.

LC-MS: m/z 293.1 $[M+H]^+$, ESI pos.

[1320] 단계 2: (rac)-4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타하드로인돌리진-8-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴

[1321] (rac)-(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-인돌리진-8-일-아민(64 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) 및 (4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(실시예 25, 단계 D)(69.6 mg, 394 μ mol, 2.0 eq)을 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(1 mL)에 용해하고, 포타슘 카르보네이트(122.4 mg, 885.4 μ mol, 4.5 eq)를 첨가했다. 그 후, 혼합물을 아르곤으로 3 분 동안 플라싱하고, 이어서 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 디클로로메탄 착물(24.1 mg, 29.51 μ mol, 0.15 eq)을 첨가했다. 압적색 반응 현탁액을 밀봉하고 100 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 그다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 DCM(2 x 20 mL) 및 포화 암모늄 클로라이드 수용액(20 mL)으로 추출했다. 유기층을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척했다. 수성층을 DCM(20 mL)으로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HN-M에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(SiO₂; DCM 중 0% - 60% DCM:메탄올:NH₄OH (v/v) 110:10:1)로 정제하고 이어서 결정화로 추가로 정제하여 (헵탄:에틸 아세테이트(v/v) 1:1에 용해되고; 분말화되고 증발됨) 표제 화합물(27 mg, 35%)을 분홍색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 390.3 $[M+H]^+$, ESI pos.

[1322] 실시예 30:

[1323] 3-(디플루오로메틸)-2-[2-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염



[1324]

[1325] 단계 A: 3-히드록시-N-메톡시-N-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1326] DMF(30 mL) 중 3-히드록시-5-(트리플루오로메틸)벤조산(3.00 g, 14.55 mmol, 1.0 eq) 및 0,N-디메틸히드록실아민 HCl(1703.59 mg, 17.47 mmol, 1.2 eq)의 혼합물에 DIEA(5880.07 mg, 58.22 mmol, 4.0 eq), EDCI(4169.9 mg, 21.83 mmol, 1.5 eq) 및 HOBt(1571.9 mg, 11.64 mmol, 0.8 eq)를 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 30 mL 물로 퀀칭한 다음, EtOAc(40 mL x 3)로 추출하고, 염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼(PE:EtOAc=10:1 내지 3:1)으로 정제하여 표제 화합물(2500 mg, 69% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 250.0 $[M+H]^+$, ESI pos.

[1327] 단계 B: 3-히드록시-2-아이오도-N-메톡시-N-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1328] 톨루엔(65 mL) 중 3-히드록시-N-메톡시-N-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(6.4 g, 25.7 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 NaH(2.05 g, 51.37 mmol, 2.0 eq)를 0 °C에서 첨가하고, 혼합물을 0 °C에서 10 분 동안 교반한 다음, I₂(5.2 g, 20.55 mmol, 0.8 eq)를 혼합물에 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 20 mL 물로 퀀칭한 다음, EA(30 mL x 3)로 추출하고, 염수(40 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 고체를 컬럼(PE:EA=20:1 내지 10:1)으로 정제하여 표제 화합물(3200 mg, 33% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.07 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

[1329] 단계 C: 3-(벤질옥시)-2-아이오도-N-메톡시-N-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[1330] DMF(35 mL) 중 3-히드록시-2-아이오도-N-메톡시-N-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(3.20 g, 8.53 mmol, 1.0 eq)의 용액에 K₂CO₃(2354.7 mg, 17.06 mmol, 2.0 eq) 및 BnBr(2.18 g, 12.8 mmol, 1.5 eq)을 첨가한 다음, 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 10 mL로 퀀칭하고, EA(20 mL x 3)로 추출하고, 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 고

체를 컬럼(PE : EA=20:1 내지 10:1)으로 정제하여 3-(벤질옥시)-2-아이오도-N-메톡시-N-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(3.50 g, 88% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (d, 3H), 7.41 - 7.38 (m, 3H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.12 (s, 1H).

[1331] 단계 D: 3-(벤질옥시)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)페닐메탄올

[1332] THF(40 mL) 중 3-(벤질옥시)-2-아이오도-N-메톡시-N-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(3.50 g, 7.52 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 DIBAL-H(22.57 mL, 22.57 mmol, 3.0 eq)를 -60 °C에서 적가하고, 혼합물을 -60 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 20 mL 포화 NH₄Cl 용액에 적가한 다음, EA(20 mL × 3)로 추출하고, 염수(20 mL × 2)로 세척하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 고체를 컬럼(PE:EA=20:1 내지 10:1)으로 정제하여 3-(벤질옥시)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)페닐메탄올(1800 mg, 59% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45 - 7.40 (m, 3H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.16 (s, 2H).

[1333] 단계 E: 3-(벤질옥시)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드

[1334] DCM(20 mL) 중 3-(벤질옥시)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(1800.0 mg, 4.41 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 MnO₂(5524.15 mg, 22.05 mmol, 5.0 eq)를 첨가한 다음, 혼합물을 25 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 3-(벤질옥시)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(1500 mg, 84% 수율)를 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.21 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 3H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.26 (s, 2H).

[1335] 단계 F: 1-(벤질옥시)-3-(디플루오로메틸)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤젠

[1336] DCM(30 mL) 중 3-(벤질옥시)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(1500.0 mg, 3.69 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드(893.04 mg, 5.54 mmol, 1.5 eq)를 0 °C에서 첨가한 다음, 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 20 mL 얼음물로 킨칭한 다음, EtOAc(30 mL × 3)로 추출하고, 염수(20 mL × 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 백색 고체를 얻었다. 고체를 컬럼(PE:EA=20:1 내지 10:1)으로 정제하여 1-(벤질옥시)-3-(디플루오로메틸)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤젠(1300 mg, 82% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.54 (d, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 4H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.31 (s, 2H)

[1337] 단계 G: 2-(2-(벤질옥시)-6-(디플루오로메틸)-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[1338] THF(5 mL) 중 1-(벤질옥시)-3-(디플루오로메틸)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤젠(400.0 mg, 0.93 mmol, 1.0 eq) 및 *n*BuLi(0.56 mL, 1.4 mmol, 1.5 eq)의 혼합물에 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(312.9 mg, 1.68 mmol, 1.8 eq)을 N₂하에 적가하고, 혼합물을 -60 °C에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 NH₄Cl 용액(15 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(20 mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼(PE:EA=20:1 내지 10:1)으로 정제하여 2-(2-(벤질옥시)-6-(디플루오로메틸)-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(50.0 mg, 13% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 1.26 (s, 12H).

[1339] 단계 H: 5-브로모-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딘]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민

[1340] (3R)-1-메틸피페리딘-3-아민 디히드로클로라이드(172.0 mg, 0.92 mmol, 1.12 eq, CAS: 1157849-50-7) 및 트리에틸아민(0.4 mL, 2.87 mmol, 3.48 eq)을 1,4-디옥산(4 mL) 중 5-브로모-2-메틸설퍼닐-옥사졸로[4,5-b]피리딘(202.0 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 90 °C로 가열했다. 반응물을 3 일 동안 교반했다. 트리에틸아민(0.3 mL, 2.15 mmol, 2.6 eq) 및 (3R)-1-에틸피페리딘-3-아민 디히드로클로라이드(164.0 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq)를 첨가하고 반응물을 90 °C에서 2 시간 동안 교반하도록 두었다. 그다음 추가

(3R)-1-에틸피페리딘-3-아민 디히드로클로라이드(42.0 mg, 0.21 mmol, 0.25 eq) 및 트리에틸아민(0.15 mL, 1.08 mmol, 1.3 eq)을 첨가하고 반응물을 90 °C에서 18 시간 동안 교반했다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고 진공에서 농축했다. 미정제 반응 혼합물을 실리카 겔상의 크로마토그래피(40 g, 0-20% MeOH(0.7M NH₃ 포함)/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(222.0 mg, 84% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 311.1/313.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1341] 단계 I: (R)-5-(2-(벤질옥시)-6-(디플루오로메틸)-4-(트리플루오로메틸)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민

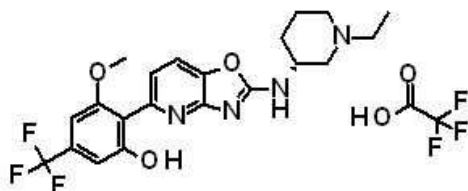
[1342] 1,4-디옥산(5 mL) 및 물(1 mL)의 혼합물 중 2-(2-(벤질옥시)-6-(디플루오로메틸)-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) 및 5-브로모-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(실시예 30, 단계 H)(87.2 mg, 0.28 mmol, 1.2 eq)의 용액에 K₂CO₃(74.26 mg, 0.7 mmol, 3.0 eq) 및 Pd(dppf)₂Cl₂(6.74 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq)를 첨가하고, 혼합물을 90 °C에서 2 시간 동안 N₂하에 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 용매를 제거하여 갈색 고체를 얻었다. 고체를 역상 플래시(0.1% TFA 물/ACN 조건)로 정제했다. 용출액을 동결건조로 건조하여 백색 고체를 얻어 표제 화합물(20.0 mg, 16% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 533.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1343] 단계 I: (R)-3-(디플루오로메틸)-2-(2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1344] EtOAc(1 mL) 중 (R)-5-(2-(벤질옥시)-6-(디플루오로메틸)-4-(트리플루오로메틸)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(10.0 mg, 0.02 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 Pd/C(20.0 mg)를 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 백색 고체를 얻었다. 고체를 역상 플래시(0.1% TFA 물/ACN 조건)로 정제했다. 용출액을 동결건조로 건조하여 백색 고체를 얻어 표제 화합물(4.47 mg, 42% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 443.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1345] 실시예 31:

[1346] 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페놀]; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염



[1347]

[1348] 단계 A: 3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1349] 메탄올(80 mL) 중 3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페놀(8000.0 mg, 38.63 mmol, 1.0 eq)의 용액을 배기시키고 질소로 세 번 재충전한 다음, Pd/C(200 mg, 10% 순도)를 첨가하고 혼합물을 배기시키고 수소로 세 번 재충전했다. 반응 혼합물을 25 °C에서 3 시간 동안 수소 분위기(15 psi)하에 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 MeOH(50 mL × 3)로 세척하고, 여액을 감압하에 농축하여 3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페놀(6400 mg, 94% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 178.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1350] 단계 B: 5-(트리플루오로메틸)벤젠-1,3-디올

[1351] 진한 황산(8.0 mL, 150.1 mmol, 13.29 eq) 및 물(7 mL) 중 3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페놀(2000.0 mg, 11.29 mmol, 1.0 eq)의 용액을 0 °C로 냉각한 다음, 물(4 mL) 중 NaNO₂(1168.53 mg, 16.94 mmol, 1.5 eq)의 용액을 적가하고, 15 분 동안 교반한 후, 과량의 아질산을 요소(339.07 mg, 5.65 mmol, 0.5 eq)의 첨가에 의해 파괴한 다음, 이 차가운 용액을 물(100 mL) 중 코퍼 설페이트(25.0 g, 156.64 mmol, 13.87 eq)의 환류 포화 용액에 적가하고 이 온도에서 30 분 동안 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 EA(100 mL × 3)로 추출하고, 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 C18

컬럼 크로마토그래피(물 중 0.1% NH₄OH/MeCN)로 정제하고 원하는 분획을 EA(100 mL × 3)로 추출하고, 염수(20 mL)로 세척하고, 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 5-(트리플루오로메틸)벤젠-1, 3-디올(1.20 g, 60% 수율)을 적색 오일로 얻었다. LC-MS: m/z 354.9 [2M-H]⁻, ESI neg.

[1352] 단계 C: 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤젠-1,3-디올

[1353] THF(70 mL) 및 물(70 mL) 중 5-(트리플루오로메틸)벤젠-1, 3-디올(1200 mg, 6.74 mmol, 1.0 eq)의 용액에 THF(10 mL) 중 아이오딘(1710.02 mg, 6.74 mmol, 1.0 eq)의 용액을 0 °C에 이어서, 소듐 비카르보네이트(566.01 mg, 6.74 mmol, 1.0 eq)를 적가하고, 10 분 동안 0 °C에서 교반한 후, 반응 혼합물을 25 °C로 가온하고 이 온도에서 추가 50 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 소듐 설페이트의 포화 수용액(100 mL)으로 퀴칭하고, EA(100 mL×3)로 추출하고, 염수(30 mL)로 세척했다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE 내지 PE: EA = 10:1)로 정제하여 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤젠-1, 3-디올(1000 mg, 49% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 302.8, [M-H]⁻, ESI neg.

[1354] 단계 D: 3-(벤질옥시)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1355] DMF(3 mL) 중 2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤젠-1, 3-디올(200 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq)의 용액에 포타슘 카르보네이트(136.38 mg, 0.99 mmol, 1.5 eq) 및 BnBr(112.52 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq)를 25 °C에서 첨가한 다음, 반응 혼합물을 이 온도에서 2 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 반응 혼합물을 NH₄Cl의 포화 수용액(30 mL)으로 퀴칭하고, EA(100 mL×2)로 추출하고, 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 prep-TLC(PE: EA = 15:1)로 정제하여 3-(벤질옥시)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)페놀(110.0 mg, 42% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LC-MS: m/z 392.9, [M-H]⁻, ESI neg.

[1356] 단계 E: 1-(벤질옥시)-2-아이오도-3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)벤젠

[1357] DMF(6 mL) 중 3-(벤질옥시)-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)페놀(330.0 mg, 0.84 mmol, 1.0 eq)의 용액에 포타슘 카르보네이트(47.98 mg, 1.26 mmol, 1.5 eq)를 첨가하고, 이어서 CH₃I(237.69 mg, 1.67 mmol, 2.0 eq)를 적가하고 반응 혼합물을 25 °C에서 1 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 반응 혼합물을 25 °C에서 NH₄Cl의 포화 수용액(50 mL)을 적가하여 퀴칭하고, EA(200 mL×3)로 추출하고, 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 1-(벤질옥시)-2-아이오도-3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)벤젠(400.0 mg, 88% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

[1358] 단계 F: 2-(2-(벤질옥시)-6-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[1359] THF(3 mL) 중 1-(벤질옥시)-2-아이오도-3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)벤젠(200.0 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(266.47 mg, 1.43 mmol, 2.0 eq)의 용액에 n-BuLi(0.43 mL, 1.07 mmol, 1.5 eq)를 -60 °C에서 적가한 다음, 반응 혼합물을 이 온도에서 1 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 반응 혼합물을 NH₄Cl의 포화 수용액(30 mL)으로 퀴칭하고, EA(100 mL × 3)로 추출하고, 염수(20 mL)로 세척하고, 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 prep-TLC(PE: EA = 20:1)로 정제하여 표제 화합물(50.0 mg)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.31 (s, 12H).

[1360] 단계 G: 3-메톡시-2-(4, 4, 5, 5-테트라메틸-1, 3, 2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1361] 에틸 아세테이트(4 mL) 및 메탄올(1 mL) 중 2-(2-(벤질옥시)-6-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(30.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq)의 용액을 배기시키고 질소로 세 번 재충전한 다음, Pd/C(15.0 mg, 10% 순도)를 첨가했다. 반응물을 배기시키고 수소로 세 번 재충전한 다음, 반응 혼합물을 25 °C에서 0.5 시간 동안 수소 분위기(1100 mmHg)하에 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 MeOH(20 mL × 2)로 세척하고, 여액을 감압하에 농축하여 3-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오

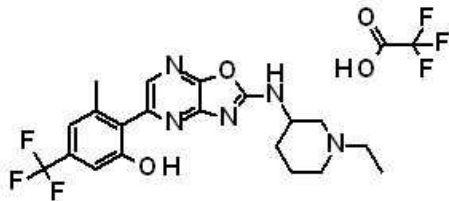
로메틸)페놀(22.0 mg, 92% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

[1362] 단계 H: 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염

[1363] 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 (R)-5-브로모-N-(1-에틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민; 2,2,2-트리플루오로아세트산(20.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq), 3-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(18.83 mg, 0.06 mmol, 1.3 eq) 및 포타슘 카르보네이트(31.42 mg, 0.23 mmol, 5.0 eq)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(3.33 mg, 0.0 mmol, 0.1 eq)를 첨가했다. 그다음 반응 혼합물을 배기시키고 질소로 세 번 재충전한 다음, 반응 혼합물을 100 °C에서 3 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 C18 컬럼 크로마토그래피(물 중 0.1% TFA/MeCN 조건)로 직접 정제한 다음 prep-HPLC(기기 ACSWH-GX-N, 방법 컬럼 Phenomenex Synergi Polar-RP 100x25 mm x 4 um, 조건 물(TFA)-ACN, 시작 B: 31, 종료 B: 51. 구배 시간 (분): 7, 100% B. 유지 시간 (분): 2, 유량 (mL/분): 25)로 정제하여 (R)-2-(2-((1-에틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페놀을 TFA 염(6.57 mg, 26% 수율)으로 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 437.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1364] 실시예 32:

[1365] (rac)-2-[2-[[[(1-에틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염



[1366]

[1367] 단계 A: 5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아진-3-아민

[1368] 테트라히드로푸란(100 mL) 중 벤질 알코올(5.19 g, 47.98 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 NaH(1.92 g, 47.98 mmol, 1.0 eq)를 20 °C에서 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 10 분 동안 교반했다. 그다음 3-브로모-6-클로로-피라진-2-아민, CAS: 212779-21-0(10.0 g, 47.98 mmol, 1.0 eq)를 첨가하고 반응 혼합물을 70 °C에서 4 시간 동안 가열했다. 혼합물을 물 5 mL로 킨칭하고, 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하고 층을 분리했다. 수성상을 에틸 아세테이트(50 mL × 2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(60 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔류물을 얻었고 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트=10:1 내지 3:1로 용리)로 정제하여 3-벤질옥시-6-클로로-피라진-2-아민(3.0 g, 25% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 236.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1369] 단계 B: 2-(6-아미노-5-벤질옥시-피라진-2-일)-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1370] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 1,4-디옥산(30 mL) 및 물(5 mL) 중 3-벤질옥시-6-클로로-피라진-2-아민(1.3 g, 5.52 mmol, 1.0 eq), CsF(2.51 g, 16.55 mmol, 3.0 eq) 및 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(2.5 g, 8.27 mmol, 1.5 eq)의 혼합물에 XPhos Pd G₃(0.47 g, 0.55 mmol, 0.1 eq)를 25 °C에서 첨가하고, 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 N₂하에 교반하여 갈색 용액을 얻었다. 25 °C로 냉각하고, 혼합물을 물 10 mL로 킨칭하고, 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하고 층을 분리했다. 수성상을 에틸 아세테이트(50 mL × 2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(60 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트=10:1 내지 3:1로 용리)로 정제하여 2-(6-아미노-5-벤질옥시-피라진-2-일)-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀(1.5 g, 60% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 376.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1371] 단계 C: (rac)-벤질 3-이소티오시아나토피페리딘-1-카르복실레이트

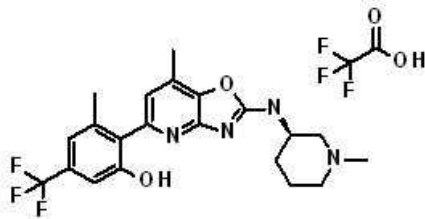
- [1372] 0 °C에서 디클로로메탄(5 mL) 중 TEA(862.2 mg, 8.54 mmol, 2.0 eq), 벤질 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트, CAS: 711002-74-3(1.0 g, 4.27 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 티오포스겐의 용액(490.76 mg, 4.27 mmol, 1.0 eq)을 적가했다. 그리고 2 시간 동안 25 °C에서 교반하고, 혼합물을 진공하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트=10:1 내지 3:1로 용리)로 정제하여 벤질 3-이소티오시아나토피페리딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 85% 수율)를 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 - 7.28 (m, 5H), 5.19 - 5.04 (m, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.94 - 3.66 (m, 2H), 3.40 - 3.38(m, 1H), 3.20-3.04 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 2H).
- [1373] 단계 D: (rac)-3-(벤질옥시)-6-(2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)-메톡시)페닐)피라진-2-아민
- [1374] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 25 °C에서 DMF(5 mL) 중 세슘 카르보네이트(390.63 mg, 1.2 mmol, 1.5 eq) 및 2-(6-아미노-5-벤질옥시-피라진-2-일)-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀(300.0 mg, 0.8 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에, 혼합물을 25 °C에서 30 분 동안 교반한 다음, SEMCl(199.8 mg, 1.2 mmol, 1.5 eq)을 첨가하고 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(20 mL) 사이에 분배했다. 유기 부분을 감압하에 농축 건조했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트=10:1 내지 3:1로 용리)로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 50% 수율)을 무색 오일로 얻었다. LC-MS: m/z 506.2 [M+H]⁺, ESI pos.
- [1375] 단계 E: (rac)-벤질 3-[[3-벤질옥시-6-[2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-6-(2-트리메틸실릴에톡시-메톡시)페닐]피라진-2-일]카르바모티오일아미노]피페리딘-1-카르복실레이트
- [1376] 테트라히드로푸란(1.5 mL) 중 3-벤질옥시-6-[2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-6-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)페닐]피라진-2-아민(150.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 NaH(23.73 mg, 0.59 mmol, 60%, 2.0 eq)를 첨가하고 0.5 시간 동안 25 °C에서 교반한 다음 벤질 3-이소티오시아나토피페리딘-1-카르복실레이트(98.38 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq)를 첨가하고 3 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 혼합물을 물 5 mL로 킨칭하고, 수성층을 EtOAc(50 mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트=10:1 내지 3:1로 용리)로 정제하여 표제 화합물(60.0 mg, 26% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 782.5 [M+H]⁺, ESI pos.
- [1377] 단계 F: (rac)-1-(3-히드록시-6-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)피라진-2-일)-3-(피페리딘-3-일)티오우레아; 트리플루오로아세트산 염
- [1378] 벤질 3-[[3-벤질옥시-6-[2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-6-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)페닐]피라진-2-일]카르바모티오일아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(50.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq), 아니솔(0.07 mL, 0.64 mmol, 10.0 eq) 및 TFA(1.0 mL)의 교반되는 용액을 4 시간 동안 75 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축했다. 잔류물을 C18 컬럼 크로마토그래피(20 g, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제한 다음, 용리액을 동결건조하여 1-[3-히드록시-6-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]피라진-2-일]-3-(3-피페리딘)티오우레아;TFA 염(30.0 mg, 99% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 428.2 [M+H]⁺ (ESI pos).
- [1379] 단계 G: (rac)-1-(1-에틸-3-피페리딘)-3-[3-히드록시-6-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]피라진-2-일]티오우레아; 트리플루오로아세트산 염
- [1380] 메탄올(1 mL) 중 1-[3-히드록시-6-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐] 피라진-2-일]-3-(3-피페리딘)티오우레아; TFA 염(25.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq), 아세트산(3.33 mg, 0.06 mmol, 1.2 eq)의 용액에 아세트알데히드(0.03 mL, 0.23 mmol, 40%, 5.0 eq)를 첨가하고 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반한 다음, NaBH₃CN(14.51 mg, 0.23 mmol, 5.0 eq)을 첨가하고 1.5 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축했다. 잔류물을 C18 컬럼 크로마토그래피(20 g, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제한 다음, 용리액을 동결건조하여 1-(1-에틸-3-피페리딘)-3-[3-히드록시-6-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]피라진-2-일] 티오우레아; TFA 염(25.0 mg, 94% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 456.3 [M+H]⁺, ESI pos.
- [1381] 단계 H: (rac)-2-[2-[(1-에틸-3-피페리딘)아미노]옥사졸로[4.5-b]피라진-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페

놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염

[1382] 테트라히드로푸란(0.5 mL) 중 1-(1-에틸-3-피페리딜)-3-[3-히드록시-6-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]피라진-2-일]티오우레아 (TFA 염)(15.0 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq), 테트라부틸아자늄;아이오다이드(9.73 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 과산화수소(5.97 mg, 0.05 mmol, 2.0 eq)에 첨가하고 25 °C에서 2 시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 감압하에 농축했다. 잔류물을 C18 컬럼 크로마토그래피(20 g, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제한 다음, 용리액을 동결건조하여 표제 화합물(10.2 mg, 70% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 422.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1383] 실시예 33:

[1384] 3-메틸-2-[7-메틸-2-[[3R]-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염



[1385]

[1386] 단계 A: 6-클로로-4-메틸-2-니트로피리딘-3-올

[1387] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 3구 둥근 바닥 플라스크에서, 6-클로로-4-메틸-피리딘-3-올 (CAS : 1227502-89-7)(800 mg, 5.57 mmol, 1.0 eq)을 0 °C에서 H₂SO₄(5.46 g, 55.72 mmol, 10.0 eq)에 첨가한 다음, 발연 질산(657.0 mg, 10.43 mmol, 1.87 eq) 및 H₂SO₄(1.09 g, 11.14 mmol, 2.0 eq)의 혼합물을 혼합물에 첨가하고 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 20 mL 얼음물로 퀴칭한 다음, EtOAc(30ml × 3)로 추출하고, 염수(20ml × 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=20:1 내지 10:1)로 정제했다. 원하는 생성물 6-클로로-4-메틸-2-니트로피리딘-3-올(1200.0 mg)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.95 (brs, 1H), 7.77 (s, 1H), 2.32 (s, 3H).

[1388] 단계 B: 2-아미노-6-클로로-4-메틸피리딘-3-올

[1389] THF(15 mL) 및 물(3 mL) 중 6-클로로-4-메틸-2-니트로피리딘-3-올(500.0 mg, 2.65 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Fe(1.48 g, 26.52 mmol, 10.0 eq) 및 NH₄Cl(1.42 g, 26.52 mmol, 10.0 eq)를 일부분씩 첨가한 다음, 반응 혼합물을 70 °C에서 2 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc:THF=10:1:1)로 정제하여 표제 화합물 (150.0 mg, 36% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 159.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1390] 단계 C: 5-클로로-7-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-티올

[1391] N,N-디메틸포름아미드(3 mL) 중 2-아미노-6-클로로-4-메틸피리딘-3-올(150.0 mg, 0.95 mmol, 1.0 eq)의 용액에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄티온(303.4 mg, 1.7 mmol, 1.8 eq)을 일부분씩 첨가하고 반응 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 반응물을 20 mL의 물로 퀴칭하고, EtOAc(100 mL × 2)로 추출하고, 1N HCl(20 mL × 2) 수용액, 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 5-클로로-7-메틸옥사졸로 [4,5-b]피리딘-2-티올(180.0 mg, 71% 수율)을 황색 고체로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용했다. LC-MS: m/z 200.9, [M+H]⁺, ESI pos.

[1392] 단계 D: 2,5-디클로로-7-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘

[1393] 옥살릴 클로라이드(4.74 g, 37.38 mmol, 50.0 eq) 중 5-클로로-7-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-티올(150.0 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 DMF(5.46 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq)를 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 0 °C에서 얼음물(20 mL)에 첨가하고 EtOAc(30 mL ×

2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(60 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 5:1)로 정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 26% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 203.0, [M+H]⁺, ESI pos.

[1394] 단계 E: (R)-5-클로로-7-메틸-N-(1-메틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민

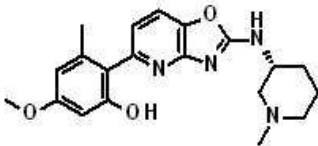
[1395] NMP(2 mL) 중 2,5-디클로로-7-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘(40.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq)의 용액에 (R)-1-메틸피페리딘-3-아민(67.49 mg, 0.6 mmol, 3.0 eq) 및 DIEA(127.07 mg, 0.99 mmol, 5.0 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 C18 컬럼 크로마토그래피(물 중 0.1% TFA/MeCN 조건)로 정제했다. 용리액을 동결건조하여 원하는 생성물 (R)-5-클로로-7-메틸-N-(1-메틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(60.0 mg, 77% 수율, TFA 염)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 281.1, [M+H]⁺, ESI pos.

[1396] 단계 F: 3-메틸-2-[7-메틸-2-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염

[1397] 1,4-디옥산(1.5 mL) 및 물(0.3 mL) 중 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(36.73 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq) 및 (R)-5-클로로-7-메틸-N-(1-메틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(40.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq)의 용액에 CsF(61.56 mg, 0.41 mmol, 4.0 eq) 및 Xphos Pd G3(17.17 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq)를 질소 분위기하에 첨가했다. 혼합물을 100 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC(방법: 컬럼: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 × 25mm × 4 μm; 조건: 물(TFA)-MeCN, 시작 B: 27; 종료 B: 47; 구배 시간 (분): 7; 100 % B 유지 시간 (분): 2; 유량 (mL/분): 25.)로 정제했다. 용리액을 동결건조하여 표제 화합물(19.4 mg, 34% 수율, TFA 염)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 421.1, [M+H]⁺ (ESI pos).

[1398] **실시예 34:**

[1399] **5-메톡시-3-메틸-2-[2-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀**



[1400]

[1401] 단계 A: 2-아이오도-5-메톡시-3-메틸-페놀

[1402] 실온에서 톨루엔(42 mL) 중 3-메톡시-5-메틸페놀(1.0 g, 7.24 mmol, 1.0 eq)(CAS: 3209-13-0)의 교반되는 용액에 소듐 하이드라이드, 오일 중 60%(614.0 mg, 15.35 mmol, 2.12 eq)를 첨가하고 반응물을 1 시간 동안 교반하도록 두었다. 이 시간 후, 아이오딘(1.86 g, 7.33 mmol, 1.01 eq)을 첨가하고 반응물을 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물(90 mL) 및 1M HCl(10 mL)의 혼합물에 조심스럽게 붓고 10 분 동안 교반했다. 생성된 용액을 물(50 mL) 및 DCM(50 mL)으로 희석했다. 분리된 수성층을 DCM(2x 50 mL)로 추가로 추출하고 조합된 유기층을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고 농축했다. 미정제 반응 혼합물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(40 g, 25-100% DCM: 이소헥산)로 정제하여 표제 화합물(779.0 mg, 40% 수율)을 백색 결정질 고체로 얻었다. LC-MS m/z 264.9 [M+H]⁺, ESI pos.

[1403] 단계 B: 1-벤질옥시-2-아이오도-5-메톡시-3-메틸-벤젠

[1404] 아세톤(30 mL) 중 포타슘 카르보네이트(833.0 mg, 6.03 mmol, 3.0 eq)의 현탁액을 5 분 동안 초음파 처리한 다음 2-아이오도-5-메톡시-3-메틸-페놀(530.0 mg, 2.01 mmol, 1.0 eq)을 첨가하고 벤질 브로마이드(265.0 μL, 2.23 mmol, 1.11 eq)의 첨가 전에 혼합물을 추가 5 분 동안 초음파 처리했다. 생성된 교반되는 혼합물을 2.5 시간 동안 환류에서 가열한 다음 실온으로 냉각하고 농축했다. 잔류물을 DCM(50 mL)에 용해하고 50 v% 염수(100 mL)로 세척했다. 수성층을 DCM(2x 50 mL)으로 재추출하고, 조합된 유기층을 건조하고(MgSO₄), 여과하고 농축했다. 미정제 생성물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(40 g, 0-50% DCM: 이소헥산)로 정제하여 표제 화합물(628.0 mg, 86% 수율)을 무색 오일로 얻었다. LC-MS m/z 355.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1405] 단계 C: 2-(2-벤질옥시-4-메톡시-6-메틸-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[1406] -78 °C에서 THF(5 mL) 중 1-벤질옥시-2-아이오도-5-메톡시-3-메틸-벤젠(256.0 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(165.0 μL, 0.81 mmol, 1.12 eq)의 교반되는 용액에 *n*-BuLi(헥산 중 2.5 M, 350 μL, 0.88 mmol, 1.21 eq)를 첨가하고 반응물을 2 시간 동안 교반했다. 추가 *n*-BuLi(헥산 중 2.5 M, 350.0 μL, 0.88 mmol, 1.21 eq) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(165.0 μL, 0.81 mmol, 1.12 eq)을 첨가하고 반응물을 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 ~0 °C로 가온하고 포화 NH₄Cl(5 mL)로 퀀칭한 다음 물(45 mL) 및 DCM(50 mL)로 희석하고 분리했다. 분리된 수성층을 DCM(2 x 50 mL)으로 추가로 추출했다. 조합된 유기층을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고 농축했다. 미정제 생성물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(40 g, 0-20% MTBE: 이소헥산)로 정제하여 표제 화합물(133 mg, 50% 수율)을 무색 오일로 얻었다. LC-MS *m/z* 355.6 [M+H]⁺, ESI pos.

[1407] 단계 D: 5-(2-벤질옥시-4-메톡시-6-메틸-페닐)-*N*-[(3*R*)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민

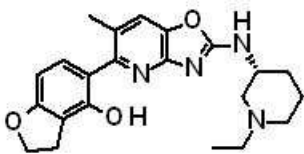
[1408] 1,4-디옥산(4 mL) 및 물(1 mL) 중 2-(2-벤질옥시-4-메톡시-6-메틸-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(67.0 mg, 0.19 mmol, 0.84 eq), 5-브로모-*N*-[(3*R*)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(실시예 30, 단계 H)(70.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq) 및 포타슘 카르보네이트(61.0 mg, 0.44 mmol, 1.96 eq)를 스프라징했다(초음파 처리하는 동안 10 분 동안 질소 버블링). Xphos Pd G3(9.0 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq) 및 XPhos(3.0 mg, 0.01 mmol, 0.03 eq)를 첨가하고 반응 혼합물을 90 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 반응물을 실온으로 냉각하고 추가 Xphos Pd G3(10.0 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq), XPhos(3.0 mg, 0.01 mmol, 0.03 eq) 및 포타슘 카르보네이트(58.0 mg, 0.42 mmol, 1.87 eq)를 첨가하고 반응 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응물을 냉각하고 탈기한 후 1,4-디옥산(0.5 mL) 중 2-(2-벤질옥시-4-메톡시-6-메틸-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(66.0 mg, 0.19 mmol, 0.83 eq)에 이어서 Xphos Pd G3(5.0 mg, 0.01 mmol, 0.03 eq) 및 XPhos(2.0 mg, 0.0 mmol, 0.02 eq)를 첨가하고 반응물을 90 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 농축하고 미정제물을 실리카 겔상의 크로마토그래피(40 g, 0-20% MeOH(0.7 M NH₃): EtOAc)로 정제한 다음 역상 컬럼 크로마토그래피(C18, 43 g, 10-60% 아세토니트릴(0.1% 포름산): 물(0.1% 포름산))로 정제하여 표제 화합물(18.0 mg, 17% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. LC-MS *m/z* 459.4 [M+H]⁺, ESI pos.

[1409] 단계 E: 5-메톡시-3-메틸-2-[2-[[*(3R)*]-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]페놀

[1410] EtOAc(4 mL) 중 5-(2-벤질옥시-4-메톡시-6-메틸-페닐)-*N*-[(3*R*)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(17.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 eq) 및 Pd/C(Type 87)(6.0 mg, 0.0 mmol, 0.08 eq)의 교반되는 용액을 1 bar의 H₂ 하에 수소화 용기에 넣었다. 반응물을 실온에서 32 시간 동안 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 EtOH(1 mL)로 희석하고, 추가 Pd/C(Type 87)(6.0 mg, 0.0 mmol, 0.08 eq)를 첨가하고 반응물을 추가 19 시간 동안 1 bar의 H₂ 하에 수소화 용기에 넣었다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 EtOH(50 mL)로 헹구고 농축하여 표제 화합물(6.1 mg, 39% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. LC-MS *m/z* 369.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1411] 실시예 35:

[1412] 5-[2-[[*(3R)*]-1-메틸-3-피페리딜]아미노]-6-메틸-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-2,3-디히드로벤조푸란-4-올



[1413]

[1414] 단계 A: 6-브로모-5-클로로-3*H*-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-티온

[1415] 아르곤 분위기하에 *N,N*-디메틸포름아미드(13.7 mL) 중 시판되는 2-아미노-5-브로모-6-클로로-피리딘-3-올(CAS # 1131041-72-9, 1.06 g, 4.74 mmol, 1.00 eq)의 용액에 1,1'-티오카르보닐디이미다졸(972.2 mg, 5.46 mmol, 1.15 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그다음, 포타슘 카르보네이트(1.31 g, 9.49 mmol, 2.00 eq)에 이어서 메틸 아이오다이드(343 μL, 5.48 mmol, 1.16 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 완료를 위해 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고 ~30 mL 물을 적가했고(침전물이 형성됨) 0 °C에서 30 분 동안 추가로 교반했다. 현탁액을 여과하고 물로 헹구어 원하는 생성물(850 mg, 61% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. LC-MS: *m/z* 280.9 [M+H]⁺, ESI pos.

- [1416] 단계 B: 6-브로모-5-클로로-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민
- [1417] 1,4-디옥산(6.1 mL) 중 전술한 6-브로모-5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 850 mg, 2.89 mmol, 1.00 eq)의 용액에 [(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아민(411.1 mg, 457.8 μ L, 3.21 mmol, 1.11 eq)에 이어서 트리에틸아민(327.4 mg, 450.9 μ L, 3.24 mmol, 1.12 eq)을 첨가했다. 주황색 용액을 90 °C에서 밤새 교반했다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 ~40 mL 에틸 아세테이트 및 ~5 mL 포화 NaHCO₃-용액으로 추출했다. 수성층을 ~40 mL 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 ~5 mL 물 및 ~5 mL 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 25 g, DCM, MeOH 0-20% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(691 mg, 63% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 359.1 [M+H]⁺, ESI pos.
- [1418] 단계 C: 5-클로로-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]-6-메틸-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민
- [1419] N,N-디메틸포름아미드(11.7 mL) 중 전술한 (6-브로모-5-클로로-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(698 mg, 1.94 mmol, 1.00 eq)의 용액에 아르곤하에 시판되는 트리부틸(메틸)스탄난(CAS # 1528-01-4, 769.7 mg, 706.2 μ L, 2.52 mmol, 1.30 eq), PdCl₂(PPh₃)(136.2 mg, 0.194 mmol, 0.100 eq)을 첨가했다. 반응물을 100 °C에서 한 시간 동안 교반했다. LC-MS는 출발 물질만을 나타냈고 따라서 추가 PdCl₂(PPh₃)(136.0 mg, 0.194 mmol, 0.10 eq)를 반응 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 완료될 때까지 100 °C에서 네 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디칼라이트로 여과하고 DCM으로 세척했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 25 g, DCM/ MeOH 0-20% MeOH)로 정제했다. 생성물 및 상응하는 탈브롬화 생성물은 분리될 수 없었다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 조합하고 진공에서 농축하여 (460 mg)을 갈색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 281.1[M+H]⁺, ESI pos.
- [1420] 단계 D: 5-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-4-올
- [1421] 메탄올(100 mL) 중 쿠마란-4-올(5.0 g, 36.7 mmol, 1.0 eq)의 용액에 일부분씩 피리디늄 트리브로마이드(12.3 g, 38.6 mmol, 1.05 eq)를 -50°C 내지 -40°C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 -50°C 내지 -40°C에서 30 분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 DCM 및 1M HCl-수용액으로 추출했다. 유기층을 1M HCl-수용액 및 염수로 세척했다. 수성층을 DCM으로 세 번 역추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 220g, 헵탄 중 구배 0% 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(4.59 g, 55% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z = 214.9/216.9 (Br 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.
- [1422] 단계 E: 4-벤질옥시-5-브로모-2,3-디히드로벤조푸란
- [1423] 아세트니트릴(40 mL) 중 5-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-4-올(4.59 g, 20.26 mmol, 1.0 eq)의 용액에 포타슘 카르보네이트(5.6 g, 40.51 mmol, 2.0 eq)에 이어서 벤질 브로마이드(4.89 g, 3.4 mL, 28.57 mmol, 1.4 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(140 mL) 및 물(30 mL)로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트(140 mL)로 역추출했다. 유기층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 220g, 구배 헵탄 중 0% 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(6.17 g, 95% 수율)을 무색 오일로 얻었다. LC-MS: m/z = 305.1/307.0 (Br 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.
- [1424] 단계 F: 2-(4-벤질옥시-5-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-5-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란
- [1425] THF(80 mL) 중 4-벤질옥시-5-브로모-2,3-디히드로벤조푸란(6.16 g, 19.18 mmol, 1.0 eq) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(5.47 g, 6 mL, 29.41 mmol, 1.5 eq)의 용액에 헥산 중 1.6 M n-부틸리튬, 용액(19 mL, 30.4 mmol, 1.6 eq)을 40 분 내에 -76 °C에서 적가했다. -76 °C에서 2.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 -60 °C로 가온하고, -60 °C에서 포화 NH₄Cl-수용액(40 mL)으로 퀴칭하고, 실온으로 가온한 다음 에틸 아세테이트(300 mL) 및 포화 NH₄Cl-수용액(40mL)으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트(300 mL)로 역추출했다. 유기층을 염수(80mL)로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 120g, 구배 헵탄 중 0%

내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(5.78 g, 81% 수율)을 무색 오일로 얻었다. LC-MS: $m/z = 353.1 [M+H]^+$, ESI pos.

[1426] 단계 G: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로벤조푸란-4-올

[1427] 에틸 아세테이트(70 mL) 중 2-(4-벤즈옥시쿠마란-5-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(5.77 g, 15.6 mmol, 1.0 eq)의 용액을 번갈아 세 번 배기시키고 아르곤으로 플러싱했다. 그다음 활성탄 담지 팔라듐, 10% Pd 기준(577 mg, 0.542 mmol, 0.035 eq)을 조심스럽게 첨가했다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 플러싱하고, 배기시키고 수소로 플러싱했다. 반응 혼합물을 수소 분위기(풍선)하에 실온에서 3 시간 동안 교반했다. LC/MS는 출발 물질이 여전히 남아 있음을 보여주었고, 메탄올(10 mL)을 첨가했다. 반응 플라스크를 번갈아 세 번 배기시키고 아르곤으로 플러싱하고, 배기시킨 다음 수소로 플러싱했다. 반응 혼합물을 수소 분위기(풍선)하에 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 여과하고 에틸 아세테이트/메탄올로 잘 행구었다. 여액을 진공에서 농축하여 표제 화합물(4.22 g, 98% 수율)을 희백색 고체로 얻었다. LC-MS: $m/z = 263.2 [M+H]^+$, ESI pos.

[1428] 단계 H: 5-[2-[[3(R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-6-메틸-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-2,3-디히드로벤조푸란-4-올

[1429] 1,4-디옥산(1.85 mL) 중 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)쿠마란-4-올(106.7 mg, 0.407 mmol, 1.50 eq)의 용액에, 디클로로메탄과 착물화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(26.6 mg, 0.033 mmol, 0.120 eq), 그리고 상응하는 탈브롬화 화합물(156.2 mg, 0.271 mmol, 1.00 eq)로 오염된 5-클로로-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]-6-메틸-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민 및 물(0.923 mL)의 전술한 혼합물을 첨가했다. 반응물을 아르곤으로 5 분 동안 플러싱한 다음 포타슘 카르보네이트(168.8 mg, 1.22 mmol, 4.50 eq)를 첨가했다. 반응물을 100 °C에서 밤새 교반했다. 완전한 전환 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 두 번 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제했다. 생성물 및 부산물은 분리될 수 없었다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 조합하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질(60 mg)을 prep HPLC(YMC-Triart C₁₈, 12 nm, 5 μm, 100 x 30 mm, ACN / 물+0.1% TEA)에 제공하여 표제 화합물(10 mg, 9%)을 희백색 고체로 그리고 부산물 5-[2-[[3(R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]쿠마란-4-올(25 mg, 23% 수율)을 희색 고체로 얻었다. LC-MS (표제 화합물) $m/z 393.2 [M-H]^-$, ESI neg.

[1430] 실시예 36:

[1431] 5-시클로프로필-3-메틸-2-[2-[[3(R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀



[1432]

[1433] 단계 A: 3-시클로프로필-5-메틸-페놀

[1434] 1,4-디옥산(50 mL) 및 물(10 mL) 중 3-브로모-5-메틸페놀(5.0 g, 26.73 mmol, 1.0 eq), K₂CO₃(7.39 g, 53.47 mmol, 2.0 eq) 및 시클로프로필보론산(6.89 g, 80.2 mmol, 3.0 eq)의 혼합물을 배기시키고 N₂로 세 번 다시 채우고 Pd(dppf)Cl₂(1956.16 mg, 2.67 mmol, 0.1 eq)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 100 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 1N HCl(200 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트(40 mL × 3)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 10/1)로 정제하고 C18 컬럼 크로마토그래피(물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제했다. 동결건조 후, 3-시클로프로필-5-메틸-페놀(1.7 g, 43% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.37 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 1H),

0.91 - 0.84 (m, 2H), 0.62 - 0.57 (m, 2H).

