(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0097069
(43) 공개일자 2017년08월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/395* (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01) *C07D 497/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 405/14 (2013.01)
A61K 31/395 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7018182
(22) 출원일자(국제) 2015년12월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년06월30일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/079528
(87) 국제공개번호 WO 2016/096686
국제공개일자 2016년06월23일
(30) 우선권주장
14198414.6 2014년12월17일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
아지엔드 키미쉐 리유나이트 안젤리니 프란체스코 에이.씨.알.에이.에프. 에스.피.에이
이탈리아 아이-00181 로마 70 비알레 아멜리아
(72) 발명자
옴브라토 로젤라
이탈리아 00143 로마 68 비아 아비가일레 자네타
가로팔로 바바라
이탈리아 00179 로마 49 비아 라티나
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
석혜선, 김용인

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **광범위 활성을 가진 항박테리아 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 새로운 항박테리아 화합물, 이를 함유하는 약학적 조성물 및 항균제로서 이의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/453 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2013.01)
C07D 491/04 (2013.01)
C07D 497/04 (2013.01)

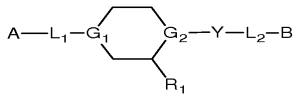
(72) 발명자
만가노 죠르지나
이탈리아 00139 로마 84 비아 그란 파라디소
카페쪼네 데 조안논 알레산드라
이탈리아 00161 로마 7 피아짜 데이 베스프리 시칠리아니
코르소 가이아
이탈리아 00143 로마 48 비아 에실리아 마이노 브론찌니
카바리스치아 클라우디아
이탈리아 00159 로마 119 비아 귀세페 도나티
푸로티 구이도
이탈리아 00151 로마 96 비아 페르디난도 팔라스치아노
이아코안젤리 토마조
이탈리아 00159 로마 54 비아 발다사레 오레로

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식(I)의 화합물 및 화학식(I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 산 또는 염기와의 부가염, 거울상이성질체, N-산화물 및 4차 암모늄 염:



(I)

여기서

서로 같거나 다른 G_1 및 G_2는 CH 또는 N이고, 단 G_1 및 G_2 중 적어도 하나는 N이고;

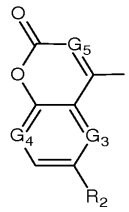
R_1은 수소 원자, 할로겐 원자, OH, (C_{1-3})알킬, (C_{1-3})알콕시, (C_{1-3})알킬-OH, -COOR' 또는 -CONR'R"이고, 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이고;

L_1은 σ 결합, $-CH_2-$, -O- 또는 -NH-이고;

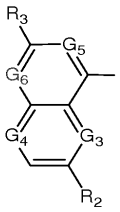
Y는 (C_{1-6})알킬렌일기, -NH-(C_{1-6})알킬렌일기 또는 (C_{4-5})사이클로알킬렌일기이고, 상기 기는 하이드록시기 또는 아미노기 또는 포름아미도기(-NH-CHO)로 선택적으로 치환되고;

L_2는 σ 결합, -NH- 또는 -NH-(C_{1-6}) 알킬렌일이고;

A는 하기 화학식(II) 및 (III) 중 하나를 갖는 융합 바이사이클릭기이다:



(II)



(III)

여기서

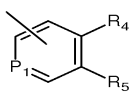
G_3은 N 또는 C(R')이고, 여기서 R'는 H 또는 (C_{1-3})알킬이고;

서로 같거나 다른 G_4, G_5 및 G_6은 CH, CF, C-CN 또는 N이고,

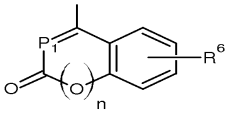
R_2는 수소 원자, 할로겐 원자, 하이드록시, 사이아노, (C_{1-3})알킬, (C_{1-3})알콕시, CF_3, OCF_3 또는 NR'R"이며, 여기서 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이고;

R_3는 수소 원자, 할로겐 원자, 하이드록시, 사이아노, (C_{1-3})알킬, (C_{1-3})알콕시, 트라이플루오로메틸 또는 NR'R"이고, 여기서 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이고;

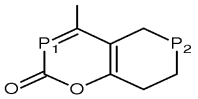
B는 하기 화학식(IV), (V) 및 (VI) 중 하나를 가진 융합 바이사이클릭기 또는 하기 화학식(VII)를 가진 융합 트라이사이클릭기이다:



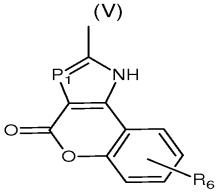
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

여기서

P_1은 N 또는 CR'이고, 여기서 R'는 H, CN 또는 CF_3이고;

P_2는 O, S, SO_2 또는 C(R')(R")이고, 여기서 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이고;

R_4 및 R_5는 함께 N, O 및 S로부터 선택된 적어도하나의 이형 원자를 선택적으로 포함하는 3- 내지 7-원 방향족 또는 지방족 고리를 형성하고;