[1435]

단계 B: 5-시클로프로필-2-아이오도-3-메틸-페놀

[1436]

톨루엔(100 mL) 중 3-시클로프로필-5-메틸-페놀(1.20 g, 8.1 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 NaH(388.66 mg, 16.19 mmol, 60% w/w, 2.0 eq)를 0 °C에서 N₂하에 첨가하고, 30 분 동안 교반한 다음, I₂(1.64 g, 6.48 mmol, 0.8 eq)를 첨가하고 15.5 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 혼합물을 1N HCl(100 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(60 mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =10/1로 정제하고 C18 컬럼 크로마토그래피(물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제했다. 동결건조 후 2-아이오도-3, 5-디메틸-페놀(6.9 g, 34% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.53 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.77 (dd, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.65 - 0.57 (m, 2H)

[1437]

단계 C: 1-벤질옥시-5-시클로프로필-2-아이오도-3-메틸-벤젠

[1438]

DMF(7 mL) 중 5-시클로프로필-2-아이오도-3-메틸-페놀(350.0 mg, 1.28 mmol, 1.0 eq)의 용액에 K₂CO₃(352.94 mg, 2.55 mmol, 2.0 eq)을 일부분씩 첨가하고, 이어서 벤질 브로마이드(0.46 mL, 3.83 mmol, 3.0 eq)를 적가하고 반응 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 반응물을 물(50 mL)로 퀀칭하고, EA(100 mL × 3)로 추출하고, 염수(20 mL)로 세척하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =20:1)로 정제하여 1-벤질옥시-5-시클로프로필-2-아이오도-3-메틸-벤젠(450 mg)을 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.42 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H), 0.58 - 0.51 (m, 2H)

[1439]

단계 D: 2-(2-벤질옥시-4-시클로프로필-6-메틸-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[1440]

THF(3 mL) 중 1-벤질옥시-5-시클로프로필-2-아이오도-3-메틸-벤젠(250.0 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(229.88 mg, 1.24 mmol, 1.8 eq)의 혼합물에 nBuLi(0.41 mL, 1.03 mmol, 1.5 eq)를 N₂ 하에 1 시간 동안 적가했다. 그다음, 혼합물을 -60 °C에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 NH₄Cl 용액(15 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(20 mL × 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =50/1로 정제하여 2-(2-벤질옥시-4-시클로프로필-6-메틸-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(250.0 mg)을 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.47 (d, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 6.49 (d, 2H), 5.00 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.84 (dd, 1H), 1.27 (s, 12H), 0.96 - 0.84 (m, 3H), 0.68 - 0.62 (m, 2H).

[1441]

단계 E: 5-(2-벤질옥시-4-시클로프로필-6-메틸-페닐)-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로-[4,5-b]피리딘-2-아민

[1442]

1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 2-(2-벤질옥시-4-시클로프로필-6-메틸-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(105.36 mg, 0.29 mmol, 2.0 eq), K₂CO₃(39.97 mg, 0.29 mmol, 2.0 eq) 및 5-브로모-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜] 옥사졸로 [4,5-b] 피리딘-2-아민(45.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 세 번 퍼징하고 Pd(dppf)Cl₂(10.58 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 90 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응물을 물(20 mL)로 퀀칭하고, EA(20mL × 3)로 추출하고, 염수(20 mL)로 세척하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 표제 화합물(30.0 mg, 36% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LC-MS: m/z 469.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1443]

단계 F: 5-시클로프로필-3-메틸-2-[2-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀

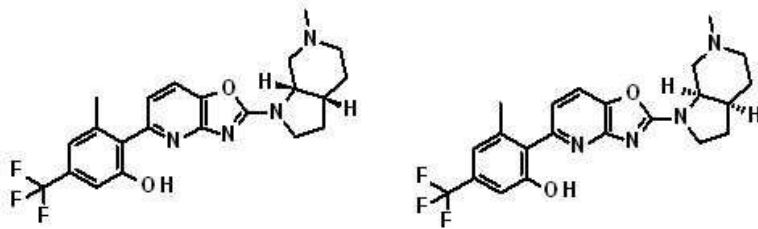
[1444]

DCM(0.5 mL) 및 BBr₃(0.5 mL, 0.6 mmol, 4.39 eq) 중 5-(2-벤질옥시-4-시클로프로필-6-메틸-페닐)-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜] 옥사졸로 [4,5-b] 피리딘-2-아민(15.0 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq)의 용액에 혼합물을 첨가했다. 혼합물을 -65 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 먼저 각얼음을 반응 용액에 첨가한 다음, 메탄올을 천천히 첨가하

여 반응을 쿼칭했다. 마지막으로, pH를 조정하기 위해 암모니아를 사용한다. 혼합물을 감압하에 농축하고 역상 플래시(0.1% TFA) 및 prep-HPLC(방법 컬럼 3_Phenomenex Luna C18 75 × 30mm × 3um 조건 물(TFA)-ACN 시작 B 16 종료 B 36 구배 시간 (분) 8; 100% B 유지 시간 (분) 2; 유량 (mL/분) 25; 주입 1 HPLC 99)로 정제했다. 동결건조 후, 표제 화합물을 황색 고체(2.77 mg, 5% 수율)로 얻었다. LC-MS: m/z 379.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1445] **실시예 37a 및 37b:**

[1446] 2-[2-[(3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀 또는 2-[2-[(3aR,7aS)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 2-[2-[(3aR,7aS)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀 또는 2-[2-[(3aS,7aR)-6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

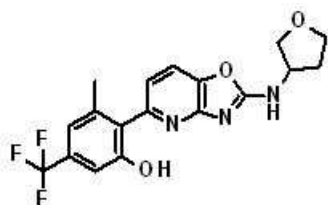


[1447]

[1448] 밀봉된 튜브에서, 1,4-디옥산(2.4 mL) 및 물(0.60 mL) 중 5-클로로-2-(6-메틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 20, 단계 1)(70 mg, 237 μmol, 1.00 eq) 및 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-06-0, 107.3 mg, 88.7 μL, 355 μmol, 1.50 eq)의 황색 현탁액에 실온에서 교반하에 세슘 카르보네이트(231 mg, 710 μmol, 3.00 eq)를 첨가하고 이어서 아르곤 분위기하에 XPhos Pd G3(20.0 mg, 23.7 μmol, 0.10 eq)을 첨가했다. 그 후, 아르곤을 황색 반응 혼합물을 통해 3 분 동안 버블링했다. 어두운-황색 반응 혼합물을 16 시간 동안 100 °C (오일조)로 가열했다. 흑색 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트로 두 번(2x ~50 mL) 추출했다. 유기층을 물(~20 mL) 및 염수(~20 mL)로 세척했다. 수성층을 에틸 아세테이트(~40 mL)로 재추출했다. 조합된 유기 추출물을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; 디클로르메탄 중 0 %-10 % 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(86 mg, 76%)을 밝은 갈색 폼으로 얻었고 이를 카이랄 분리(컬럼 chiral IJ, 5 μm, 250x20 mm, 유량: 90 mL/분; SFC)로 직접 보내어. LC-MS: m/z 433.2 [M+H]⁺, ESI pos; 첫 번째 분획 37a(39 mg, 43% 수율) 및 두 번째 분획 37b(37 mg, 40% 수율) 모두를 밝은 갈색 폼으로 얻었다. LCMS m/z: 433.2 433.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1449] **실시예 38:**

[1450] (*rac*)-3-메틸-2-[2-(테트라히드로푸란-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1451]

[1452] 단계 A: 5-클로로-N-테트라히드로푸란-3-일-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민

[1453] 1,4-디옥산, 엑스트라 드라이(2 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 131 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq)의 용액에 시판되는 테트라히드로푸란-3-일아민(CAS # 88675-24-5, 64.8 mg, 63.6 μL, 0.744 mmol, 1.20 eq)에 이어서 트리에틸아민(81.6 mg, 112 μL, 0.806 mmol, 1.30 eq)을 첨가했다. 밝은 갈색 용액을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트(30 mL) 및 포화 NaHCO₃-용액(15 mL)으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트(30 mL)로 역추출했다. 유기층을 물(10 mL) 및 염

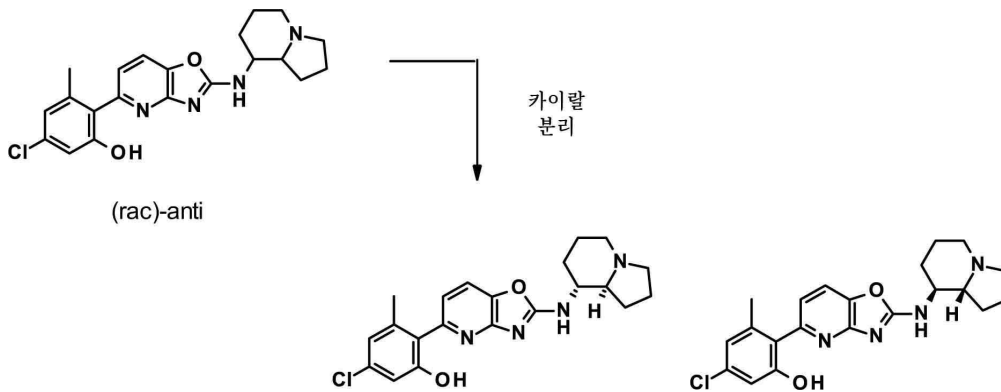
수(10 mL)로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂; 헵탄 중 0-90 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(133 mg, 90%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 240.1; 242.1 (C1 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos

[1454] 단계 B: (rac)-3-메틸-2-[2-(테트라히드로푸란-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1455] 밀봉 가능 튜브에서, 전술한 (5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-테트라히드로푸란-3-일-아민(40 mg, 0.167 mmol, 1.00 eq), [2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(CAS # 2557358-06-0, 51.4 mg, 0.234 mmol, 1.40 eq) 및 포타슘 카르보네이트(103.8 mg, 0.751 mmol, 4.50 eq)의 혼합물을 1,4-디옥산(2.29 mL) 및 물(1.14 mL)에서 교반했다. 아르곤을 혼합물을 통해 2 분 동안 버블링한 다음, 촉매 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 디클로로메탄 착물(16.4 mg, 0.02 mmol, 0.12 eq)을 마지막으로 첨가했다. 밀봉된 튜브를 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(2x 20 mL) 및 반포화 NH₄Cl-용액(20 mL)으로 추출했다. 유기층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물(112 mg)을 분취용 RP HPLC(컬럼: YMC-triart C₁₈, 12 nm, 5 μm, 100 x30 mm; CAN/ 물+0.1% HCOOH)에 보내어 표제 화합물(5 mg, 8%)을 백색 무정형 동결 건조된 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 380.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1456] 실시예 39, 40 및 41:

[1457] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[rac-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀, 2-[2-[[(8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀 및 2-[2-[[(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀



[1458]

[1459] 단계 A: 5-클로로-N-[rac-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민

[1460] 1,4-디옥산(1.5 mL) 중 전술한 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 150 mg, 0.710 mmol, 1.00 eq)의 용액에 [rac-(8R,8aS)-인돌리진-8-일]아민(CAS # 1993250-73-9, 115.9 mg, 0.785 mmol, 1.106 eq)에 이어서 트리에틸아민(111 μL, 0.796 mmol, 1.121 eq)을 첨가했다. 밝은 갈색 용액을 90 °C에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 100 °C에서 추가 4 시간 동안 교반했다. 침전물이 형성되었고, 이를 에테르에서 트리테이션하여 원하는 생성물을 백색 고체 (105 mg, 51%)로 얻었다. LC-MS: m/z 293.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1461] 단계 B: 2-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀(rac anti)

[1462] 1,4-디옥산(1.5 mL) 및 물(0.375 mL) 중 전술한 5-클로로-N-[rac-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(단계 A)(105 mg, 0.359 mmol, 1.00 eq), (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9, 96.3 mg, 0.516 mmol, 1.440 eq) 1.44 eq, 세슘 카르보네이트(172.9 mg, 0.531 mmol, 1.48 eq) 및 Xphos-Pd-G3(31.3 mg, 0.037 mmol, 0.103 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고 100 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 ~30 mL 에틸 아세테이트 및 ~5 mL 물로 추출했다. 수성층을 ~30 mL 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 ~5 mL 물 및 ~5 mL 염수로 세척했다. 조합된 유

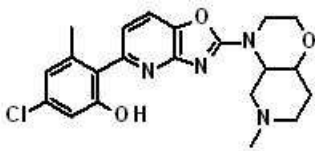
기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 10% (메탄올 + 2% NH₄OH))로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 분말(34 mg)로 얻었다. LC-MS: m/z 397.3 [M-H]⁻, ESI neg.

[1463] 단계 C: 2-[2-[[[(8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀 또는 2-[2-[[[(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀 및 2-[2-[[[(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀 또는 2-[2-[[[(8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀

[1464] 혼합 분획을 RP HPLC(SFC, 20-40% MeOH+0.2% DEA, 컬럼 AD-H)로 정제하여 두 분 획을 얻었다: 모두 밝은 갈색 고체로서 실온에서 = 3.11 분에 용리되는 첫 번째 분획(실시예 41) (11.7 mg, 100% ee) 및 실온에서 = 3.97 분에 용리되는 두 번째(실시예 40) (13 mg, 100%ee). LC-MS: m/z 397.3 [M-H]⁻, ESI neg.

[1465] 실시예 42:

[1466] 5-클로로-3-메틸-2-[2-(6-메틸-3,4a,5,7,8,8a-헥사히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀



[1467]

[1468] 단계 A: 4-(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-6-메틸-3,4a,5,7,8,8a-헥사히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진

[1469] 1,4-디옥산, 엑스트라 드라이(4 mL) 및 N-메틸-2-피롤리디논, 엑스트라 드라이(2 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 242 mg, 1.21 mmol, 1.00 eq) 및 6-메틸-2,3,4,4a,5,7,8,8a-옥타히드로피리도[4,3-b][1,4]옥사진(245 mg, 1.57 mmol, 1.30 eq)의 혼합물에 실온에서 트리에틸아민(244 mg, 336 μL, 2.41 mmol, 2.00 eq)을 첨가했다. 이 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 110 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응은 완료되지 않았고, 따라서 온도를 150 °C로 상승시키고 교반을 4 시간 동안 계속했다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭하고 에틸아세테이트(2 x 30 mL)로 추출했다. 유기층을 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척했다. 조합된 유기 추출물을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄 중 0-50 % 에틸 아세테이트; 그다음 에틸 아세테이트 : 메탄올 9:1 (v/v))로 정제하여 표제 화합물(233 mg, 63%)을 밝은 갈색 폼으로 얻었다. LC-MS: m/z 309.1 ({35C1}M+H)⁺, 311.1 ({37C1}M+H)⁺, ESI pos.

[1470] 단계 B: 5-클로로-3-메틸-2-[2-(6-메틸-3,4a,5,7,8,8a-헥사히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-4-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀

[1471] 밀봉 가능 튜브에서, 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(1 mL) 중 전술한 4-(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-6-메틸-3,4a,5,7,8,8a-헥사히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진(73 mg, 0.236 mmol, 1.00 eq), (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9, 88.1 mg, 0.473 mmol, 2.00 eq) 및 포타슘 카보네이트(147 mg, 1.06 mmol, 4.50 eq)의 혼합물을 교반하고 아르곤을 혼합물을 통해 2 분 동안 버블링한 다음, 촉매 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 디클로로메탄 착물(28.9 mg, 0.035 mmol, 0.15 eq)을 마지막으로 첨가했다. 밀봉된 튜브를 100 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(2x 20 mL) 및 반포화 NH₄Cl-용액(20 mL)으로 추출했다. 유기층을 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물(110 mg)을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 100%(디클로로메탄:메탄올:NH₄OH 110:10:1))로 정제하고 이어서 분취용 HPLC에서 추가로 정제하여 표제 화합물(4 mg, 4%)을 백색 비정질 동결건조된 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 413.1 ({35C1}M-H)⁺, 415.1 ({37C1}M-H)⁺, ESI neg.

[1472] 실시예 43:

[1473] 2-[2-(2-아자비시클로[2.1.1]헥산-1-일메틸아미노)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀; 디히드로클로라이드



[1474]

[1475] 단계 A: *tert*-부틸 1-[[5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]메틸]-2-아자비시클로[2.1.1]헥산-2-카르복실레이트

[1476] 1,4-디옥산, 엑스트라 드라이(1 mL) 및 *N*-메틸-2-피롤리디논, 엑스트라 드라이(1 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 111 mg, 553.2 μ mol, 1.000 eq) 및 트리에틸아민(112 mg, 154 μ L, 1.11 mmol, 2.00 eq)의 혼합물에 실온에서 *tert*-부틸 1-(아미노메틸)-2-아자비시클로[2.1.1]헥산-2-카르복실레이트(153 mg, 719 μ mol, 1.30 eq)를 첨가했다. 이 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 120 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 온도를 150 °C로 상승시키고 완전한 전환까지 교반을 2 시간 동안 계속했다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀴칭하고 에틸아세테이트(2 x 30 mL)로 추출했다. 유기층을 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척했다. 조합된 유기 추출물을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄 중 0-50 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(156 mg, 77.29%)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 365.2 ([{35Cl}M+H]⁺), 367.2 ([{37Cl}M+H]⁺), ESI pos.

[1477] 단계 B: *tert*-부틸 1-[[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]메틸]-2-아자비시클로[2.1.1]헥산-2-카르복실레이트

[1478] 전술한 *tert*-부틸 1-[[5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]메틸]-2-아자비시클로[2.1.1]헥산-2-카르복실레이트(154 mg, 422 μ mol, 1.00 eq), 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(283.4 mg, 844 μ mol, 2.000 eq) 및 포타슘 카르보네이트(280 mg, 2.03 mmol, 4.80 eq)의 혼합물을 1,4-디옥산(4 mL) 및 물(2 mL)에 용해했다. 밀봉 가능 튜브를 아르곤으로 플러싱하고 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 디클로로메탄 착물(51.7 mg, 63.3 μ mol, 0.15 eq)을 첨가했다. 아르곤으로 다시 플러싱하고 밀봉된 튜브를 100 °C(오일조)에서 16 시간 동안 교반했다. 아르곤하에 메탄설포나토(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(ii)(XPhos Pd G3)(71.5 mg, 84.4 μ mol, 0.20 eq) 및 세슘 카르보네이트(137.5 mg, 422 μ mol, 1.00 eq)를 첨가하고 교반을 110 °C(오일조)에서 추가 4 시간 동안 계속했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(20 mL) 및 포화 NH₄Cl 용액(20 mL)으로 퀴칭한 다음, 디클로르메탄(3x 30 mL)으로 추출했다. 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂; 헵탄 중 0-50 % 에틸 아세테이트)로 정제하고 이어서 헵탄에서 트리터레이션하여 표제 화합물(91 mg, 43%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 505.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1479] 단계 C: 2-[2-(2-아자비시클로[2.1.1]헥산-1-일메틸아미노)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀; 디히드로클로라이드;

[1480] 디클로로메탄(4 mL) 및 메탄올(2 mL) 중 전술한 *tert*-부틸 1-[[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]메틸]-2-아자비시클로[2.1.1]헥산-2-카르복실레이트(89 mg, 176 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 실온에서 디옥산 중 4 M HCl(441 μ L, 1.76 mmol, 10.0 eq)를 적가했다. 반응 혼합물을 23 °C에서 20 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 이어서 EtOH/EA/헵탄으로 결정화하여 표제 화합물을 1:2 히드로클로라이드(74 mg, 83%)로 백색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 403.2 [M-H]⁻, ESI neg.

[1481] **실시예 44:**

[1482] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]페놀



[1483]

[1484] 5-클로로-*N*-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(실시예 15, 단계 1) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9)으로부터 출발하여 실시예 19에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 분말, LCMS: m/z 373.2 $[M+H]^+$, ESI pos로 얻었다.

[1485] 실시예 45:

[1486] 2-[2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-5-플루오로-3-메틸-페놀



[1487]

[1488] 5-클로로-*N*-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(실시예 14, 단계 1) 및 (4-플루오로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산 **중간체 A**(아래 제조 참조)로부터 출발하여 실시예 19에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체, LCMS: m/z 371.3 $[M+H]^+$, ESI pos로 얻었다.

[1489] **중간체 A: (4-플루오로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산**

[1490] 단계 A: 2-브로모-4-플루오로-6-메틸-아닐린

[1491] DMF(3000 mL) 중 4-플루오로-2-메틸-아닐린(CAS # 452-71-1, 200 g, 1.60 mol)의 용액을 -10 °C로 냉각한 다음, *N*-브로모석신이미드(313 g, 1.76 mol, 1.1 eq)를 일부분씩 30 °C 미만에서 첨가했다. 첨가 후, 혼합물을 25 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 H₂O(6000 mL)에 용해한 다음 EtOAc(2000 mL * 2)로 추출했다. 유기층을 염수(1000 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축하여 표제 화합물(230 g, 71% 수율)을 보라색 액체로 얻었다. LCMS m/z 204.0, $[M+H]^+$, ESI pos.

[1492] 단계 B: 4-플루오로-2-메톡시-6-메틸-아닐린

[1493] MeOH(460 mL) 중 전술한 2-브로모-4-플루오로-6-메틸-아닐린(230 g, 1.13 mol)의 용액에 소듐 메틸레이트(1150 mL, 5.75 mol) 및 코퍼 아이오다이드(236 g, 1.24 mol)를 첨가했다. 이후 혼합물을 65 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 NH₄Cl(수성 포화 3000 mL)로 킨칭한 다음, 여과하고 용액을 EtOAc(2000 mL * 2)로 추출했다. 유기층을 염수(1000 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 =10: 1 내지 5:1)로 정제하여 표제 화합물(127 g, 73% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.47 (td, 2 H), 3.84 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H).

[1494] 단계 C: 5-플루오로-2-아이오도-1-메톡시-3-메틸-벤젠

[1495] 테트라플루오로붕산(317 g, 1.44 mol, 물 중 40%) 및 물(160 mL)의 혼합물에 전술한 4-플루오로-2-메톡시-6-메틸-아닐린(80.0 g, 516 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 0 ~ 5 °C로 냉각하고 EtOH(80.0 mL)를 첨가했다. 그다음 물(80.0 mL) 중 소듐 니트라이트(39.1 g, 567 mmol)의 혼합물을 0 ~ 5 °C에서 반응 용액에 적가했다. 첨가 후, 혼합물을 0.5 시간 동안 0 - 5 °C에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 수집하고 물(400 mL)에 희석했다. 그다음 물(400 mL) 중 포타슘 아이오다이드(128 g, 773 mmol)용액을 10~20 °C에서 적가했다. 첨가 후, 반응 혼합물을 20~30 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc(500 mL * 2)로 추출한 다음, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 : 에틸 아세테이

$\tau = 1 : 0$ 내지 $10 : 1$)로 정제하여 표제 화합물(62.6 g, 46% 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.59 - 6.73$ (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H) 2.46 (s, 3H).

[1496] 단계 D: 2-(4-플루오로-2-메톡시-6-메틸-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[1497] THF(350 mL) 중 of 전술한 5-플루오로-2-아이오도-1-메톡시-3-메틸-벤젠(70.0 g, 263 mmol) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(97.9 g, 526 mmol)의 용액을 N_2 하에 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 로 냉각한 다음, 이소프로필마그네슘 클로라이드 - 리튬 클로라이드(243 mL, 316 mmol)를 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 미만에서 첨가했다. 첨가 후, 반응 혼합물을 $20 \sim 30\text{ }^\circ\text{C}$ 로 가온하고 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 수성 포화 NH_4Cl (350 mL)로 킨칭하고, EtOAc(300 mL * 2)로 추출하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 *n*-헵탄(140 mL)으로 $0 \sim 10\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 0.5 시간 동안 슬러리화한 다음, 여과하고 필터 케이크를 진공에서 건조하여 표제 화합물(46.0 g, 173 mmol, 66% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.46$ (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.38 (s, 12H).

[1498] 단계 E: (4-플루오로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산

[1499] 디클로로메탄(460 mL) 중 전술한 2-(4-플루오로-2-메톡시-6-메틸-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(46.0 g, 173 mmol)의 용액을 $-20 \sim 0\text{ }^\circ\text{C}$ 로 냉각한 다음, 보론 트리브로마이드(86.6 g, 346 mmol)를 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 미만에서 첨가했다. 반응 혼합물을 $-20 \sim 0\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 0.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 미만에서 MTBE(120 mL)로 킨칭했다. 그다음 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 수집하고 H_2O (80 mL)로 $15 \sim 25\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 0.5 시간 동안 슬러리화했다. 그다음 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 H_2O (20 mL)로 세척했다. 필터 케이크를 $30 \sim 35\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 진공에서 건조했다. 잔류물을 EtOAc(40 mL) 및 *n*-헵탄(80 mL)과 함께 $20\sim 30\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 0.5 시간 동안 슬러리화한 다음, 여과하고 필터 케이크를 진공에서 $30\sim 35\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 건조하여 표제 화합물(13.2 g, 45% 수율)을 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.40$ (dd, 1 H), 6.30 (dd, 1 H), 2.20 (s, 3 H).

[1500] 실시예 46:

[1501] **5-클로로-3-메틸-2-[2-[(3*R*)-1-프로필-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]페놀**



[1502]

[1503] 단계 1: tert-부틸 N-[(3*R*)-1-프로필-3-피페리딜]카르바메이트

[1504] 테트라히드로푸란(20 mL) 중 tert-부틸 N-[(3*R*)-3-피페리딜]카르바메이트(CAS # 309956-78-3, 1.00 g, 4.99 mmol, 1.00 eq)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.63 g, 2.2 mL, 12.6 mmol, 2.52 eq)을 첨가하고 이어서 1-아이오도프로판(1.01 g, 0.580 mL, 5.95 mmol, 1.19 eq)을 적가했다. 용액을 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 NaHCO_3 -수용액으로 킨칭한 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 두 번 역추출했다. 유기층을 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(1.14 g, 89% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 243.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI pos.

[1505] 단계 2: (3*R*)-1-프로필피페리딘-3-아민 히드록로라이드

[1506] 디클로로메탄(3.2 mL) 및 메탄올(1.6 mL) 중 tert-부틸 N-[(3*R*)-1-프로필-3-피페리딜]카르바메이트(실시예 46, 단계 1) (320 mg, 1.25 mmol, 1.00 eq)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl(3.0 mL, 12.0 mmol, 9.57 eq)을 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물(408 mg, 91% 수율, 50% 순도)을 밝은 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 143.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI pos.

[1507] 단계 3: 5-클로로-N-[(3R)-1-프로필-3-피페리딘]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민

[1508] 1,4-디옥산(2.0 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 220 mg, 1.04 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 (3R)-1-프로필피페리딘-3-아민 히드로클로라이드(실시예 46, 단계 2)(402 mg, 1.12 mmol, 1.08 eq, 50% 순도)에 이어서 트리에틸아민(366 mg, 0.504 mL, 3.62 mmol, 3.47 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃-용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 25 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(274 mg, 85% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 295.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1509] 단계 4: 5-클로로-3-메틸-2-[2-[(3R)-1-프로필-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀

[1510] 5-클로로-N-[(3R)-1-프로필-3-피페리딘]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(실시예 46, 단계 3) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9)으로부터 출발하여 실시예 19에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 폼, LCMS: *m/z* 401.2 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1511] 실시예 47:

[1512] 5-클로로-2-[2-[(3R)-1-시클로부틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀



[1513] 단계 1: tert-부틸 N-[(3R)-1-시클로부틸-3-피페리딘]카르바메이트

[1515] 디클로로메탄(22 mL) 중 시클로부탄온(CAS # 1191-95-3, 1.05 g, 14.98 mmol, 1.50 eq)의 용액에 tert-부틸 N-[(3R)-3-피페리딘]카르바메이트(CAS # 309956-78-3, 2.00 g, 9.99 mmol, 1.00 eq), 소듐 아세테이트(901 mg, 10.98 mmol, 1.10 eq) 및 아세트산(661 mg, 0.630 mL, 11.0 mmol, 1.10 eq)을 첨가했다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(2.75 g, 12.98 mmol, 1.30 eq)를 세 부분으로 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃-수용액 및 포화 Na₂CO₃-수용액으로 염기성화한 다음 디클로로메탄으로 세 번 추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 40 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(1.92 g, 72% 수율)을 희백색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 255.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1516] 단계 2: 5-클로로-N-[(3R)-1-시클로부틸-3-피페리딘]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민

[1517] 디클로로메탄(5.6 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R)-1-시클로부틸-3-피페리딘]카르바메이트(실시예 47, 단계 1)(204 mg, 0.76 mmol, 1.15 eq)의 용액에 트리플루오로아세트산(1.63 g, 1.1 mL, 14.28 mmol, 21.5 eq)을 적가했다. 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 1,4-디옥산(0.800 mL)에 넣고 트리에틸아민(363 mg, 0.500 mL, 3.59 mmol, 5.41 eq)에 이어서 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 140 mg, 0.66 mmol, 1.00 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 트리에틸아민(181.5 mg, 0.250 mL, 1.79 mmol, 2.71 eq)을 실온에서 첨가하고 반응 혼합물을 100 °C에서 5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃-수용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(121 mg, 57% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 307.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1518] 단계 3: 5-클로로-2-[2-[(3R)-1-시클로부틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀

[1519] 5-클로로-N-[(3R)-1-시클로부틸-3-피페리딘]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(실시예 47, 단계 2) 및 (4-클로로-2-

히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9)으로부터 출발하여 실시예 19에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 분말, LCMS: m/z 413.2 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1520] 실시예 48:

[1521] 5-[2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-4-올



[1522]

[1523] 단계 1: 1-(2-벤질옥시-6-히드록시-4-메틸-페닐)에탄온

[1524] *N,N*-디메틸포름아미드(35 mL) 중 1-(2,6-디히드록시-4-메틸-페닐)에탄온(CAS # 1634-34-0, 5.1 g, 30.69 mmol, 1.00 eq)의 용액에 포타슘 카르보네이트(4.38 g, 31.69 mmol, 1.03 eq)에 이어서 벤질 브로마이드(5.46 g, 3.8 mL, 31.95 mmol, 1.04 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 60 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 포화 NH₄Cl-수용액 그리고 디클로로메탄으로 세 번 추출했다. 유기층을 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 220 g, 구배 헵탄 중 5% 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(4.94 g, 50% 수율, 80% 순도)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 257.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1525] 단계 2: 4-벤질옥시-6-메틸-벤조푸란-3-온

[1526] -76 °C에서 테트라히드로푸란(40 mL) 중 1-(2-벤질옥시-6-히드록시-4-메틸-페닐)에탄온(실시예 48, 단계 1)(2.81 g, 8.77 mmol, 1.00 eq, 80% 순도)의 용액에 클로로트리메틸실란(2.91 g, 3.4 mL, 26.79 mmol, 3.05 eq)을 첨가하고 이어서 내부 온도를 -65 °C 미만으로 유지하면서 테트라히드로푸란/에틸벤젠 중 1 M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, 용액(18.92 g, 22 mL, 22 mmol, 2.51 eq)을 적가했다. 첨가가 완료된 후, 빙조를 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고 *N*-브로모석신이미드(1.90 g, 10.68 mmol, 1.22 eq)를 0 °C에서 세 부분으로 첨가했다. 0 °C에서 20 분 동안 그리고 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음 1 M NaOH-수용액(10 mL, 10 mmol, 1.14 eq)을 첨가하고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 얼음처럼 차가운 1 M HCl-용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 80 g, 구배 헵탄 중 0% 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(1.63 g, 66% 수율, 90% 순도)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 255.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1527] 단계 3: 4-벤질옥시-6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-3-올

[1528] 메탄올(10 mL) 및 테트라히드로푸란(5 mL) 중 4-벤질옥시-6-메틸-벤조푸란-3-온(실시예 48, 단계 2)(1.05 g, 3.71 mmol, 1.00 eq, 90% 순도)의 부분 용액에 소듐 보로하이드라이드(422 mg, 11.15 mmol, 3.00 eq)를 0 °C에서 세 부분으로 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 퀀칭한 다음 디클로로메탄으로 세 번 추출했다. 유기층을 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 표제 화합물(1.03 g, 87% 수율, 80% 순도)을 밝은 갈색 오일로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다. LCMS: m/z 239.1 [M-H₂O+H]⁺, ESI pos.

[1529] 단계 4: 6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-4-올

[1530] 오토클레이브를 4-벤질옥시-6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-3-올(실시예 48, 단계 3)(1.03 g, 3.21 mmol, 1.00 eq) 및 메탄올(32 mL)로 채웠다. Pd(OH)₂/C 20% Het 60-1(103 mg, 0.06 mmol, 0.015 eq)을 아르곤하에 첨가했다. 반응기를 밀봉하고, 배기시키고 40 °C로 가열한 후 수소 기체로 채웠다 (5 bar의 반응 압력이 설정됨). 반응 혼합물을 40 °C에서 18 시간 동안 교반했다. 반응기를 조심스럽게 통기시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고 (Pall Acrodisc CR 25mm 주사기 필터 0.45 μm) 메탄올로 행구었다. 여액을 농축하여 표제 화합물(556 mg, 92%

수율, 80% 순도)을 갈색 오일로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다. LCMS: m/z 151.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1531]

단계 5: 4-벤질옥시-6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란

[1532]

아세트니트릴(4.4 mL) 중 6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-4-올(실시예 48, 단계 4)(393 mg, 2.09 mmol, 1.00 eq, 80% 순도)의 용액에 포타슘 카르보네이트(582 mg, 4.21 mmol, 2.01 eq)에 이어서 벤질 브로마이드(546 mg, 0.38 mL, 3.20 mmol, 1.53 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 헵탄 중 0% 내지 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(379 mg, 60% 수율, 80% 순도)을 무색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 241.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1533]

단계 6: 4-벤질옥시-5-브로모-6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란

[1534]

디클로로메탄(14 mL) 중 4-벤질옥시-6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란(실시예 48, 단계 5)(377 mg, 1.26 mmol, 1.00 eq, 80% 순도)의 용액에 일부분씩 *N*-브로모석신이미드(294 mg, 1.65 mmol, 1.32 eq)를 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 5.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃-수용액으로 퀀칭하고 디클로로메탄으로 세 번 추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 헵탄 중 0% 내지 5% 에틸 아세테이트)로 정제했다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 조합하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 헵탄 중 0% 내지 50% 디클로로메탄)로 재정제하여 표제 화합물(370 mg, 65% 수율, 70% 순도)을 무색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 319.0; 321.0 (Br 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1535]

단계 7: 2-(4-벤질옥시-6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-5-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[1536]

테트라히드로푸란(6.4 mL) 중 4-벤질옥시-5-브로모-6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란(실시예 48, 단계 6)(490 mg, 1.07 mmol, 1.00 eq, 70% 순도) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(CAS # 61676-62-8, 438 mg, 0.48 mL, 2.35 mmol, 2.19 eq)의 용액에 헥산 중 1.6 M *n*-부틸리튬, 용액(1.5 mL, 2.40 mmol, 2.23 eq)을 -76 °C에서 적가했다. -76 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 -60 °C로 가온하고, -60 °C에서 포화 NH₄Cl-수용액으로 퀀칭하고, 실온으로 가온한 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 헵탄 중 0% 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(305 mg, 62% 수율, 80% 순도)을 무색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 367.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1537]

단계 8: 6-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로벤조푸란-4-올

[1538]

에틸 아세테이트(3.2 mL) 및 메탄올(0.80 mL) 중 2-(4-벤질옥시-6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-5-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(실시예 48, 단계 7)(300 mg, 0.66 mmol, 1.00 eq, 80% 순도)의 용액을 번갈아 세 번 배기시키고 아르곤으로 플라싱했다. 활성탄 담지 팔라듐, 10% Pd 기준(30 mg, 0.03 mmol, 0.04 eq)을 첨가했다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 플라싱하고, 배기시키고 수소로 플라싱했다. 반응 혼합물을 수소 분위기(풍선)하에 실온에서 2.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 에틸 아세테이트/메탄올로 잘 헹구었다. 여액을 진공에서 농축하여 표제 화합물(225 mg, 99% 수율, 80% 순도)을 무색 오일로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다. LCMS: m/z 277.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1539]

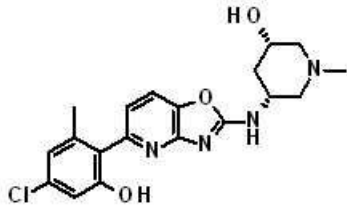
단계 9: 5-[2-[[[(3*R*)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-6-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-4-올

[1540]

5-클로로-*N*-[[[(3*R*)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(실시예 14, 단계 1) 및 6-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로벤조푸란-4-올(실시예 48, 단계 8)로부터 출발하여 실시예 19에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 고체, LCMS: m/z 395.3 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1541] 실시예 49:

[1542] (3*S*,5*R*)-5-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올



[1543]

[1544] 단계 1: tert-부틸 (3*R*,5*S*)-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-5-히드록시-피페리딘-1-카르복실레이트

[1545] 1,4-디옥산(1.9 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 200 mg, 0.95 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 tert-부틸 (3*R*,5*S*)-3-아미노-5-히드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(CAS # 1932513-59-1, 236 mg, 1.09 mmol, 1.15 eq)에 이어서 트리에틸아민(112 mg, 0.154 mL, 1.10 mmol, 1.17 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 110 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃-용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(257 mg, 66% 수율, 90% 순도)을 희백색 폼으로 얻었다. LCMS: *m/z* 369.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1546] 단계 2: (3*S*,5*R*)-5-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-3-올 히드로클로라이드

[1547] 디클로로메탄(1.2 mL) 및 메탄올(0.60 mL) 중 tert-부틸 (3*R*,5*S*)-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-5-히드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(실시예 49, 단계 1)(252 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq, 90% 순도)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl(1.5 mL, 6.00 mmol, 9.76 eq)을 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물(268 mg, 99% 수율, 70% 순도)을 희백색 폼으로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다. LCMS: *m/z* 269.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1548] 단계 3: (3*S*,5*R*)-5-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올

[1549] 1,2-디클로로에탄(6.5 mL) 중 (3*S*,5*R*)-5-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-3-올 히드로클로라이드(실시예 49, 단계 2)(264 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq, 70% 순도)의 혼합물에 트리에틸아민(94 mg, 0.130 mL, 0.93 mmol, 1.54 eq)을 첨가했다. 5 분 동안 실온에서 교반했다. 포름알데히드, 37% 수용액(65 mg, 0.060 mL, 0.81 mmol, 1.33 eq)에 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(386 mg, 1.82 mmol, 3.01 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후 추가 포름알데히드, 37% 수용액(65 mg, 0.060 mL, 0.81 mmol, 1.33 eq)에 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(193 mg, 0.91 mmol, 1.50 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 포화 NaHCO₃-수용액으로 추출했다. 수성층을 디클로로메탄로 두 번 역추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 20% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(146 mg, 81% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 283.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1550] 단계 4: (3*S*,5*R*)-5-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올

[1551] (3*S*,5*R*)-5-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올(실시예 49, 단계 3) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9)으로부터 출발하여 실시예 19에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 분말, LCMS: *m/z* 389.2 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1552] 실시예 50:

[1553] 5-플루오로-3-메틸-2-[2-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]페놀

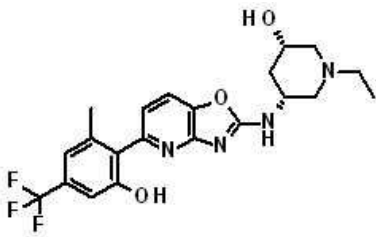


[1554]

[1555] 5-클로로-*N*-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(실시예 15, 단계 1) 및 (4-플루오로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(실시예 45, 중간체 A)으로부터 출발하여 실시예 14, 단계 2에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 분말, LCMS: m/z 357.3 $[M+H]^+$, ESI pos로 얻었다.

[1556] 실시예 51:

[1557] (*3S,5R*)-1-에틸-5-[[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-3-올

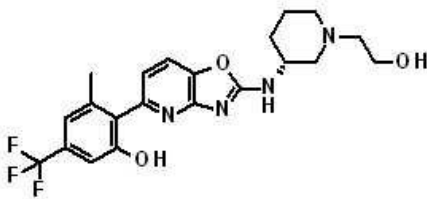


[1558]

[1559] (*3S,5R*)-5-[[5-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올(실시예 28, 단계 3) 및 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-38-8)로부터 출발하여 실시예 14, 단계 2에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체, LCMS: m/z 437.4 $[M+H]^+$, ESI pos로 얻었다.

[1560] 실시예 52:

[1561] 2-[2-[[*(3R)*-1-(2-히드록시에틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1562]

[1563] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-[[*(3R)*-1-(2-히드록시에틸)-3-피페리딜]카르바메이트

[1564] *tert*-부틸 *N*-[[*(3R)*-3-피페리딜]카르바메이트(CAS # 309956-78-3) 및 2-아이오도에탄올(CAS # 624-76-0)로부터 출발하여 실시예 46, 단계 1에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 오일, LCMS: m/z 245.1 $[M+H]^+$, ESI pos로 얻었다.

[1565] 단계 2: 2-[[*(3R)*-3-[[5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]-1-피페리딜]에탄올

[1566] 디클로로메탄(3.2 mL) 및 메탄올(1.6 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[[*(3R)*-1-(2-히드록시에틸)-3-피페리딜]카르바메이트(실시예 52, 단계 1)(321 mg, 1.25 mmol, 1.12 eq)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl(3.6 g, 3.0 mL, 12 mmol, 11.5 eq)을 적가했다. 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 1,4-디옥산(2.0 mL)에 넣고 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 220 mg, 1.04 mmol, 1.00 eq)에 이어서 트리에틸아민(421 mg, 0.580 mL, 4.16 mmol, 4.00 eq)을 첨가했다. 밝은 갈색 현탁액을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO_3 -수용액으로 추출했다.

수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 DCM 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(211 mg, 65% 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 297.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1567] 단계 3: 2-[2-[[[(3R)-1-(2-히드록시에틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1568] 2-[(3R)-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-1-피페리딜]에탄올(실시예 52, 단계 2) 및 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-38-8)로부터 출발하여 실시예 14, 단계 2에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 회백색 분말, LCMS: m/z 437.2 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1569] 실시예 53:

[1570] 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1571]

[1572] 단계 1: 2-브로모-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1573] DMF(300 mL) 중 2-플루오로-4-트리플루오로메틸아닐린(CAS # 69409-98-9, 25.0 g, 140 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 NBS(26.1 g, 147 mmol, 1.05 eq.)를 -10 °C에서 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 반응물에 EtOAc(500 mL)를 첨가하고, 염수(500 mL * 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 10/1)로 정제하여 표제 화합물(36.0 g, 정량적 수율)을 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 257.9 [M+H]⁺, ESI pos.

[1574] 단계 2: 2-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1575] 디옥산(500 mL) 중 전술한 2-브로모-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)아닐린(30.0 g, 116 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(59.1 g, 233 mmol, 2.00 eq.), KOAc(28.5 g, 291 mmol, 2.50 eq.) 및 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂(9.50 g, 11.6 mmol, 0.10 eq.)를 N₂하에 첨가했다. 혼합물을 100 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응물을 진공에서 농축했다. 잔류물에 EtOAc(1000 mL)를 첨가하고, 염수(1000 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 반응을 추가 물질로 워크업하여 표제 화합물(45.0 g, 미정제)을 흑색 오일로 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용했다. LCMS: m/z 306.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1576] 단계 3: 2-아미노-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1577] THF(600 mL) 중 전술한 2-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린(45.0 g, 148 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 NaOH(2.00 M, 221 mL, 3.00 eq.) 및 H₂O₂(100 g, 885 mmol, 85.0 mL, 30.0% 순도, 6.00 eq.)를 0 °C에서 첨가하고 반응물을 3 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 완료 후, 반응물에 EtOAc(1500 mL)를 첨가하고, Na₂SO₃ 수용액(1500 mL * 3)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제했다. 표제 화합물(11.0 g, 38% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 196.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1578] 단계 4: 3-플루오로-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1579] H₂O(200 mL) 및 아세톤 (50.0 mL) 중 전술한 2-아미노-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀(11.0 g, 56.4 mmol, 1.00 eq.) 및 H₂SO₄(40.5 g, 404 mmol, 22.0 mL, 98.0% 순도, 7.17 eq.)의 용액에 NaNO₂(7.78 g, 113 mmol, 2.00 eq.)를 0 °C에서 첨가하고 반응물을 30 분 동안 0 °C에서 교반했다. 이후 CuI(26.8 g, 141 mmol,

2.50 eq) 및 NaI(21.1 g, 141 mmol, 2.50 eq)를 0 °C에서 반응물에 첨가하고 반응물을 1.5 시간 동안 0 °C에서 교반했다. 완료 후, 반응물에 물(500 mL)을 첨가하고, EtOAc(300 mL *2)로 세척했다. 조합된 유기층을 염수(300 mL * 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 10/1)로 정제하여 표제 화합물(20.0 g, 미정제)을 갈색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.04 (s, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.76 (s, 1H).

[1580] 단계 5: 1-(에톡시메톡시)-3-플루오로-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤젠

[1581] DMF(200 mL) 중 전술한 3-플루오로-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)페놀(20.0 g, 65.4 mmol, 1.00 eq.) 및 클로로메톡시에탄(9.09 mL, 98.0 mmol, 1.50 eq.)의 용액에 Cs₂CO₃(31.9 g, 98.0 mmol, 1.50 eq.)를 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응물에 EtOAc(500 mL)를 첨가하고, 염수(500 mL * 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 내지 10/1)로 정제하여 표제 화합물(10.0 g, 42% 수율)을 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.15 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.78 (q, 2H), 1.24 (t, 3H).

[1582] 단계 6: 2-[2-(에톡시메톡시)-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[1583] THF(100 mL) 중 전술한 1-(에톡시메톡시)-3-플루오로-2-아이오도-5-(트리플루오로메틸)벤젠(10.0 g, 27.5 mmol, 1.00 eq.) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(15.3 g, 82.4 mmol, 16.8 mL, 3.00 eq.)의 용액에 n-BuLi(2.50 M, 27.5 mL, 2.50 eq.)를 -70 °C에서 첨가하고 반응물을 1 시간 동안 -70 °C에서 교반했다. 완료 후, 반응물에 NH₄Cl 수용액(300 mL)을 첨가하고, 10 분 동안 교반하고, EtOAc(200 mL * 2)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(300 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Welch Ultimate XB-CN 250 *50 *10 um; 이동상: [헥산-EtOH]; B%: 0%-0%, 7 분)로 정제하여 표제 화합물(7.00 g, 60% 수율, 86.3% 순도)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.10 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.73 (q, 2H), 1.39 (s, 12H), 1.22 (t, 3H).

[1584] 단계 7: 5-[2-(에톡시메톡시)-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민

[1585] 1,4-디옥산(2.8 mL) 및 물(0.70 mL) 중 5-클로로-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(실시예 14, 단계 1)(70 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq), 전술한 2-[2-(에톡시메톡시)-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(201 mg, 0.47 mmol, 2.00 eq), 포타슘 카르보네이트(131 mg, 0.95 mmol, 4.00 eq) 및 SPhos-Pd-G3(CAS # 1445085-82-4, 25 mg, 0.03 mmol, 0.14 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고 110 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 DCM 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(92 mg, 76% 수율)을 갈색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 483.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1586] 단계 8: 2-[2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1587] DCM(2.1 mL) 중 5-[2-(에톡시메톡시)-6-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(실시예 53, 단계 1)(82 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq)의 용액에 트리플루오로아세트산(607 mg, 0.410 mL, 5.32 mmol, 33.0 eq)을 0 °C에서 적가했다. 0 °C에서 1.5 시간 동안 그리고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 DCM으로 희석하고 포화 NaHCO₃-용액으로 추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 유기층을 DCM으로 두 번 역추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 DCM 중 0% 내지 50% (DCM:메탄올:NH₄OH 9:1:0.05))로 정제했다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 조합하고 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헵탄올로 트리테레이션하여 표제 화합물(38 mg, 53% 수율)을 희박색 분말로

얻었다. LCMS: m/z 425.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1588] 실시예 54:

[1589] 5-클로로-2-[2-[[*(3R,5S)*-1-에틸-5-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀



[1590] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-[[*(3R,5S)*-1-에틸-5-플루오로-3-피페리딜]카르바메이트]

[1592] *tert*-부틸 *N*-[[*(3R,5S)*-5-플루오로-3-피페리딜]카르바메이트(CAS # 1363378-08-8) 및 아이오도에탄(CAS # 75-03-6)으로부터 출발하여 실시예 46, 단계 1에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 회백색 고체, LCMS: m/z 247.1 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1593] 단계 2: (*3R,5S*)-1-에틸-5-플루오로-3-피페리딘-3-아민 히드록로라이드

[1594] *tert*-부틸 *N*-[[*(3R,5S)*-1-에틸-5-플루오로-3-피페리딜]카르바메이트(실시예 54, 단계 1)으로부터 출발하여 (실시예 46, 단계 2)에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 회백색 폼, LCMS: m/z 147.1 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1595] 단계 3: 5-클로로-*N*-[[*(3R,5S)*-1-에틸-5-플루오로-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민]

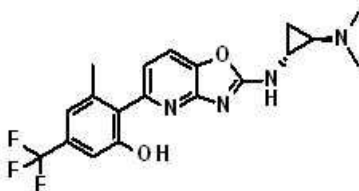
[1596] 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2) 및 (*3R,5S*)-1-에틸-5-플루오로-3-피페리딘-3-아민 히드록로라이드(실시예 54, 단계 2)로부터 출발하여 실시예 46, 단계 3에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일, LCMS: m/z 299.2 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1597] 단계 4: 5-클로로-2-[2-[[*(3R,5S)*-1-에틸-5-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀

[1598] 5-클로로-*N*-[[*(3R,5S)*-1-에틸-5-플루오로-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(실시예 54, 단계 3) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9)으로부터 출발하여 실시예 19에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 회백색 폼, LCMS: m/z 405.2 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1599] 실시예 55:

[1600] 2-[2-[[*(1R,2R)*-2-(디메틸아미노)시클로프로필]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1601] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-[[*(1R,2R)*-2-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]시클로프로필]카르바메이트]

[1603] 1,4-디옥산(2.0 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 180 mg, 0.85 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 *tert*-부틸 *N*-[[*(1R,2R)*-2-아미노시클로프로필]카르바메이트(CAS # 1332761-28-0, 155 mg, 0.90 mmol, 1.06 eq)에 이어서 트리에틸아민(102 mg, 0.14 mL, 1.00 mmol, 1.18 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90 °C에서 5 시간 동안 그리고 100 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃-용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE

HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 헵탄 중 0% 내지 70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 69% 수율)을 회백색 폼으로 얻었다. LCMS: m/z 325.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1604] 단계 2: tert-부틸 N-[(1R,2R)-2-[[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]시클로프로필]카르바메이트

[1605] tert-부틸 N-[(1R,2R)-2-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]시클로프로필]카르바메이트(실시예 55, 단계 1) 및 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-38-8)로부터 출발하여 실시예 14, 단계 2에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 폼, LCMS: m/z 465.4 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1606] 단계 3: 2-[2-[[[(1R,2R)-2-아미노시클로프로필]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

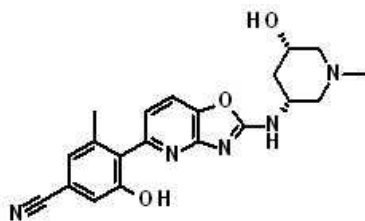
[1607] DCM(1.0 mL) 및 메탄올(0.50 mL) 중 tert-부틸 N-[(1R,2R)-2-[[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]시클로프로필]카르바메이트(실시예 55, 단계 2)(193 mg, 0.39 mmol, 1.00 eq)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl(0.88 mL, 3.52 mmol, 8.92 eq)을 0 °C에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 DCM /메탄올(19:1) 및 몇 방울의 물을 포함하는 포화 NaHCO₃-수용액으로 추출했다. 수성층을 DCM /메탄올(19:1)로 두 번 역추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 DCM 중 0% 내지 100%(DCM:메탄올:NH₄OH 9:1:0.05))로 정제하여 표제 화합물(92 mg, 61% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 365.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1608] 단계 4: 2-[2-[[[(1R,2R)-2-(디메틸아미노)시클로프로필]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1609] 1,2-디클로로에탄(2.0 mL) 중 2-[2-[[[(1R,2R)-2-아미노시클로프로필]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀(실시예 55, 단계 3)(74 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 포름알데히드, 37% 수용액(33 mg, 0.03 mL, 0.40 mmol, 1.98 eq)을 첨가하고 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(180 mg, 0.85 mmol, 4.18 eq)를 일부분씩 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃-수용액으로 추출하고 DCM으로 세 번 추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 DCM 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제했다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 조합하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(SI-아민, 구배 에틸 아세테이트 중 0% 내지 10% 메탄올)로 재정제하여 표제 화합물(31 mg, 37% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 393.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1610] 실시예 56:

[1611] 3-히드록시-4-[2-[[[(3R,5S)-5-히드록시-1-메틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-메틸-벤조니트릴

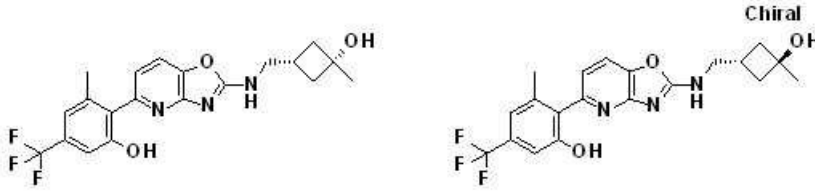


[1612]

[1613] (3S,5R)-5-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올(실시예 49, 단계 3) 및 (4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(실시예 25, 단계 D)으로부터 출발하여 실시예 19에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 회백색 분말, LCMS: m/z 380.2 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1614] 실시예 57 및 58:

- [1615] 시스-2-[2-[(3-히드록시-3-메틸-시클로부틸)메틸아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로 메틸)페놀 및 트랜스-2-[2-[(3-히드록시-3-메틸-시클로부틸)메틸아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



- [1616]
- [1617] 단계 1: tert-부틸 N-[(3-히드록시-3-메틸-시클로부틸)메틸]카르바메이트

[1618] 테트라히드로푸란(14 mL) 중 tert-부틸 N-[(3-옥소시클로부틸)메틸]카르바메이트(CAS # 130369-09-4, 400 mg, 2.01 mmol, 1.00 eq)의 용액에 2-메틸테트라히드로푸란(CAS #75-16-1, 1.4 mL, 4.48 mmol, 2.23 eq) 중 3.2 M 메틸마그네슘 브로마이드, 용액을 0 °C에서 적가했다. 0 °C에서 3 시간 동안 교반한 후 2-메틸테트라히드로푸란 중 3.2 M 메틸마그네슘 브로마이드, 용액(CAS #75-16-1, 0.700 mL, 2.24 mmol, 1.12 eq)을 0 °C에서 적가했다. 0 °C에서 15 분 동안 그리고 실온에서 15 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고, 포화 NH₄Cl-수용액을 적가하여 킨칭한 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 25 g, 구배 헵탄 중 0% 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(334 mg, 70% 수율, 90% 순도)을 무색 오일로 얻었다. LCMS: *m/z* 160.1 [M-tBu+H]⁺, ESI pos.

- [1619] 단계 2: 3-[[5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]메틸]-1-메틸-시클로부탄올

[1620] DCM(1.2 mL) 및 메탄올(0.60 mL) 중 tert-부틸 N-[(3-히드록시-3-메틸-시클로부틸)메틸]카르바메이트(실시예 57, 단계 1)(116 mg, 0.48 mmol, 1.22 eq, 90% 순도)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl(1.39 g, 1.16 mL, 4.63 mmol, 11.6 eq)을 적가했다. 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 1,4-디옥산(0.80 mL)에 넣고 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 80 mg, 0.40 mmol, 1.00 eq)에 이어서 트리에틸아민(128 mg, 0.176 mL, 1.26 mmol, 3.17 eq)을 첨가했다. 갈색 현탁액을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃-수용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 DCM 중 0% 내지 5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(94 mg, 79% 수율, 90% 순도)을 회백색 폼으로 얻었다. LCMS: *m/z* 268.3 [M+H]⁺, ESI pos.

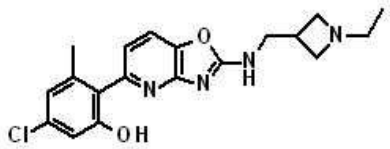
- [1621] 단계 3: 시스-2-[2-[(3-히드록시-3-메틸-시클로부틸)메틸아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 트랜스-2-[2-[(3-히드록시-3-메틸-시클로부틸)메틸아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1622] 1,4-디옥산(1.2 mL) 및 물(0.30 mL) 중 3-[[5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]메틸]-1-메틸-시클로부탄올(실시예 57, 단계 2)(92 mg, 0.31 mmol, 1.00 eq), 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-38-8, 131 mg, 0.43 mmol, 1.40 eq), 세슈 카르보네이트(290 mg, 0.89 mmol, 2.88 eq) 및 XPhos Pd G3(27 mg, 0.03 mmol, 0.10 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고 100 °C에서 1 시간 동안 교반하고 뜨거운 오일조에서 16 시간 동안 교반하에 냉각되도록 두었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 DCM 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제했다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 조합하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 SFC(컬럼: 카이랄 IC, 용리액 B: 15% 메탄올 + 0.2% 디에틸아민)로 추가로 정제하여 시스/트랜스 혼합물을 분리하여 시스-2-[2-[(3-히드록시-3-메틸-시클로부틸)메틸아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀(66 mg, 47% 수율, 90% 순도)을 밝은 갈색 폼(첫 번째 용리, Rt = 2.11 분), LCMS: *m/z* 408.3 [M+H]⁺, ESI pos으로 그리고 트랜스-2-[2-[(3-히드록시-3-메

틸-시클로부틸)메틸아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀(33 mg, 24% 수율, 90% 순도)을 밝은 갈색 폼(두 번째 용리, Rt = 2.89 분), LCMS: m/z 408.3 [M+H]⁺으로 얻었다.

[1623] **실시예 59:**

[1624] **5-클로로-2-[2-[(1-에틸아제티딘-3-일)메틸아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀**



[1625]

[1626] **단계 A: tert-부틸 3-[[5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]메틸]아제티딘-1-카르복실레이트**

[1627] GP1에 따라, 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(150 mg, 0.710 mmol), 3-(아미노메틸)아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(CAS # 325775-44-8, 143 μL, 0.785 mmol), Et₃N(111 μL, 0.796 mmol)를 디옥산(1.5 mL)에서 90 °C에서 밤새 교반했다. 워크업 및 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc, 헵탄 0-70% 에틸아세테이트)에 의한 정제 후, 표제 화합물(168 mg, 70%)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 337.1 [M-H]⁻, ESI neg.

[1628] **단계 B: N-(아제티딘-3-일메틸)-5-클로로-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민;2,2,2-트리플루오로아세트산**

[1629] GP3에 따라, DCM(3.58 mL) 중 전술한 tert-부틸 3-[[5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]메틸]아제티딘-1-카르복실레이트(실시예 59, 단계 A)(166 mg, 0.490 mmol) 및 TFA(340 μL, 4.41 mmol)를 실온에서 30 분 동안 교반하여 표제 화합물(320 mg, 93%)을 밝은 황색 오일로 얻었다. LC-MS: m/z 239.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1630] **단계 C: 5-클로로-N-[(1-에틸아제티딘-3-일)메틸]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민**

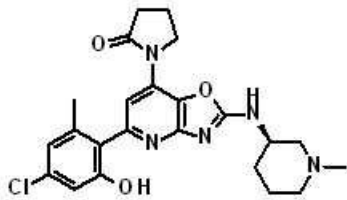
[1631] GP4에 따라, DCM(0.965 mL) 및 메탄올(0.965 mL) 중 전술한 N-(아제티딘-3-일메틸)-5-클로로-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민;2,2,2-트리플루오로아세트산(실시예 59, 단계 B)(320 mg, 0.454 mmol), 아세트알데히드(46 μL, 0.926 mmol), 소듐 아세테이트(74.5 mg, 0.908 mmol), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(144 mg, 0.60 mmol)를 0 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 그리고 실온에서 30 분 동안 교반했다. 워크업 후, 미정제 생성물을 실리카 겔에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(TELOS Flash NH₂, 10 g, 구배 DCM 중 0% 내지 20% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(97 mg, 7%)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 267.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1632] **단계 D: 5-클로로-2-[2-[(1-에틸아제티딘-3-일)메틸아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀**

[1633] GP2a에 따라, 1,4-디옥산(1.99 mL) 및 물(1 mL) 중 전술한 (5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-[(1-에틸아제티딘-3-일)메틸]아민(실시예 59, 단계 C)(95 mg, 0.321 mmol), (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9, 102 mg, 0.549 mmol), 포타슘 카르보네이트(213 mg, 1.54 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(ii) 디클로라이드 DCM 착물(39.8 mg, 0.049 mmol)을 95 °C에서 밤새 교반했다. 워크업 후, 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 먼저 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 DCM 중 0% 내지 10% 메탄올)에 이어서 RP HPLC(C₁₈, YMC-Triart, 12 nm, 5 μm, 100x30 mm, ACN / 물+0.1% TEA)로 정제하여 동결건조 후 표제 화합물(35 mg, 26%)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS: m/z 371.1 [M-H]⁻, ESI neg.

[1634] **실시예 60:**

[1635] **1-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)-2-[[rac-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-7-일]피롤리딘-2-온**



[1636]

[1637]

단계 A: 6-클로로-4-아이오도-2-니트로피리딘-3-올

[1638]

장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 3구 둥근 바닥 플라스크에서, 아세트산(100 mL) 중 6-클로로-4-아이오도피리딘-3-올(CAS # 877133-58-9, 10.0 g, 39.2 mmol, 1.0 eq)에 발연 질산(6.17 g, 97.9 mmol, 2.5 eq)을 0 °C에서 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 얼음물(20 mL)로 쿨링한 다음, EA(30 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2:1 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물(2.0 g, 17% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.40 (s, 1H).

[1639]

단계 B: 2-아미노-6-클로로-4-아이오도피리딘-3-올

[1640]

메탄올(30 mL) 중 전술한 6-클로로-4-아이오도-2-니트로피리딘-3-올(2.0 g, 6.66 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 티(11) 클로라이드(6.31 g, 33.3 mmol, 5.0 eq)를 첨가하고 혼합물을 70 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물(1.80 g, 99% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 270.9 [M+H]⁺, ESI pos.

[1641]

단계 C: 5-클로로-7-아이오도옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-티올

[1642]

장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. DMF(50 mL) 중 2-아미노-6-클로로-4-아이오도피리딘-3-올(2000.0 mg, 7.39 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 TCDI(2632.55 mg, 14.79 mmol, 2.0 eq)를 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 쿨링한 다음, EtOAc(30 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 표제 화합물(1000 mg, 43% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 312.8 [M+H]⁺, ESI pos.

[1643]

단계 D: 2,5-디클로로-7-아이오도옥사졸로[4,5-b]피리딘 및 5-클로로-7-아이오도-2-(메틸티오) 옥사졸로[4,5-b]피리딘

[1644]

옥살릴 클로라이드(20307.5 mg, 160 mmol, 50.0 eq) 중 5-클로로-7-아이오도옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-티올(1000.0 mg, 3.2 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 DMF(23.4 mg, 0.32 mmol, 0.1 eq)를 첨가하고 혼합물을 60 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10:1 내지 1:1)로 정제하여 2,5-디클로로-7-아이오도옥사졸로[4,5-b]피리딘(140 mg, 14% 수율)을 황색 고체로 그리고 5-클로로-7-아이오도-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(430 mg, 41% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 326.8 [M+H]⁺, ESI pos.

[1645]

단계 E: (R)-5-클로로-7-아이오도-N-(1-메틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민

[1646]

NMP(5 mL) 중 (R)-1-메틸피페리딘-3-아민(601.5 mg, 5.27 mmol, 4.0 eq)의 혼합물에 5-클로로-7-아이오도-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(430 mg, 1.32 mmol, 1.0 eq) 및 DIEA(339.7 mg, 2.63 mmol, 2.0 eq)를 첨가한 다음, 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물(또 다른 배치 0.14 g 규모와 조합됨)을 물(1 mL)로 쿨링한 다음, MeOH(3 mL)로 희석했다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 0.1% TFA 물/ACN 조건)로 정제한 다음, 원하는 분획을 조합하고 동결건조하여 표제 화합물(550 mg, 106% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 393.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1647]

단계 F: (R)-1-(5-클로로-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일)피롤리딘-2-온

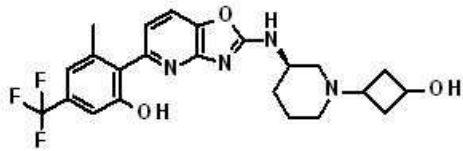
[1648] 1,4-디옥산(5 mL) 중 전술한 (R)-5-클로로-7-아이오도-N-(1-메틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민 (실시예 60, 단계 E)(350 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq) 및 피롤리딘-2-온(0.54 mL, 7.13 mmol, 8.0 eq)의 혼합물에 *N,N*-디메틸-1,2-에탄디아민(7.86 mg, 0.09 mmol, 0.1 eq), K₂CO₃(307.55 mg, 2.23 mmol, 2.5 eq) 및 CuI(16.9 mg, 0.09 mmol, 0.10 eq)를 첨가하고, 혼합물을 120 °C에서 12 시간 동안 N₂하에 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제한 다음, 원하는 분획을 조합하고 동결건조하여 표제 화합물(50.0 mg, 16% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 350.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1649] 단계 G: 1-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)-2-[[rac-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일]피롤리딘-2-온

[1650] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 전술한 (R)-1-(5-클로로-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일)피롤리딘-2-온(10.0 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq), Pd(dppf)Cl₂(2.09 mg, 0.10 eq) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9, 5.33 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 CsF(13.03 mg, 0.09 mmol, 3.0 eq)를 25 °C에서 첨가하고, 혼합물을 120 °C에서 2 시간 동안 마이크로파하에 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제한 다음, 원하는 분획을 조합하고 동결건조하여 표제 화합물(3.8 mg, 23% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS (SHIMADZU LCMS-2020, Agilent 1200 LC/G1956A MSD 및 Agilent 1200WG6110A, Agilent 1200 LC & Agilent 6110 MSD. 이동상: A: 물 중 0.038% TFA(v/v); B: 아세트니트릴 중 0.019% TFA(v/v). 컬럼: Kinetex EVO C18 2.1 × 30 mm, 5 μm 사용). LCMS: m/z 456.1 [M+H]⁺ ESI pos.

[1651] 실시예 61:

[1652] 2-[2-[[3-(3-히드록시시클로부틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1653]

[1654] 단계 A: *tert*-부틸 (3R)-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[1655] 1,4-디옥산(6 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 0.60 g, 2.84 mmol, 1.00 eq)의 용액에 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(CAS # 188111-79-7, 629 mg, 3.14 mmol, 1.11 eq)에 이어서 트리에틸아민(444 μL, 3.19 mmol, 1.121 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 90 °C에서 밤새 교반했다. (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(631.5 mg, 3.15 mmol, 1.110 eq)를 반응 혼합물에 첨가하고 이를 추가 두 시간 동안 교반하고 최종적으로 밤새 90 °C에서 교반했다. 추가의 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(284 mg, 1.42 mmol, 0.50 eq) 및 트리에틸아민(222 μL, 1.59 mmol, 0.56 eq)을 반응 혼합물에 첨가하고 이를 추가 1 시간 동안 교반했다. 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 ~60 mL 에틸 아세테이트 및 ~15 mL 포화 NaHCO₃-용액으로 추출했다. 수성층을 ~50 mL 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 ~15 mL 물 및 ~15 mL 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, DCM /MeOH 0-10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(1.00 g, 95%)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 351.1[M-H]⁻, ESI neg.

[1656] 단계 B: 5-클로로-N-[(3R)-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민;히드로클로라이드

[1657] 전술한 *tert*-부틸 (3R)-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(1.17 g, 3.32 mmol, 1.00 eq)를 DCM, 엑스트라 드라이(12.2 mL) 및 메탄올(6.07 mL)에 용해했다. 디옥산 중 4 M HCl 4M(8.04 mL, 32.2 mmol, 9.70 eq)을 빙조 냉각하에 천천히 첨가했다. HCl의 첨가 후, 빙조를 제거했다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 추가로 정제되지 않은 1:1 염화수소(1.09

g, 91% 수율, 80% 순도)로 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 253.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1658] 단계 C: 3-[(3R)-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-1-피페리딘]시클로부탄올

[1659] 전술한 5-클로로-N-[(3R)-3-피페리딘]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민; 히드록로라이드(100 mg, 346 μmol, 1.00 eq)를 DCM(3 mL)에 현탁시키고 3-히드록시시클로부탄-1-온(30.7 mg, 345.8 μmol, 1.00 eq)을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 1.5 시간 동안 0 °C에서 교반한 다음 실온으로 가온되도록 했다. 그다음 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(147 mg, 692 μmol, 2.00 eq)에 이어서 아세트산(39.6 μL, 692 μmol, 2.00 eq)을 첨가했다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃-용액으로 희석하고 EtOAc로 두 번 추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축 건조했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 DCM 중 0% 내지 10% MeOH+0.02 % NH₄OH)로 정제하여 표제 생성물(32 mg, 27% 수율)을 주황색 점성 오일로 얻었다. LCMS: m/z 323.2; 325.1 (C1 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1660] 단계 D: 2-[2-[[3-(3R)-1-(3-히드록시시클로부틸)-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1661] GP2에 따라, 전술한 3-[(3R)-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-1-피페리딘]시클로부탄올(32 mg, 0.099 mmol, 1.00 eq), 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀 (CAS # 2557358-38-8, 44.9 mg, 149 μmol, 1.50 eq), 세슘 카르보네이트(96.9 mg, 297 μmol, 3.00 eq) 및 xphos-pd-g3 gt(8.39 mg, 9.91 μmol, 0.100 eq)를 밤새 90 °C에서 1,4-디옥산(0.5 mL) 및 물(0.125 mL)에서 교반했다. 워크업 후, 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 0% 내지 10% DCM /MeOH +0.02% NH₄OH)로 정제하여 117 mg의 표제 화합물을 얻었으나 미지의 불순물이 있었고 따라서 이를 RP-HPLC(컬럼: YMC-Triart C₁₈, 12 nm, 5 μm, 100x30 mm; 56-50% ACN/물+0.1% HCOOH)를 사용하여 추가로 정제하여 마지막으로 표제 화합물(6 mg, 13% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 461.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1662] 실시예 62:

[1663] 2-[2-(1,3,3a,4,6,6a-헥사히드로푸로[3,4-c]피롤-5-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1664]

[1665] 단계 A: 2-(1,3,3a,4,6,6a-헥사히드로푸로[3,4-c]피롤-5-일)-5-클로로-옥사졸로[4,5-b]피리딘

[1666] GP1에 따라, 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(80 mg, 0.399 mmol), 3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-푸로[3,4-c]피롤(CAS # 60889-32-9, 0.441 mmol, 48.5 μL), 트리에틸아민(62.2 μL, 0.447 mmol)을 90 °C에서 밤새 1,4-디옥산(0.842 mL)에서 교반했다. 워크업 및 컬럼 크로마토그래피 다음 HPLC를 사용한 정제 후, 표제 화합물을 밝은 황색 고체(58 mg, 52%)로 얻었다. LCMS: m/z 266.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1667] 단계 B: 2-[2-(1,3,3a,4,6,6a-헥사히드로푸로[3,4-c]피롤-5-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1668] GP2b에 따라, 1,4-디옥산, 엑스트라 드라이(0.521 mL) 및 물(0.130 mL) 중 전술한 2-[2-[[3-(3R)-1-(3-히드록시시클로부틸)-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀(35.0 mg, 0.132 mmol) 및 [2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(CAS # 2557358-06-0, 42.1 mg, 0.191 mmol), 세슘 카르보네이트(123 mg, 0.379 mmol), XPhos Pd G3(11.5 mg, 0.013 mmol)을 100 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 워크업 및 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헵탄: 0-100% EtOAc)에 의한 정제 후, 표제 화합물을 (32 mg, 57%) 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 406.4 [M+H]⁺, ESI pos.

[1669] 실시예 63:

[1670] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[[(3R)-1-(옥세탄-3-일)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]페놀



[1671]

[1672] 단계 A: 5-클로로-N-[(3R)-1-(옥세탄-3-일)-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민

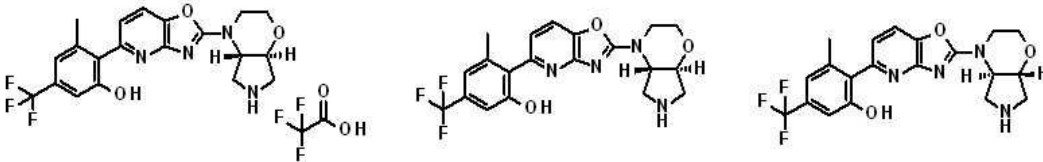
[1673] GP1에 따라, 1,4-디옥산(3 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 300 mg, 1.27 mmol), [(3R)-1-(옥세탄-3-일)-3-피페리딜]아민(CAS # 1349700-06-6, 220 mg, 1.41 mmol), 트리에틸아민(213 μ L, 1.53 mmol)을 90 °C에서 밤새 그리고 추가 4 시간 동안 100 °C에서 교반했다. 침전물이 형성되었고 이를 에테르에서 트리터레이션한 다음, 밝은 황색 고체(표제 화합물)(315 mg, 63% 수율, 85% 순도)로 분리했다. LCMS: m/z 309.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1674] 단계 B: 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[[(3R)-1-(옥세탄-3-일)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]페놀

[1675] GP2a에 따라, 전술한 5-클로로-N-[(3R)-1-(옥세탄-3-일)-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(150 mg, 0.413 mmol), (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9, 131 mg, 0.702 mmol), 포타슘 카르보네이트(257 mg, 1.86 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 DCM 착물(50.6 mg, 0.062 mmol)을 100 °C에서 16 시간 동안 1,4-디옥산(3.4 mL) 및 물(1.7 mL)에서 교반했다. 워크업 및 정제(컬럼 사용 및 에테르/헵탄으로 트리터레이션) 후 표제 화합물(103 mg, 57%)을 밝은 갈색 분말로 얻었다. LCMS: m/z 413.3; 415.2 (Cl 동위원소) [M-H]⁻, ESI neg.

[1676] 실시예 64:

[1677] 3-메틸-2-[2-[rac-(4aS,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[3,4-*b*][1,4]옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산 및 이의 각각의 거울상이성질체 64a 및 64b



[1678]

[1679] 단계 A: *tert*-부틸 rel-(4aS,7aS)-4-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-2,3,4a,5,6,7,7a-헥사히드로피롤로[3,4-*b*][1,4]옥사진-6-카르복실레이트

[1680] GP1에 따라, 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(100 mg, 0.498 mmol), *tert*-부틸 rel-(4aS,7aS)-3,4,4a,5,6,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[3,4-*b*][1,4]옥사진-6-카르복실레이트(CAS # 138026-93-4, 125 mg, 0.548 mmol), 트리에틸아민(56.5 mg, 77.8 μ L, 0.558 mmol)을 90 °C에서 밤새 1,4-디옥산(0.61 mL)에서 교반했다. 추가 4-아미노-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(124 mg, 0.548 mmol) 및 트리에틸아민(56.5 mg, 77.8 μ L, 0.558 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 이를 여섯 시간 동안 교반했다. 그다음 반응이 중단되었고, 워크업 및 정제 후 표제 화합물(84 mg, 44%)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 381.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1681] 단계 B: *tert*-부틸 rel-(4aS,7aS)-4-[5-[2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]-2,3,4a,5,6,7,7a-헥사히드로피롤로[3,4-*b*][1,4]옥사진-6-카르복실레이트

[1682] GP2b에 따라, 전술한 *tert*-부틸 rel-(4aS,7aS)-4-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-2,3,4a,5,6,7,7a-헥사히드로피롤로[3,4-*b*][1,4]옥사진-6-카르복실레이트(82.0 mg, 0.215 mmol), 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(94.5 mg, 0.313 mmol), 세슘 카르보네이트(202 mg, 0.619 mmol), XPhos Pd G3(18.8 mg, 0.021 mmol)을 100 °C에서 1,4-디옥산(0.851 mL) 및 물(0.213 mL)에서 밤새 교반했다. 워크업 및 정제 후, 표제 화합물(75 mg, 67%)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 521.3 [M+H]⁺, ESI pos.

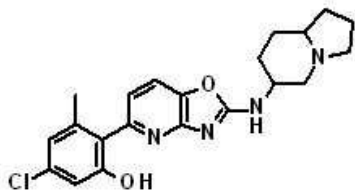
[1683] 단계 C: 3-메틸-2-[2-[rac-(4aS,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산 및 이의 각각의 거울상이성질체 **64a** 및 **64b**

[1684] GP3에 따라, 전술한 *tert*-부틸 rel-(4aS,7aS)-4-[5-[2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]-2,3,4a,5,7,7a-헥사히드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-6-카르복실레이트(75.0 mg, 0.144 mmol), TFA(167 μ L, 2.16 mmol)를 실온에서 1 시간 동안 DCM(0.64 mL)에서 교반하여 표제 화합물 **실시예 64**(96 mg, 80% 순도)를 주황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 419.2 [M-H]⁻, ESI neg.

[1685] 그다음 라세미체 **64**를 카이랄 HPLC(컬럼 카이랄 IF, 5 μ m, 250x20 mm; 35%MeOH+0,2%DEA, SFC)를 사용하여 분리하여 두 가지 트랜스 거울상이성질체 **64a**(20 mg, 25%) 및 **64b**(19 mg, 24%)를 모두 주황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 419.2 [M-H]⁻, ESI neg.

[1686] **실시예 65:**

[1687] 2-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-6-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀



[1688]

[1689] 단계 A: *N*-(1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-6-일)-5-클로로-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민

[1690] GP1에 따라, 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(300 mg, 1.5 mmol), 인돌리진-6-일아민(CAS # 1824202-77-8, 226 μ L, 1.66 mmol), 트리에틸아민(233.4 μ L, 1.67 mmol)을 90 °C에서 2 일 동안 1,4-디옥산(3.16 mL)에서 교반했다. 반응이 중단되었다. 워크업 및 컬럼 크로마토그래피를 사용한 정제 후, 표제 화합물(94 mg, 21%)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 293.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1691] 단계 B: 2-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-6-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀

[1692] GP2a에 따라, 1,4-디옥산(1.91 mL) 및 물(0.954 mL) 중 전술한 *N*-(1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-6-일)-5-클로로-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(90 mg, 0.307 mmol), (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9, 98.1 mg, 0.526 mmol), 포타슘 카르보네이트(204 mg, 1.48 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(ii) 디클로라이드 DCM 착물(38.2 mg, 0.047 mmol)을 95 °C에서 밤새 교반했다. (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9, 45.8 mg, 0.246 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(ii) 디클로라이드 DCM 착물(19.1 mg, 0.023 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 이를 두 시간 동안 95 °C에서 교반했다. 워크업 및 두 번의 정제(한 번의 컬럼 크로마토그래피 및 HPLC) 후, 표제 화합물(19 mg, 15%)을 회색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 397.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1693] **실시예 66:**

[1694] 3-메틸-2-[2-[(1-메틸아제티딘-2-일)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 이의 거울상이성질체 **66a** 및 **66b**.



[1695]

[1696] 단계 A: 5-클로로-*N*-[(1-메틸아제티딘-2-일)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민

[1697] GP1에 따라, 2-아미노메틸-1-메틸아제티딘(102.5 mg, 0.972 mmol), 2-아미노메틸-1-메틸아제티딘(102.5 mg, 0.972 mmol), 트리에틸아민(125 μ L, 0.897 mmol)을 90 °C에서 밤새 1,4-디옥산(1 mL)에서 교반했다. 워크업 및 컬럼 크로마토그래피를 사용한 정제 후 표제 화합물(104 mg, 55%)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z MS: 253.1; 255.0 [M+H]⁺, ESI pos.

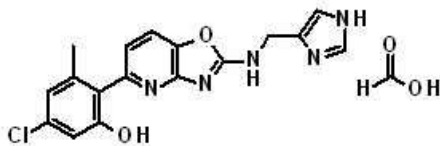
[1698] 단계 B: 3-메틸-2-[2-[[[(2S)-1-메틸아제티딘-2-일]메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀 및 이의 각각의 거울상이성질체 66a 및 66b

[1699] GP2b에 따라, 전술한 (5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-[(1-메틸아제티딘-2-일)메틸]아민(104 mg, 0.412 mmol), 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(196.31 mg, 0.617 mmol), 세슘 카르보네이트(402.3 mg, 1.23 mmol) 및 xphos-pd-G3(36.6 mg, 0.043 mmol)을 90 °C에서 밤새 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(0.50 mL)에서 교반했다. 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(98.2 mg, 0.309 mmol), xphos-pd-G3(17.4 mg, 0.021 mmol) 및 세슘 카르보네이트(201.14 mg, 0.617 mmol)를 첨가하고 혼합물을 추가 며칠 동안 90 °C에서 교반했다. 워크업 및 정제 후 표제 화합물 실시예 66(67 mg, 41%)을 백색 분말로 얻었다. LCMS: m/z 391.3 [M-H]⁻, ESI plus.

[1700] 33 mg의 표제 화합물 실시예 66을 카이랄 HPLC(컬럼 카이랄 IC, 5 μ m, 100x4.6 mm; 20-40% MeOH+0.2%DEQ, SFC)로 정제하여 두 분획인 (13 mg, 34%) 및 (12 mg, 37%)을 모두 밝은 갈색 고체로 얻었다.

[1701] 실시예 67:

[1702] 5-클로로-2-[2-(1H-이미다졸-5-일메틸아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 포름산



[1703]

[1704] 단계 A: (5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-(1H-이미다졸-5-일메틸)아민

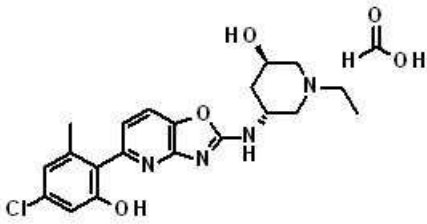
[1705] NMP(1 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(100 mg, 473 μ mol, 1.0 eq)의 용액에 1H-이미다졸-5-일메틸아민;히드로클로라이드(139 mg, 1.04 mmol, 2.2 eq)에 이어서 트리에틸아민(178 mg, 245 μ L, 1.76 mmol, 3.7 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 130 °C에서 밤새 교반했다. 1H-이미다졸-5-일메틸아민;히드로클로라이드(139 mg, 1.04 mmol, 2.2 eq)에 이어서 트리에틸아민(178 mg, 245 μ L, 1.76 mmol, 3.7 eq)을 반응 혼합물에 다시 첨가하고 교반을 130 °C에서 밤새 계속했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트(~40 mL) 및 포화 NaHCO₃-용액(~10 mL)으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트(~40 mL)로 역추출했다. 유기층을 물(~5 mL) 및 염수(~5 mL)로 세척했다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/MeOH 0-20% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(56 mg, 44% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 250.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1706] 단계 B: 5-클로로-2-[2-(1H-이미다졸-5-일메틸아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 포름산

[1707] GP2a에 따라, (5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-(1H-이미다졸-5-일메틸)아민(20 mg, 78.5 μ mol, 1.0 eq) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9, 28.7 mg, 153.9 μ mol, 1.96 eq)을 반응시켜 표제 화합물(7 mg, 18%)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 354.2 [M-H]⁻, ESI neg.

[1708] 실시예 68:

[1709] (3R,5R)-5-[[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-3-일];포름산



[1710]

[1711] 단계 A: (3R,5R)-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-5-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[1712] GP1에 따라, 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(361 mg, 1.71 mmol, 1.0 eq) 및 (3R,5R)-3-아미노-5-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(443.6 mg, 2.05 mmol, 1.2 eq)를 반응시켜 표제 화합물(690 mg, 99% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. 화합물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. LCMS m/z: 369.2; 371.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1713] 단계 B: (3R,5R)-5-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-3-올; 염화수소

[1714] DCM(16 mL) 및 MeOH(8 mL) 중 (3R,5R)-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-5-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(690 mg, 1.68 mmol, 1.0 eq)의 용액에 실온에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl(4.2 mL, 16.8 mmol, 10 eq)을 적가했다. 반응 혼합물을 23 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 미정제 표제 화합물(632 mg, 98% 수율)을 밝은 갈색 폼으로 얻었고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. LCMS: m/z 269.1; 271.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1715] 단계 C: (3R,5R)-5-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올

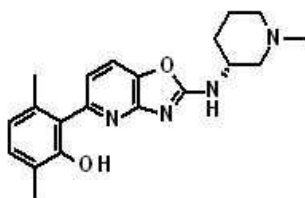
[1716] GP4에 따라 (3R,5R)-5-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-3-올;히드로클로라이드(632 mg, 1.66 mmol, 1.0 eq) 및 아세트알데히드(182.5 mg, 234 μL, 4.14 mmol, 2.5 eq)를 반응시켜 표제 화합물(255 mg, 49%)을 밝은 갈색 폼으로 얻었다. LCMS m/z: 297.2; 299.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1717] 단계 D: (3R,5R)-5-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올;포름산

[1718] GP2a에 따라, (3R,5R)-5-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올(106 mg, 357 μmol, 1.0 eq) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9, 133 mg, 714 μmol, 2.0 eq)을 반응시켜 표제 화합물(18 mg, 11% 수율)을 백색 무정형 동결 건조된 고체로 얻었다. LCMS m/z: 401.2; 403.2 [M-H]⁻, ESI neg.

[1719] 실시예 69:

[1720] 3,6-디메틸-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀



[1721]

[1722] 단계 A: [5-(2-메톡시-3,6-디메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아민

[1723] 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(1 mL) 중 5-클로로-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(실시예 15, 단계 1)(41 mg, 153.7 μmol, 1.0 eq) 및 2-(2-메톡시-3,6-디메틸-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(80.6 mg, 307.4 μmol, 2.0 eq)에 교반하에 포타슘 카르보네이트(95.6 mg, 691.7 μmol, 4.5 eq)를 실온에서 첨가했다. 그 후, 황색 반응 용액을 아르곤으로 3 분 동안 플라싱하고, 이어서 1,1'-비스(디페닐포스포)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 DCM 착물(18.8 mg, 23.06 μmol, 0.15 eq)을 첨가했다. 어두운-적갈색 반응 혼합물을 밀봉하고 95 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 어두운 갈색/흑색 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 2-(2-

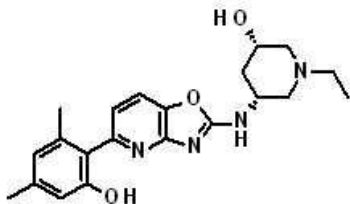
메톡시-3,6-디메틸-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(80.6 mg, 307.4 μmol , 2.0 eq)에 이어서 세슘 카르보네이트(100.2 mg, 307.4 μmol , 2.0 eq)를 교반하에 첨가했다. 그 후, 어두운 갈색/흑색 반응 현탁액을 아르곤으로 3 분 동안 플라싱하고, 이어서 XPhos Pd G3(19.5 mg, 23.1 μmol , 0.15 eq)을 교반하에 실온에서 첨가했다. 어두운 갈색/흑색 반응 혼합물을 아르곤으로 3 분 동안 다시 플라싱하고, 밀봉하고 100 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 DCM으로 두 번(2 x 50 mL) 그리고 포화 NH_4Cl -용액(20 mL)으로 추출했다. 유기층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척했다. 수성층을 DCM(40 mL)으로 역추출했다. 조합된 유기 추출물을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, DCM 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(26 mg, 46%)을 보라색 폼으로 얻었다. LCMS m/z : 365.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$, ESI neg.

[1724] 단계 B: 3,6-디메틸-2-[2-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]페놀

[1725] DCM(1 mL) 중 [5-(2-메톡시-3,6-디메틸-페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]-[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딘]아민(26 mg, 70 μmol , 1.0 eq)의 현탁액에 교반하에 DCM 중 1 M 트리브로모보론(936 mg, 360 μL , 360 μmol , 5.1 eq)을 0 °C에서 첨가하여 갈색 현탁액을 생성했다. 갈색 반응 혼합물을 아르곤 분위기하에 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 밝은 갈색 반응 현탁액을 격렬한 교반 하에 얼음 냉각하고, 이어서 포화 NaHCO_3 -수용액(10 mL)을 천천히 적가했다. 그 후 반응 혼합물을 5 mL DCM이 있는 분리 깔때기로 옮기고 DCM(2 x 30 mL)으로 두 번 추출했다. 유기상을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척했다. 수성상을 DCM(20 mL)으로 역추출했다. 조합된 유기 추출물을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제물을 분취용 HPLC(컬럼: Gemini NX, 12 nm, 5 μm , 100 x 30mm; 구배: MeCN / 물+0.1% TEA)로 정제하여 표제 화합물(10 mg, 40% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS m/z : 351.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$, ESI neg.

[1726] 실시예 70:

[1727] (*(3R,5R)*)-5-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올;포름산

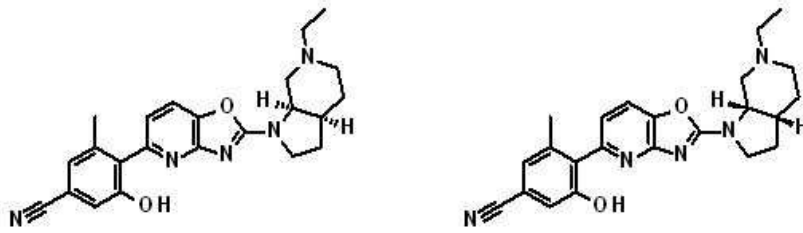


[1728]

[1729] (*(3S,5R)*)-5-[[5-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올(실시예 28, 단계 3) 및 3,5-디메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀(실시예 123, 단계 D)로부터 출발하여 실시예 28, 단계 4에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 백색 무정형 동결 건조된 고체로 얻었다. LCMS: m/z 381.4 $[\text{M}-\text{H}]^-$, ESI neg.

[1730] 실시예 72a 및 72b:

[1731] 4-[2-[(*(3aS,7aR)*)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[(*(3aR,7aS)*)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 및 4-[2-[(*(3aR,7aS)*)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[(*(3aS,7aR)*)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴



[1732]

[1733]

단계 1: tert-부틸 1-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-*c*]피리딘-6-카르복실레이트

[1734]

1,4-디옥산(2.5 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 250 mg, 1.18 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 *tert*-부틸 1,2,3,3a,4,5,7,7a-옥타히드로피롤로[2,3-*c*]피리딘-6-카르복실레이트(CAS # 1196147-27-9, 308 mg, 1.36 mmol, 1.15 eq)에 이어서 트리에틸아민(138 mg, 0.190 mL, 1.36 mmol, 1.15 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 105 °C에서 16 시간 동안 그리고 115 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃-용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE-HM에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 25 g, 구배 헵탄 중 0% 내지 70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(366 mg, 78% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 379.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1735]

단계 2: 2-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일)-5-클로로-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘 히드로클로라이드

[1736]

전술한 *tert*-부틸 1-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-*c*]피리딘-6-카르복실레이트(단계 1)로부터 출발하여 실시예 46, 단계 2에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 회백색 고체, LCMS: *m/z* 279.2 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1737]

단계 3: 5-클로로-2-(6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘

[1738]

DCM(5.5 mL) 중 전술한 2-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일)-5-클로로-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘 히드로클로라이드(단계 2)(325 mg, 0.88 mmol, 1.00 eq, 85% 순도)의 현탁액에 빙조 냉각하에 아세트알데히드(CAS # 75-07-0, 94 mg, 0.120 mL, 2.12 mmol, 2.42 eq)에 이어서 소듐 아세테이트(145 mg, 1.77 mmol, 2.02 eq)를 첨가했다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(280 mg, 1.32 mmol, 1.51 eq)를 0 °C에서 세 부분으로 첨가했다. 첨가가 완료된 후, 빙조를 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃-수용액으로 조심스럽게 퀀칭하고 DCM으로 세 번 추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 25 g, 구배 DCM 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(183 mg, 65% 수율)을 주황색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 307.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1739]

단계 4: 4-[2-(6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴

[1740]

전술한 5-클로로-2-(6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(단계 3) 및 (4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(실시예 25, 단계 D)으로부터 출발하여 실시예 14(단계 2)에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 주황색 폼으로 얻었다. LCMS: *m/z* 404.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1741]

단계 5: 4-[2-[(3a*S*, 7a*R*)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 및 4-[2-[(3a*R*, 7a*S*)-6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴

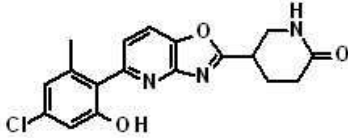
[1742]

SFC(컬럼: Chiralpak AD, 용리액 B: 25% 메탄올 + 0.2% 디에틸아민)에 의한 4-[2-(6-에틸-3,3a,4,5,7,7a-헥사히드로-2H-피롤로[2,3-*c*]피리딘-1-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴(실시예 72, 단계 4)(154 mg, 0.34 mmol, 1.00 eq)의 카이랄 분리로 두 가지 거울상이성질체 실시예 72a(첫 번째 용리, Rt

= 2.5 분)(58 mg, 40% 수율)을 밝은 갈색 폼으로; LCMS: m/z 404.3 $[M+H]^+$, ESI pos 그리고 실시예 72b(두 번째 용리, R_t = 2.9 분)를 얻었고 이를 SFC(컬럼: Chiralpak AD, 용리액 B: 25% 메탄올 + 0.2% 디에틸아민)로 재정제하여 실시예 72b(두 번째 용리, R_t = 2.9 분)(46 mg, 32% 수율)을 밝은 갈색 폼; LCMS: m/z 404.3 $[M+H]^+$, ESI pos으로 얻었다.

[1743] **실시예 73:**

[1744] 5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온



[1745]

[1746] 단계 A: 5-(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-2-온

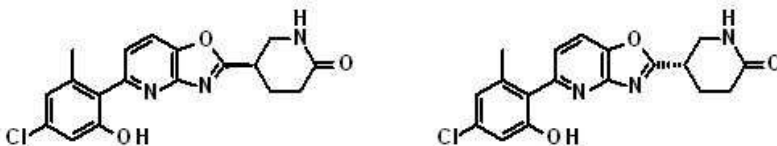
[1747] 6-Oxopiperidin-3-카르복실산(41.0 mg, 0.29 mmol, 1.08 eq) 및 2-아미노-6-브로모피리딘-3-올(50.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq)을 폴리인산(1.0 mL)에 첨가하고 점성 혼합물을 100 °C에서 가열하고 48 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 순간적으로 떼내고 포화 수성 NaHCO₃(30 mL)가 들어 있는 분리 깔때기에 첨가하여 격렬하게 거품이 발생하고, 거품이 멈췄을 때, DCM(30 mL)을 첨가하고 진탕했다. 분리된 수성층을 DCM(2 x 30 mL)으로 추가로 추출했다. 조합된 유기층을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고 농축하여 표제 화합물(38.0 mg, 43% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. LCMS m/z 295.7 (³⁵C1) $[M+H]^+$, ESI pos.

[1748] 단계 B: 5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온

[1749] 물(0.5 mL) 및 1,4-디옥산(2 mL) 중 5-(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-2-온(38.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq), (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9, 26.0 mg, 0.14 mmol, 1.09 eq) 및 포타슘 카르보네이트(45.0 mg, 0.33 mmol, 2.54 eq)의 용액을 10 분 동안 스파징했다(초음파 처리하는 동안 N₂ 버블링). [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(5.0 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 80 분 동안 90 °C로 가열했다. 미정제 혼합물을 감압하에 농축하고 실리카에 로딩했다. 미정제 생성물을 플래시 실리카 겔상의 크로마토그래피(24 g, 0-12% MeOH(0.7M NH₃ 포함)/ EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(23.0 mg, 48% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. LCMS m/z 358.1 (³⁵C1) $[M+H]^+$, ESI pos.

[1750] **실시예 73a 및 73b:**

[1751] (5S)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온 또는 (5R)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온 및 (5R)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온 또는 (5S)-5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온



[1752]

[1753] 표제 화합물을 전술한 5-[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-2-온의 카이랄 분리(Waters prep 15에서 카이랄 SFC, 210 - 400 nm에서 DAD에 의해 UV 검출, 40 °C, 120 bar; 컬럼: Chiralpak IH 10x250mm, 5 μm; 유량 15mL/ 분, 40% MeOH(0.1% 암모니아), 60% CO₂에서) 후 얻어 73a(7.1 mg, 15% 수율)를 회백색 고체(ee 95.2%)로 생성하고 73b (5.9 mg, 13% 수율)를 회백색 고체(ee: 92.6%)로 얻었다. LCMS m/z 358.1; 360.1 (C1 동위원소) $[M+H]^+$, ESI pos.

[1754] **실시예 74:**

[1755] 5-클로로-2-[2-[[*(3R)*-1-(3,3-디플루오로프로필)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀



[1756]

[1757] 단계 1: 3,3-디플루오로프로필 4-메틸벤젠설포네이트

[1758] 질소하에 DCM(15.5 mL) 중 3,3-디플루오로프로판-1-올(CAS # 461-52-9, 500 mg, 0.452 mL, 5.20 mmol, 1.00 eq)의 용액에 트리에틸아민(1.32 g, 1.8 mL, 13.0 mmol, 2.50 eq)에 이어서 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드(CAS # 98-59-9, 1.19 g, 6.24 mmol, 1.20 eq)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 NaHCO₃-용액에 붓고 DCM으로 세 번 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 실리카 겔에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 구배 헵탄 중 0 % 내지 30 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(670 mg, 49% 수율)을 황색 액체로 얻었다. LCMS 결정적이 아님, 이온화 없음.

[1759] 단계 2: *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[1760] *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(실시예 61, 단계 A) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9)으로부터 출발하여 실시예 19에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 폼, LCMS: *m/z* 459.3 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1761] 단계 3: 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[*(3R)*-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]페놀

[1762] DCM(0.32 mL) 및 메탄올(0.16 mL) 중 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(실시예 74, 단계 2)(58 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl, 용액(0.30 mL, 1.20 mmol, 10.0 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 DCM/메탄올(9:1)에 용해하고, 포화 NaHCO₃-수용액으로 염기성화하고 DCM/메탄올(9:1)의 혼합물로 세 번 추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(Si-아민, 구배 에틸 아세테이트 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(25 mg, 55% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 359.2 [M+H]⁺, ESI pos.

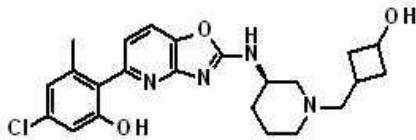
[1763] 단계 4: 5-클로로-2-[2-[[*(3R)*-1-(3,3-디플루오로프로필)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀

[1764] 테트라히드로푸란(0.16 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(0.16 mL) 중 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[*(3R)*-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]페놀(실시예 74, 단계 3)(20 mg, 0.05 mmol, 1.00 eq, 90% 순도)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(19 mg, 0.025 mL, 0.14 mmol, 2.85 eq)을 첨가하고 이어서 3,3-디플루오로프로필 4-메틸벤젠설포네이트(실시예 74, 단계 1)(16 mg, 0.06 mmol, 1.21 eq)를 적가했다. 반응 혼합물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반한 후 3,3-디플루오로프로필 4-메틸벤젠설포네이트(8 mg, 0.03 mmol, 0.61 eq) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(0.16 mL)를 실온에서 첨가하고 반응 혼합물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음 에틸 아세테이트 및 10% LiCl-수용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 10% LiCl-수용액으로 두 번, 물로 한 번 그리고 염수로 한 번 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4 g, 구배 헵탄 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(14 mg, 61% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 437.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1765] 실시예 75:

[1766] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[*(3R)*-1-(3-히드록시시클로부틸)메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로-[4,5-*b*]피리딘-5-

일]페놀



[1767]

[1768] 단계 A: tert-부틸 (3R)-3-[(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[1769] (R)-1-Boc-3-아미노피페리딘(1.05 g, 5.24 mmol, 1.29 eq) 및 트리에틸아민(1.71 mL, 12.24 mmol, 3.0 eq)을 1,4-디옥산(20 mL) 중 5-브로모-2-메틸설파닐-옥사졸로[4,5-b]피리딘(1.0 g, 4.08 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 16 시간 동안 90 °C로 가열했다. 그다음 추가 (R)-1-Boc-3-아미노피페리딘(1.05 g, 5.24 mmol, 1.29 eq) 및 트리에틸아민(1.71 mL, 12.24 mmol, 3.0 eq)을 반응 혼합물에 첨가하고 90 °C로 추가 18 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, NaHCO₃(10 mL) 및 EtOAc(10 mL)로 희석하고 층을 분리했다. 수성층을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하고 조합된 유기물을 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 카트리지, 0-100% (EtOAc/이소헥산))로 정제하여 표제 화합물(1.6 g, 86% 수율)을 얻은 갈색 폼으로 얻었다. LCMS m/z 397.2; 399.3 (Br 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1770] 단계 B: 5-브로모-N-[(3R)-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민; 디히드로클로라이드

[1771] 0 °C에서 1,4-디옥산(12 mL) 중 tert-부틸 (3R)-3-[(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(실시예 75, 단계 A)(2.0 g, 5.03 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 디옥산 중 4M HCl(5.0 mL, 20.0 mmol, 3.97 eq)을 첨가하고 반응물을 실온으로 가온되도록 하고 30 분 동안 교반했다. 그다음 MeOH(5 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가 1.5 시간 동안 교반했다. 반응물을 감압하에 농축하여 표제 화합물(1.88 g, 89% 수율)을 주황색 고체로 얻었다. LCMS m/z 297.1; 299.1 (Br 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1772] 단계 C: 3-[(3R)-3-[(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르보닐]-시클로부탄온

[1773] DCM(5 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(500 μL, 2.87 mmol, 4.93 eq) 중 5-브로모-N-[(3R)-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민; 디히드로클로라이드(실시예 75, 단계 B)(245.0 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 3-옥소시클로부탄카르복실산(73.0 mg, 0.64 mmol, 1.1 eq) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(339.0 mg, 0.89 mmol, 1.53 eq)를 첨가하고 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 실리카에 로딩했다. 미정제물을 실리카상의 크로마토그래피(40 g, 0-10% MeOH(0.7 M NH₃): EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(373.0 mg, 98% 수율)을 밝은 갈색 오일로 얻었다. LCMS m/z 393.2; 395.2 (Br 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1774] 단계 D: 3-[(3R)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르보닐]시클로부탄온

[1775] 1,4-디옥산(5 mL) 및 물(1 mL) 중 3-[(3R)-3-[(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르보닐]시클로부탄온(295 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq), (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9, 115 mg, 0.62 mmol, 1.1 eq) 및 포타슘 카르보네이트(196.0 mg, 1.42 mmol, 2.52 eq)의 용액을 10 분 동안 스파징했다(초음파 처리하는 동안 N₂ 버블링). [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(22.0 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 2 시간 동안 90 °C로 가열했다. 미정제 혼합물을 감압하에 농축하고 실리카에 로딩했다. 미정제 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0-10% MeOH(0.7 M NH₃): EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(182 mg, 68% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS m/z 455.3; 457.2 (Br 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

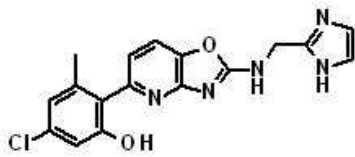
[1776] 단계 E: 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[3-[(3R)-1-[(3-히드록시시클로부틸)메틸]-3-피페리딜]아미노]-옥사졸로-[4,5-b]피리딘-5-일]페놀

[1777] 0 °C에서 THF(9 mL) 중 3-[(3R)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르보닐]시클로부탄온(141 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(THF 중 2.4 M)(425 μL, 1.02 mmol, 3.29 eq)를 적가하여 첨가했다. 반응물을 30 분 동안 교반한 다음 실

온으로 가온되도록 두고 3.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 MeOH(3 mL)로 퀀칭하고 밤새 교반되도록 두었다. 미정제 혼합물을 감압하에 농축하고 실리카에 로딩했다. 미정제 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0-20% MeOH(0.7M NH₃): DCM)로 정제한 다음, Waters X-Select CSH C18 ODB 분취용 컬럼, 130Å, 5 μm, 30 mm X 100 mm, 유량 40 mL 분-1에서 12.5 분에 걸쳐 물 중 0.1% 포름산-MeCN 구배로 용리하고 모든 파장에 걸친 UV와 함께 PDA뿐만 아니라 QDA 및 ELS 검출기를 사용하는 역상 분취용 HPLC(Waters 2767 Sample Manager, Waters 2545 Binary Gradient Module, Waters Systems Fluidics Organiser, Waters 515 ACD 펌프, Waters 515 Makeup 펌프, Waters 2998 광다이오드 배열 검출기, Waters QDa)로 정제했다. 옛-컬럼 희석 펌프는 전체 방법에 걸쳐 2 mL 분-1 메탄올을 제공했고, 이는 다음 MeCN 백분율에 포함된다. 구배 정보: 0.0-0.5 분, 5% MeCN; 0.5-10.5 분, 5% MeCN으로부터 32.5% MeCN까지 경사; 10.5-10.6 분, 32.5% MeCN으로부터 100% MeCN까지 경사; 10.6-12.5 분, 100%MeCN에서 유지. 깨끗한 분획을 Genevac에서 증발시켜 표제 화합물(43.6 mg, 31% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS m/z 433.3; 435.3 (Br 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1778] **실시예 76:**

[1779] **5-클로로-2-[2-(1*H*-이미다졸-2-일메틸아미노)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀**



[1780]

[1781] **단계 1: 5-클로로-N-(1*H*-이미다졸-2-일메틸)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민**

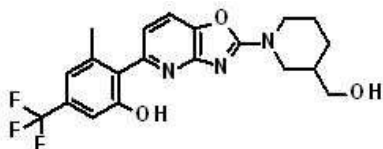
[1782] 1,4-디옥산(1.5 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 150 mg, 0.71 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 1*H*-이미다졸-2-일메틸아민 디히드로클로라이드(CAS # 53332-80-2, 146 mg, 0.86 mmol, 1.21 eq)에 이어서 트리에틸아민(290 mg, 0.400 mL, 2.87 mmol, 4.04 eq)을 첨가했다. 갈색 현탁액을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. *N*-메틸-2-피롤리디논(1.0 mL)을 실온에서 첨가하고 반응 혼합물을 140 °C에서 3.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 5% LiCl-수용액으로 추출했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 5% LiCl-수용액으로 세 번, 물로 한 번 그리고 염수로 한 번 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 DCM 중 0% 내지 100%(DCM:메탄올:NH₄OH 9:1:0.05))로 정제하여 표제 화합물(132 mg, 67% 수율, 90% 순도)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 250.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1783] **단계 2: 5-클로로-2-[2-(1*H*-이미다졸-2-일메틸아미노)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀**

[1784] 5-클로로-N-(1*H*-이미다졸-2-일메틸)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민 (실시예 76, 단계 1) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9)으로부터 출발하여 실시예 19에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 고체, LCMS: *m/z* 356.1 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1785] **실시예 77:**

[1786] **2-[2-[3-(히드록시메틸)-1-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀**



[1787]

[1788] **단계 1: [1-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-3-피페리딜]메탄올**

[1789] 1,4-디옥산(0.60 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 60 mg, 0.28 mmol, 1.00 eq), 3-피페리딜메탄올(CAS # 4606-65-9, 36 mg, 0.31 mmol, 1.10 eq) 및 트리에틸아민(33 mg, 0.045 mL, 0.32 mmol, 1.14 eq)의 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 그다음 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및

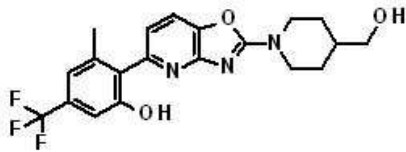
포화 NaHCO₃-수용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 DCM 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 정량적 수율)을 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 268.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1790] 단계 2: 2-[2-[3-(히드록시메틸)-1-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1791] [1-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-3-피페리딜]메탄올(실시예 77, 단계 1) 및 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-38-8)로부터 출발하여 실시예 14, 단계 2에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 회백색 폼, LCMS: m/z 408.3 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1792] 실시예 78:

[1793] 2-[2-[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1794] 단계 1: [1-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-4-피페리딜]메탄올

[1796] 1,4-디옥산(0.50 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 50 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq), 4-피페리딜메탄올(CAS # 6457-49-4, 30 mg, 0.26 mmol, 1.10 eq) 및 트리에틸아민(28 mg, 0.038 mL, 0.27 mmol, 1.15 eq)의 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃-수용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12 g, 구배 DCM 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(65 mg, 97% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 268.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1797] 단계 2: [1-[5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]-4-피페리딜]메탄올

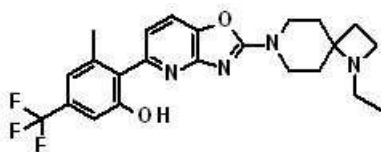
[1798] [1-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-4-피페리딜]메탄올(실시예 78, 단계 1) 및 2-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(CAS # 2557358-25-3)으로부터 출발하여 실시예 19에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 왁스질 고체로 얻었다. LCMS: m/z 422.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1799] 단계 3: 2-[2-[4-(히드록시메틸)-1-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1800] [1-[5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]-4-피페리딜]메탄올(실시예 78, 단계 2) 및 보론 트리브로마이드(디클로로메탄 중 1 M 용액)로부터 출발하여 실시예 3(단계 3)에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 408.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1801] 실시예 79:

[1802] 2-[2-(1-에틸-1,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1803] 단계 1: 5-클로로-2-(1-에틸-1,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘

[1805] 1,4-디옥산(0.80 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2, 80 mg, 0.38 mmol,

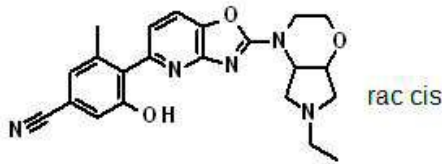
1.00 eq)의 혼합물에 1-에틸-1,7-디아자스피로[3.5]노난(CAS # 1422139-09-0, 66 mg, 0.43 mmol, 1.13 eq)에 이어서 트리에틸아민(44 mg, 0.060 mL, 0.43 mmol, 1.14 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃-수용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 DCM 중 0% 내지 100%(DCM:메탄올:NH₄OH 9:1:0.05))로 정제하여 표제 화합물(106 mg, 87% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 307.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1806] 단계 2: 2-[2-(1-에틸-1,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1807] 5-클로로-2-(1-에틸-1,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘 (실시예 79, 단계 1) 및 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-38-8)로부터 출발하여 실시예 14, 단계 2에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 희백색 폼, LCMS: *m/z* 447.3 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1808] 실시예 80:

[1809] 3-히드록시-5-메틸-4-[2-*rel*-(4*aS*,7*aR*)-6-에틸-2,3,4*a*,5,7,7*a*-헥사히드로피롤로[3,4-*b*][1,4]옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]벤조니트릴



[1810]

[1811] 단계 A: *tert*-부틸 *rel*-(4*aS*,7*aR*)-6-에틸-2,3,4*a*,5,7,7*a*-헥사히드로피롤로[3,4-*b*][1,4]옥사진-4-카르복실레이트

[1812] 밀봉된 튜브에서, 테트라히드로푸란(3.1 mL) 중 시판되는 *tert*-부틸 *rel*-(4*aS*,7*aR*)-3,4*a*,5,6,7,7*a*-헥사히드로-2*H*-피롤로[3,4-*b*][1,4]옥사진-4-카르복실레이트(CAS #1312131-49-9, 150 mg, 657 μmol, 1.0 eq)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(212 mg, 287 μL, 1.6 mmol, 2.5 eq)을 첨가하고 이어서 에틸 아이오다이드(123 mg, 63.7 μL, 788 μmol, 1.2 eq)를 실온에서 적가했다. 그다음, 혼합물을 40 °C에서 6 시간 30 분 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트, 소듐 비카르보네이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 두 번 역추출했다. 조합된 유기층을 염수 및 물로 세척한 다음, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 표제 화합물(149 mg, 84% 수율)을 황색 점성 오일로 얻었고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. LCMS *m/z*: 257.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1813] 단계 B: *rel*-(4*aS*,7*aR*)-6-에틸-3,4,4*a*,5,7,7*a*-헥사히드로-2*H*-피롤로[3,4-*b*][1,4]옥사진;염화수소

[1814] 디클로로메탄(4.2 mL) 및 메탄올(2.1 mL) 중 *tert*-부틸 *rel*-(4*aS*,7*aR*)-6-에틸-2,3,4*a*,5,7,7*a*-헥사히드로피롤로[3,4-*b*][1,4]옥사진-4-카르복실레이트(147 mg, 544 μmol, 1.0 eq)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl(1.77 g, 1.36 mL, 5.44 mmol, 10 eq)를 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 아르곤 분위기하에 교반했다. 용매를 진공에서 증발시켰다. 표제 화합물(154 mg, 110% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. LCMS *m/z*: 157.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1815] 단계 C: 5-클로로-2-[*rel*-(4*aS*,7*aR*)-6-에틸-2,3,4*a*,5,7,7*a*-헥사히드로피롤로[3,4-*b*][1,4]옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘

[1816] GP1에 따라, 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(120 mg, 586 μmol, 1.0 eq) 및 *rel*-(4*aS*,7*aR*)-6-에틸-3,4,4*a*,5,7,7*a*-헥사히드로-2*H*-피롤로[3,4-*b*][1,4]옥사진;염화수소(150.6 mg, 703.31 μmol, 1.2 eq)를 120 °C에서 밤새 반응시켰다. NMP(0.5 mL)의 첨가 후 교반을 150 °C에서 14 시간 동안 계속했다. 워크업 후, 미정제 물을 플래시 크로마토그래피(구배 DCM 중 0-80% DCM:MeOH:NH₄OH (110:10:1))로 정제하여 표제 화합물(69.5 mg,

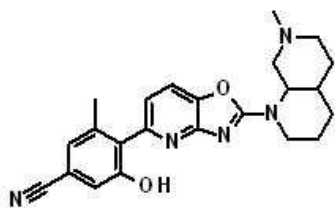
37% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. LCMS: 309.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1817] 단계 D: 3-히드록시-5-메틸-4-[2-[rel-(4aS,7aR)-6-에틸-2,3,4a,5,7,7a-헥사히드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴

[1818] GP2b에 따라, 5-클로로-2-[rel-(4aS,7aR)-6-에틸-2,3,4a,5,7,7a-헥사히드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘(68 mg, 220 μmol, 1.0 eq) 및 (4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(실시예 25, 단계 D)(66.3 mg, 374 μmol, 1.7 eq)을 반응시켰다. 순수한 생성물을 HPLC 크로마토그래피(컬럼: YMC-Triart C₁₈, 12 nm, 5 μm, 100 x 30 mm; 구배: 물 중 15-35-50-100 MeCN; 11 분; MeCN / (물 +0.1% TEA)) 후 백색 고체(20.7 mg, 22% 수율)로 얻었다. LCMS: 406.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1819] 실시예 81:

[1820] 3-히드록시-5-메틸-4-[2-(7-메틸-2,3,4,4a,5,6,8,8a-옥타히드로-1,7-나프티리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴



[1821]

[1822] 단계 A: 5-클로로-2-(7-메틸-2,3,4,4a,5,6,8,8a-옥타히드로-1,7-나프티리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘

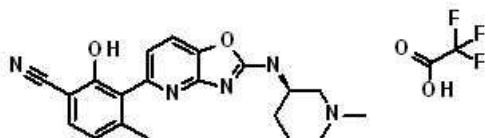
[1823] GP1에 따라 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(225 mg, 1.1 mmol, 1.0 eq) 및 7-메틸-2,3,4,4a,5,6,8,8a-옥타히드로-1H-1,7-나프티리딘; 디히드로클로라이드(300 mg, 1.32 mmol, 1.2 eq)를 밀봉된 튜브에서 120 °C에서 2.5 시간 동안 반응시켰다. 그 후, NMP(3 mL)를 첨가하고 반응물을 140 °C에서 밤새 교반했다. 워크업 및 플래시 크로마토그래피(구배 DCM 중 0-10% MeOH)에 의한 정제 후 표제 화합물(36.8 mg, 10% 수율) 밝은 갈색 점성 오일로 얻었다. LCMS: 307.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1824] 단계 B: 3-히드록시-5-메틸-4-[2-(7-메틸-2,3,4,4a,5,6,8,8a-옥타히드로-1,7-나프티리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴

[1825] GP2b에 따라 5-클로로-2-(7-메틸-2,3,4,4a,5,6,8,8a-옥타히드로-1,7-나프티리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(35 mg, 108 μmol, 1.0 eq) 및 (4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(실시예 25, 단계 D)을 반응시켜 표제 화합물(5.8 mg, 13% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: 402.3 [M-H]⁻, ESI neg.

[1826] 실시예 82:

[1827] 2-히드록시-4-메틸-3-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산



[1828]

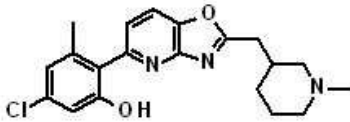
[1829] 단계 A: 3-브로모-2-히드록시-4-메틸벤조니트릴

[1830] 톨루엔(60 mL) 중 디이소프로필아민(3.03 g, 30.0 mmol, 1.0 eq) 및 NBS(6.42 g, 36.05 mmol, 1.2 eq)의 혼합물에 2-히드록시-4-메틸벤조니트릴(4.0 g, 30.04 mmol, 1.0 eq)을 0 °C에서 첨가한 다음, 20 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 상기 반응 용액을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(50 mL*3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 2:1)로 정제하여 표제 화합물(1.10 g, 17% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDC₁₃, 400 MHz) δ [ppm]: 7.42 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.23

(br. s, 1H), 2.48 (s, 3H).

- [1831] 단계 B: 3-브로모-4-메틸-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)벤조니트릴
- [1832] MeCN(10 mL) 중 3-브로모-2-히드록시-4-메틸벤조니트릴(1.10 g, 5.19 mmol, 1.0 eq)의 용액에 K₂CO₃(1.43 g, 10.4 mmol, 2.0 eq)를 첨가한 다음, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(1.38 mL, 7.78 mmol, 1.5 eq)를 첨가하고, 20 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20 mL*3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(1.10 g, 62% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ [ppm]: 7.44 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.08 - 1.01 (m, 2H), 0.05 (s, 9H).
- [1833] 단계 C: 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)벤조니트릴
- [1834] THF(20 mL) 중 3-브로모-4-메틸-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)벤조니트릴(1.0 g, 2.92 mmol, 1.0 eq) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.09 g, 5.84 mmol, 2.0 eq)의 용액에 iPrMgCl-LiCl(4.49 mL, 헥산 중 1.3 M 용액, 2.0 eq)를 질소 분위기하에, 0 °C에서 첨가한 다음, 2 시간 동안 20 °C에서 교반했다. 상기 반응 용액을 소듐 설페이트(150 mL)로 쿨링하고, 에틸 아세테이트(50 mL*3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 황색 오일을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(0.30 g, 26% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ [ppm]: 7.50 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (s, 12H), 1.08 - 0.97 (m, 2H), 0 (s, 9H).
- [1835] 단계 D: (R)-4-메틸-3-(2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)벤조니트릴
- [1836] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)벤조니트릴(0.080 g, 0.21 mmol, 1.0 eq)의 용액에 (R)-5-브로모-N-(1-메틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(0.080 g, 0.19 mmol, 0.92 eq), CsF(0.078 g, 0.51 mmol, 2.5 eq) 및 XPhosPdG3(0.035 g, 0.04 mmol, 0.2 eq)를 첨가한 다음, 상기 반응 혼합물을 95 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 상기 반응 용액을 물(100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(20 mL*3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축한 다음, prep-TLC(DCM : MeOH = 10:1, R_f = 0.1)로 정제하여 표제 화합물(0.040 g, 38% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 494.2 [M+H]⁺, ESI pos. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ = 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.62 - 6.18 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 3.61 - 3.40 (m, 2H), 2.81 - 2.47 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 0.90 - 0.76 (m, 2H), 0 (s, 9H).
- [1837] 단계 E: 2-히드록시-4-메틸-3-[2-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산
- [1838] DCM(2 mL) 중 (R)-4-메틸-3-(2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)벤조니트릴(20 mg, 0.04 mmol, 1.0 eq)의 용액에 TFA(1.0 mL)를 첨가한 다음 상기 반응 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 prep-HPLC(컬럼 Phenomenex Synergi Polar-RP 100*25mm*4um; 조건: 물(TFA)-MeCN 시작 B, 22 종료 B 42; 구배 시간(분)7 100%B 유지 시간(분)2, 유량(mL/분) 25)로 정제한 다음, 용매를 동결건조로 제거하여 표제 화합물(4.6 mg, 24% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ [ppm]: 7.83 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.33 - 3.84 (m, 2H), 3.63 - 3.44 (m, 1H), 3.18 - 2.84 (m, 5H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.56 (m, 1H).
- [1839] 실시예 83:

[1840] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[(1-메틸-3-피페리딜)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀



[1841]

[1842] 단계 A: 5-브로모-2-[(1-메틸-3-피페리딜)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘

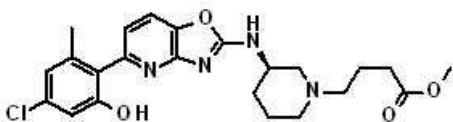
[1843] 2-아미노-6-브로모피리딘-3-올(50.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) 및 2-(1-메틸-3-피페리딜)아세트산(46.0 mg, 0.29 mmol, 1.11 eq)을 실온에서 이튼 시약의 용액(1.0 mL)에 첨가하고 반응물을 100 °C로 가열하고 2 시간 동안 교반되도록 두었다. 반응물을 밤새(16 시간) 교반되도록 두었다. 버블링이 중단되면, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(50 mL)이 들어 있는 교반되는 삼각 플라스크에 붓고, 용액을 DCM(30 mL)이 들어 있는 분리 깔대기에 첨가하고 추출했다. 분리된 수성층을 DCM(2 x 30 mL)으로 추가로 추출했다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(66.0 mg, 64% 수율)을 어두운 갈색 고체로 얻었다. 화합물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. LCMS m/z: 310.0; 312.0 (Cl 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1844] 단계 B: 5-클로로-3-메틸-2-[2-[(1-메틸-3-피페리딜)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀

[1845] 물(0.5 mL) 및 1,4-디옥산(2.5 mL) 중 5-브로모-2-[(1-메틸-3-피페리딜)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘(66.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq), (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9, 36.0 mg, 0.19 mmol, 1.13 eq) 및 포타슘 카르보네이트(60.0 mg, 0.43 mmol, 2.55 eq)의 용액을 5 분 동안 질소로 스파징했다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(7.0 mg, 0.01 mmol, 0.06 eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 90 °C로 가열했다. 미정제 혼합물을 감압하에 농축하고 실리카에 로딩했다. 미정제 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 24 g, 0-20% MeOH(0.7M NH₃): EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(43.0 mg, 67% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 372.2; 374.0 (Cl 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1846] 실시예 84:

[1847] 메틸 4-[(3R)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-피페리딜]부타노에이트



[1848]

[1849] 단계 A: tert-부틸 (3R)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[1850] 1,4-디옥산(20 mL) 및 물(5 mL) 중 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9, 524 mg, 2.81 mmol, 1.12 eq), tert-부틸 (3R)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(실시예 75, 단계 A)(1.0 g, 2.52 mmol, 1.0 eq) 및 세슘 카르보네이트(1715.0 mg, 5.26 mmol, 2.09 eq)의 용액을 10 분 동안 스파징했다(초음파 처리하는 동안 N₂ 버블링). [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(95.0 mg, 0.13 mmol, 0.05 eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 80 °C로 2 시간 동안 가열했다. 미정제 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc(50 mL)로 헹구고 감압하에 농축했다. 잔류물을 셀라이트에 로딩하고 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 10-100% MeCN: 10 mM 수성 NH₄HCO₃)로 정제하여 표제 화합물(1.16 g, 95% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 459.4; 461.4 (Cl 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1851] 단계 B: 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[3R)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀; 디히드로클로라이드

[1852] 0 °C에서 1,4-디옥산(22 mL) 중 tert-부틸 (3R)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(1.16 g, 2.53 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 디옥산 중 4M HCl(2.5 mL, 10.0 mmol, 3.96 eq)을 첨가하고 반응물을 실온으로 가온되도록 했다. 반응물을 1,4-디옥산(5 mL) 및 MeOH(5 mL)로 희석하고 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 표제 화합물(1.23 g, 2.85

mmol, 95% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 359.3; 361.3 (Cl 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1853] 단계 C: 메틸 4-[(3R)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-피페리딜]부타노에이트

[1854] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[3R)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀; 디히드로-클로라이드(84.0 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq)를 트리에틸아민(82.0 μL, 0.59 mmol, 3.02 eq) 및 DCM(2.5 mL)에 용해하고 5 분 동안 교반했다. 그다음 아세트산(56.0 μL, 0.98 mmol, 5.03 eq)을 첨가하고 혼합물을 1 분 동안 교반한 후 메틸 4-옥소부타노에이트(31.0 μL, 0.3 mmol, 1.52 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(83.0 mg, 0.39 mmol, 2.01 eq)를 첨가하고 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 그다음 메틸 4-옥소부타노에이트(21.0 μL, 0.2 mmol, 1.03 eq)를 첨가하고, 0.5 시간 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(42.0 mg, 0.2 mmol, 1.02 eq)를 첨가하고 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 HCl(1M, 100 μL)로 퀀칭하고, MeOH(5 ml)로 희석하고 15 분 동안 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 점성 갈색 크림 같은 용액을 얻었다. 용액을 THF(3 mL)에서 초음파 처리하고 생성된 백색 고체를 여과에 의해 수집했다. 고체를 DCM(10 mL) 및 K3PO4(5 mL, 10% Aq)에 넣고 10 분 동안 격렬하게 교반했다. 유기층을 분리하고 수성층을 DCM(10 mL)으로 추가로 추출했다. 조합된 유기층을 MgSO4로 건조하고, 진공에서 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0-10%(0.7M NH3)MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물(30.0 mg, 33% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 459.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1855] 실시예 85:

[1856] 3-히드록시-4-[2-[[3R)-1-(2-히드록시에틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-메틸-벤조니트릴

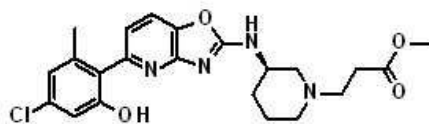


[1857]

[1858] 2-[[3R)-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-1-피페리딜]에탄올(실시예 52, 단계 2) 및 (4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(실시예 25, 단계 D)으로부터 출발하여 실시예 14, 단계 2에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 어두운 갈색 폼, LCMS: m/z 394.3 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1859] 실시예 86:

[1860] 메틸 3-[[3R)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-피페리딜]프로파노에이트



[1861]

[1862] 단계 A: 메틸 3-[[3R)-3-[(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-1-피페리딜]프로파노에이트

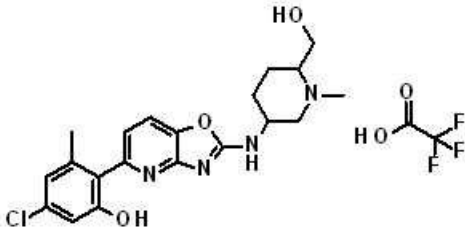
[1863] MeCN(2.4 mL) 중 5-브로모-N-[[3R)-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민; 디히드로클로라이드(50.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq)(실시예 75, 단계 B)의 교반되는 용액에 세슘 카르보네이트(310.0 mg, 0.95 mmol, 4.0 eq)를 첨가하고 반응 혼합물을 초음파 처리하고(2 분) 0.5 시간 동안 교반되도록 두었다. 그다음, 메틸 3-브로모프로피오에이트(29.0 μL, 0.27 mmol, 1.12 eq)를 첨가하고 반응물을 1 시간 동안 교반되도록 두었다. 그다음 반응물을 60 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 그 후, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에 농축하고 셀라이트에 로딩했다. 미정제 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(건식 로드, C₁₈, 15-60% MeCN: H₂O(0.1% NH₄HCO₃))로 정제하여 표제 화합물(60.0 mg, 53% 수율)을 회백색 유리로 얻었다. LCMS m/z: 383.2 (⁷⁹Br); 385.2 (⁸¹Br) [M+H]⁺, ES pos.

[1864] 단계 B: 메틸 3-[(3*R*)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]-1-피페리딘]프로파노에이트

[1865] 실시예 95에 개략된 절차에 따라, 전술한 메틸 3-[(3*R*)-3-[(5-브로모옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-1-피페리딘]프로파노에이트 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9)을 반응시켜 표제 화합물을 얻었다. LCMS *m/z*: 445.3; 447.3(C1 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1866] 실시예 87:

[1867] 5-클로로-2-[2-[[6-(히드록시메틸)-1-메틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산



[1868]

[1869] 단계 A: 5-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-(히드록시메틸)-1-메틸피리딘-1-움 (HI 염)

[1870] MeCN(2 mL) 중 *tert*-부틸 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일) 카르바메이트(100 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq)(CAS : 323578-38-7)의 용액에 아이오도메탄(189.9 mg, 1.34 mmol, 3.0 eq)을 첨가했다. 혼합물을 70 °C에서 5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 20 °C로 냉각하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트(3 ml)에서 트리테이션하고 30 분 동안 교반했다. 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 에틸 아세테이트(2 ml ×2)로 세척하고, 진공에서 건조하여 표제 화합물(100.0 mg, 0.42 mmol, 94% 수율, HI 염)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: 239.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1871] 단계 B: *tert*-부틸 (6-(히드록시메틸)-1-메틸피페리딘-3-일)카르바메이트

[1872] 메탄올(5 mL) 중 5-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-(히드록시메틸)-1-메틸피리딘-1-움 (100.0 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq)의 용액에 PtO₂(10 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq)를 N₂하에 첨가했다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H₂로 여러 번 퍼징했다. 그다음 혼합물을 2280 mmHg의 H₂ 압력하에 48 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 MeOH(20 mL x 3)로 세척했다. 조합된 여액을 진공에서 농축하여 표제 화합물(100 mg, 98% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.60 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1873] 단계 C: (5-아미노-1-메틸피페리딘-2-일)메탄올(HCl 염)

[1874] 1,4-디옥산(2 mL) 중 *tert*-부틸 (6-(히드록시메틸)-1-메틸피페리딘-3-일)카르바메이트(100.0 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 HCl/MeOH(2.0 mL)를 첨가했다. 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물(70.0 mg, 0.39 mmol, 95% 수율, HCl 염)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.10 -3.95 (m, 1H), 3.92 -3.80 (m, 2H), 3.75 -3.50 (m, 1H), 3.43 -3.37 (m, 1H), 3.25 -3.15 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.12 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H) 1.85 - 1.75 (m, 1H).

[1875] 단계 D: (5-((5-브로모옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일) 아미노) -1-메틸피페리딘-2-일) 메탄올(TFA 염)

[1876] NMP(1 mL) 중 (5-아미노-1-메틸피페리딘-2-일)메탄올(55.72 mg, 0.31 mmol, 1.2 eq)의 용액에 DIPEA(99.46 mg, 0.77 mmol, 3.0 eq) 및 5-브로모-2-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(60.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq)을 일부분씩 첨가했다. 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(90.0 mg, 77% 수율, TFA 염)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.59 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m,

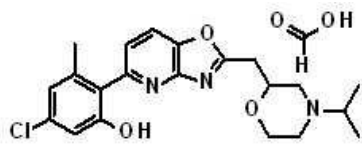
1H), 2.94 (s, 3H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H) 1.95 - 1.85 (m, 1H).

[1877] 단계 E: 5-클로로-2-[2-[[6-(히드록시메틸)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산

[1878] 1,4-디옥산(3 mL) 및 물(0.6 mL) 중 (5-((5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노)-1-메틸피페리딘-2-일)메탄올(80.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸페닐)보론산(49.1 mg, 0.26 mmol, 1.5 eq)의 용액에 K₂CO₃(72.86 mg, 0.53 mmol, 3.0 eq) 및 XPhos Pd G3(14.9 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq)를 N₂하에 첨가했다. 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 N₂하에 교반했다. 그다음, 혼합물을 20 °C로 냉각하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 MeOH(2 ml)로 용해하고 prep-HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi Polar-RP 100*25mm*4um, 조건: 물(TFA)-MeCN, 시작 B: 22; 종료 B: 42; 구배 시간(분): 7; 100% B 유지 시간(분): 2; 유량(ml/분): 25)로 정제하여 표제 화합물(58.3 mg, 62% 수율, TFA 염)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 403.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[1879] 실시예 88:

[1880] 5-클로로-2-[2-[(4-이소프로필모르폴린-2-일)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 포름산



[1881]

[1882] 단계 A: 5-브로모-2-[(4-이소프로필모르폴린-2-일)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘

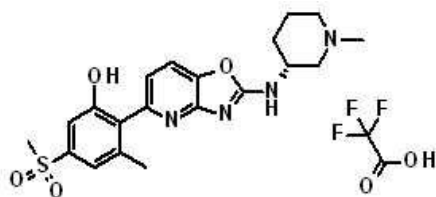
[1883] 2-아미노-6-브로모피리딘-3-올(50.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) 및 2-(4-이소프로필모르폴린-2-일)아세트산(54.0 mg, 0.29 mmol, 1.09 eq)을 실온에서 이튼 시약의 용액(1.0 mL)에 첨가하고 반응물을 100 °C로 가열하고 밤새 교반되도록 두었다. 버블링이 중단되면, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(50 mL)이 들어 있는 교반되는 삼각 플라스크에 붓고, 용액을 DCM(30 mL)이 들어 있는 분리 깔대기에 첨가하고 추출했다. 분리된 수성층을 DCM(2 x 30 mL)으로 추가로 추출했다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(84.0 mg, 71% 수율)을 어두운 갈색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 340.0; 342.0 (C1 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1884] 단계 B: 5-클로로-2-[2-[(4-이소프로필모르폴린-2-일)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 포름산

[1885] 물(0.5 mL) 및 1,4-디옥산(2 mL) 중 5-브로모-2-[(4-이소프로필모르폴린-2-일)메틸]옥사졸로[4,5-b]피리딘(84.0 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq), (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(39.0 mg, 0.21 mmol, 1.12 eq) 및 포타슘 카보네이트(65.0 mg, 0.47 mmol, 2.51 eq)의 용액을 N₂로 10 분 동안 스파징했다. [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]-디클로로팔라듐(II)(7.0 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 70 분 동안 90 °C로 가열했다. 반응물을 밤새 교반되도록 두었다. 미정제 혼합물을 감압하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0-12% MeOH(0.7M NH₃): EtOAc)로 정제하여 공용리된 출발 물질을 포함하는 생성물을 얻었다. 두 번째 역상 컬럼을 수행하여 (건식 로드 셀라이트; C₁₈, 10-60% MeCN(0.1% 포름산): 0.1% 수성 포름산) 표제 화합물(25.0 mg, 28% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 402.2; 404.2 (C1 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1886] 실시예 89:

[1887] 3-메틸-2-[2-[[3(R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-메틸설포닐-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산



[1888]

[1889] 단계 A: 3-메틸-5-(메틸설포닐)페놀

[1890] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. DMSO(45 mL) 중 3-브로모-5-메틸페놀(4500.0 mg, 24.06 mmol, 1.0 eq CAS: 74204-00-5)의 혼합물에 CuI(1142.86 mg, 6.02 mmol, 0.25 eq), *L*-프롤린(1385.0 mg, 12.03 mmol, 0.5 eq) 및 소듐 하이드록사이드(481.17 mg, 12.03 mmol, 0.5 eq) 및 소듐 메탄설포네이트(7362.5 mg, 72.2 mmol, 3.0 eq)를 첨가하고, 혼합물을 120 °C에서 3 시간 동안 N₂하에 교반했다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 킨칭한 다음, 1N HCl 용액으로 pH=8로 조정하고, 그다음 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 내지 1/1)로 정제하여 표제 화합물(3000 mg, 67% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.21 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[1891] 단계 B: 2-아이오도-3-메틸-5-메틸설포닐-페놀

[1892] 톨루엔(25 mL) 중 3-메틸-5-메틸설포닐-페놀(3.0 g, 16.11 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 NaH(1.29 g, 32.22 mmol, 2.0 eq 60%)를 0 °C에서 첨가하고, 혼합물을 0 °C에서 10 분 동안 교반한 다음, I₂(3.26 g, 12.89 mmol, 0.8 eq)를 혼합물에 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 킨칭한 다음, 1N HCl 용액으로 pH= 6으로 조정하고, 그다음 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하고, 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 황색 고체로 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/ 에틸 아세테이트 = 10:0 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물(1.3 g, 26% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 312.9 [M+H]⁺, ESI pos.

[1893] 단계 C: 3-메틸-5-메틸설포닐-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 및 (2-히드록시-6-메틸-4-메틸설포닐-페닐)보론산

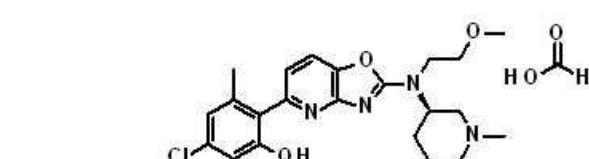
[1894] 1,4-디옥산(8 mL) 중 2-아이오도-3-메틸-5-메틸설포닐-페놀(400.0 mg, 1.28 mmol, 1.0 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(1.62 g, 6.41 mmol, 5.0 eq)의 혼합물에 KOAc(377.3 mg, 3.84 mmol, 3.0 eq) 및 Pd(dppf)Cl₂(93.7 mg, 0.13 mmol, 0.1 eq)를 첨가한 다음, 혼합물을 95 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 25°C로 냉각했다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 진공하에 농축했다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 25% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 313.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1895] 단계 D: 3-메틸-2-[2-[[3-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-메틸설포닐-페놀;2,2,2-트리플루오로아세트산

[1896] 1,4-디옥산(1 mL)/물(0.2 mL) 중 3-메틸-5-메틸설포닐-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀(50.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq), 5-브로모-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민;2,2,2-트리플루오로아세트산(실시예 30, 단계 H)(68.1 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq), K₂CO₃(66.31 mg, 0.48 mmol, 3.0 eq)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(11.71 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq)를 N₂하에 25 °C에서 첨가한 다음, 4 시간 동안 95 °C에서 교반했다. 그다음 혼합물을 25 °C, 여과하고, 여액을 진공하에 농축했다. 미정제물을 C18 컬럼 크로마토그래피(20 g, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(35.9 mg, 42% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 417.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1897] 실시예 90:

[1898] 5-클로로-2-[2-[2-메톡시에틸-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;포름산



[1899] 단계 A: 5-클로로-N-(2-메톡시에틸)-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민

[1901] DMF(2 mL) 중 5-클로로-*N*-[(3*R*)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(실시예 15, 단계 1)(200 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq)의 용액을 0 °C로 냉각하고 소듐 하이드라이드(미네랄 오일 중 60%, 45 mg, 1.12 mmol, 1.5 eq)를 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 5 분 동안 교반했다. 그다음 2-브로모에틸 메틸 에테르(CAS # 6482-24-2, 0.08 mL, 0.9 mmol, 1.2 eq)를 반응 혼합물에 첨가하고 이를 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(10 mL) 및 EtOAc(10 mL)로 희석했다. 상을 분리하고 수성상을 추가의 EtOAc(2 x 10 mL)를 사용하여 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 실리카 겔상의 크로마토그래피(12 g, 0-10% (0.7 M 암모니아/MeOH)/DCM)로 정제하여 표제 화합물(65.0 mg, 25% 수율)을 무색 겜으로 얻었다. LCMS *m/z* 325.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1902] 단계 B: 5-클로로-2-[2-[2-메톡시에틸-[(3*R*)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀;포름산

[1903] 1,4-디옥산(1.6 mL) 및 물(0.4 mL) 중 5-클로로-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-[(3*R*)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(65.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq), (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(41.0 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드 툴루엔 부가생성물(8.2 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq) 및 포타슘 카르보네이트(55.3 mg, 0.4 mmol, 2.0 eq)의 혼합물을 N₂로 ~5 분 동안 탈기한 다음, 80 °C로 4 시간 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 그 후 XPhos Pd G3(8.5 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 N₂로 ~5 분 동안 탈기한 다음 3 시간 동안 80 °C로 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 이 온도에서 2 일 동안 교반했다. 반응 혼합물을 염수(10 mL) 및 EtOAc(10 mL)로 희석하고, 그 후 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추가로 추출했다. 조합된 유기물을 진공에서 농축하고 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(4 g, 0-10% ((MeOH 중 0.7M NH₃)/DCM))로 정제한 다음 RP 크로마토그래피(12 g, 5-55% (MeCN 중 0.1% 포름산)/(물 중 0.1% 포름산))로 정제하여 표제 화합물(26.0 mg, 26% 수율)을 옅은 황색 고체로 얻었다. LCMS *m/z* 431.4 [M+H]⁺, ESI pos.

[1904] 실시예 91:

[1905] 2-[2-[[[(3*R*)-1-에틸아제판-3-일]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



[1906]

[1907] 단계 1: tert-부틸 *N*-[(3*R*)-1-에틸아제판-3-일]카르바메이트

[1908] tert-부틸 *N*-[(3*R*)-아제판-3-일]카르바메이트(CAS # 1354351-56-6) 및 아이오도에탄(CAS # 75-03-6)으로부터 출발하여, 실시예 46, 단계 1에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 오일, LCMS: *m/z* 243.4 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1909] 단계 2: 5-클로로-*N*-[(3*R*)-1-에틸아제판-3-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민

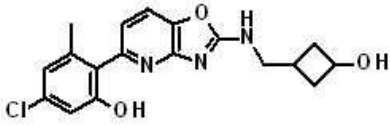
[1910] tert-부틸 *N*-[(3*R*)-1-에틸아제판-3-일]카르바메이트(실시예 91, 단계 1) 및 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(CAS # 1783370-92-2)으로부터 출발하여 실시예 52, 단계 2에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체, LCMS: *m/z* 295.3 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1911] 단계 3: 2-[2-[[[(3*R*)-1-에틸아제판-3-일]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[1912] 5-클로로-*N*-[(3*R*)-1-에틸아제판-3-일]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(실시예 91, 단계 1) 및 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS # 2557358-38-8)로부터 출발하여 실시예 14, 단계 2에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 황색 폼, LCMS: *m/z* 435.3 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1913] 실시예 92:

[1914] 5-클로로-2-[2-[(3-히드록시시클로부틸)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀



[1915]

[1916] 단계 A: 3-(아미노메틸)시클로부탄올;히드로클로라이드

[1917] 1,4-디옥산(0.5 mL) 중 트랜스-3-(Boc-아미노메틸)시클로부탄올(100 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq)의 용액에 HCl/디옥산(0.5 mL, 2.0 mmol, 4.03 eq)을 첨가했다. 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 그 후, 혼합물을 감압하에 농축하여 표제 화합물(68.0 mg, 99% 수율)을 백색 고체에서 얻었다.

[1918] 단계 B: 3-[[5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]메틸]시클로부탄올;2,2,2-트리플루오로-아세트산

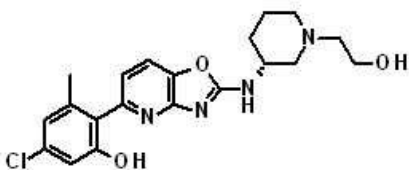
[1919] MeCN(7 mL) 중 3-(아미노메틸)시클로부탄올;히드로클로라이드(68.0 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq) 및 DIPEA(0.26 mL, 1.48 mmol, 3.0 eq)의 용액에 5-브로모-2-클로로-옥사졸로[4,5-b]피리딘(115.4 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq)을 다섯 부분으로 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공하에 농축하여 잔류물을 얻었고 이를 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(45.0 mg, 31% 수율)을 백색 폼으로 얻었다. LCMS: m/z 298.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[1920] 단계 C: 5-클로로-2-[2-[(3-히드록시시클로부틸)메틸아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀

[1921] 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(0.4 mL) 중 3-[[5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]메틸]시클로부탄올;2,2,2-트리플루오로아세트산(20.0 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(18.76 mg, 0.1 mmol, 1.5 eq)의 용액에 CsF(40.8 mg, 0.27 mmol, 4.0 eq) 및 XPhosPdG3(5.68 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq)를 질소 분위기하에 첨가했다. 혼합물을 90 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 25°C로 냉각하고, 여과하고 여액을 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(14.5 mg, 58% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 360.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[1922] 실시예 93:

[1923] 5-클로로-2-[2-[[3(R)-1-(2-히드록시에틸)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀

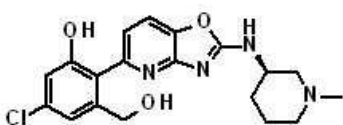


[1924]

[1925] 2-[(3R)-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-1-피페리딜]에탄올(실시예 52, 단계 2) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9)으로부터 출발하여 실시예 19에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 회백색 폼, LCMS: m/z 403.2 [M+H]⁺, ESI pos로 얻었다.

[1926] 실시예 94:

[1927] 5-클로로-3-(히드록시메틸)-2-[2-[[3(R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀



[1928]

[1929] 단계 A: 5-클로로-3-히드록시-2-아이오도-벤즈알데히드

- [1930] DMF(81 mL) 중 3-클로로-5-히드록시벤즈알데히드(CAS # 1829-33-0, 8.1 g, 51.7 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 NaH(2.48 g, 103.47 mmol, 2.0 eq 60%)를 0 °C에서 N₂하에 일부분씩 첨가하고, 30 분 동안 교반한 다음, I₂(13.1 g, 51.7 mmol, 1.0 eq)를 일부분씩 첨가하고 15.5 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 혼합물을 수용액 중 염산 1 몰(100 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)로 정제하고 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 20 g, 물 중 0.1% NH₃·H₂O/MeCN)로 재정제하여 표제 화합물(730 mg, 4% 수율)을 밝은 녹색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 280.9 [M-H]⁻, ESI neg.
- [1931] 단계 B: 5-클로로-2-아이오도-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)벤즈알데히드
- [1932] DMF(10 mL) 중 Cs₂CO₃(865.13 mg, 2.66 mmol, 1.5 eq) 및 5-클로로-3-히드록시-2-아이오도- 벤즈알데히드(500.0 mg, 1.77 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 세 번 퍼징하고 30 분 동안 교반했다. 그다음, SEM-Cl(442.7 mg, 2.66 mmol, 1.5 eq)를 혼합물에 한번에 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 그 후, 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(40 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 68% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 10.02 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.76 (t, 2H), 0.89 (t, 2H), -0.04 (s, 9H).
- [1933] 단계 C: [5-클로로-2-아이오도-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)페닐]메탄올
- [1934] 소듐 보로하이드라이드(55.0 mg, 1.45 mmol, 1.2 eq)를 메탄올(5 mL) 및 물(0.5 mL) 중 5-클로로-2-아이오도-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)벤즈알데히드(500.0 mg, 1.21 mmol, 1.0 eq)의 용액에 소량씩 첨가했다. 혼합물을 3 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 혼합물을 물(15mL)에 붓고 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 표제 화합물(470 mg, 94% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 7.13 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.60 (t, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 0.92 - 0.85 (m, 2H), -0.02 - 0.05 (m, 9H).
- [1935] 단계 D: [4-클로로-2-(히드록시메틸)-6-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)페닐]보론산
- [1936] 1,4-디옥산(150 mL) 중 [5-클로로-2-아이오도-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)페닐]메탄올(60.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) 및 비스(피나콜라토)디보론(183.69 mg, 0.72 mmol, 5.0 eq)의 혼합물을 탈기하고 질소로 세 번 퍼징하고 KOAc(42.6 mg, 0.43 mmol, 3.0 eq), Pd(dppf)Cl₂(10.6 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq)를 혼합물에 한번에 첨가했다. 혼합물을 마이크로파 조사하에 90 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 0.1 mmol, 67% 수율)을 어두운 갈색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 6.99 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 0.93 (t, 2H), 0.01 (s, 9H).
- [1937] 단계 E: [5-클로로-2-[2-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)페닐]메탄올
- [1938] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 K₂CO₃(41.5 mg, 0.3 mmol, 2.5 eq), 5-브로모-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민; 2,2,2-트리플루오로아세트산(76.7 mg, 0.18 mmol, 1.5 eq) 및 [4-클로로-2-(히드록시메틸)-6-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)페닐]보론산(40.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 탈기하고 질소로 세 번 퍼징하고 XPhos Pd G3(10.11 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq)을 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 95 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 혼합물을 감압하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% NH₃·H₂O/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(27.0 mg, 43% 수율)을 적색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 7.80 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.15 - 4.09

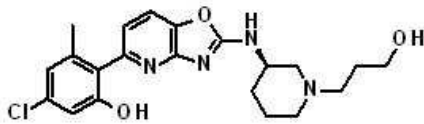
(m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.18 (br s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.42 - 1.27 (m, 1H), 0.85 (t, 2H), -0.05 (s, 9H).

[1939] 단계 F: 5-클로로-3-(히드록시메틸)-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀

[1940] DCM(1 mL) 중 [5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)페닐]메탄올(14.0 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq) 및 TFA(0.26 mL, 3.49 mmol, 129.4 eq)의 용액을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 용매의 제거 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(7.25 mg, 0.01 mmol, 69% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 7.87 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 2H), 4.29 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.79 (m, 1H), 3.64 - 3.38 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.94 (s, 5H), 2.29 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.82 (m, 2H), 1.79 - 1.59 (m, 1H).

[1941] 실시예 95:

[1942] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-(3-히드록시프로필)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀



[1943]

[1944] 단계 A: 3-[(3R)-3-[(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-1-피페리딜]프로판-1-올

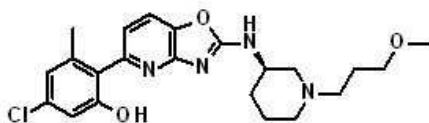
[1945] 1,4-디옥산(1.2 mL) 중 5-브로모-N-[(3R)-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민; 디히드로클로라이드(실시예 75, 단계 B)(50.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(200 μL, 1.15 mmol, 9.66 eq) 및 3-브로모-1-프로판올(12.0 μL, 0.13 mmol, 1.12 eq)을 첨가하고 반응물을 100 °C에서 18 시간 동안 교반하도록 두었다. 반응물을 실온으로 냉각하고 DCM(5 mL) 및 MeOH(1 mL)로 희석한 다음 감압하에 실리카상에서 농축했다. 미정제 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0-10% MeOH(0.7 M NH₃): EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(22 mg, 60% 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었다. LCMS m/z 355.2.1; 357.2 (Br 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1946] 단계 B: 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-(3-히드록시프로필)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀

[1947] 1,4-디옥산(3 mL) 및 물(1 mL) 중 3-[(3R)-3-[(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-1-피페리딜]프로판-1-올(55.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq), (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(33.0 mg, 0.18 mmol, 1.14 eq) 및 포타슘 카르보네이트(43.0 mg, 0.31 mmol, 2.01 eq)의 용액을 10 분 동안 스파징했다(초음파 처리하는 동안 N₂ 버블링). [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(7.0 mg, 0.01 mmol, 0.06 eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 16 시간 동안 90 °C로 가열했다. 미정제 혼합물을 감압하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0-50% MeOH: EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(39.0 mg, 59% 수율)을 어두운 갈색 고체로 얻었다. LCMS m/z m/z 417.4 [M+H]⁺, ESI pos.

[1948] 실시예 96:

[1949] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-(3-메톡시프로필)-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀



[1950]

[1951] 단계 A: 5-브로모-N-[(3R)-1-(3-메톡시프로필)-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민

[1952] MeCN(2.4 mL) 중 5-브로모-N-[(3R)-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민; 디히드로클로라이드(50.0 mg,

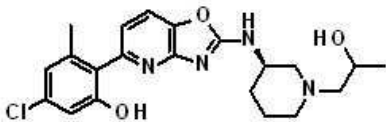
0.12 mmol, 1.0 eq)(실시예 73, 단계 3)의 교반되는 용액에 세슘 카르보네이트(315.0 mg, 0.97 mmol, 4.07 eq)를 첨가하고 반응 혼합물을 초음파 처리하고(2 분) 0.5 시간 동안 교반되도록 두었다. 그다음, 1-브로모-3-메톡시프로판(29.0 μ L, 0.26 mmol, 1.1 eq)을 첨가하고 반응물을 1 시간 동안 교반하도록 두었다. 그 후, 반응물을 60 °C에서 밤새(16 시간) 가열했다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에 농축하고 셀라이트에 로딩했다. 미정제 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(건식 로드, C18, 40 g, 05-20% MeCN: H₂O (0.1% HCO₂H)로 정제하여 표제 화합물(34.0 mg, 38% 수율)을 무색 비정질 고체로 얻었다.

[1953] 단계 B: 5-클로로-2-[2-[[*(3R)*-1-(3-메톡시프로필)-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀

[1954] 위에 개략된 실험 절차(실시예 95)에 따라 전술한 5-브로모-*N*-[[*(3R)*-1-(3-메톡시프로필)-3-피페리딘]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(34 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(21 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq)을 반응시켜 표제 화합물(18.6 mg, 46% 수율)을 얻었다. LCMS *m/z* 431.4; 433.4 (Cl 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1955] 실시예 97:

[1956] 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[*(3R)*-1-(2-히드록시프로필)-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]페놀



[1957]

[1958] 단계 A: 1-[(*3R*)-3-[(5-브로모옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-1-피페리딜]프로판-2-올

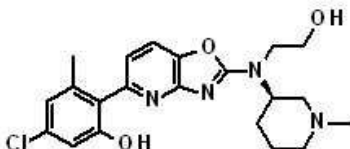
[1959] DMF(2 mL) 중 5-브로모-*N*-[[*(3R)*-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(실시예 75, 단계 B)(159 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq)(실시예 75, 단계 3) 및 포타슘 카르보네이트(281 mg, 2.0 mmol, 5.0 eq)의 용액을 5 분 동안 교반하고 그 후 DMF(0.5 mL) 중 1-클로로-2-프로판올(76.9 mg, 0.81 mmol, 2.0 eq)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 °C에서 16 시간 동안 가열했다. 그다음, 반응 혼합물을 90 °C까지 가열하고 교반을 5 시간 동안 계속했다. 마지막으로, 반응 혼합물을 110 °C까지 16 시간 동안 가열했다. 그 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 이 온도에서 5 일 동안 두었다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 pH 7에 도달할 때까지 1M 수성 HCl을 첨가했다. EtOAc(10 mL)를 첨가하고 층을 분리했다. 수성층을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하고 그 후 조합된 유기물을 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 크로마토그래피(실리카 겔, 컬럼, 0-10% (MeOH/DCM))로 정제하고, 그 후 컬럼을 20% (MeOH 중 0.7M NH₃)/DCM로 플래싱하여 표제 화합물(21.0 mg, 18% 수율)을 갈색 oil로 얻었다. LCMS *m/z*: 355.2; 357.1 (Br 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1960] 단계 B: 5-클로로-3-메틸-2-[2-[[*(3R)*-1-(2-히드록시프로필)-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]페놀

[1961] 위에 개략된 실험 절차(실시예 95)에 따라 전술한 1-[(*3R*)-3-[(5-브로모옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-1-피페리딜]프로판-2-올(21.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(11.6 mg, 0.06 mmol, 1.2 eq)을 반응시켜 표제 화합물(8.0 mg, 33% 수율)을 얻었다. LCMS *m/z* 417.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1962] 실시예 98:

[1963] 5-클로로-2-[2-[2-히드록시에틸-[(*3R)*-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀



[1964]

[1965] 단계 A: 5-브로모-*N*-[2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]-*N*-[(*3R*)-1-메틸-3-피페리딜]-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민

[1966] DMF(2 mL) 중 5-브로모-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(실시예 30, 단계 H)(120 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq)의 용액을 0 °C로 냉각하고 소듐 하이드라이드(미네랄 오일 중 60%, 23.1 mg, 0.58 mmol, 1.5 eq)를 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 5 분 동안 교반했다. 그다음 (2-브로모에톡시)-tert-부틸디메틸실란(CAS # 86864-60-0, 0.1 mL, 0.46 mmol, 1.2 eq)을 첨가하고 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고 소듐 하이드라이드(미네랄 오일 중 60%, 7.7 mg, 0.19 mmol, 0.5 eq)를 첨가한 다음 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응물을 물(2 mL)로 퀴칭하고, 10% LiCl 수용액(10 mL) 및 EtOAc(3 mL)로 희석하고 층을 분리했다. 유기층을 10% LiCl 수용액(2 x 10 mL)으로 세척하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 크로마토그래피(실리카 겔, 5-10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물(76 mg, 40% 수율)을 연한 황색 고체로 얻었다. LCMS m/z 469.3; 471.3 (Br 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[1967] 단계 B: 2-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀

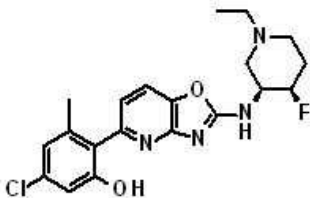
[1968] 1,4-디옥산(3 mL) 및 물(1 mL) 중 5-브로모-N-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(76.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq), (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(58.0 mg, 0.31 mmol, 1.92 eq) 및 포타슘 카르보네이트(47.0 mg, 0.34 mmol, 2.1 eq)의 용액을 10 분 동안 스파징했다(초음파 처리하는 동안 N₂ 버블링). [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(7.0 mg, 0.01 mmol, 0.06 eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 90 °C로 가열했다. 반응물을 50 v% 염수(50 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하고 층을 분리했다. 수성층을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추가로 추출하고, 조합된 유기층을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고 감압하에 농축했다. 미정제 반응 혼합물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(40 g, 0-10% MeOH(0.7M NH₃)/ EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(91.0 mg, 85% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS m/z 531.4 [M+H]⁺, ESI pos.

[1969] 단계 C: 5-클로로-2-[2-[2-히드록시에틸-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀

[1970] 1,4-디옥산(2 mL) 및 메탄올(200 μL) 중 2-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀(79.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 디옥산 중 4M HCl(750.0 μL, 3.0 mmol, 20.2 eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 45 분 동안 교반했다. 반응물을 농축 건조하여 68 mg의 갈색 고체를 얻었다. 40 mg의 분리된 물질을 MeOH(~2 mL)에 용해하고 SCX 컬럼에 적용했다. 컬럼을 MeOH(50 mL)로 세척한 다음, 생성물을 MeOH 중 7M NH₃로 용리했다. 용매를 진공에서 농축하고 생성된 고체를 45 °C의 진공 데시케이터에서 건조하여 표제 화합물(28.0 mg, 43% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. LCMS m/z 417.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[1971] 실시예 99a:

[1972] 5-클로로-2-[2-[[[(3S,4R)-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀



[1973]

[1974] 단계 A: rel 시스-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[1975] GP1에 따라, 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(150 mg, 733 μmol, 1.0 eq) 및 rel 시스-3-아미노-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(201.9 mg, 879.1 μmol, 1.2 eq)를 밀봉된 튜브에서 MW 조건하에 140 °C에서 1 시간 동안 반응시킨 다음, 교반을 2 일 동안 140 °C에서 계속했다. 그 후, N,N-디이소프로필에틸아민(142.0 mg, 188 μL, 1.1 mmol, 1.5 eq) 및 rel 시스-3-아미노-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(202.0 mg, 879 μmol, 1.2 eq)를 다시 첨가하고 반응물을 150 °C에서 1 일 동안 교반했다. 워크업 및 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 구배 헵탄 중 0-50% EtOAc)에 의한 정제 후 표제 화합물(50.2 mg,

18%)을 주황색 점성 오일로 얻었다. LCMS: m/z 371.2 $[M+H]^+$, ESI pos.

[1976] 단계 B: 5-클로로-2-[2-[[[(3S,4R)-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀 및 5-클로로-2-[2-[[[(3R,4S)-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀

[1977] GP2a에 따라, *rel* 시스-3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(175 mg, 353.95 μ mol, 1.0 eq) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(118.8 mg, 637 μ mol, 1.8 eq)을 반응시켰다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피(구배 헵탄 중 0-50% EtOAc)로 정제하여 *rel* 시스-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(147 mg, 80%)을 황색 점성 오일로 얻었다. LCMS: m/z 477.3 $[M+H]^+$, ESI pos.

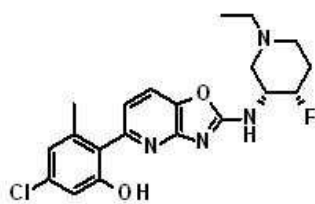
[1978] 카이랄 SFC 분리(컬럼 카이랄 IK, 5 μ m, 250 x 20 mm, 80 mL 흐름, 100 bar, 28% MeOH) 후 두 분획을 얻었다. 첫 번째 용리 5-클로로-2-[2-[[[(3S,4R)-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀(R_f 3.06; 53.4 mg, 34% 수율) 및 두 번째 용리 5-클로로-2-[2-[[[(3R,4S)-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀(R_f 3.92; 48.5 mg, 33% 수율). LCMS: 477.2 $[M+H]^+$, ESI pos.

[1979] 단계 C: 5-클로로-2-[2-[[[(3S,4R)-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀

[1980] 전술한 거울상이성질체 5-클로로-2-[2-[[[(3S,4R)-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀(53.4 mg, 104 μ mol, 1.0 eq)을 DCM(1 mL) 및 MeOH(0.5 mL)에서 디옥산 중 4 M HCl(310 mg, 260 μ L, 1.04 mmol, 10 eq)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하여 5-클로로-2-[2-[[[(3S,4R)-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 염화수소(50.9 mg, 109%)를 밝은 황색 분말로 얻었다. LCMS: m/z 377.2 $[M+H]^+$, ESI pos. 화합물을 GP4에 따라 아세트알데히드를 사용하여 수행되는 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. 표제 화합물을 회백색 분말로 얻었다 (38.4 mg, 84% 수율). LCMS: 405.3 $[M+H]^+$, ESI pos.

[1981] 실시예 99b:

[1982] 5-클로로-2-[2-[[[(3R,4S)-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀

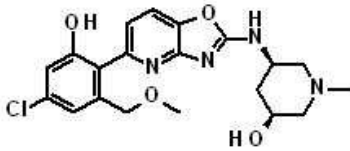


[1983]

[1984] 전술한 거울상이성질체 5-클로로-2-[2-[[[(3R,4S)-1-에틸-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀(48.5 mg, 102 μ mol, 1.0 eq)을 DCM(1 mL) 및 MeOH(0.5 mL)에서 디옥산 중 4 M HCl(254 μ L, 1.02 mmol, 10 eq)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하여 5-클로로-2-[2-[[[(3R,4S)-4-플루오로-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 염화수소(49.6 mg, 116%)를 밝은 황색 분말로 얻었다. LCMS: m/z 377.2 $[M+H]^+$, ESI pos. 화합물을 GP4에 개략된 절차에 따라 아세트알데히드를 사용하여 수행되는 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. 표제 화합물을 밝은 황색 분말로 얻었다 (32.8 mg, 70% 수율). LCMS: m/z 405.3 $[M+H]^+$, ESI pos.

[1985] 실시예 100:

[1986] (3S,5R)-5-[[5-[4-클로로-2-히드록시-6-(메톡시메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올



[1987]

[1988]

단계 A: 5-클로로-3-히드록시-2-아이오도-벤즈알데히드

[1989]

DMF(100 mL) 중 3-클로로-5-히드록시벤즈알데히드(CAS # 1829-33-0, 10.0 g, 63.9 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 NaH(3.07 g, 127.7 mmol, 2.0 eq 60%)를 0 °C에서 N2하에 일부분씩 첨가하고, 30 분 동안 교반한 다음, 아이오딘(16.2 g, 63.9 mmol, 1.0 eq)을 일부분씩 첨가하고 15.5 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 혼합물을 수용액 중 염산 1 몰(100 ml)에 붓고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)로 정제하고 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% NH₃·H₂O/MeCN)로 재정제하여 표제 화합물(730 mg, 4% 수율)을 밝은 녹색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 280.9 [M-H]⁻, ESI neg.

[1990]

단계 B: 5-클로로-2-아이오도-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)벤즈알데히드

[1991]

DMF(10 mL) 중 Cs₂CO₃ (1263.1 mg, 3.88 mmol, 1.5 eq) 및 5-클로로-3-히드록시-2-아이오도-벤즈알데히드(730.0 mg, 2.58 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 탈기하고 N2로 세 번 퍼징하고 30 분 동안 교반했다. 그다음, SEM-Cl(646.32 mg, 3.88 mmol, 1.5 eq)를 혼합물에 한번에 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(40 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 그다음, 잔류물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(700.0 mg, 1.7 mmol, 66% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 10.02 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.76 (t, 2H), 0.89 (t, 2H), -0.04 (s, 9H).

[1992]

단계 C: [5-클로로-2-아이오도-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)페닐]메탄올

[1993]

소듐 보로하이드라이드(77.0 mg, 2.04 mmol, 1.20 eq)를 메탄올(7 mL) 및 물(0.7 mL) 중 5-클로로-2-아이오도-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)벤즈알데히드(700.0 mg, 1.7 mmol, 1.0 eq)의 용액에 소량씩 첨가했다. 혼합물을 3 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 혼합물을 물(15ml)에 붓고 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 표제 화합물(700.0 mg, 99% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 7.13 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.60 (t, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 0.92 - 0.85 (m, 2H), -0.02-0.05 (m, 9H).

[1994]

단계 D: 2-[[5-클로로-2-아이오도-3-(메톡시메틸)페녹시]메톡시]에틸-트리메틸-실란

[1995]

THF(8 mL) 중 [5-클로로-2-아이오도-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)페닐]메탄올(700.0 mg, 1.69 mmol, 1.0 eq) 및 NaH(97.22 mg, 4.05 mmol, 2.4 eq 60%)의 혼합물에 Me-I(0.21 mL, 3.38 mmol, 2.0 eq)를 N2하에 25 °C에서 한번에 첨가하고, 5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물(30 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=0/1 내지 5/1)로 정제하고 감압하에 농축하여 표제 화합물(600.0 mg, 83% 수율)을 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 7.12 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 0.91 - 0.85 (m, 2H), -0.03-0.06 (m, 9H).

[1996]

단계 E: 2-[[5-클로로-2-아이오도-3-(메톡시메틸)페녹시]메톡시]에틸-트리메틸-실란

[1997]

1,4-디옥산(150 mL) 중 2-[[5-클로로-2-아이오도-3-(메톡시메틸)페녹시]메톡시]에틸-트리메틸-실란(60.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) 및 비스(피나콜라토) 디보론(355.35 mg, 1.4 mmol, 10.0 eq)의 혼합물을 탈기하고 N2로 세 번 퍼징하고 KOAc(68.67 mg, 0.7 mmol, 5.0 eq), Pd(dppf)Cl₂(10.24 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq)를 혼합물에 한

번에 첨가했다. 혼합물을 마이크로파 조사하에 90 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 혼합물을 C18 컬럼 크로마토그래피(20 g, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(20.0 mg, 0.05 mmol, 33% 수율)을 어두운 갈색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 7.02 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.37 (s, 12H), 0.96 - 0.90 (m, 3H), 0.005 (s, 9H).

[1998] 단계 F: tert-부틸 (3R,5S)-3-((5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노)-5-히드록시-피페리딘-1-카르복실레이트

[1999] NMP(1 mL) 중 (3R,5S)-3-아미노-5-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(CAS # 1932513-59-1, 277.94 mg, 1.29 mmol, 2.5 eq) 및 DIEA(331.6 mg, 2.57 mmol, 5.0 eq)의 용액에 5-브로모-2-클로로-옥사졸로[4,5-b]피리딘(120.0 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq)을 첨가하고, 2 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 얻고 이를 역상 플래시(물(0.1% TFA)-MeCN)로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 94% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 7.43 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 0.3H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 3.76-7.75 (m, 0.6H), 3.72 - 3.55 (m, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 0.5H), 3.18 - 3.06 (m, 0.5H), 3.04-2.87 (m, 1H), 2.5-2.17 (m, 1H), 1.67 - 1.50 (m, 1H), 1.37 - 1.15 (m, 9H).

[2000] 단계 G: (3S,5R)-5-[(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-3-올;히드로클로라이드

[2001] tert-부틸 (3R,5S)-3-[(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-5-히드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(200.0 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq) 및 HCl/디옥산(2.0 mL, 8.0 mmol, 16.53 eq)의 용액을 2 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 얻었고 이를 역상 플래시(물(0.1% HCl)-MeCN)로 정제하여 표제 화합물(160 mg, 95% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 7.59 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.53-3.38 (m, 1H), 3.38-3.37 (m, 0.5H), 3.33-3.32 (m, 0.5H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.06-3.01(m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H).

[2002] 단계 H: (3S,5R)-5-[(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올;2,2,2-트리플루오로아세트산

[2003] 메탄올(2 mL) 중 (3S,5R)-5-[(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]피페리딘-3-올;히드로클로라이드(150.0 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq), NaOAc(42.23 mg, 0.51 mmol, 1.2 eq)의 용액에 포름알데히드(104.45 mg, 1.29 mmol, 3.0 eq, 37%)를 N2하에 첨가하고, 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반한 다음, NaBH₃CN(134.81 mg, 2.15 mmol, 5.0 eq)을 첨가하고 교반을 1.5 시간 동안 25 °C에서 계속했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축했다. 미정제물을 역상 플래시(물(0.1% TFA)-MeCN)로 정제하여 표제 화합물(130.0 mg, 67% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 7.58 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.47 - 4.13 (m, 2H), 3.57 - 3.31 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.43 - 2.00 (m, 2H).

[2004] 단계 I: (3S,5R)-5-[[5-[4-클로로-2-(메톡시메틸)-6-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)-페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올

[2005] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.200 mL) 중 K₂CO₃(16.92 mg, 0.12 mmol, 2.5 eq), 2-[[5-클로로-3-(메톡시메틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]메톡시]에틸-트리메틸-실란(21.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq) 및 (3S,5R)-5-[(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올;2,2,2-트리플루오로아세트산(28.1 mg, 0.06 mmol, 1.3 eq)의 혼합물을 탈기하고 N2로 세 번 퍼징하고 XPhos Pd G3(4.12 mg, 0.0 mmol, 0.1 eq)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 마이크로파 조사하에 95 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 혼합물을 감압하에 농축하고 C18 컬럼 크로마토그래피(20 g, 물 중 0.1% NH₃·H₂O/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(20.0 mg, 74% 수율)을 적색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 7.80 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.76 - 4.58 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.95 - 3.75 (m, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.53 - 3.37 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.89 - 2.66 (m, 1H), 2.60 - 2.43 (m, 1H), 2.30 - 2.03 (m, 2H), 1.79 - 1.53 (m, 1H), 0.86 (t, 2H), -0.04 (s, 9H).

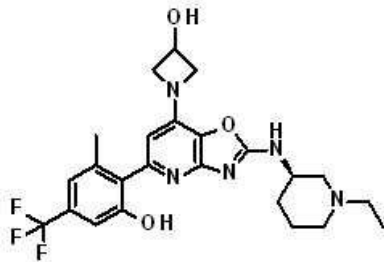
[2006] 단계 J: (3S,5R)-5-[[5-[4-클로로-2-히드록시-6-(메톡시메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-메틸

-피페리딘-3-올

[2007] DCM(1 mL) 중 (3*S*,5*R*)-5-[[5-[4-클로로-2-(메톡시메틸)-6-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)페닐]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]-1-메틸-피페리딘-3-올(20.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 eq) 및 TFA(0.5 mL, 6.73 mmol, 184.82 eq)의 용액을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 잔류물을 C18 컬럼 크로마토그래피(20 g, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(8.63 mg, 54% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 7.90 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.80 - 4.34 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.06 - 3.79 (m, 1H), 3.69 - 3.36 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.85 - 2.66 (m, 1H), 2.26 - 2.07 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.94 - 1.49 (m, 1H).

[2008] 실시예 101:

[2009] 1-[2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-7-일]아제티딘-3-올



[2010]

[2011] 단계 A: 2-[7-클로로-2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[2012] *tert*-부틸 (*3R*)-3-[[7-클로로-5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(275.0 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq)를 DCM(15 mL)에 용해하고 보른 트리브로마이드(DCM 중 1 M)(2.29 mL, 2.29 mmol, 5.0 eq)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축했다. 생성된 잔류물을 MeOH 중 0.7 N 암모니아(5 mL)에 용해한 다음, 진공에서 농축했다. 생성된 잔류물을 EtOH(10 mL)에 용해하고 한 방울의 AcOH에 이어서, 아세트알데히드(0.1 mL, 1.83 mmol, 4.0 eq)를 첨가했다. 반응물을 1 시간 동안 교반한 다음, STAB(242.42 mg, 1.14 mmol, 2.5 eq)를 첨가했다. 반응물을 1 시간 동안 교반한 다음, 흡윤 MeOH(5 mL) 및 혼합물을 실온에서 45 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실리카에 건식 로딩하고 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피(12 g 컬럼, 0-10% (MeOH 중 0.7 N 암모니아/DCM))로 정제하여 표제 화합물(195 mg, 93% 수율)을 맑은 갈색 고체로 얻었다. LCMS *m/z* 455.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2013] 단계 B: 1-[2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-7-일]아제티딘-3-올

[2014] 2-[7-클로로-2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀(실시예 101, 단계 A)(150 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq)을 NMP(2 mL)에 용해하고 3-히드록시아제티딘(482.1 mg, 6.6 mmol, 20.0 eq)을 첨가했다. 혼합물을 튜브에 밀봉하고 80 °C에서 24 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 DMSO로 5.1 mL까지 희석하고, 여과하고 12.5 분에 걸쳐 물 중 0.3% 암모니아 -MeCN 구배로 용리하는 Waters XBridge BEH C₁₈ ODB 분취용 컬럼(130 Å, 5 μm, 30 mm X 100 mm, 유량 40 mL 분-1)에서 역상 분취용 HPLC(Waters 2767 Sample Manager, Waters 2545 Binary Gradient Module, Waters Systems Fluidics Organiser, Waters 515 ACD 펌프, Waters 515 Makeup 펌프, Waters 2998 광다이오드 배열 검출기, Waters QD a)로 정제하고 모든 파장에 걸친 UV와 함께 PDA뿐만 아니라 QDA 및 ELS 검출기를 사용했다. 앳-컬럼 희석 펌프는 전체 방법에 걸쳐 2 mL 분-1 메탄올을 제공했고, 이는 다음 MeCN 백분율에 포함된다. 구배 정보: 0.0-0.5 분, 25% MeCN; 0.5-10.5 분, 25% MeCN으로부터 55% MeCN까지 경사; 10.5-10.6 분, 55% MeCN으로부터 100% MeCN까지 경사; 10.6-12.5 분, 100%MeCN에서 유지. 이는 표제 화합물(6.35 mg, 3.7% 수율)을 백색 고체로 제공했다. LCMS *m/z* 492.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[2015] 실시예 102:

[2016] 1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-7-일]에탄온; 2,2,2-트리플루오로아세트산



[2017]

[2018] 단계 A: 6-클로로-4-아이오도-2-니트로피리딘-3-올

[2019] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 3구 둥근 바닥 플라스크에서, 아세트산(50 mL) 중 6-클로로-4-아이오도-피리딘-3-올(CAS : 877133-58-9; 5.0 g, 19.57 mmol, 1.0 eq)에 발연 질산(2.45 mL, 58.72 mmol, 3.0 eq)을 20 °C에서 첨가한 다음, 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각했다. 이를 100 mL의 포화 NaHCO₃ 수용액에 천천히 피펫팅했다. 기체 발생이 관찰되었다. EtOAc(120 mL) 및 물(120 mL)을 첨가하고 층을 분리했다. 수성상을 EtOAc(100 mL x 2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 고체를 컬럼(PE:EA=4:1 내지 2:1)으로 정제하여 표제 화합물(2.7 g, 46% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 301.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[2020] 단계 B: 2-아미노-6-클로로-4-아이오도피리딘-3-올

[2021] 메탄올(28 mL) 중 6-클로로-4-아이오도-2-니트로-피리딘-3-올(2.8 g, 9.32 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 틴(11) 클로라이드(8.84 g, 46.6 mmol, 5.0 eq)를 첨가하고, 혼합물을 70 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각했다. EtOAc(80 mL) 및 물(80 mL)을 첨가하고 층을 분리했다. 수성상을 EtOAc(60 mL x 2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(80 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 잔류물을 컬럼(PE:EA=5:1 내지 1:1)으로 정제하여 표제 화합물(1.7 g, 67% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 270.9 [M+H]⁺, ESI pos.

[2022] 단계 C: 5-클로로-7-아이오도옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-티올

[2023] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. THF(23 mL) 중 2-아미노-6-클로로-4-아이오도-피리딘-3-올(2.3 g, 8.5 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 TCDI(3.03 g, 17.01 mmol, 2.0 eq)를 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각했다. EtOAc(30 mL) 및 물(40 mL)을 첨가하고 층을 분리했다. 수성상을 EtOAc(40 mL x 2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 갈색 오일을 얻었다. 잔류물을 컬럼(PE:EA=10:1 내지 5:1)으로 정제하여 표제 화합물(1.3 g, 49% 수율)을 갈색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 313.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[2024] 단계 D: 2,5-디클로로-7-아이오도옥사졸로[4,5-*b*]피리딘

[2025] 옥살릴 클로라이드(12.1 mL, 143.07 mmol, 50.0 eq) 중 5-클로로-7-아이오도-7,7a-디히드로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-티올(900 mg, 2.86 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 DMF(20.9 mg, 0.29 mmol, 0.1 eq)를 첨가한 다음, 혼합물을 50 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각했다. EtOAc(20 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하고 층을 분리했다. 수성상을 EtOAc(20 mL x 2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 고체를 컬럼(PE:EA=5:1 내지 2:1)으로 정제하여 표제 화합물(360.0 mg, 1.14 mmol, 40% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 314.9 [M+H]⁺, ESI pos.

[2026] 단계 E: (*R*)-5-클로로-7-아이오도-N-(1-메틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민 2,2,2-트리플루오로아세테이트

[2027] MeCN(5 mL) 중 (*3R*)-1-메틸피페리딘-3-아민(377.1 mg, 3.3 mmol, 2.0 eq)의 혼합물에 2,5-디클로로-7-아이오도-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(520.0 mg, 1.65 mmol, 1.0 eq) 및 DIEA(0.54 mL, 3.3 mmol, 2.0 eq)를 첨가한 다음, 혼합물을 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 1ml 물을 첨가하여 퀴칭한 다음, 3ml MeOH로 희석하여 갈색 혼합물을 얻었다. 혼합물을 역상 플래시(0.1% TFA 물/ACN 조건)로 정제했다. 용출액을 동결건조로 건

조하여 황색 고체를 얻었다. 고체를 prep-HPLC(컬럼: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; 조건: 물(TFA)-ACN; 시작 B: 15; 종료 B: 35; 구배 시간(분): 9; 100%B 유지 시간(분): 2; 유량(ml/분): 25)로 재정제하여 표제 화합물(325 mg, 50% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 393.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2028] 단계 F: (R)-1-(5-클로로-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일)에탄-1-온

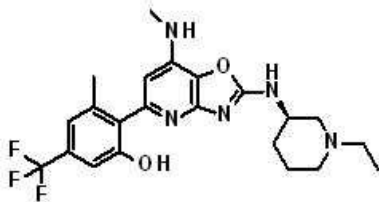
[2029] DMF(3 mL) 중 5-클로로-7-아이오도-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(100.0 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄란(0.44 g, 1.21 mmol, 4.77 eq)을 질소로 5 분 동안 탈기했다. Pd(PPh₃)₄(58.78 mg, 0.05 mmol, 0.2 eq)를 첨가하고, 혼합물을 6 시간 동안 80 °C로 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각했다. EtOAc(20 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하고 층을 분리했다. 수성상을 EtOAc(30 mL x 2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 백색 고체를 얻었다. 잔류물을 컬럼(PE:EA=20:1 내지 10:1)으로 정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 51% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 309.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2030] 단계 G: 1-[5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일]에탄온; 2,2,2-트리플루오로아세트산

[2031] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 1-[5-클로로-2-[[3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일]에탄온(10.0 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq) 및 [2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(28.49 mg, 0.13 mmol, 4.0 eq)의 용액에 CsF(19.7 mg, 0.13 mmol, 4.0 eq) 및 XPhos Pd G3(2.74 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq)를 질소 분위기하에 첨가했다. 혼합물을 95 °C에서 5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공에서 농축했다. 미정제물을 C18 컬럼 크로마토그래피(20 g, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(5.03 mg, 34% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 449.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2032] 실시예 103:

[2033] 2-[2-[[3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-(메틸아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐



[2034]

[2035] 단계 A: tert-부틸 (3R)-3-[[5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[2036] 2-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(725.71 mg, 2.3 mmol, 1.2 eq), XPhos Pd G3(121.59 mg, 0.14 mmol, 0.08 eq), 포화 수성 NaHCO₃ (1.75 mL) 및 tert-부틸-(3R)-3-[[5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(실시예 75, 단계 A)(760 mg, 1.91 mmol, 1.0 eq)을 1,4-디옥산(12 mL)에 현탁시키고 N₂(5 분)로 탈기했다. 반응 혼합물을 80 °C로 가열하고 90 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 냉각하고, 실리카 겔에 건식 로딩하고 크로마토그래피(실리카 겔, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물(824 mg, 71% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS m/z 541.4 (³⁵C1) [M+H]⁺, ESI pos.

[2037] 단계 B: tert-부틸 (3R)-3-[[5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4-옥시도-옥사졸로[4,5-b]피리딘-4-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[2038] 메틸트리옥소레늄(VII)(79.7 mg, 0.32 mmol, 0.2 eq)을 MeOH(12 mL) 중 30% 수성 과산화수소(0.82 mL, 8.0 mmol, 5.0 eq) 및 tert-부틸 (3R)-3-[[5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(900.0 mg, 1.6 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음 추가 메틸트리옥소레늄(VII)(83.7 mg, 0.34 mmol, 0.2 eq)을 첨가하고

실온에서 24 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 교반되는 10 wt% Na₂SO₃(30 mL) 수용액에 천천히 첨가했다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 상 분리기를 사용하여 건조하고 진공에서 농축했다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물(600 mg, 62%)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS m/z 523.4 [M+H]⁺, ESI pos.

[2039] 단계 C: tert-부틸 (3R)-3-[[7-클로로-5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[2040] tert-부틸 (3R)-3-[[5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4-옥시도-옥사졸로[4,5-b]피리딘-4-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(실시예 103, 단계 B)(420 mg, 0.8 mmol, 1.0 eq)를 DMF(12 mL)에 용해하고 옥살릴 클로라이드(0.41 mL, 4.82 mmol, 6.0 eq)를 0 °C에서 격렬하게 교반하면서 천천히 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 2 N 수성 NaOH(2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 추가 45 분 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고, 10 wt% 수성 LiCl(3 x 25 mL)로 세척하고, 상 분리기를 사용하여 건조하고 진공에서 농축했다. 생성된 잔류물을 실리카 겔상의 크로마토그래피(12 g 컬럼, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물(300 mg, 62% 수율)을 밝은 갈색 검으로 얻었다. LCMS m/z 541.4 (³⁵Cl) [M+H]⁺, ESI pos.

[2041] 단계 D: tert-부틸 (3R)-3-[[7-[tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노]-5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[2042] tert-부틸 N-메틸카르바메이트(270.6 mg, 2.06 mmol, 10.0 eq), XPhos Pd G3(52.39 mg, 0.06 mmol, 0.3 eq), XPhos(29.5 mg, 0.06 mmol, 0.3 eq), tert-부틸 (3R)-3-[[7-클로로-5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(120.0 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) 및 Cs₂CO₃(336.1 mg, 1.03 mmol, 5.0 eq)를 1,4-디옥산(2 mL)에 현탁시키고 혼합물을 탈기했다(N₂, 5 분). 혼합물을 80 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 냉각하고 추가 XPhos(29.5 mg, 0.06 mmol, 0.3 eq) 및 XPhosPdG3(52.39 mg, 0.06 mmol, 0.3 eq)를 첨가했다. 혼합물을 질소하에 두고 80 °C에서 추가 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 상 분리기를 사용하여 건조하고 진공에서 농축했다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물(76.0 mg, 32% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LCMS m/z 636.5 [M+H]⁺, ESI pos.

[2043] 단계 E: 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-(메틸아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐]

[2044] tert-부틸 (3R)-3-[[7-[tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노]-5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(76.0 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq)를 DCM(4 mL)에 용해하고 보론 트리브로마이드(DCM 중 1 M)(0.33 mL, 0.33 mmol, 5.0 eq)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축했다. 생성된 잔류물을 MeOH 중 0.7 N 암모니아(5 mL)에 용해한 다음, 진공에서 농축했다. 생성된 잔류물을 EtOH(4 mL)에 용해하고 한 방울의 AcOH에 이어서, 아세트알데히드(0.02 mL, 0.27 mmol, 4.0 eq)를 첨가했다. 반응물을 1 시간 동안 교반한 다음, STAB(56.76 mg, 0.27 mmol, 4.0 eq)를 첨가했다. 반응물을 1 시간 동안 교반한 다음, 습윤 MeOH(5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실리카에 건식 로딩하고 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피(4g 컬럼, 0-20% (MeOH 중 0.7 N 암모니아)/DCM)로 정제하여 표제 화합물(17.4 mg, 50% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 450.4 [M+H]⁺, ESI pos.

[2045] 실시예 104:

[2046] 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-메톡시-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐]



[2047]

[2048]

단계 A: 6-브로모-4-메톡시-2-니트로-피리딘-3-올

[2049]

DMSO(12 mL) 중 4,6-디브로모-2-니트로-피리딘-3-올(450 mg, 1.5 mmol, 1.0 eq)의 자기적으로 교반되는 용액에 소듐 메톡사이드(81.6 mg, 1.51 mmol, 1.00 eq)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 60 °C에서 30 분 동안 가열한 다음, 추가 소듐 메톡사이드(1.5 eq)를 첨가하고 교반을 6 시간 동안 계속했다. 반응 혼합물을 15-20° C로 냉각하고 1.5 N HCl로 퀀칭했다. 수성층(pH ~ 1)을 MTBE로 두 번 추출했다. 조합된 유기층을 농축하고 미정제물을 순상 크로마토그래피(DCN-MeOH 0 to 10%)로 정제하여 표제 화합물(239 mg, 60% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 251 [M+H]⁺, ESI pos.

[2050]

단계 B: 6-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메톡시-2-니트로-피리딘-3-올

[2051]

1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.25 mL) 중 6-브로모-4-메톡시-2-니트로-피리딘-3-올(55 mg, 210 μmol, 1.0 eq), 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(100 mg, 315 μmol, 1.5 eq), 세슘 카르보네이트(136.7 mg, 420 μmol, 2.0 eq) 및 XPhos Pd G3(18.7 mg, 22.0 μmol, 0.105 eq)의 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고 90 °C에서 밤새 교반했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각하고, 데칼라이트로 여과하고 용매를 감압하에 제거했다. 미정제물을 분취용 HPLC(컬럼: YMC-Triart C₁₈, 12 nm, 5 μm, 100 x 30 mm; 구배: MeCN / 물 + 0.1% HCOOH)로 정제하여 표제 화합물(17 mg, 23% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.54 (s, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 7.10 (s, 1 H) 7.16 - 7.19 (m, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 10.10 (s, 1 H) 10.31 - 10.52 (m, 1 H). 반응을 대규모로 반복했다.

[2052]

단계 C: 2-아미노-6-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메톡시-피리딘-3-올

[2053]

6-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메톡시-2-니트로-피리딘-3-올(122 mg, 354 μmol, 1.0 eq)을 메탄올(12.2 mL)에 용해하고 Pd/C(12.2 mg, 11.46 μmol, 0.032 eq)를 실온에서 첨가했다. 혼합물을 3 회 탈기한 다음 H₂하에 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 데칼라이트로 여과하고, MeOH로 헹구고 증발 건조하여 표제 화합물(104.9 mg, 91%)을 어두운 녹색 분말로 얻었다. 생성물을 다음 단계에서 임의의 추가 정제 없이 직접 사용했다. LCMS m/z: 315.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2054]

단계 E: 2-[7-메톡시-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[2055]

아르곤 분위기에 DMF(1.1 mL) 중 2-아미노-6-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메톡시-피리딘-3-올(104 mg, 331 μmol, 1.0 eq)의 용액에 1,1'-티오카르보닐디이미다졸(59 mg, 331 μmol, 1.0 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 후, K₂CO₃(91.5 mg, 662 μmol, 2.0 eq)에 이어서 메틸 아이오다이드(54.5 mg, 24 μL, 384 μmol, 1.16 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 암모늄 클로라이드, 물 및 에틸 아세테이트로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피(구배 헥산 중 0-20 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(98.5 mg, 79% 수율)을 백색 폼으로 얻었다. LCMS m/z: 371.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2056]

단계 F: 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-7-메톡시-옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

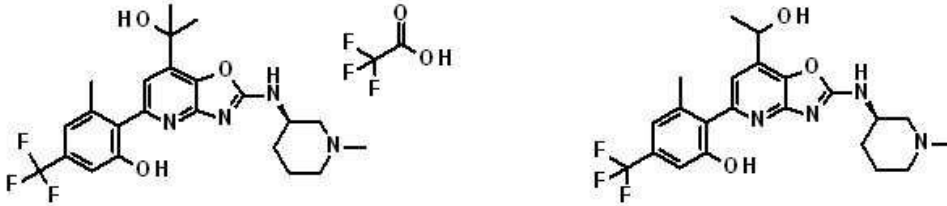
[2057]

1,4-디옥산(400 μL) 중 2-[7-메톡시-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀(32.6 mg, 86 μmol, 1.0 eq)의 무색 혼합물에 교반하에 [(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아민(13.0 mg, 102 μmol, 1.18 eq)에 이어서 트리에틸아민(10.1 mg, 13.9 μL, 100 μmol, 1.16 eq)을 실온에서 첨가했다. 용액을 90 °C에서 3 일 동안 교반했다. 그다음, NEt₃(10.1 mg, 13.9 μL, 100 μmol, 1.16 eq) 및 [(3R)-은-에틸-3-피페리

딜] 아민(13 mg, 102 μ mol, 1.18 eq)을 첨가하고 교반을 90 °C에서 밤새 계속했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc, 물 및 암모늄 클로라이드로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 두 번 역추출했다. 조합된 유기층을 물 및 염수로 세척한 다음, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제물을 분취용 HPLC(컬럼: Gemini NX, 12 mm, 5 μ m, 100 x 30 mm, 구배: MeCN/물 + 0.1% TEA)로 정제하여 표제 화합물(13.1 mg, 30% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 451.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2058] 실시예 105 및 106:

[2059] 2-[7-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-2-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산 및 2-[7-(1-히드록시에틸)-2-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



[2060]

[2061] 단계 A: 메틸 (*R*)-5-클로로-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-카르복실레이트

[2062] DMF(5 mL) 중 (*R*)-5-클로로-7-아이오도-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(실시예 60, 단계 E)(90.0 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) 및 메탄올(172.1 mg, 3.44 mmol, 15.0 eq)의 용액에 TEA(116 mg, 1.15 mmol, 5.0 eq) 및 Pd(dppf)Cl₂(16.8 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq)를 첨가했다. 혼합물을 질소로 세 번 탈기하고 80 °C에서 CO 분위기하에 2280 mmHg에서 3 시간 동안 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압하여 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA-MeCN)로 정제하여 표제 화합물(60.0 mg, 81% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 325.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2063] 단계 B: (*R*)-2-(5-클로로-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일)프로판-2-올 및 (*R*)-1-(5-클로로-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일)에탄-1-올

[2064] 질소 분위기하에 THF(5 mL) 중 메틸 (*R*)-5-클로로-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-카르복실레이트(40.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq)의 용액에, 메틸 리튬(0.88 mL, 1.23 mmol, 10.0 eq)을 -65 °C에서 적가하고 교반을 2 시간 동안 계속했다. 혼합물을 물(1 mL)로 -50 °C에서 퀴칭하고 감압하여 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 (*R*)-2-(5-클로로-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일)프로판-2-올(20.0 mg, 50% 수율)을 황색 오일로 그리고 1-(*R*)-1-(5-클로로-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일)에탄-1-올(10.0 mg, 26% 수율)을 황색 오일로 얻었다. (*R*)-2-(5-클로로-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일)프로판-2-올의 LCMS: m/z 325.4, [M+H]⁺, ESI pos.

[2065] 단계 C: 2-[7-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-2-[[*(3R)*-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산 및 (*R*)-1-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일)에탄-1-올

[2066] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 1,4-디옥산(1 mL)/물(0.2 mL) 중 (*R*)-2-(5-클로로-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일)프로판-2-올(20.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq), 1-(*R*)-1-(5-클로로-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일)에탄-1-올(9.5 mg, 0.03 mmol, 0.5 eq), CsF(46.77 mg, 0.31 mmol, 5.0 eq) 및 [2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(40.63 mg, 0.18 mmol, 3.0 eq)의 혼합물에 XPhos Pd G3(5.22 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq)를 25 °C에서 첨가했다. 혼합물을 125 °C에서 2 시간 동안 마이크로파에서 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 퀴칭하고, 여과하고, 여액을 감압하여 농축했다. 잔류물을 C₁₈ 컬럼 크로마토그래피(20 g, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 (*R*)-2-(7-(2-히드록시프로판-2-일)-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산(16.4 mg, 0.03 mmol, 44% 수율)을 밝은 황색 고체

LCMS: m/z 465.2, (M+H)⁺(ESI⁺)로; 그리고 (R)-1-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((1-메틸피페리딘-3-일)-아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일)에탄-1-온(5.0 mg, 18% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다.
LCMS: m/z 449.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2067] 단계 D: 2-[7-(1-히드록시에틸)-2-[[3(R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[2068] 메탄올(1 mL) 중 (R)-1-(5-(2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-7-일)에탄-1-온(5.0 mg, 0.01 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaBH₄(0.84 mg, 0.02 mmol, 2.0 eq)를 첨가하고, 혼합물을 0.5 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 여과 후, 용매를 감압하에 제거하고 미정제물을 C₁₈ 컬럼 크로마토그래피(20 g, 물 중 0.1% NH₃·H₂O/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(2.31 mg, 43% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 451.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2069] 실시예 107:

[2070] 3-클로로-4-[2-[[3(R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-히드록시-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산



[2071]

[2072] 단계 A: 3-클로로-5-히드록시-4-아이오도벤조산

[2073] DMF(10 mL) 중 3-클로로-5-히드록시벤조산(CAS: 53984-36-4; 0.205 g, 1.19 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 NaH(172.0 mg, 4.3 mmol, 3.62 eq)를 0 °C에서 N₂하에 첨가하고, 30 분 동안 교반한 다음, DMF(2 mL) 중 I₂의 용액(238.0 mg, 0.94 mmol, 0.79 eq)을 20 °C에서 첨가하고 15.5 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc(30 mL) 및 물(30 mL)을 첨가하고 층을 분리했다. 수성상을 EtOAc(30 mL x 2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 1:1)로 정제하여 표제 화합물(70.0 mg, 20% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 296.8 [M-H]⁻, ESI neg.

[2074] 단계 B: 메틸 3-클로로-5-히드록시-4-아이오도벤조에이트

[2075] 메탄올(35 mL) 중 3-클로로-5-히드록시-4-아이오도-벤조산(3.5 g, 11.73 mmol, 1.0 eq)의 용액에 황산(664.99 mg, 6.64 mmol, 0.57 eq)을 첨가했다. 혼합물을 80 °C에서 6 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc(60 mL) 및 물(60 mL)을 첨가하고 층을 분리했다. 수성상을 EtOAc(70 mL x 2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(80 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축했다. 미정제물을 컬럼(PE:EA=5:1 내지 1:1)으로 정제하여 표제 화합물(3.30 g, 90% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 310.9 [M-H]⁻, ESI neg.

[2076] 단계 C: 3-클로로-5-히드록시-4-아이오도벤즈아미드

[2077] NH₃/MeOH(40.0 mL, 280 mmol, 26.5 eq) 중 메틸 3-클로로-5-히드록시-4-아이오도-벤조에이트(3.3 g, 10.6 mmol, 1.0 eq)의 용액에 TBD(444 mg, 3.19 mmol, 0.3 eq)를 첨가했다. 혼합물을 50 °C에서 12 시간 동안 밀봉된 튜브에서 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc(60 mL) 및 물(60 mL)을 첨가하고, 층을 분리했다. 수성상을 EtOAc(60 mL x 2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(60 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 고체를 컬럼(PE:EA=5:1 내지 1:1)으로 정제하여 표제 화합물(820.0 mg, 2.76 mmol, 26% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 297.9 [M-H]⁻, ESI neg.

[2078] 단계 D: 3-클로로-5-히드록시-4-아이오도벤조니트릴

[2079] THF(3 mL) 중 3-클로로-5-히드록시-4-아이오도-벤즈아미드(100.0 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq)의 용액에 SOCl₂(0.12 mL, 1.68 mmol, 5.0 eq)를 첨가했다. 혼합물을 50 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc(20 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하고, 층을 분리했다. 수성상을 EtOAc(20 mL x 2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공하에 농축했다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물(70.0 mg, 75% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 277.9 [M-H]⁻, ESI neg.

[2080] 단계 E: (2-클로로-4-시아노-6-히드록시페닐)보론산

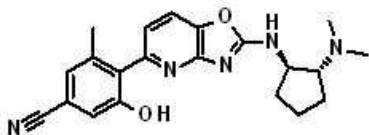
[2081] 1,4-디옥산(1 mL) 중 3-클로로-5-히드록시-4-아이오도-벤조니트릴(70.0 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq), 4,4,4',4'',5,5,5'',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(253.5 mg, 1.0 mmol, 4.0 eq)의 혼합물에 KOAc(73.8 mg, 0.75 mmol, 3.0 eq) 및 Pd(dppf)Cl₂(18.31 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq)를 첨가한 다음, 혼합물을 95 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc(20 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하고, 층을 분리했다. 수성상을 EtOAc(20 mL x 2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공하에 농축했다. 미정제물을 컬럼(PE:EA=10:1 내지 1:1)으로 정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 57% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[2082] 단계 F: 3-클로로-4-[2-[[3R]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-히드록시-벤조니트릴;2,2,2-트리플루오로아세트산

[2083] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 (2-클로로-4-시아노-6-히드록시-페닐)보론산(40.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) 및 5-브로모-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민;2,2,2-트리플루오로아세트산(실시예 21, 단계 H)(106.8 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq)의 용액에 CsF(123.1 mg, 0.81 mmol, 4.0 eq) 및 XPhos Pd G3(17.17 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq)를 N₂하에 첨가했다. 혼합물을 95 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각했다. 혼합물을 여과하고, 진공하에 농축하여 잔류물을 얻고 이를 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(2.91 mg, 3% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 398.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[2084] 실시예 108:

[2085] 4-[2-[[[(1R,2R)-2-(디메틸아미노)시클로펜틸]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴



[2086]

[2087] 단계 A: N-[(1R,2R)-2-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]시클로펜틸]카르복산 tert-부틸 에스테르

[2088] 1,4-디옥산(1.67 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(120 mg, 599 μmol, 1.0 eq) 및 N-[(1R,2R)-2-아미노시클로펜틸]카르복산 tert-부틸 에스테르(155.7 mg, 777 μmol, 1.3 eq)의 혼합물에 트리에틸아민(108 μL, 777 μmol, 1.3 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 120 °C에서 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 이를 EtOAc 및 물로 추출했다. 수성층을 EtOAc로 역추출했다. 조합된 유기층을 물 및 염수로 세척한 다음, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제물(280 mg)을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. LCMS m/z: 353.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2089] 단계 B: N-[(1R,2R)-2-[[5-(4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]시클로펜틸]카르복산 tert-부틸 에스테르

[2090] 1,4-디옥산(4.8 mL) 및 물(1.2 mL) 중 N-[(1R,2R)-2-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]시클로펜틸]카르복산 tert-부틸 에스테르(280 mg, 0.778 mmol, 1.0 eq) 및 (4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(실시예 25, 단계 D)(234 mg, 1.32 mmol, 1.7 eq)의 혼합물에 세슘 카르보네이트(760 mg, 2.33 mmol, 3.0 eq)를 첨가하고, 이어서 XPhos Pd

G3(98.75 mg, 116.66 μ mol, 0.15 eq)를 아르곤 분위기하에 첨가했다. 반응 혼합물을 100 °C에서 5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트, 암모늄 클로라이드 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 두 번 역추출했다. 조합된 유기층을 물 및 염수로 세척한 다음, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피(구배 헵탄 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(273.1 mg, 77% 수율)을 밝은 갈색 점성 오일로 얻었다. LCMS m/z: 450.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[2091] 단계 C: 4-[2-[[[(1R,2R)-2-아미노시클로펜틸]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;1:1 염화수소

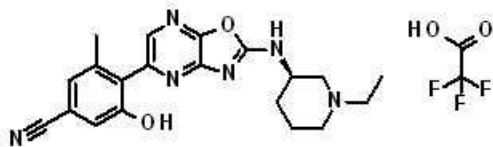
[2092] 메탄올(2.5 mL) 및 DCM(5 mL) 중 N-[(1R,2R)-2-[[5-(4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]시클로펜틸]카르바산 tert-부틸 에스테르(273.1 mg, 607.6 μ mol, 1.0 eq)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl(1.52 mL, 6.08 mmol, 10 eq)을 적가했다. 반응물을 실온에서 밤새 아르곤 분위기하에 교반했다. 용매를 진공에서 증발시켜 표제 화합물(233.9 mg, 96%)을 희백색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 350.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2093] 단계 D: 4-[2-[[[(1R,2R)-2-(디메틸아미노)시클로펜틸]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴

[2094] 1,2-디클로로에탄(2.4 mL) 중 N-[(1R,2R)-2-[[5-(4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]시클로펜틸]카르바산 tert-부틸 에스테르(90 mg, 224 μ mol, 1.0 eq)의 현탁액에 포름알데히드(408 mg, 36.7 μ L, 492.6 μ mol, 2.2 eq) 및 소듐 아세테이트(45.9 mg, 559.8 μ mol, 2.5 eq)를 첨가했다. 혼합물을 빙조로 냉각하고 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(189.8 mg, 895.7 μ mol, 4.0 eq)를 첨가했다. 5 분 후, 반응 혼합물(여전히 현탁액)을 실온이 되도록 하고 교반을 2 시간 동안 계속했다. 그 후, 반응 혼합물을 소듐 비카르보네이트, 물 및 DCM으로 추출했다. 수성층을 DCM으로 두 번 역추출했다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제물(77 mg, 밝은 황색 분말)을 SFC(컬럼 카이랄 AD-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, 25% MeOH + 0.2% DEA)를 통해 정제하여 표제 화합물(51 mg, 60% 수율)을 희백색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 378.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[2095] 실시예 109:

[2096] 4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;2,2,2-트리플루오로아세트산



[2097]

[2098] 단계 A: 3-(벤질옥시)-6-클로로피라진-2-아민

[2099] 실온에서 THF(90 mL) 중 벤질 알코올(4.49 mL, 43.18 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 NaH(1.73 g, 43.18 mmol, 1.0 eq, 60%)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 10 분 동안 교반했다. 그다음 3-브로모-6-클로로피라진-2-아민(9.0 g, 43.18 mmol, 1.0 eq; CAS: 212779-21-0)을 첨가하고 반응 혼합물을 70 °C에서 4 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각했다. 에틸 아세테이트(60 mL) 및 물(80 mL)을 첨가하고 층을 분리했다. 수성상을 에틸 아세테이트(80 mL x 2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(80 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5:1 내지 1:1)로 정제한 다음, 순상 플래시(컬럼 Welch Ultimate XB-CN 250*70*10 μ m, 조건: 헥산-EtOH 시작 B 12 종료 B 12; 구배 시간(분) 15 100%B 유지 시간(분) 5 유량(mL/분) 140)로 정제하여 표제 화합물(2.3 g, 23% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 236.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[2100] 단계 B: 벤질 (R)-3-이소티오시아나토피페리딘-1-카르복실레이트

[2101] DCM(5 mL) 중 벤질 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 4.27 mmol, 1.0 eq)의 용액에 DCM(5 mL) 중 티오포스겐(0.490 g, 4.27 mmol, 1.0 eq)의 용액을 0 °C에서 적가한 다음, 20 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)로 직접 정제하여 표제 화

합물(0.85 g, 3.08 mmol, 72% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ [ppm]: 7.45 - 7.27 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.96 - 3.62 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.28 - 2.95 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.69 - 1.45 (m, 2H).

[2102] 단계 C: 벤질 (R)-3-(3-(3-(벤질옥시)-6-클로로피라진-2-일)티오우레이도)피페리딘-1-카르복실레이트

[2103] THF(6 mL) 중 3-(벤질옥시)-6-클로로피라진-2-아민(0.600 g, 2.55 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaH(203.67 mg, 5.09 mmol, 2.0 eq)를 0 °C에서 첨가하고, 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반한 다음, THF(3 mL) 중 벤질 (R)-3-이소티오시아나토피페리딘-1-카르복실레이트(0.703 g, 2.55 mmol, 1.0 eq)의 용액을 0 °C에서 적가하고 교반을 20 °C에서 1 시간 동안 계속했다. 상기 반응 용액을 포화 암모늄 클로라이드(100 mL)로 퀴칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)로 정제하여 표제 화합물(0.500 g, 36% 수율)을 황색 검으로 얻었다. LCMS: m/z 512.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2104] 단계 D: (R)-1-(6-클로로-3-히드록시피라진-2-일)-3-(피페리딘-3-일)티오우레아

[2105] TFA(1.0 mL, 13.2 mmol, 13.47 eq) 중 벤질 (R)-3-(3-(3-(벤질옥시)-6-클로로피라진-2-일)티오우레이도)피페리딘-1-카르복실레이트(0.50 g, 0.98 mmol, 1.0 eq)의 용액에 아시솔(0.21 mL, 1.95 mmol, 2.0 eq)을 첨가한 다음, 75 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 상기 반응 용액을 감압하에 농축하고 역상 플래시(0.1% TFA, 물-ACN)로 정제하여 표제 화합물(0.060 mg, 12% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 288.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2106] 단계 E: (R)-1-(6-클로로-3-히드록시피라진-2-일)-3-(1-에틸피페리딘-3-일)티오우레아

[2107] 메탄올(1 mL) 중 (R)-1-(6-클로로-3-히드록시피라진-2-일)-3-(피페리딘-3-일)티오우레아 (0.040 g, 0.1 mmol, 1.0 eq)의 용액에 TEA(0.020 g, 0.2 mmol, 2.0 eq)를 첨가하고, 30 분 동안 교반한 다음, 아세트산(0.030 g, 0.5 mmol, 5.0 eq), 4A MS(0.050 g) 및 아세트알데히드(0.07 mL, 0.5 mmol, 5.0 eq)를 첨가하고, 20 °C에서 20 분 동안 교반했다. 그 후, NaBH₃CN(0.032 g, 0.5 mmol, 5.0 eq)을 첨가하고 교반을 20 °C에서 1 시간 동안 계속했다. 반응 혼합물을 여과했다. 여액을 농축했다. 미정제물을 역상 플래시(0.1% TFA, 물-ACN)로 정제하여 표제 화합물(0.040 g, 92% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 315.9 [M+H]⁺, ESI pos.

[2108] 단계 F: (R)-5-클로로-N-(1-에틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피라진-2-아민

[2109] THF(0.5 mL) 중 (R)-1-(6-클로로-3-히드록시피라진-2-일)-3-(1-에틸피페리딘-3-일)티오우레아 (0.030 g, 0.02 mmol, 1.0 eq) 및 테트라부틸아자늄;아이오다이드(0.008 g, 0.02 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 H₂O₂(0.005 g, 0.05 mmol, 2.0 eq)를 첨가하고 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 그다음 상기 반응 용액을 역상 플래시(0.1% TFA, 물-ACN)로 정제하여 표제 화합물(0.020 g, 71% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 282.0 [M+H]⁺, ESI pos.

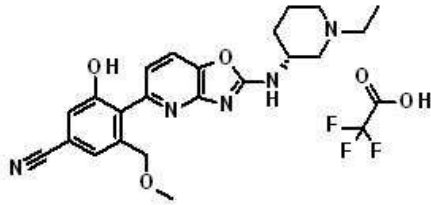
[2110] 단계 G: 4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피라진-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴;2,2,2-트리플루오로아세트산

[2111] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 (R)-5-클로로-N-(1-에틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피라진-2-아민(실시예 109, 단계 F)(0.010 g, 0.03 mmol, 1.0 eq)의 용액에 (4-시아노-2-히드록시-6-메틸페닐)보론산(0.004 g, 0.03 mmol, 1.0 eq), CsF(0.009 g, 0.06 mmol, 2.5 eq) 및 Xphos Pd G3(0.004g, 0.01 mmol, 0.2 eq)를 첨가하고 상기 반응 혼합물을 95 °C에서 2 시간 동안 N₂ 분위기하에 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 역상 플래시(0.1% TFA, 물-MeCN)로 정제하고 prep-HPLC(컬럼 Waters Xbridge C₁₈ 150*50mm* 10 μm 조건 물(NH₄HCO₃)-ACN 시작 B 26 종료 B 56 구배 시간(분) 10 100%B 유지 시간(분)2 유량(mL/분)30)로 재정제하여 표제 화합물(0.001 g, 7.4% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 379.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2112] 실시예 110:

[2113] 4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-(메톡시메틸)벤조니트릴;2,

2,2-트리플루오로아세트산



[2114]

[2115]

단계 A: 메틸 2-아미노-5-브로모-3-메톡시벤조에이트

[2116]

메탄올(40 mL) 중 메틸 2-아미노-3-메톡시-벤조에이트(10.0 g, 55.2 mmol, 1.0 eq CAS: 5121-34-6)의 용액에 아세트산(20 mL) 중 Br₂(3.4 mL, 66.2 mmol, 1.2 eq)의 용액을 0-10 °C에서 적가했다. 반응 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 수성 NaHSO₃(20 mL)에 붓고 EtOAc(150 mL x 3)로 추출했다. 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 내지 5/1)로 정제하여 표제 화합물(10.0 g, 70% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 7.43 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.46 (br. s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

[2117]

단계 B: 메틸 2-아미노-5-시아노-3-메톡시벤조에이트

[2118]

NMP(50 mL) 중 메틸 2-아미노-5-브로모-3-메톡시-벤조에이트(10.0 g, 38.45 mmol, 1.0 eq)의 용액에 CuCN(4.13 g, 46.14 mmol, 1.2 eq)을 첨가하고, 혼합물을 180 °C에서 2 시간 동안 MW하에 교반했다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출했다. 유기상을 염수(100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)로 정제하여 표제 화합물(6.0 g, 76% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 207.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2119]

단계 C: 메틸 2-브로모-5-시아노-3-메톡시벤조에이트

[2120]

MeCN(80 mL) 중 메틸 2-아미노-5-시아노-3-메톡시-벤조에이트(5.7 g, 27.64 mmol, 1.0 eq), CuBr(5.95 g, 41.5 mmol, 1.5 eq)의 용액에 부틸 니트라이트(4.28 g, 41.5 mmol, 1.5 eq)를 첨가하고, 혼합물을 65 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출했다. 유기상을 염수(100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)로 정제하여 표제 화합물(4.0 g, 54% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 7.78 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

[2121]

단계 D: 2-브로모-5-시아노-3-히드록시벤조산

[2122]

DCM(20 mL) 중 메틸 2-브로모-5-시아노-3-메톡시-벤조에이트(3.8 g, 14.1 mmol, 1.0 eq)의 용액에 BBr₃(13.6 mL, 140.7 mmol, 10.0 eq)를 -65 °C에서 첨가한 다음, 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출했다. 유기상을 염수(100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 2:1)로 정제하여 표제 화합물(2.9 g, 85% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 13.76 (br. s, 1H), 11.41 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.33 (d, 1H).

[2123]

단계 E: 2-트리메틸실릴에톡시메틸 2-브로모-5-시아노-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)-벤조에이트

[2124]

DMF(50 mL) 중 2-브로모-5-시아노-3-히드록시-벤조산(2.9 g, 11.9 mmol, 1.0 eq), Cs₂CO₃(7.81 g, 23.96 mmol, 2.0 eq)의 용액을 10 분 동안 25 °C에서 교반한 다음, SEM-Cl(4.0 g, 23.96 mmol, 2.0 eq)을 첨가하고 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출했다. 유기상을 염수(100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피

(실리카 겔, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 2:1)로 정제하여 표제 화합물(3.60 g, 60% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 7.83 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 5.49 (d, 4H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 0.96 - 0.87 (m, 4H), -0.01 (s, 9H), -0.07 (s, 9H).

[2125] 단계 F: 4-브로모-3-(히드록시메틸)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)벤조니트릴

[2126] THF(20 mL) 중 2-트리메틸실릴에톡시메틸 2-브로모-5-시아노-3-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)벤조에이트(3.0 g, 5.97 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaBH₄(903.31 mg, 23.9 mmol, 4.0 eq)를 첨가하고 16 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출했다. 유기상을 염수(100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)로 정제하여 표제 화합물(1.6 g, 75% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ [ppm]: 7.55 (d, 1H), 7.48(d, 1H), 5.65 (t, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.52 (d, 2H), 3.73 (t, 2H), 0.88 (t, 2H), -0.05 (s, 9H).

[2127] 단계 G: 4-브로모-3-(메톡시메틸)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)벤조니트릴

[2128] THF(3 mL) 중 4-브로모-3-(히드록시메틸)-5-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)벤조니트릴(200 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaH(44.7 mg, 1.12 mmol, 2.0 eq 60%)를 첨가하고 10 분 동안 25 °C에서 교반한 다음, MeI(0.1 mL, 1.61 mmol, 2.88 eq)를 첨가하고 2 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 혼합물을 물(30 mL)로 킁칭하고, EtOAc(30 mL x 3)로 추출했다. 유기상을 염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc, 50:1 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(130 mg, 63% 수율)을 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ [ppm]: 7.60(s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.39 (s, 1H), 0.88 (t, 2H), -0.04 (s, 9H).

[2129] 단계 H: 3-(메톡시메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)벤조니트릴

[2130] 1,4-디옥산(4 mL) 중 4-브로모-3-(메톡시메틸)-5-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)벤조니트릴(130.0 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(441.68 mg, 1.75 mmol, 5.0 eq)의 혼합물에 KOAc(102.8 mg, 1.05 mmol, 3.0 eq) 및 Pd(dppf)Cl₂(25.5 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq)를 첨가한 다음, 혼합물을 95 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출했다. 유기상을 염수(100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(20.0 mg, 14% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ [ppm]: 7.31 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.40 (s, 12H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

[2131] 단계 I: (R)-4-(2-((1-에틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-3-(메톡시메틸)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)벤조니트릴

[2132] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 (3S,5R)-5-[(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올; 2,2,2-트리플루오로아세트산(28.22 mg, 0.06 mmol, 1.3 eq), 3-(메톡시메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(2-트리메틸실릴에톡시메톡시)벤조니트릴(20.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq), K₂CO₃(16.5 mg, 0.12 mmol, 2.5 eq)의 혼합물에 XPhos Pd G3(4.01 mg, 0.1 eq)를 첨가하고 N₂로 세 번 퍼징했다. 혼합물을 95 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 그다음 혼합물을 25 °C로 냉각하고, 감압하에 농축하고 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(15.0 mg, 85% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 538.4 [M+H]⁺, ESI pos.

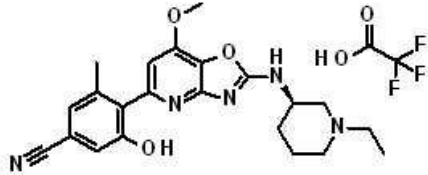
[2133] 단계 J: 4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-(메톡시메틸)벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산

[2134] DCM(1 mL) 중 4-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(메톡시메틸)-5-(2-트리

메틸실릴에톡시메톡시)벤조니트릴(15.0 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 TFA(27.06 mg, 0.28 mmol, 10.0 eq)를 첨가하고 2 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(7.7 mg, 52% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 408.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2135] **실시예 111:**

[2136] 4-[2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딘]아미노]-7-메톡시-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산



[2137]

[2138] 단계 A: *R*-5-클로로-*N*-(1-에틸피페리딘-3-일)-7-아이오도옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민; 트리플루오로아세트산

[2139] MeCN(3 mL) 중 *R*-1-메틸 피페리딘-3-아민(81.4 mg, 0.64 mmol, 2.5 eq)의 혼합물에 2,5-디클로로-7-아이오도옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(80.0 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq) 및 DIEA(0.08 mL, 0.51 mmol, 2.0 eq)를 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 2 mL MeOH로 희석했다. 그 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하고 prep-HPLC(컬럼: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30mm*3um; 조건: 물(TFA)-CAN; 시작 B: 15; 종료 B: 35; 구배 시간(분): 9; 100%B 유지 시간(분): 2; 유량 (ml/분): 25)로 재정제하여 표제 화합물(70.0 mg, 68% 수율, TFA 염)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 407.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2140] 단계 B: *R*-5-클로로-*N*-(1-에틸피페리딘-3-일)-7-메톡시옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민

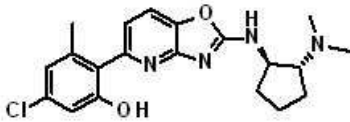
[2141] 메탄올(0.5 mL) 중 1,10-페난트린(3.46 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq), *R*-5-클로로-*N*-(1-에틸피페리딘-3-일)-7-아이오도옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민; 트리플루오로아세트산(50.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq), Cs₂CO₃ (62.42 mg, 0.19 mmol, 2.0 eq) 및 CuI(1.82 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq)의 혼합물. N₂를 반응 혼합물에 3 분 동안 버블링했다. 그다음 반응 용기를 밀봉하고 마이크로파에서 110 °C에서 60 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하고 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% NH₃.H₂O/MeCN)로 재정제하여 표제 화합물(10.0 mg, 26% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 311.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2142] 단계 C: 4-[2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딘]아미노]-7-메톡시-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산

[2143] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 (4-시아노-2-히드록시-6-메틸 페닐)보론산(13.67 mg, 0.08 mmol, 3.0 eq) 및 *R*-5-클로로-*N*-(1-에틸피페리딘-3-일)-7-메톡시옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(8.0 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq)의 용액에 CsF(20.0 mg, 0.13 mmol, 5.11 eq) 및 XPhos Pd G3(2.18 mg, 0.0 mmol, 0.1 eq)를 N₂하에 첨가했다. 혼합물을 95 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각했다. EtOAc(10 mL) 및 물(10 mL)을 첨가하고 층을 분리했다. 수성상을 EtOAc(10 mL x 2)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 prep-HPLC(방법: 컬럼: Waters Xbridge 150*25mm* 5um; 조건: 물(NH₄HCO₃)-ACN 시작 B: 36; 종료 B: 66; 구배 시간 (분): 9; 100% B 유지 시간(분): 2; 유량 (ml/분): 25.)로 정제했다. 동결건조 후, 화합물을 prep-HPLC(방법: 컬럼: YMC Triart C₁₈ 150*25mm*5um; 조건: 물(TFA)-ACN, 시작 B: 19; 종료 B: 39; 구배 시간(분): 10; 100%B 유지 시간(분): 2; 유량 (ml/분): 25.)로 재정제하여 표제 화합물(1.06 mg, 10% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 408.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2144] **실시예 112:**

[2145] 5-클로로-2-[2-[[*(1R,2R)*-2-(디메틸아미노)시클로펜틸]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀



[2146]

[2147] 단계 A: *N*-[[*(1R,2R)*-2-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]시클로펜틸]카르복산 *tert*-부틸 에스테르

[2148] GP1에 따라, 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(115 mg, 573.1 μmol , 1.0 eq) 및 *N*-[[*(1R,2R)*-2-아미노시클로펜틸]카르복산 *tert*-부틸 에스테르(126.27 mg, 630.45 μmol , 1.1 eq)를 반응시켜 표제 화합물(240 mg, 107%)을 밝은 갈색 결정질로 얻었고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다.

[2149] 단계 B: *N*-[[*(1R,2R)*-2-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]시클로펜틸]카르복산 *tert*-부틸 에스테르

[2150] GP2a에 따라, *N*-[[*(1R,2R)*-2-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]시클로펜틸]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르(240 mg, 612.2 μmol , 1.0 eq) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9)을 반응시켜 표제 화합물(195.1 mg, 62%)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: 459.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[2151] 단계 C: 2-[2-[[*(1R,2R)*-2-아미노시클로펜틸]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀

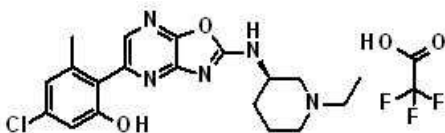
[2152] DCM(3.2 mL) 및 메탄올(1.6 mL) 중 *N*-[[*(1R,2R)*-2-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]시클로펜틸]카르복산 *tert*-부틸 에스테르(190.5 mg, 373.58 μmol , 1.0 eq)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl(1.11 g, 0.9 mL, 3.74 mmol, 10 eq)을 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 아르곤 분위기하에 4.5 시간 동안 교반했다. 용매를 감압하에 제거했다. 그 후, 잔류물을 물에 용해하고 DCM으로 추출했다. 그다음 유기상을 소듐 비카르보네이트 및 물로 세척했다. 수성층을 DCM으로 재추출했다. 조합된 유기층을 물 및 염수로 세척한 다음, 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피(구배 DCM 중 0-80% DCM:MeOH:NH₄OH (110:10:1))로 정제하여 표제 화합물(93.7 mg, 69%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: 359.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2153] 단계 D: 5-클로로-2-[2-[[*(1R,2R)*-2-(디메틸아미노)시클로펜틸]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀

[2154] GP4에 따라, 전술한 2-[2-[[*(1R,2R)*-2-아미노시클로펜틸]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-5-클로로-3-메틸-페놀을 반응시켜 표제 화합물을 얻었고 HPLC 크로마토그래피(컬럼: Gemini NX, 12 nm, 5 μm , 100 x 30 mm; MeCN / (물 +0.1% TEA)) 후 표제 화합물을 백색 분말(34.3 mg, 40%)로 얻었다. LCMS: 385.3 [M-H]⁻, ESI neg.

[2155] 실시예 113:

[2156] 5-클로로-2-[2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피라진-5-일]-3-메틸-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산

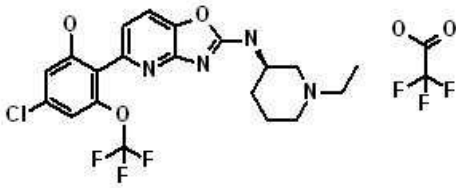


[2157]

[2158] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 전술한 (*R*)-5-클로로-*N*-(1-에틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-*b*]피라진-2-아민(실시예 109, 단계 F)(0.010 g, 0.03 mmol, 1.0 eq)의 용액에 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸페닐)보론산(0.005 g, 0.03 mmol, 1.0 eq), CsF(0.009 g, 0.06 mmol, 2.5 eq) 및 XPhos Pd G3(0.004 g, 0.01 mmol, 0.2 eq)를 첨가했다. 그다음 상기 반응 혼합물을 90 °C에서 2 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과하고 여액을 농축했다. 후속하여 미정제물을 역상 플래시(0.1% TFA, 물-MeCN)로 정제하여 표제 화합물(0.002 g, 19% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 388.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2159] 실시예 114:

[2160] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2,2-트리플루오로아세트산



[2161]

[2162] 단계 A: 4-클로로-2-아이오도-6-(트리플루오로메톡시)아닐린

[2163] 아세트산(50 mL) 중 4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)아닐린(CAS # 175205-77-3, 9.10 g, 43.0 mmol, 1.0 eq)의 용액에 *N*-아이오도석신이미드(9.6 g, 42.7 mmol, 0.99 eq)를 0 °C에서 첨가한 다음, 20 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 상기 반응 용액을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 포화 NaHCO₃ 용액(100 mL x 2)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 100:1)로 정제하여 표제 화합물(10.0 g, 69% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ [ppm]: 7.59 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.36 (br s, 2H).

[2164] 단계 B: 2-(벤질옥시)-4-클로로-6-(트리플루오로메톡시)아닐린

[2165] 톨루엔(120 mL) 중 벤질 알코올(5.77 g, 53.3 mmol, 3.0 eq)의 용액에 Cs₂CO₃(17.4 g, 53.3 mmol, 3.0 eq)를 첨가한 다음, 20 °C에서 30 분 동안 교반했다. 그다음 4-클로로-2-아이오도-6-(트리플루오로메톡시)아닐린(6.0 g, 17.8 mmol, 1.0 eq), 1,10-페난트롤린(0.64 g, 3.56 mmol, 0.2 eq), CuI(0.34 g, 1.78 mmol, 0.1 eq)을 첨가하고 110 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 상기 반응 용액을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(200mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 50:1)로 정제하여 흑색 오일을 얻고 그다음 이를 역상 플래시(0.1% TFA, 물-MeCN)로 정제하여 표제 화합물(2.2 g, 39% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 318.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[2166] 단계 C: 1-(벤질옥시)-5-클로로-2-아이오도-3-(트리플루오로메톡시)벤젠

[2167] HCl(7.0 mL, 37% 순도) 중 2-(벤질옥시)-4-클로로-6-(트리플루오로메톡시)아닐린(0.70 g, 2.2 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 물(3 mL) 중 NaNO₂(0.30 g, 4.41 mmol, 2.0 eq)의 용액을 0 °C에서 첨가하고, 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반한 다음, 물(4 mL) 중 KI의 용액(1.46 g, 8.81 mmol, 4.0 eq)을 0 °C에서 적가하고 교반을 20 °C에서 12 시간 동안 계속했다. 혼합물을 포화 소듐 설페이트(50 mL)로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 20:1)로 정제하여 표제 화합물(0.30 g, 32% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ [ppm]: 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.18 (s, 2H).

[2168] 단계 D: 2-(2-(벤질옥시)-4-클로로-6-(트리플루오로메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[2169] THF(1 mL) 중 1-(벤질옥시)-5-클로로-2-아이오도-3-(트리플루오로메톡시)벤젠(0.20 g, 0.47 mmol, 1.0 eq)의 용액에 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(0.22 mg, 1.18 mmol, 2.53 eq)을 첨가한 다음, iprMgCl-LiCl(0.54 mL, 0.7 mmol, 1.5 eq)을 -5 °C 아래에서 적하한 다음, 20 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 상기 반응 용액을 포화 NH₄Cl 용액(50 mL)으로 0 °C에서 퀀칭하고 에틸 아세테이트(20mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 50:1)로 정제하여 표제 화합물(30.0 mg, 15% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ [ppm]: 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 1.30 (s, 12H).

[2170] 단계 E: (R)-5-(2-(벤질옥시)-4-클로로-6-(트리플루오로메톡시)페닐)-N-(1-에틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-

b]피리딘-2-아민

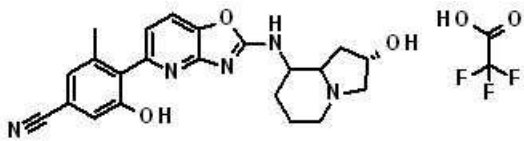
[2171] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 2-(2-(벤질옥시)-4-클로로-6-(트리플루오로메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(0.030 g, 0.07 mmol, 1.0 eq)의 용액에 (R)-5-브로모-N-(1-에틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(0.031 g, 0.07 mmol, 1.0 eq), CsF(0.026 g, 0.17 mmol, 2.5 eq) 및 XPhos Pd G3(0.012 g, 0.01 mmol, 0.2 eq)을 첨가한 다음, 상기 반응 혼합물을 90 °C에서 1 시간 동안 N₂ 분위기하에 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 이를 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 prep-TLC(DCM: MeOH = 10:1, R_f = 0.1)로 정제하여 표제 화합물(0.020 mg, 29% 수율)을 황색 검으로 얻었다. LCMS: m/z 547.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[2172] 단계 F: 5-클로로-2-[2-[[3(R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(트리플루오로메톡시)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산

[2173] TFA(0.5 mL, 6.73 mmol, 368 eq) 중 (R)-5-(2-(벤질옥시)-4-클로로-6-(트리플루오로메톡시)페닐)-N-(1-에틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(0.010 mg, 0.02 mmol, 1.0 eq)의 용액을 75 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 감압하에 농축했다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30mm*3um 조건 물(TFA)-MeCN 시작 B 29종료 B 49 구배 시간(분) 10100%B 유지 시간(분) 2 유량(mL/분) 25)로 정제하여 황색 고체를 얻었다. 그다음 상기 황색 고체를 prep-HPLC(컬럼 Waters Xbridge C₁₈ 150*50mm* 10um 조건 물(NH₄HCO₃)-MeCN 시작 B 50종료 B 80 구배 시간(분) 10100%B 유지 시간(분) 2 유량 (mL/분) 30)로 재정제하여 표제 화합물(1.33 mg, 12% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 457.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2174] 실시예 115:

[2175] 3-히드록시-5-메틸-4-[2-[[2(S)-2-히드록시-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴; 2,2,2-트리플루오로아세트산



[2176]

[2177] 단계 A: tert-부틸 (2-브로모피리딘-3-일)카르바메이트

[2178] THF(200 mL) 중 2-브로모피리딘-3-아민(10.0 g, 57.8 mmol, 1.0 eq)의 용액에 LiHMDS(115.6 mL, 115.6 mmol, 2.0 eq)를 0 °C에서 적가한 다음, 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반하고, 그다음 THF(10 mL) 중 디-t-부틸디카르보네이트(13.3 g, 60.7 mmol, 1.05 eq)의 용액을 0 °C에서 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 상기 반응 용액을 포화 암모늄 클로라이드(500 mL)로 퀴청하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 2:1)로 정제하여 표제 화합물(12.0 g, 70% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 275.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[2179] 단계 B: tert-부틸 (2-알릴피리딘-3-일)카르바메이트

[2180] MeCN(400 mL) 중 tert-부틸 (2-브로모피리딘-3-일)카르바메이트(5.0 g, 18.31 mmol, 1.0 eq)의 용액에 2-알릴-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(6.15 g, 36.61 mmol, 2.0 eq), Pd(dppf)Cl₂(0.67 g, 0.92 mmol, 0.05 eq) 및 CsF(6.95 g, 45.77 mmol, 2.5 eq)를 첨가한 다음, 70 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 상기 반응 용액을 물(300 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)로 정제하여 표제 화합물(3.80 g, 86% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 235.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[2181] 단계 C: tert-부틸 (S)-(2-(2,3-디히드록시프로필)피리딘-3-일)카르바메이트

[2182] tert-부탄올(40 mL) 및 물(40 mL) 중 tert-부틸 (2-알릴피리딘-3-일)카르바메이트(1.0 g, 4.27 mmol, 1.0 eq)의 용액에 AD-믹스-α(8.31 g, 10.67 mmol, 2.5 eq) 및 메탄설포아미드(406.0 mg, 4.27 mmol, 1.0 eq)를 첨가했다. 교반을 20 °C에서 4 시간 동안 계속한 다음, 또 다른 배치의 AD-믹스-α(8.31 g, 10.67 mmol, 2.5 eq)를

첨가하고 반응물을 20 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 상기 반응 용액을 소듐 설페이트(150 mL)로 퀴칭하고, 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 황색 오일을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(600.0 mg, 52% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 269.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2183] 단계 D: (S)-8-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인돌리진-4-옴 클로라이드

[2184] DCM(9 mL) 중 tert-부틸 (S)-(2-(2,3-디히드록시프로필)피리딘-3-일)카르바메이트(600.0 mg, 2.24 mmol, 1.0 eq)의 용액에 TEA(250.0 mg, 2.47 mmol, 1.1 eq)를 첨가한 다음, DCM(3 mL) 중 에탄설포닐 클로라이드(0.2 mL, 2.1 mmol, 0.94 eq)의 용액을 0 °C에서 첨가한 다음, 20 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 용액의 용매를 질소 흐름으로 제거하여 백색 고체를 얻은 다음, 역상 플래시(중성, 물-MeCN)로 정제했다. 그 후, 용매를 동결건조로 제거하여 표제 화합물(300 mg, 47% 수율)을 황색 검으로 얻었다. LCMS: m/z 251.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[2185] 단계 E: tert-부틸 ((2S)-2-히드록시옥타히드로인돌리진-8-일)카르바메이트 히드로클로라이드

[2186] 메탄올(2 mL) 중 (S)-8-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인돌리진-4-옴 클로라이드(300 mg, 1.05 mmol, 1.0 eq)의 용액에 PtO₂(47.5 mg, 0.21 mmol, 0.2 eq)를 첨가한 다음, 20 °C에서 2 시간 동안 H₂ 분위기하에 교반했다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 표제 화합물(250 mg, 0.85 mmol, 미정제 생성물)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ [ppm]: 4.71 - 4.42 (m, 2H), 4.19 - 3.93 (m, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 3.35- 3.34 (m, 3H), 2.60 - 2.39 (m, 1H), 2.00 - 1.64 (m, 5H), 1.46 (s, 9H).

[2187] 단계 F: (2S)-8-아미노옥타히드로인돌리진-2-올 히드로클로라이드

[2188] 1,4-디옥산(1 mL) 중 tert-부틸 ((2S)-2-히드록시옥타히드로인돌리진-8-일)카르바메이트 히드로클로라이드(250.0 mg, 0.85 mmol, 1.0 eq)의 용액에 HCl/디옥산(2.19 mL, 8.75 mmol, 10.25 eq)을 첨가하고 교반을 20 °C에서 2 시간 동안 계속했다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 표제 화합물(250 mg, 미정제 생성물)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ [ppm]: 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.97 - 2.95 (m, 2H), 1.86 - 1.63 (m, 4H), 1.58 - 1.42 (m, 2H).

[2189] 단계 G: (2S)-8-((5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노)옥타히드로인돌리진-2-올 2,2,2-트리플루오로아세테이트

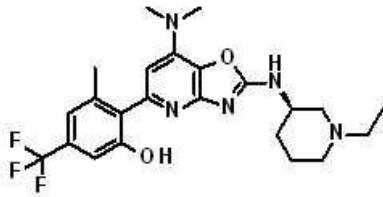
[2190] 1,4-디옥산(2 mL) 중 (2S)-8-아미노옥타히드로인돌리진-2-올 히드로클로라이드(250.0 mg, 1.3 mmol, 1.0 eq)의 용액에 DIPEA(836.84 mg, 6.49 mmol, 5.0 eq)를 첨가했다. 후속적으로 1,4-디옥산(2 mL) 중 5-브로모-2-클로로 옥사졸로[4,5-b]피리딘(272.59 mg, 1.17 mmol, 0.9 eq)의 용액을 0 °C에서 적가한 다음, 상기 반응 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 질소하에 교반했다. 상기 반응 용액을 실온으로 냉각하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 역상 플래시(0.1% TFA, 물-MeCN)로 정제한 다음, 용매를 동결건조에 의해 제거하여 표제 화합물(50.0 mg, 8% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 355.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[2191] 단계 H: 3-히드록시-5-메틸-4-[2-[[[(2S)-2-히드록시-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]벤조니트릴;2,2,2-트리플루오로아세트산

[2192] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 (2S)-8-((5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노)옥타히드로인돌리진-2-올 2,2,2-트리플루오로아세테이트(20.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 eq)의 용액에 (4-시아노-2-히드록시-6-메틸페닐)보론산(7.6 mg, 0.04 mmol, 1.0 eq), CsF(16.0 mg, 0.11 mmol, 2.46 eq) 및 XPhos Pd G3(7.0 mg, 0.01 mmol, 0.19 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 95 °C에서 2 시간 동안 질소하에 교반한 다음, 실온으로 냉각하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 역상 플래시(0.1% TFA, 물-MeCN)로 정제했다. 용매를 동결건조로 제거하고 황색 고체를 prep-HPLC(컬럼 YMC Triart C₁₈ 150 x 25mm x 5 μm; 조건 물(TFA)-MeCN 시작 B 22종료 B 42 구매 시간(분) 10 100%B 유지 시간(분) 2; 유량 (mL/분) 25)로 정제하여 표제 화합물(1.93 mg, 8% 수율)을 황색 검으로 얻었다. LCMS: m/z 406.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2193] 실시예 116:

[2194] 2-[7-(디메틸아미노)-2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



[2195]

[2196] 단계 A: *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[7-브로모-5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)-페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[2197]

tert-부틸

(3*R*)-3-[[5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4-oxido-옥사졸로[4,5-b]피리딘-4-옴-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(실시예 103, 단계 B)(580 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq)를 DMF(20 mL)에 용해하고 옥살릴 브로마이드(0.95 mL, 6.66 mmol, 6.0 eq)를 0 °C에서 격렬하게 교반하며 첨가했다. 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반한 다음, 2 N 수성 NaOH(2 mL)를 첨가했다. 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석하고, 10 wt% 수성 LiCl(3 x 50 mL)로 세척하고, 상 분리를 사용하여 건조하고 진공에서 농축했다. 생성된 잔류물을 실리카 겔상의 크로마토그래피(24 g 컬럼, 0-7% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물(250 mg, 31% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS *m/z* 585.1 (⁷⁹Br) [M+H]⁺, ESI pos.

[2198]

단계 B: *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[7-(디메틸아미노)-5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)-페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

[2199]

디메틸아민(THF 중 2 M)(2.0 mL, 4.0 mmol, 38.26 eq), RuPhos Pd G3(26.23 mg, 0.03 mmol, 0.3 eq), *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[7-브로모-5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)-페닐]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(72.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq) 및 Cs₂CO₃(136.3 mg, 0.42 mmol, 4.0 eq)을 밀봉된 바이알에서 조합했다. 이를 마이크로파 반응기에서 2 시간 동안 90 °C로 가열했다. 반응 혼합물을 실리카에 건식 로딩하고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 0-10% (MeOH 중 0.7 N 암모니아)/DCM)로 정제하여 표제 화합물(62.0 mg, 90% 수율)을 갈색 검으로 얻었다. LCMS *m/z* 550.5 [M+H]⁺, ESI pos.

[2200]

단계 C: 2-[7-(디메틸아미노)-2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

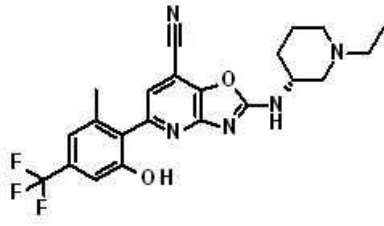
[2201]

tert-부틸 (3*R*)-3-[[7-(디메틸아미노)-5-[2-메톡시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(70.0 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq)를 DCM(4 mL)에 용해하고 보론 트리브로마이드(DCM 중 1 M)(0.53 mL, 0.53 mmol, 5.0 eq)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축했다. 생성된 잔류물을 MeOH 중 0.7 N 암모니아(5 mL)에 용해한 다음, 진공에서 농축했다. 생성된 잔류물을 EtOH(4 mL)에 용해하고 한 방울의 AcOH에 이어서, 아세트알데히드(0.02 mL, 0.42 mmol, 4.0 eq)를 첨가했다. 반응물을 1 시간 동안 교반한 다음, STAB(89.62 mg, 0.42 mmol, 4.0 eq)를 첨가했다. 반응물을 1 시간 동안 교반한 다음, 습윤 MeOH(5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 16 시간 동안 방치했다. 반응 혼합물을 실리카에 건식 로딩하고 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피(4g 컬럼, 0-15% (MeOH 중 0.7 N 암모니아)/DCM)로 정제하여 주황색 고체(40 mg)를 얻었다. 이를 DMSO(1 mL)에 용해하고, 여과하고 12.5 분에 걸쳐 물 중 0.3% 암모니아-MeCN 구배로 용리하는 Waters XBridge BEH C₁₈ ODB 분취용 컬럼(130 Å, 5 μm, 30 mm X 100 mm, 유량 40 mL 분-1)에서 역상 분취용 HPLC(Waters 2767 Sample Manager, Waters 2545 Binary Gradient Module, Waters Systems Fluidics Organizer, Waters 515 ACD 펌프, Waters 515 Makeup 펌프, Waters 2998 광다이오드 배열 검출기, Waters QDa)로 정제하고 모든 파장에 걸친 UV와 함께 PDA뿐만 아니라 QDA 및 ELS 검출기를 사용했다. 앳-컬럼 희석 펌프는 전제 방법에 걸쳐 2 mL 분-1 메탄올을 제공했고, 이는 다음 MeCN 백분율에 포함된다. 구배 정보: 0.0-0.5 분, 40% MeCN; 0.5-10.5 분, 40% MeCN으로부터 70% MeCN까지 경사; 10.5-10.6분, 70% MeCN으로부터 100% MeCN까지 경사; 10.6-12.5 분, 100% MeCN에서 유지. 이는 표제 화합물(7.2 mg, 15% 수율)을 회백색 고체로 제공했다. LCMS *m/z* 464.5 [M+H]⁺, ESI pos.

[2202]

실시예 117:

[2203] 2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-5-[2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-7-카르보니트릴



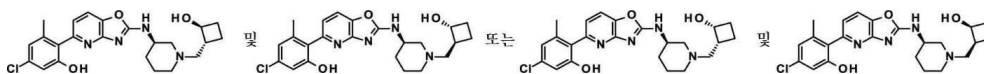
[2204]

[2205] 포타슘 페로시아나이드 삼수화물(74.3 mg, 0.18 mmol, 4.0 eq), 2-[7-클로로-2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀(실시예 101, 단계 A)(25.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 eq), Pd-117 (CAS # 205319-06-8, 23.6 mg, 0.03 mmol, 0.75 eq) 및 KOAc(8.62 mg, 0.13 mmol, 3.0 eq)를 1,4-디옥산(1 mL)에 현탁시키고 물(0.5 mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 탈기(N₂, 5 분)한 다음, 90 °C에서 6 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 생성된 잔류물을 DCM 중 20% MeOH(20 mL)에 용해한 다음, 실리카의 플러그를 통해 여과했다. 여액을 진공에서 농축했다. 생성된 잔류물을 DMSO(1 mL)에 용해하고, 여과하고 12.5 분에 걸쳐 물 중 0.3% 암모니아-MeCN 구배로 용리하는 Waters XBridge BEH C₁₈ ODB 분취용 컬럼(130 Å, 5 μm, 30 mm X 100 mm, 유량 40 mL 분-1)에서 역상 분취용 HPLC(Waters 2767 Sample Manager, Waters 2545 Binary Gradient Module, Waters Systems Fluidics Organiser, Waters 515 ACD 펌프, Waters 515 Makeup 펌프, Waters 2998 광다이오드 배열 검출기, Waters QDa)로 정제하고 모든 파장에 걸친 UV와 함께 PDA뿐만 아니라 QDA 및 ELS 검출기를 사용했다. 앳-컬럼 회석 펌프는 전체 방법에 걸쳐 2 mL 분-1 메탄올을 제공했고, 이는 다음 MeCN 백분율에 포함된다. 구배 정보: 0.0-0.5 분, 25% MeCN; 0.5-10.5 분, 25% MeCN으로부터 55% MeCN까지 경사; 10.5-10.6 분, 55% MeCN으로부터 100% MeCN까지 경사; 10.6-12.5 분, 100%MeCN에서 유지. 이는 표제 화합물(2.7 mg, 13% 수율)을 밝은 황색 고체로 제공했다. LCMS m/z 446.4 [M+H]⁺, ESI pos.

[2206] 실시예 118a 및 118b:

[2207] 5-클로로-2-[2-[[*(3R)*-1-[[*rac* 트랜스-2-히드록시시클로부틸]메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로-[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀 또는 5-클로로-2-[2-[[*(3R)*-1-[[*rac* 시스-2-히드록시-시클로부틸]메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀 및 5-클로로-2-[2-[[*(3R)*-1-[[*rac* 트랜스-2-히드록시시클로부틸]메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로-[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀 또는 5-클로로-2-[2-[[*(3R)*-1-[[*rac* 시스-2-히드록시-시클로부틸]메틸]-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀

[2208]



[2209] 단계 A: 2-[[*(3R)*-3-[(5-브로모옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-1-피페리딜]메틸]시클로-부탄온

[2210] MeCN(3 mL) 중 (2-옥소시클로부틸)메틸 메탄설포네이트(150 mg, 0.84 mmol, 1.0 eq)의 용액을 MeCN(5 mL) 중 5-브로모-N-[[*(3R)*-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아민; 디히드로클로라이드(실시예 75, 단계 B)(307 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq) 및 세슘 카르보네이트(1.11 g, 3.39 mmol, 4.1 eq)의 현탁액에 적가하고 교반을 실온에서 밤새(16 시간) 계속했다. 그다음, MeCN(1 mL) 중 세슘 카르보네이트(270 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq) 및 (2-옥소시클로부틸)메틸 메탄설포네이트(50.0 mg, 0.28 mmol, 0.34 eq)를 첨가하고 반응물을 추가 1 시간 동안 교반되도록 두었다. 반응물을 감압하에 농축하고 실리카에 로딩했다. 미정제 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카, 40 g, 0-10% MeOH(0.7M NH₃): EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(167.0 mg, 52% 수율)을 무색 검으로 얻었다. LCMS m/z: 379.2; 381.2 (br 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[2211] 단계 B: 2-[[*(3R)*-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]-1-피페리딜]메틸]시클로부탄온

[2212] 1,4-디옥산(3 mL) 및 물(1 mL) 중 전술한 2-[[*(3R)*-3-[(5-브로모옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-1-피페리딜]메틸]-시클로부탄온(162 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq), (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(93.0 mg, 0.5 mmol, 1.17 eq) 및 포타슘 카르보네이트(120.0 mg, 0.87 mmol, 2.03 eq)의 용액을 10 분 동안 N₂로 스파징

했다. [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]-디클로로팔라듐(II)(16.0 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 18 시간 동안 90 °C로 가열했다. 반응물을 실온으로 냉각하고 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(16.0 mg, 0.09 mmol, 0.2 eq) 및 포타슘 카르보네이트(30.0 mg, 0.22 mmol, 0.51 eq)를 첨가하고 5 분 동안 스파징한 후 이어서 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(6.0 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq)를 첨가했다. 반응물을 90 °C로 추가 1 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 냉각하고 실리카상에서 직접 감압하에 농축했다. 미정제 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카상, 0-15% MeOH: EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(102 mg, 38% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. LCMS m/z 441.3; 443.4 (C1 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

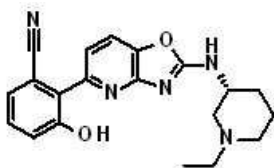
[2213] 단계 C: 5-클로로-2-(2-(((3R)-1-((2-히드록시시클로부틸)메틸)피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-3-메틸페놀

[2214] 0 °C에서 THF(4 mL) 중 2-[[[(3R)-3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-피페리딜]메틸]시클로부탄온(95.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq)의 교반되는 용액에 소듐 보로하이드라이드(25.0 mg, 0.66 mmol, 3.07 eq)를 첨가하고 반응물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 반응물을 1 M HCl(~500 μL)로 킨칭하고 반응물을 15 분 동안 교반되도록 두었다. 그다음 MeOH(0.5 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 4 시간 동안 교반한 다음 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 미정제 생성물을 역상 분취용 HPLC(Waters XBridge BEH C₁₈ ODB prep 컬럼, 130 Å, 5 μm, 30 mm X 100 mm, 유량 40 mL 분; 구배 정보: 0.0-0.5 분, 25% MeCN; 0.5-10.5 분, 25% MeCN으로부터 55% MeCN까지 경사; 10.5-10.6 분, 55% MeCN으로부터 100% MeCN까지 경사; 10.6-12.5 분, 100% MeCN에서 유지)로 정제하여 **118b**(9.57 mg, 10% 수율) 및 **118a**(1.81 mg, 1.9% 수율)를 얻었다. LCMS (**118b**) m/z 433.4; 345.4 (C1 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ [ppm]: 7.67 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 1.24 - 1.13 (m, 1H).

[2215] LCMS (**118a**) m/z 433.4; 345.4 (C1 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ [ppm]: 7.67 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.86 - 2.69 (m, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 1H).

[2216] 실시예 119:

[2217] 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-벤조니트릴



[2218]

[2219] 단계 A: 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메톡시-벤조니트릴

[2220] MeCN(1.8 mL) 및 물(0.2 mL) 중 2-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-3-메톡시-벤조니트릴(CAS 3 214360-47-1, 50.0 mg, 0.2 mmol, 1.1 eq), 5-브로모-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(실시예 21, 단계 H)(60.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq), 세슘 카르보네이트(180.0 mg, 0.55 mmol, 3.0 eq) 및 XPhosPdG3(16.0 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq)의 혼합물을 N₂로 5 분 동안 탈기한 다음, 60 °C로 가열하고 ~16 시간 동안 교반했다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH(NH₃)/DCM)로 정제하여 표제 화합물(23.2 mg, 26% 수율)을 황색 검으로 얻었다. LCMS m/z: 378.4 [M+H]⁺, ESI pos.

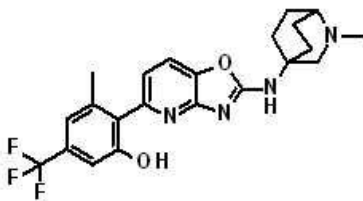
[2221] 80 mg의 5-브로모-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민으로 시작하여 반응을 한 번 더 반복했다.

[2222] 단계 B: 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-벤조니트릴

[2223] BBr₃(0.95 mL, 0.95 mmol, 10 eq)을 0 °C에서 DCM(3 mL) 중 2-[2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메톡시-벤조니트릴(48.0 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) 및 테트라부틸암모늄 아이오다이드(120.0 mg, 0.32 mmol, 3.5 eq)의 교반되는 용액에 적가하고 반응물을 실온이 되도록 했다. 반응물을 추가 ~16 시간 동안 교반한 다음, 교반되는 MeOH 중 NH₃의 용액(50 mL, 7M)을 0 °C에서 적가하여 쿨칭했다. 용매를 진공에서 농축하고, 생성된 잔류물을 DCM(20 mL) 및 물(20 mL)에 넣었다. 수성상을 NaOH(2M 수성)으로 ~pH 12로 조정하고 유기상을 분리했다. 그다음 수성상을 HCl(1M 수성)으로 ~pH 7로 조정한 다음 DCM(3 x 20 mL)으로 다시 추출했다. 조합된 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 진공에서 농축한 다음 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% MeOH(0.7M NH₃) / DCM)로 정제하여 표제 화합물(9.2 mg, 27% 수율)을 희백색 고체로 얻었다. LCMS *m/z*: 364.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[2224] **실시예 120:**

[2225] **3-메틸-2-[2-[(2-메틸-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로 메틸)페놀**



[2226]

[2227] 단계 A: 4-[(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아미노]-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르

[2228] 1,4-디옥산(0.91 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(150 mg, 0.748 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 4-아미노-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(186.11 mg, 0.822 mmol, 1.10 eq)에 이어서 트리에틸아민(84.72 mg, 116.7 μL, 0.837 mmol, 1.12 eq)을 첨가했다. 갈색 용액을 90 °C에서 밤새 교반했다. 그 후, 4-아미노-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(64 mg, 0.234 mmol, 0.314 eq) 및 트리에틸아민(84.72 mg, 116.7 μL, 0.837 mmol, 1.120 eq)을 반응 혼합물에 첨가하고 교반을 100 °C에서 4 시간 동안 계속했다. 용매를 증발시키고 잔류물을 NMP(0.91 mL)에 용해했다. 반응물에 트리에틸아민(84.7 mg, 117 μL, 0.837 mmol, 1.12 eq)을 첨가하고 이를 두 시간 동안 140 °C에서 교반했다. 다시, 트리에틸아민(117 μL, 0.837 mmol, 1.12 eq)을 반응 혼합물에 첨가하고 이를 140 °C에서 밤새 교반했다. 실온으로 냉각한 후 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(~20 mL) 및 10% LiCl(~5 mL) 수용액으로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트(~20 mL)로 역추출했다. 유기층을 물(~10 mL) 및 염수(~10 mL)로 세척했다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 12g, 구배 DCM 중 0% 내지 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(63 mg, 59%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS *m/z*: 379.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2229] 단계 B: 2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-일-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아민

[2230] GP3에 따라 표제 화합물을 백색 고체(30 mg, 53% 수율)로 얻었다. LCMS *m/z*: 279.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2231] 단계 C: 5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-(2-메틸-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)아민

[2232] 1,2-디클로로에탄(1.16 mL) 중 2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-일-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)아민(30 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 트리에틸아민(16.77 mg, 23.1 μL, 0.166 mmol, 1.54 eq)을 첨가하고 5 분 동안 실온에서 교반했다. 그다음, 포름알데히드, 37% 수용액(11.6 mg, 10.66 μL, 0.143 mmol, 1.33 eq)을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(68.6 mg, 0.324 mmol, 3.01 eq)에 이어서 첨가하고 교반을 실온에서, 3 시간 동안 계속했다. 다시, 포름알데히드, 37% 수용액(11.6 mg, 10.7 μL, 0.14 mmol, 1.3 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 DCM(~30 mL) 및 포화 NaHCO₃-수용액(~5mL)으로 추출했다. 수성층을 DCM(~30 mL)으로 두 번 역추출했다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4g, DCM/MeOH 구배 0% 내지 20%

메탄올 + 1% NH₃)로 정제하여 표제 화합물(19 mg, 60%)을 회백색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 293.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2233] 단계 D: 3-메틸-2-[2-[(2-메틸-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀

[2234] GP2b에 따라 5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-(2-메틸-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)아민(16 mg, 54.7 μmol, 1.0 eq) 및 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페놀(24 mg, 19.8 μL, 79.4 μmol, 1.45 eq)을 반응시켜 표제 화합물을 황색 고체(7.3 mg, 28% 수율)로 얻었다. LCMS m/z: 431.2[M-H]⁻, ESI neg.

[2235] 실시예 121:

[2236] 5-(디플루오로메틸)-3-메틸-2-[2-[[3(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀

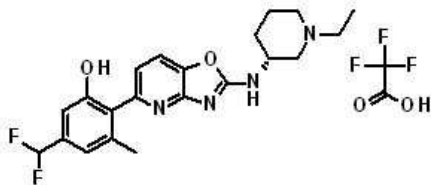


[2237]

[2238] GP2a와 유사하게, 5-브로모-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민; 2,2,2-트리플루오로아세트산(실시예 30, 단계 H)(143.7 mg, 0.34 mmol, 1.2 eq) 및 5-(디플루오로메틸)-3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀(80.0 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq)을 반응시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하고 prep-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150 x 25mm x 5μm; 조건: 물(NH₄HCO₃)-MeCN; 시작 B: 29; 종료 B: 59; 구배 시간(분): 9; 100 % B 유지 시간(분): 2; 유량 (ml/분): 25)로 재정제하여 표제 화합물(14.49 mg, 0.04 mmol, 13% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 389.3 [M+H]⁺, ESI pos.

[2239] 실시예 122:

[2240] 5-(디플루오로메틸)-2-[2-[[3(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산

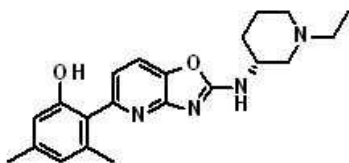


[2241]

[2242] GP2a에 따라 5-브로모-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(실시예 21, 단계 H)(41.2 mg, 0.13 mmol, 1.2 eq) 및 5-(디플루오로메틸)-3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀(30.0 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq)을 반응시켰다. 미정제물을 역상 플래시(0.1% TFA 물/ACN 조건, 60 g C₁₈ 카트리지, 220 nm 및 254 nm에서 검출)로 정제하여 표제 화합물(4.38 mg, 0.01 mmol, 8% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 403.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2243] 실시예 123:

[2244] 2-[2-[[3(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3,5-디메틸-페놀



[2245]

[2246] 단계 A: 2-아이오도-3,5-디메틸-페놀

[2247] 톨루엔(100 mL) 중 3,5-디메틸페놀(5.0 g, 40.93 mmol, 1.0 eq, CAS: 108-68-9)의 혼합물에 NaH(3.27 g, 81.86 mmol, 2.0 eq 60%)를 0 °C에서 N₂하에 첨가하고, 30 분 동안 교반한 다음, I₂(8.31g, 32.74 mmol, 0.8 eq)를 첨가하고 15.5 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 혼합물을 1N HCl(200 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(60mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(1.10 g, 11% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 246.9 [M-H]⁻, ESI neg.

[2248] 단계 B: 1-벤질옥시-2-아이오도-3,5-디메틸-벤젠

[2249] DMF(20 mL) 중 2-아이오도-3,5-디메틸-페놀(1.1 g, 4.43 mmol, 1.0 eq)의 용액에 K₂CO₃(1.23g, 8.87 mmol, 2.0 eq)를 일부분씩 첨가하고, 이어서 벤질 브로마이드(0.79 mL, 6.65 mmol, 1.5 eq)를 적가했다. 반응 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 그 후, 반응물을 물(50 mL)로 쿨링하고, EtOAc(100 mL x 3)로 추출하고, 염수(20 mL)로 세척했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)로 정제하여 표제 화합물(1.3 g, 87% 수율)을 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 7.52 (d, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

[2250] 단계 C: 2-(2-벤질옥시-4,6-디메틸-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[2251] THF(7 mL) 중 1-벤질옥시-2-아이오도-3,5-디메틸-벤젠(650.0 mg, 1.92 mmol, 1.0 eq) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(643.71 mg, 3.46 mmol, 1.8 eq)의 혼합물에 nBuLi(1.15 mL, 2.88 mmol, 1.5 eq)를 질소 분위기하에 적가하고 -60°C에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 NH₄Cl 수용액(30 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(30mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 20:1)로 정제하여 표제 화합물(500.0 mg, 1.48 mmol, 77% 수율)을 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 7.47 (d, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 6.62 (d, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.28 (d, 6H), 1.27 (s, 12H).

[2252] 단계 D: (2-히드록시-4,6-디메틸-페닐)보론산 및 3,5-디메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀

[2253] EtOAc(3 mL) 중 2-(2-벤질옥시-4,6-디메틸-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(250.0 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 탈기하고 H₂로 세 번 퍼징한 후 Pd/C(15 mg) 및 Pa(OH)₂(15.0 mg)를 혼합물에 한번에 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 표제 화합물(100.0 mg, 0.4 mmol, 55% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 6.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.87 (s, 7H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.38 (s, 12H).

[2254] 단계 E: 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3,5-디메틸-페놀

[2255] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 CsF(104.08 mg, 0.75 mmol, 2.5 eq), (2-히드록시-4,6-디메틸-페닐)보론산(50.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 eq) 및 5-브로모-N-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(97.96 mg, 0.3 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 세 번 퍼징하고 Pd(dppf)Cl₂(22.04 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 마이크로파 조사하에 90 °C에서 2 시간 동안 가열했다. 그 후, 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(15mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 잔류물을 C18 컬럼 크로마토그래피(20 g, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(5.1 mg, 0.01 mmol, 5% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 367.2. [M+H]⁺, ESI pos.

[2256] 실시예 124:

[2257] 3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-4-올



[2258]

[2259] 단계 A: 3-[[5-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-4-올

[2260] 1,4-디옥산(1.5 mL) 및 NMP(1.5 mL) 중 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(300 mg, 1.4 mmol, 1.0 eq)의 어두운 주황색-갈색 혼합물에 교반하에 3-아미노-1-에틸-피페리딘-4-올;히드로클로라이드(308 mg, 1.7 mmol, 1.2 eq)에 이어서 트리에틸아민(359.3 mg, 495 μ L, 3.55 mmol, 2.5 eq)을 실온에서 첨가했다. 갈색 용액을 100 °C에서 16 시간 동안 교반한 다음 150 °C로 4 시간 동안 가열했다. 어두운 갈색 반응 혼합물에 교반하에 추가의 3-아미노-1-에틸-피페리딘-4-올;히드로클로라이드(100 mg, 0.553 mmol, 0.4 eq) 및 트리에틸아민(72.6 mg, 100 μ L, 0.72 mmol, 0.501 eq)을 실온에서 첨가하고 혼합물을 6 시간 동안 150 °C로 가열했다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭하고 에틸아세테이트로 두 번(2 x 30 mL) 추출했다. 유기층을 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척했다. 조합된 유기 추출물을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, DCM 중 0%-90% DCM:MeOH : NH₄OH (v/v) 110:10:1)로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 19% 수율)을 어두운 갈색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 297.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2261] 단계 B: 3-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-4-올

[2262] GP2a에 따라 3-[[5-(5-클로로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-4-올(80 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq)을 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(79.6 mg, 0.43 mmol, 1.6 eq)과 반응시켜 표제 화합물을 백색 고체(20 mg, 19% 수율)로 얻었다. LCMS m/z: 401.2; 403.2 (Cl 동위원소) [M-H]⁻, ESI neg.

[2263] 실시예 125:

[2264] 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀

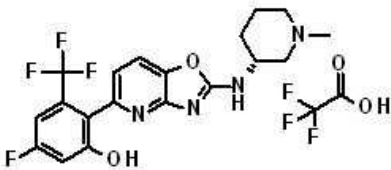


[2265]

[2266] GP2a에 따라, 5-클로로-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(실시예 14, 단계 1)(60 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) 및 (2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(52 mg, 0.34 mmol, 1.6 eq)을 반응시켜 표제 화합물(26 mg, 35% 수율)을 백색 무정형 동결 건조된 고체로 얻었다. LCMS m/z: 353.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2267] 실시예 126:

[2268] 5-플루오로-2-[2-[[[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-(트리플루오로메틸)페놀;2,2-트리플루오로아세트산



[2269]

[2270] 단계 A: 1-(벤질옥시)-2-브로모-5-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤젠

[2271] DMF(5 mL) 중 2-브로모-5-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페놀(500.0 mg, 1.93 mmol, 1.0 eq)의 용액에 K₂CO₃(533.6 mg, 3.86 mmol, 2.0 eq)를 첨가하고, 이어서 BnBr(495.3 mg, 2.9 mmol, 1.5 eq)을 첨가하고 반응

혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 수성 1N HCl(20 mL)로 퀴칭하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하고, 염수(20 mL)로 세척했다. 조합된 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물(550.0 mg, 72% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 5.30 (s, 2H).

[2272] 단계 B: 2-(2-(벤질옥시)-4-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[2273] THF(5 mL) 중 1-벤질옥시-2-브로모-5-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤젠(300.0 mg, 0.86 mmol, 1.0 eq) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(319.76 mg, 1.72 mmol, 2.0 eq)의 용액에 *n*-BuLi(0.62 mL, 1.55 mmol, 1.8 eq)를 -60°C에서 첨가한 다음, 반응 혼합물을 이 온도에서 1 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 반응 혼합물을 NH₄Cl의 포화 수용액(30 mL)으로 퀴칭하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하고 염수(20 mL)로 세척했다. 조합된 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트=10:0 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(60.0 mg, 18% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 7.44-7.36 (m, 5H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 1.28 (s, 12H).

[2274] 단계 C: 5-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페놀

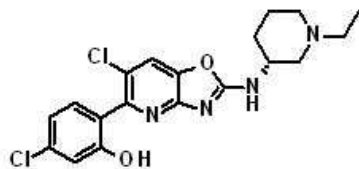
[2275] 에틸 아세테이트(2 mL) 중 2-(2-(벤질옥시)-4-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(40.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 Pd/C(10.0 mg, 10%)를 첨가하고 반응물을 실온에서 1 시간 동안 H₂하에 1100 mmHg에서 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공하에 농축하여 표제 화합물(30.0 mg, 97% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 305.0 [M-H]⁻, ESI neg.

[2276] 단계 D: 5-플루오로-2-[2-[[3-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산

[2277] 1,4-디옥산(1 mL)/물(0.2 mL) 중 5-브로모-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민; 2,2,2-트리플루오로아세트산(실시예 30, 단계 H)(40.0 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq), 5-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페놀(25.91 mg, 0.08 mmol, 0.9 eq) 및 K₂CO₃(38.95 mg, 0.28 mmol, 3.0 eq)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(6.88 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq)를 질소 분위기하에 첨가하고 반응물을 2 시간 동안 95 °C에서 교반했다. 혼합물을 25 °C로 냉각하고, 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 얻었고 이를 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(5.23 mg, 10% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 411.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2278] 실시예 127:

[2279] 5-클로로-2-[6-클로로-2-[[3-(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀



[2280]

[2281] 단계 A: 6-브로모-5-클로로-3-메톡시피리딘-2-아민

[2282] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 아세트산(8 mL) 중 6-브로모-3-메톡시피리딘-2-아민(800.0 mg, 3.94 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 *N*-클로로석신이미드(578.75 mg, 4.33 mmol, 1.1 eq)를 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 6 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀴칭한 다음, EtOAc(30 mL x 3)로 추출하고, 조합된 유기상을 염수(40 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =20:1 내지 10:1)으로 정제하여 표제 화합물(710 mg, 76% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 236.9 [M+H]⁺, ESI pos.

- [2283] 단계 B: 2-(6-아미노-3-클로로-5-메톡시피리딘-2-일)-5-클로로페놀
- [2284] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 1,4-디옥산(10 mL) 및 물(2 mL) 중 6-브로모-5-클로로-3-메톡시피리딘-2-아민(700.0 mg, 2.95 mmol, 1.0 eq), 4-클로로-2-히드록시페닐 보론산(558.89 mg, 3.24 mmol, 1.1 eq) 및 K₂CO₃(813.54 mg, 5.9 mmol, 2.0 eq)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(215.47 mg, 0.29 mmol, 0.1 eq)를 첨가했다. 혼합물을 배기시키고 질소로 세 번 재충전하고 90 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 퀴칭한 다음, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하고 조합된 유기상을 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =10:1 내지 5:1)로 정제하여 표제 화합물(600.0 mg, 71% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 284.9 [M+H]⁺, ESI pos.
- [2285] 단계 C: 2-아미노-5-클로로-6-(4-클로로-2-히드록시페닐)피리딘-3-올
- [2286] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 2-(6-아미노-3-클로로-5-메톡시피리딘-2-일)-5-클로로페놀(50.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) 및 BBr₃(439.31 mg, 1.75 mmol, 10.0 eq)의 혼합물에 DCM(0.5 mL)에서 질소하에 첨가하고, -60°C에서 10 분 동안 교반한 다음, 혼합물을 25 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 얼음물(2 mL)로 퀴칭하고 NH₃·H₂O로 중화했다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% NH₃·H₂O/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(20.0 mg, 42% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 270.9 [M+H]⁺, ESI pos.
- [2287] 단계 D: 5-클로로-2-(6-클로로-2-메르캅토옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페놀
- [2288] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. DMF(3 mL) 중 2-아미노-5-클로로-6-(4-클로로-2-히드록시페닐)피리딘-3-올(20.0 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 TCDI(19.7 mg, 0.11 mmol, 1.5 eq)를 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀴칭한 다음, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하고, 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 표제 화합물(20.0 mg, 87% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 312.9 [M+H]⁺, ESI pos.
- [2289] 단계 E: 5-클로로-2-(2,6-디클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페놀
- [2290] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 옥살릴 클로라이드(405.32 mg, 3.19 mmol, 50.0 eq) 중 5-클로로-2-(6-클로로-2-메르캅토옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페놀(20.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 DMF(0.47 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq)를 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 얼음물(5 mL)의 첨가에 의해 퀴칭한 다음, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하고, 염수(15 mL x 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 표제 화합물(20.0 mg, 0.06 mmol, 99% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 316.7 [M+H]⁺, ESI pos.
- [2291] 단계 F: 5-클로로-2-[6-클로로-2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀
- [2292] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. DMF(0.5 mL) 중 5-클로로-2-(2,6-디클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페놀(20.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 DIEA(16.35 mg, 0.13 mmol, 2.0 eq)를 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 퀴칭한 다음, EA(10 mL x 3)로 추출하고, 염수(20 mL x 2), 무수 소듐 설페이트로 세척하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 prep-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150 x 25 mm x 5 μm; 조건: 물(NH₄HCO₃)-CAN; 시작 B: 41; 종료 B: 71; 구배 시간(분): 9; 100%B 유지 시간(분): 2; 유량(ml/분): 25)로 정제하여 표제 화합물(4.49 mg, 0.01 mmol, 17% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 407.1 [M+H]⁺, ESI pos.
- [2293] 실시예 128:
- [2294] 3,5-디메틸-2-[2-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산



[2295]

[2296]

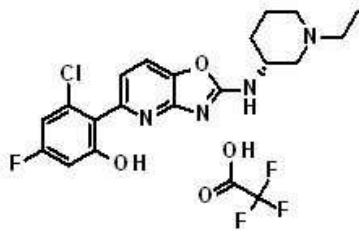
GP2a에 따라 3,5-디메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀(실시예 123, 단계 D)(63.79 mg, 0.26 mmol, 2.0 eq) 및 5-브로모-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민(40.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq)을 반응시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(6.83 mg, 11% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 353.2. [M+H]⁺, ESI pos.

[2297]

실시예 129:

[2298]

3-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-플루오로-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산



[2299]

[2300]

단계 A: 3-클로로-5-플루오로-2-아이오도-페놀 및 5-클로로-3-플루오로-2-아이오도페놀

[2301]

장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 톨루엔(10 mL) 중 3-클로로-5-플루오로 페놀(1.0 g, 6.82 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 NaH(0.55 g, 13.7 mmol, 2.0 eq, 60%)를 0 °C에서 N₂하에 첨가하고, 30 분 동안 교반하여 황색 용액을 얻은 다음, 아이오딘(1.73 g, 6.82 mmol, 1.0 eq)을 첨가하고 15.5 시간 동안 25 °C에서 교반하고 백색 혼합물을 얻었다. 혼합물을 물(20 mL)의 첨가에 의해 퀴청하고 EtOAc(30mL x 3)로 추출하고, 염수(40 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 내지 5/1)로 정제하여 3-클로로-5-플루오로-2-아이오도-페놀 및 5-클로로-3-플루오로-2-아이오도페놀 =2:1의 혼합물(700 mg, 38% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 11.26 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.65 (d, 1H).

[2302]

단계 B: 1-클로로-5-플루오로-2-아이오도-3-메톡시-벤젠 및 5-클로로-1-플루오로-2-아이오도-3-메톡시벤젠

[2303]

장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. DMF(1 mL) 중 3-클로로-5-플루오로-2-아이오도-페놀(700 mg, 2.57 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Cs₂CO₃(1674.2 mg, 5.14 mmol, 2.0 eq)를 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 5 분 동안 교반한 다음, MeI(1094.6 mg, 7.71 mmol, 3.0 eq)를 혼합물에 첨가하고 교반을 2 시간 동안 계속했다. 반응 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 퀴청하고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하고, 염수(30mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 20:0 내지 10:1)로 정제하여 1-클로로-5-플루오로-2-아이오도-3-메톡시-벤젠 및 5-클로로-1-플루오로-2-아이오도-3-메톡시벤젠 =2:1의 혼합물(450 mg, 61% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 Hz) δ [ppm]: 7.20 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.87 (s, 3H).

[2304]

단계 C: 2-(2-클로로-4-플루오로-6-메톡시-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 및 2-(4-클로로-2-플루오로-6-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[2305]

장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. THF(3 mL) 중 1-클로로-5-플루오로-2-아이오도-3-메톡시-벤젠 (200 mg, 0.7 mmol, 1.0 eq) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(194.9 mg, 1.05 mmol, 1.5 eq)의 혼합물에 *n*-BuLi(0.42 mL, 0.84 mmol, 1.2 eq)를 -78 °C에서 첨가하고, 혼합물을 -10 °C에서 30 분 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액(5 mL)을 첨가하여 퀴청한 다음, 물(5 mL)

L)로 희석했다. EtOAc(30 mL x 3)로 추출한 후, 유기상을 염수(40 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)로 정제하여 2-(2-클로로-4-플루오로-6-메톡시-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 및 2-(4-클로로-2-플루오로-6-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 =2:1의 혼합물(70.0 mg, 35% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ [ppm]: 6.74 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).

[2306] 단계 D: (2-클로로-4-플루오로-6-히드록시-페닐)보론산 및 (4-클로로-2-플루오로-6-히드록시페닐)보론산

[2307] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. DCM(0.5 mL) 중 2-(2-클로로-4-플루오로-6-메톡시-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(70.0 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 BBr₃(612.03 mg, 2.44 mmol, 10.0 eq)를 질소 분위기하에 첨가하여 백색 용액을 얻었고, 혼합물을 -60℃에서 10 분 동안 교반한 다음, 25 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 얼음물(2 mL)을 첨가하여 퀀칭하고 암모니아 수용액을 첨가하여 중화하여 황색 용액을 얻었다. 용매의 제거 후, 용액을 역상 플래시(0.1% NH₃·H₂O 물/ACN 조건)로 정제하여 (2-클로로-4-플루오로-6-히드록시-페닐)보론산 및 (4-클로로-2-플루오로-6-히드록시페닐)보론산 =2:1(25.0 mg, 38% 수율)의 혼합물을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 189.0 [M-H]⁻, ESI neg.

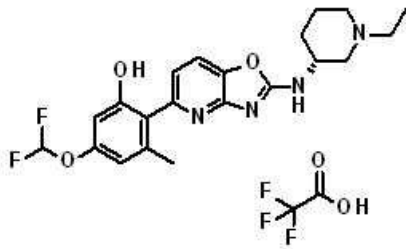
[2308] 단계 E: (R)-3-클로로-2-(2-((1-에틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-5-플루오로페놀 2,2,2-트리플루오로아세테이트 및 (R)-5-클로로-2-(2-((1-에틸피페리딘-3-일)아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-3-플루오로페놀 2,2,2-트리플루오로아세테이트

[2309] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 1,4-디옥산(0.5 mL) 및 물(0.1 mL) 중 5-브로모-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민; 2,2,2-트리플루오로아세트산(실시예 21, 단계 H)(32.3 mg, 0.07 mmol, 0.7 eq), (2-클로로-4-플루오로-6-히드록시-페닐)보론산 및 (4-클로로-2-플루오로-6-히드록시페닐)보론산(20.0 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq 70%) 및 K₂CO₃(29.0 mg, 0.21 mmol, 2.0 eq)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(7.68 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq)를 첨가하여 적색 혼합물을 얻은 다음, 혼합물을 90 ℃에서 2 시간 동안 N₂하에 교반하여 갈색 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 물(2 mL)의 첨가에 의해 퀀칭한 다음 MeOH(2 mL)로 희석하여 갈색 용액을 얻었다. 용액을 역상 플래시(C₁₈ 카트리지, 0.1% TFA 물/ACN 조건)로 정제하여 3-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-플루오로-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산(2.51 mg, 4.7% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 391.1 [M+H]⁺, ESI pos. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.79 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 4.20-4.14(m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.26-3.24(m, 2H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.39-1.36 (m, 3H).

[2310] 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-플루오로-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산(1.5 mg, 2.8% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 391.1 [M+H]⁺, ESI pos. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.6 (br. s, 0.45 H), 9.45 (br. s, 0.30 H), 9.03 (br. s, 0.38 H), 7.92 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.33-3.23(m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.88-2.68 (m, 1H), 2.18-2.10(m, 1H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.39-1.36 (m, 3H).

[2311] 실시예 130:

[2312] 5-(디플루오로메톡시)-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산



[2313]

[2314]

단계 A: 3-(디플루오로메톡시)-5-메틸페놀

[2315]

DMF(150 mL) 및 물(25 mL) 중 오르시놀(CAS # 504-15-4, 5.00 g, 40.3 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Cs₂CO₃ (2.62 g, 80.6 mmol, 2.0 eq)에 이어서, 소듐 2-클로로-2,2-디플루오로-아세테이트(CAS # 1895-39-2, 7417.6 mg, 48.3 mmol, 1.2 eq)를 25 °C에서 첨가하고, 15 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 100 °C로 가온하고 4 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 후속적으로, 반응 혼합물을 1N HCl(pH~5)로 퀴칭하고, EtOAc(100 mL x 3)로 추출하고, 염수(20 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 6:1)로 정제하여 표제 화합물(1.70 g, 24% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) δ [ppm]: 6.66 -6.29 (m, 4H), 4.79 (br s, 1H), 2.31 (s, 3H).

[2316]

단계 B: 5-(디플루오로메톡시)-2-아이오도-3-메틸페놀

[2317]

톨루엔(4 mL) 중 3-(디플루오로메톡시)-5-메틸-페놀(390 mg, 2.24 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaH(179.2 mg, 4.48 mmol, 2.0 eq 60%)를 첨가했다. 0 °C에서 10 분 동안 교반한 후, 톨루엔(4 mL) 중 아이오딘(397.9 mg, 1.57 mmol, 0.7 eq)의 용액을 적가하고 반응 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 1N HCl(pH~4)로 퀴칭하고, EtOAc(100 mL x 3)로 추출하고, 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 prep-TLC(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 =3:1, R_f = 0.5)로 정제하여 표제 화합물(250 mg, 37% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 298.8 [M-H]⁻, ESI neg.

[2318]

단계 C: 1-(벤질옥시)-5-(디플루오로메톡시)-2-아이오도-3-메틸벤젠

[2319]

N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 중 5-(디플루오로메톡시)-2-아이오도-3-메틸-페놀(250.0 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq)의 용액에 K₂CO₃(230.3 mg, 1.67 mmol, 2.0 eq)을 첨가하고, 이어서 벤질 브로마이드(0.15 mL, 1.25 mmol, 1.5 eq)를 적가하고 반응 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액(30 mL)으로 퀴칭하고, EtOAc(100 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 10:0 내지 20:1)로 정제하여 표제 화합물(300 mg, 92% 수율)을 무색 오일로 얻었다.

[2320]

단계 D: 2-(2-(벤질옥시)-4-(디플루오로메톡시)-6-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[2321]

THF(5 mL) 중 1-벤질옥시-5-(디플루오로메톡시)-2-아이오도-3-메틸-벤젠(230 mg, 0.59 mmol, 1.0 eq) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(219.4 mg, 1.18 mmol, 2.0 eq)의 용액에 *n*-BuLi(0.46 mL, 1.15 mmol, 1.95 eq)를 -60 °C에서 적가하고 교반을 -60 °C에서 1 시간 동안 질소 분위기하에 계속했다. 반응물을 NH₄Cl의 포화 수용액(30 mL)으로 퀴칭하고, EtOAc(100 mL x 3)로 추출하고, 염수(10 mL)로 세척했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(240 mg, 0.62 mmol, 89% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) δ [ppm]: 7.46 (d, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 6.64-6.27 (m, 3H), 5.00(s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (s, 12H).

[2322]

단계 E: 5-(디플루오로메톡시)-3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀

[2323]

EtOAc(6 mL) 및 메탄올(2 mL.) 중 2-[2-벤질옥시-4-(디플루오로메톡시)-6-메틸-페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-

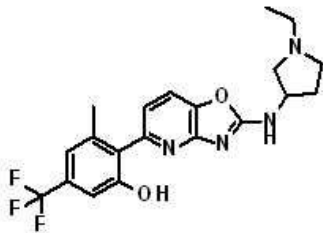
1,3,2-디옥사보롤란(160.0 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq)의 용액을 탈기하고 질소로 세 번 퍼징한 다음, Pd/C(60 mg)를 첨가하고 혼합물을 탈기하고 수소로 세 번 퍼징했다. 반응 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 수소 분위기(15 psi)하에 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 MeOH(20 mL x 2)로 세척하고, 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 10:1 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물(120.0 mg, 90% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 301.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2324] 단계 F: 5-(디플루오로메톡시)-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딘]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산

[2325] 1,4-디옥산(3 mL) 및 물(0.3 mL) 중 5-브로모-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딘]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민; 2,2,2-트리플루오로아세트산(실시예 21, 단계 H)(30.0 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq), 5-(디플루오로메톡시)-3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀(30.1 mg, 0.1 mmol, 1.47 eq) 및 K₂CO₃(47.14 mg, 0.34 mmol, 5.0 eq)의 혼합물을 탈기하고 질소 분위기로 세 번 퍼징했다. 그다음 Pd(dppf)Cl₂(4.99 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq)를 첨가하고 반응 혼합물을 탈기하고 질소로 세 번 퍼징했다. 그 후, 혼합물을 100 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 MeOH(20 mL) 및 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 역상 플래시(0.1% TFA/MeCN 조건)로 정제하여 표제 화합물(19.3 mg, 53% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 419.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2326] 실시예 131:

[2327] 2-[2-[(1-에틸피롤리딘-3-일)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



[2328] 단계 A: 3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[2330] GP1에 따라, 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(150 mg, 0.748 mmol, 1.0 eq) 및 3-아미노피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(155 mg, 0.83 mmol, 1.1 eq)를 반응시켜 표제 화합물(265 mg, 94%)을 갈색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 383.1 [M+H-tBu]⁺, ESI pos.

[2331] 단계 B: (5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-피롤리딘-3-일-아민

[2332] 3-[(5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(262 mg, 0.7 mmol, 1.0 eq)를 MeOH(2.5 mL)에 용해하고 디옥산 중 4 M HCl(1.57 mL, 6.26 mmol, 9.0 eq)을 반응 혼합물에 적가하고 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고 미정제물을 에틸 아세테이트(25 mL) 및 물(10 mL)에 넣었다. 수상을 EtOAc(20 mL)로 두 번 다시 추출했다. LC-MS는 생성물이 수층에 있음을 보여주었다. 수층에 1N NaOH(5 mL)를 첨가했다(pH 10). 밝은 갈색 고체가 침전되었다. 수상을 DCM(30 mL)으로 다시 추출했다. 유기상을 조합하고 염수(10 mL)로 세척했다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, DCM / 1% NH₃ 포함 MeOH 0-10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(54 mg, 27% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 239.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2333] 단계 C: (5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-(1-에틸피롤리딘-3-일)아민

[2334] GP4에 따라 (5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-피롤리딘-3-일-아민; 히드로클로라이드(50 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 및 아세트알데히드(13.4 mg, 15.19 μL, 0.3 mmol, 2.0 eq)를 반응시켜 표제 화합물(11 mg, 28% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 267.1 [M+H]⁺, ESI pos.

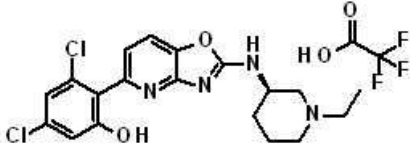
[2335] 단계 D: 2-[2-[(1-에틸피롤리딘-3-일)아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀

[2336] GP2b에 따라 (5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-(1-에틸피롤리딘-3-일)아민(10 mg, 0.037 mmol, 1.0 eq)

및 [2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(12 mg, 0.054 mmol, 1.45 eq)을 반응시켜 표제 화합물 (8.5 mg, 50%)을 황색 고체로 얻었다. LCMS m/z: 407.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2337] **실시예 132:**

[2338] **3,5-디클로로-2-[2-[[3*R*]-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산**



[2339]

[2340] **단계 A: 3,5-디클로로-2-아이오도페놀**

[2341] 100 mL-반응기를 비활성 분위기에 두었다. 아이오딘(3.11 g, 12.3 mmol, 1.0 eq)을 톨루엔(10 mL)에 용해하고 25 °C에서 완전히 용해될 때까지(0.5 시간) 교반하고, 톨루엔(5 mL)을 반응기에 공급하고 이어서 NaH(982 mg, 24.5 mmol, 2.0 eq 60%)을 첨가했다. 현탁액을 0-5°C로 냉각하고 톨루엔(8 mL) 중 3,5-디클로로페놀(2.0 g, 12.27 mmol, 1.0 eq)의 용액을 내부 온도를 < 10 °C로 유지하면서 0.5 시간 동안 첨가했다. 완전한 첨가 후, 교반을 4 시간 동안 계속했다. 그 후, 반응물을 수성 1N HCl(10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고 내부 온도를 < 15 °C로 유지했다. 층을 분리하고 수성상을 EtOAc(100 mL)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 여액을 진공하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =100:1 내지 10/1)로 정제하여 표제 화합물(1.4 g, 39% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 286.7 [M-H]⁻, ESI neg.

[2342] **단계 B: 1,5-디클로로-2-아이오도-3-메톡시벤젠**

[2343] 100 mL-반응기를 비활성 분위기에 두었다. DMF(10 mL) 중 3,5-디클로로-2-아이오도-페놀(1.4 g, 4.85 mmol, 1.0 eq) 및 Cs₂CO₃(2.37 g, 7.27 mmol, 1.5 eq)의 혼합물에 MeI(1375.7 mg, 9.69 mmol, 2.0 eq)를, 질소 분위기하에 0 °C에서 적가한 다음, 혼합물을 50 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 후속하여 반응물을 내부 온도 < 15°C를 유지하며 1N HCl(10 mL)을 첨가하여 퀀칭했다. 층을 분리하고 수성상을 EtOAc(100 mL)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과했다. 여액을 진공하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =100:1 내지 10/1)로 정제하여 표제 화합물(1.0 g, 68% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ [ppm]: 7.14 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

[2344] **단계 C: 2-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란**

[2345] 건조 THF(10 mL) 중 1,5-디클로로-2-아이오도-3-메톡시-벤젠(500.0 mg, 1.65 mmol, 1.0 eq), 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(552.8 mg, 2.97 mmol, 1.8 eq)의 혼합물에 *n*BuLi(1.19 mL, 2.97 mmol, 1.8 eq)를 질소 분위기하에 적가하고 -70 °C에서 30 분 동안 교반하고, 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액(20 mL)을 붓고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =100:1 내지 20/1)로 정제하여 표제 화합물(270.0 mg, 54% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ [ppm]: 6.98 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

[2346] **단계 D: (2,4-디클로로-6-히드록시페닐)보론산**

[2347] DCM(2 mL) 중 2-(2,4-디클로로-6-메톡시-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(270 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq)의 용액에 BBr₃(2.30 g, 17.8 mmol, 20.0 eq)를 질소 분위기하에 -60 °C에서 적가한 다음 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 10 mL 물에 붓고, pH를 1N NaOH 수용액의 첨가에 의해 8로 조정했다. 혼합물을 DCM(10 mL x 3)으로 세척하고 후속하여 1N HCl 수용액으로 pH=4로 산성화했고 백색 침전물이 형성되었다. 이를 여과로 수집하고 공기 건조하여 표제 화합물(0.8 g, 87% 수율)을 백색 고체 LCMS: m/z

203.9, $[M-H]^-$, ESI neg로 얻었다.

[2348] 단계 E: 3,5-디클로로-2-[2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산

[2349] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 1,4-디옥산(2 mL)/물(0.2 mL) 중 (2,4-디클로로-6-히드록시페닐)보론산(353.15 mg, 0.340 mmol, 3 eq), 5-브로모-*N*-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민; 2,2,2-트리플루오로아세트산(실시예 21, 단계 H)(50.0 mg, 0.110 mmol, 1 eq) 및 K_2CO_3 (78.55 mg, 0.570 mmol, 5 eq)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(8.32 mg, 0.010 mmol, 0.1 eq)를 질소하에 25 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 90 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후 EtOAc(40 mL) 및 물(40 mL)을 첨가하고 층을 분리했다. 수성상을 EtOAc(50 mL x 5)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(60 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축했다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(7.95 mg, 17% 수율)을 황색 고체로 얻었다.

LCMS: m/z 407.1, $[M+H]^+$, ESI pos.

[2350] 실시예 133:

[2351] 2-[2-[[*(3R)*-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀



[2352]

[2353] 단계 A: 2,6-디클로로-3-플루오로-5-니트로피리딘

[2354] H₂SO₄(21.3 g, 216.9 mmol, 4.0 eq)의 용액에 2,6-디클로로-3-플루오로-피리딘(CAS # 52208-50-1, 9.0 g, 54.2 mmol, 1.0 eq)을 0 °C에서 첨가하여 밝은 황색 용액을 얻었다. 그 후, 발연 질산(26.3 g, 271.1 mmol, 5.0 eq)을 혼합물에 0 °C에서 첨가하여 황색 용액을 얻었고, 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 100 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 100 mL의 얼음물로 쿨링한 다음, EtOAc(200 mL x 3)로 추출하고, 염수(200 mL x 2)로 세척하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 미정제물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(5.40 g, 47% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ [ppm]: 8.97 (d, 1H).

[2355] 단계 B: 2-클로로-5-플루오로-6-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3-니트로피리딘

[2356] N₂하에 25 °C에서 1,4-디옥산(5 mL) / 물(1 mL) 중 2,6-디클로로-3-플루오로-5-니트로-피리딘(450 mg, 2.13 mmol, 1.0 eq), 2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)-페닐보론산(516.1 mg, 2.35 mmol, 1.1 eq; CAS: 312936-89-3), CsF(991.8 mg, 6.4 mmol, 3.0 eq)의 용액에. 반응 혼합물을 100 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, EtOAc(40 mL) 및 물(40 mL)을 첨가하고 층을 분리했다. 수성상을 EtOAc(50 mL x 5)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수(60 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축했다. 미정제물을 역상 플래시(물(0.1% TFA)-MeCN)로 정제하여 표제 화합물(300 mg, 28% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ [ppm]: 8.50-8.47 (m, 1H), 7.66-7.47 (m, 1H), 7.44-7.29 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

[2357] 단계 C: 5-플루오로-6-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3-니트로피리딘-2-아민

[2358] 2-클로로-5-플루오로-6-[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-3-니트로-피리딘(250.0 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq) 및 NH₃/MeOH(2.04 mL, 14.26 mmol, 20.0 eq)의 용액을 75 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 잔류물을 얻었고 이를 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물(150.0 mg, 0.45 mmol, 58% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 331.8, $[M+H]^+$, ESI pos.

[2359] 단계 D: 5-플루오로-6-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2,3-디아민

[2360] 메탄올(10 mL) 중 5-플루오로-6-[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-3-니트로-피리딘-2-아민(770 mg, 2.32 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Pd/C(50.0 mg, 10%)를 N₂하에 첨가했다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H₂로 여러 번 퍼징했다. 혼합물을 H₂ 풍선하에 2 시간 동안 20 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 MeOH(10 mL x 5)로 세척했다. 조합된 여액을 농축 건조하여 표제 화합물(600.0 mg, 65% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 302.2, [M+H]⁺, ESI pos.

[2361] 단계 E: 6-플루오로-5-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-올

[2362] THF(20 mL) 중 5-플루오로-6-[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2,3-디아민(600.0 mg, 1.99 mmol, 1.0 eq)의 용액에 CDI(580.8 mg, 3.59 mmol, 1.8 eq)를 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공하에 농축했다. 미정제물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 2:1)로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 75% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 328.1, [M+H]⁺, ESI pos.

[2363] 단계 F: 2-클로로-6-플루오로-5-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

[2364] 6-플루오로-5-[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-올(500 mg, 1.53 mmol, 1.0 eq) 및 POCl₃(9.37 g, 61.12 mmol, 40.0 eq)의 혼합물을 110 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 잔류물을 얻었고 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 2:1)로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 27% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 346.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2365] 단계 G: N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딘]-6-플루오로-5-[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민;2,2,2-트리플루오로아세트산

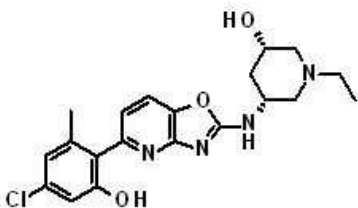
[2366] NMP(3 mL) 중 2-클로로-6-플루오로-5-[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(150.0 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq) 및 (3R)-1-에틸피페리딘-3-아민(556.38 mg, 4.34 mmol, 10.0 eq), DIEA(111.95 mg, 0.87 mmol, 2.0 eq)의 용액을 130 °C에서 32 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압하에 직접 농축하여 잔류물을 얻었고 이를 자동화 플래시 크로마토그래피 시스템(ACN-0.1% TFA)에서 정제하여 표제 화합물(85.0 mg, 35% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 438.2 [M+H]⁺, ESI pos.

[2367] 단계 H: 2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딘]아미노]-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페닐

[2368] DCM(1 mL) 중 N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딘]-6-플루오로-5-[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-아민;2,2,2-트리플루오로아세트산(85.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq)의 용액에 BBr₃(0.4 g, 3.08 mmol, 20 eq)를 N₂ 하에 -60 °C에서 적가한 다음, 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 -60 °C에서 MeOH(20 mL)로 퀴칭했다. 그 후, 혼합물을 암모니아 수용액으로 (pH~8까지) 퀴칭했다. 침전물을 여과 제거하고 여액을 진공에서 농축하여 잔류물을 얻었고 이를 역상 플래시(ACN-0.1% NH₃·H₂O)로 정제하여 표제 화합물(15.5 mg, 23% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 424.2, [M+H]⁺, ESI pos.

[2369] 실시예 134:

[2370] (3S,5R)-5-[[5-(4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일]아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올



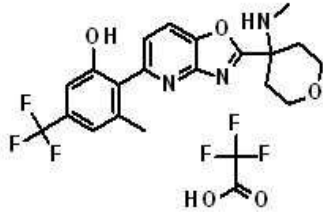
[2371]

[2372] (3S,5R)-5-[[5-(4-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)아미노]-1-에틸-피페리딘-3-올(실시예 28, 단계 3) 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9)으로부터 출발하여 실시예 28 (단계 4)에 기재된 것과

유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 회백색 무정형 동결 건조된 고체로 얻었다. LCMS: m/z 401.1; 403.1 (Cl 동위원소) [M-H]⁻, ESI neg.

[2373] **실시예 135:**

[2374] **3-메틸-2-[2-[4-(메틸아미노)테트라히드로피란-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2-트리플루오로아세트산**



[2375]

[2376] **단계 A: tert-부틸 (4-((6-브로모-3-히드록시피리딘-2-일)카르바모일)테트라히드로-2H-피란-4-일)카르바메이트**

[2377] DMF(10 mL) 중 DIEA(1.05 g, 8.15 mmol, 2.0 eq), 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)테트라히드로-2H-피란-4-카르복실산(1.00 g, 4.08 mmol, 1.0 eq), HOBt(825.6 mg, 6.12 mmol, 1.5 eq) 및 EDCI(1.22 g, 6.12 mmol, 1.5 eq)의 용액에 2-아미노-6-브로모피리딘-3-올(770.6 mg, 4.08 mmol, 1.0 eq)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 얼음물(20 mL)로 쿨링하고 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(40 mL x 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 5:1 내지 2:1)로 정제하여 표제 화합물(800 mg, 47% 수율)을 분홍색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 418.0, [M+2+H]⁺ (Br 동위원소), ESI pos.

[2378] **단계 B: tert-부틸 (4-(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)테트라히드로-2H-피란-4-일)카르바메이트**

[2379] THF(3 mL) 중 DIAD(194.3 mg, 0.96 mmol, 2.0 eq) 및 PPh₃(252 mg, 0.96 mmol, 2.0 eq)의 용액에 tert-부틸 (4-((6-브로모-3-히드록시피리딘-2-일)카르바모일)테트라히드로-2H-피란-4-일)카르바메이트(200.0 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 쿨링하고, 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하고, 염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, 물 중 0.1% TFA-MeCN)로 정제하여 표제 화합물(60.0 mg, 31% 수율)을 분홍색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 400.0, [M+2+H]⁺ (Br 동위원소), ESI pos.

[2380] **단계 C: tert-부틸 (4-(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)테트라히드로-2H-피란-4-일)(메틸)카르바메이트**

[2381] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. THF(3 mL) 중 tert-부틸 (4-(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)테트라히드로-2H-피란-4-일)카르바메이트(150.0 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 t-BuOK/THF(0.56 mL, 0.56 mmol, 1.5 eq)를 첨가하고 이어서 MeI(53.1 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq)를 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축하여 표제 화합물(100.0 mg, 0.24 mmol, 64% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 414.0, [M+2+H]⁺ (Br 동위원소), ESI pos.

[2382] **단계 D: 4-(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-N-메틸테트라히드로-2H-피란-4-아민**

[2383] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. DCM(1 mL) 중 tert-부틸 (4-(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)테트라히드로-2H-피란-4-일)(메틸)카르바메이트(80.0 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 TFA(44.24 mg, 0.39 mmol, 2.0 eq)를 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축하여 표제 화합물(80.0 mg, 97% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 312.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[2384] **단계 E: 3-메틸-2-[2-[4-(메틸아미노)테트라히드로피란-4-일]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-5-(트리플루오로메틸)페놀; 2,2-트리플루오로아세트산**

[2385] 장치를 진공하에 히트건으로 가열하여 건조했다. 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(0.4 mL) 중 4-(5-브로모옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-N-메틸테트라히드로-2H-피란-4-아민; 2,2,2 트리플루오로아세트산(70.0 mg, 0.16 mmol, 1.0

eq), [2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(54.19 mg, 0.25 mmol, 1.5 eq)의 용액에 K₂CO₃(68.0 mg, 0.49 mmol, 3.0 eq)를 첨가한 다음, Pd(dppf)Cl₂(18.0 mg, 0.02 mmol, 0.15 eq)를 혼합물에 25 °C에서 첨가했다. 혼합물을 90 °C에서 2 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 MeOH(5 mL)로 희석하고 C18 컬럼 크로마토그래피(0.1% TFA 물-MeCN)로 정제하고 prep-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C₁₈ 150 x 25 mm x 10 μm; 조건: 물(TFA)-CAN; 시작 B: 25; 종료 B: 55; 구배 시간(분): 11; 100%B 유지 시간(분): 2; 유량(ml/분): 25)로 재정제하여 표제 화합물(4.86 mg, 6% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 408.1 [M+H]⁺, ESI pos.

[2386] **실시예 136:**

[2387] **5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀**



[2388]

[2389] **단계 A: (5-브로모-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아민**

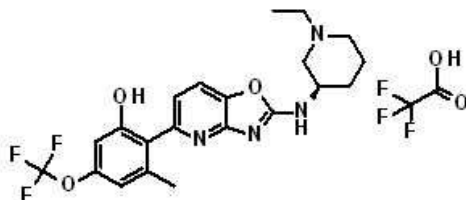
[2390] *N*-메틸-2-피롤리디논(1 mL) 중 [(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아민; 디히드로클로라이드(259.6 mg, 1.29 mmol, 3.0 eq)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필 에틸아민(500.36 mg, 676 μL, 3.87 mmol, 9.0 eq)을 첨가했다. 10 분 동안 주위 온도에서 교반한 후 5-브로모-2-클로로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘(CAS # 1260669-88-2, 100 mg, 0.430 mmol, 1.0 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 오일조에서 120 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 그 후, 추가의 [(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아민; 디히드로클로라이드(259.6 mg, 1.29 mmol, 3.0 eq)를 첨가하고 교반을 150 °C에서 24 시간 동안 계속했다. 반응 혼합물을 물(1 mL)로 퀀칭하고 TBME(2 x 30 mL)로 추출했다. 유기층을 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척했다. 조합된 유기 추출물을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 컬럼 실리카 겔 0-80 % DCM/MeOH/NH₄OH 110:10:1)로 정제하여 표제 화합물(96 mg, 63%)을 밝은 갈색 폼으로 얻었다. LCMS: m/z 324.1; 326.1 (Br 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[2391] **단계 B: 5-클로로-2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-페놀**

[2392] (5-브로모-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아민 및 (4-클로로-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(CAS # 1207961-50-9)으로부터 출발하여 실시예 18(단계 3)에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 폼(48 mg, 40%)으로 얻었다. LCMS: m/z 386.2; 388.3 (Cl 동위원소) [M+H]⁺, ESI pos.

[2393] **실시예 137:**

[2394] **2-[2-[[[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산**



[2395]

[2396] **단계 A: 3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)아닐린**

[2397] 1,4-디옥산(400mL) 및 물(80 mL) 중 3-브로모-5-(트리플루오로메톡시)아닐린(6.8 g, 26.56 mmol, 1.0 eq), 트리메틸보록신(11.38 mL, 39.84 mmol, 1.5 eq) 및 K₂CO₃(7.33 g, 53.12 mmol, 2.0 eq)의 혼합물을 탈기하고 질소

로 세 번 피징하고 Pd(dppf)Cl₂(0.97 g, 1.33 mmol, 0.05 eq)를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 100 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 그 후, 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 EtOAc(100 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하고 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =100:1 내지 5/1)로 정제하여 표제 화합물(5.0 g, 98% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ [ppm]: 6.42 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.26 (s, 3H).

[2398] 단계 B: 3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)페놀

[2399] H₂SO₄ (10 mL)/물(10 mL) 중 3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)아닐린(5.0 g, 26.2 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 NaNO₂(3.61 g, 52.3 mmol, 2.0 eq)를 첨가하고 질소로 세 번 피징했다. 혼합물을 80 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 그 후, 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 EtOAc(100 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =100:1 내지 5/1)로 정제하여 표제 화합물(1.4 g, 23% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ [ppm]: 6.62 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.32 (s, 3H). LCMS: m/z 191.0, [M-H]⁻, ESI neg.

[2400] 단계 C: 2,6-다이오도-3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)페놀

[2401] 톨루엔(20 mL) 중 3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)페놀(1.40 g, 7.29 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 NaH(583 mg, 14.6 mmol, 2.0 eq, 60%)를 25 °C에서 질소하에 첨가하고, 30 분 동안 교반한 다음, 아이오딘(1849.4 mg, 7.29 mmol, 1.0 eq)을 첨가하고 15.5 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 혼합물을 수성 1N HCl(50 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 =100:1 내지 10/1)로 정제하여 표제 화합물(2.0 g, 62% 수율)을 무색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 442.8, [M-H]⁻, ESI neg.

[2402] 단계 D: 2-아이오도-3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)페놀

[2403] 메탄올(100 mL) 중 벤질 N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]카르바메이트(10.0 g, 38.12 mmol, 1 eq)의 용액에 Pd/C(100 mg, 10%)를 질소 분위기하에 첨가했다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H₂로 여러 번 피징했다. 혼합물을 H₂ 풍선하에 20 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 MeOH(100 mL x 5)로 세척했다. 조합된 여액을 농축 건조하여 표제 화합물(1400.0 mg, 31% 수율)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 316.9, [M-H]⁻, ESI neg.

[2404] 단계 E: 1-(벤질옥시)-2-아이오도-3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)벤젠

[2405] DMF(20 mL) 중 2-아이오도-3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)페놀(1.4 g, 1.36 mmol, 1.0 eq), K₂CO₃(376.6 mg, 2.73 mmol, 2.0 eq)의 용액에 BnBr(350.11 mg, 2.05 mmol, 1.5 eq)을 질소하에 첨가했다. 이후 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응물을 내부 온도 < 15°C를 유지하며 1N HCl(10 mL)을 첨가하여 퀴칭했다. 층을 분리하고 수성상을 EtOAc(100 mL)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과했다. 여액을 진공하에 농축하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =100:1 내지 10/1)로 정제하여 표제 화합물(300 mg, 54% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ [ppm]: 7.53-7.51 (m, 2H), 7.37-7.32(m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.49 (s, 3H).

[2406] 단계 F: 2-(2-(벤질옥시)-6-메틸-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[2407] THF(10 mL) 중 *n*BuLi(0.53 mL, 1.32 mmol, 1.8 eq) 및 1-벤질옥시-2-아이오도-3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)벤젠(300.0 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(205.14 mg, 1.1 mmol, 1.5 eq)을 질소하에 적가하고 교반을 -70°C에서 30 분 동안 계속했다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액(20 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하

고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =100:1 내지 10/1)로 정제하여 표제 화합물(110.0 mg, 37% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ [ppm]: 7.48-7.46 (m, 2H), 7.37-7.32(m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.02(s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).

[2408] 단계 G: 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀

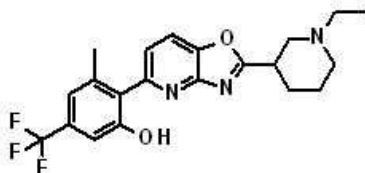
[2409] EtOAc(2 mL)/메탄올(2 mL) 중 2-[2-벤질옥시-6-메틸-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(100 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Pd/C(10.0 mg, 10%)를 질소하에 첨가했다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H₂로 여러 번 퍼징했다. 혼합물을 H₂ 분위기하에 20 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 MeOH(10 mL x 5)로 세척했다. 조합된 여액을 농축 건조하여 표제 화합물(60.0 mg, 0.19 mmol, 77% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ [ppm]: 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.38 (s, 12H).

[2410] 단계 H: 2-[2-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)페놀; 2,2,2-트리플루오로아세트산

[2411] 1,4-디옥산(1 mL)/물(0.2 mL) 중 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리플루오로메톡시)페놀(20.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq), 5-브로모-N-[(3R)-1-에틸-3-피페리딜]옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-아민; 2,2,2-트리플루오로아세트산(실시예 21, 단계 H)(33.1 mg, 0.08 mmol, 1.2 eq) 및 K₂CO₃(34.7 mg, 0.25 mmol, 4.0 eq)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(2.3 mg, 0.0 mmol, 0.05 eq)를 질소 분위기하에 첨가하고 교반을 95 °C에서 2 시간 동안 계속했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축했다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% TFA/MeCN)로 정제하여 표제 화합물(12.3 mg, 35% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 437.1, [M+H]⁺, ESI pos.

[2412] 실시예 138:

[2413] 2-[2-(1-에틸-3-피페리딜)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페놀



[2414]

[2415] 단계 A: 5-브로모-2-(1-에틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘

[2416] PPA(1.0 mL) 중 2-아미노-6-브로모피리딘-3-올(100 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq) 및 1-에틸피페리딘-3-카르복실산(83.2 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 150 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 얼음물(150 mL)로 희석한 다음, 포화 소듐 카르보네이트로 처리하여 pH를 약 10로 조정하고 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼 Waters Xbridge 150 x 25 mm x 5 μm 조건 물(암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN 시작 B 5 종료 B 35 구배 시간 (분) 9100%B 유지 시간(분) 2 유량(ml/분) 25)로 정제하여 표제 화합물(10 mg, 5% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 312.0 [M+2H]⁺ (Br 동위원소), ESI pos.

[2417] 단계 B: 2-[2-(1-에틸-3-피페리딜)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-페놀

[2418] 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 5-브로모-2-(1-에틸피페리딘-3-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(10.0 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq)의 용액에 (2-히드록시-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)보론산(14.2 mg, 0.06 mmol, 2.0 eq), Na₂CO₃(10.3 mg, 0.1 mmol, 3.0 eq) 및 Pd(dppf)Cl₂(4.72 mg, 0.01 mmol, 0.2 eq)를 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 100 °C에서 2 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(C₁₈, 물 중 0.1% NH₃·H₂O-MeCN)로 정제하여 표제 화합

물(7.97 mg, 60% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 406.0 [M+H]⁺, ESI pos.

[2419] 실시예 139a 및 139b:

[2420] 4-[2-[[[(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[[[(8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 및 4-[2-[[[(8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[[[(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴



[2421]

[2422] 단계 A: *N*-[*rel*-(8*R*,8*aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-옥타히드로인돌리진-8-일]-5-브로모-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민

[2423] DMF(10 mL) 중 시판되는 *rel*-(8*R*,8*aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-옥타히드로인돌리진-8-아민; 디히드로클로라이드(603 mg, 2.83 mmol, 1.1 eq), DIEA(1.66 g, 12.9 mmol, 5.0 eq)의 혼합물에 5-브로모-2-클로로-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(600 mg, 2.57 mmol, 1.0 eq)를 첨가하고 2 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 역상 플래시(물(0.1% TFA)-MeCN)로 정제하여 표제 화합물(700 mg, 81% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 339.1, [M+H]⁺ ESI pos.

[2424] 단계 B: 3-히드록시-5-메틸-4-[2-[[*rel*-(8*R*,8*aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]벤조니트릴

[2425] 1,4-디옥산(20 mL)/물(4 mL) 중 (4-시아노-2-히드록시-6-메틸-페닐)보론산(실시예 25, 단계 D)(661.3 mg, 3.74 mmol, 1.8 eq), CsF(1.26 g, 8.3 mmol, 4.0 eq), *N*-[*rel*-(8*R*,8*aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-옥타히드로인돌리진-8-일]-5-브로모-옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2-아민(700 mg, 2.08 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 XPhos Pd G3(175.9 mg, 0.21 mmol, 0.1 eq)를 첨가하고 2 시간 동안 95 °C에서 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 역상 플래시(물(0.1% TFA)-MeCN)로 정제하여 표제 화합물(400 mg, 49% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 390.2 [M+H]⁺ ESI pos.

[2426] 단계 C: 4-[2-[[[(8*S*,8*aS*)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[[[(8*R*,8*aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 및 4-[2-[[[(8*R*,8*aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴 또는 4-[2-[[[(8*S*,8*aS*)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]-3-히드록시-5-메틸-벤조니트릴

[2427] 표제 화합물을 SFC 분리에 의한 전술한 3-히드록시-5-메틸-4-[2-[[*rel*-(8*R*,8*aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-옥타히드로인돌리진-8-일]아미노]옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일]벤조니트릴(400 mg, 1.03 mmol, 1.0 eq)의 카이랄 분리 후 얻었다. (기기: ACSWH-PREP-SFC-C, 방법 컬럼 : DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm x 10 μm). 거울상이성질체 1 (**139a**): 백색 고체로서 (111.4 mg, 28% 수율) ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ [ppm]: 7.66 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.12 (m, 3H), 2.10-2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 5H), 1.45 - 1.31 (m, 1H). LCMS: m/z 390.4, (M+H)⁺ (ESI+) 및 거울상이성질체 2 (**139b**) 백색 고체로서 (112.3 mg, 28% 수율). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ [ppm]: 7.67 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.12 (m, 3H), 2.10-2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 5H), 1.45 - 1.31 (m, 1H). LCMS: m/z 390.3 [M+H]⁺ ESI pos.

[2428] 실시예 A

- [2429] 화학식 I의 화합물은 하기 조성의 정제 제조를 위한 활성 성분으로서 그 자체로 공지된 방식으로 사용될 수 있다:
- [2430] 정제당
- [2431] 활성 성분 200 mg
- [2432] 미세결정질 셀룰로스 155 mg
- [2433] 옥수수 전분 25 mg
- [2434] 활석 25 mg
- [2435] 히드록시프로필메틸셀룰로스 20 mg
- [2436] 425 mg
- [2437] 실시예 B
- [2438] 화학식 I의 화합물은 하기 조성의 캡슐 제조를 위한 활성 성분으로서 그 자체로 공지된 방식으로 사용될 수 있다:
- [2439] 캡슐당
- [2440] 활성 성분 100.0 mg
- [2441] 옥수수 전분 20.0 mg
- [2442] 락토스 95.0 mg
- [2443] 활석 4.5 mg
- [2444] 마그네슘 스테아레이트 0.5 mg
- [2445] 220.0 mg