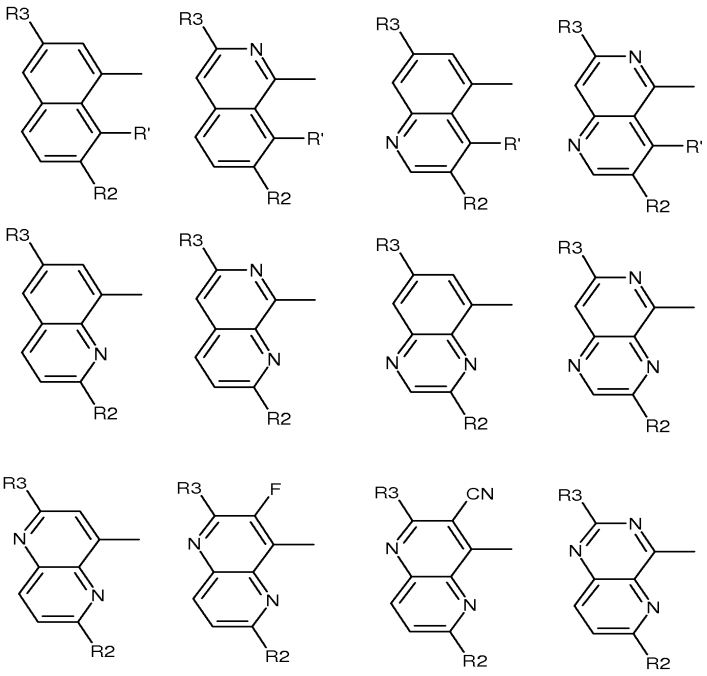
n은 0 또는 1이고;

R_6은 수소 원자, 할로겐 원자, CF_3, 하이드록시 또는 NR'R"이고, 여기서 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

A는 하기 화학식 중 하나를 갖는 융합 바이사이클릭 고리인 화합물:



여기서

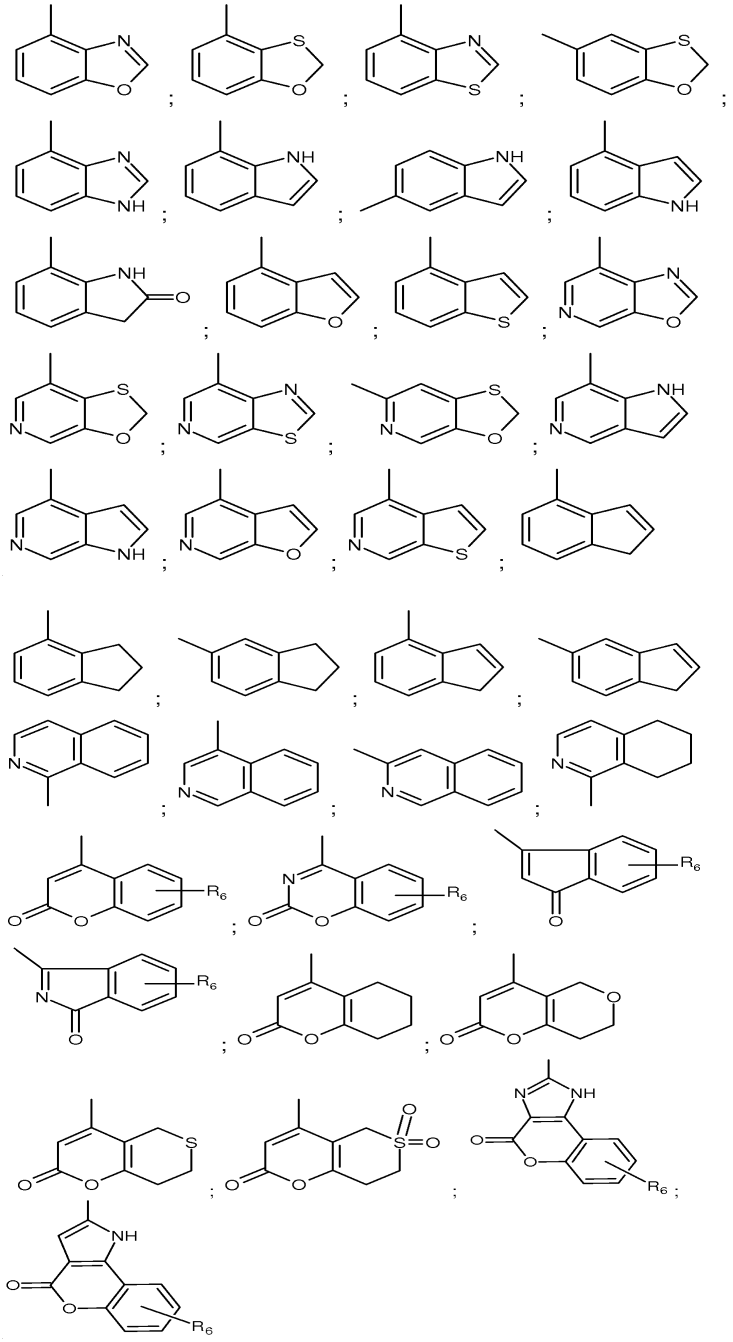
R'은 H 또는 (C_{1-3})알킬이며

R_2는 수소 원자, 할로겐 원자, 하이드록시, 사이아노, (C_{1-3})알킬, (C_{1-3})알콕시, OCF_3 또는 NR'R"이며, 여기서 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이고;

R_3는 수소 원자, 할로겐 원자, 하이드록시, 사이아노, (C_{1-3})알킬, (C_{1-3})알콕시, 트라이플루오로메틸 또는 NR'R"이고, 여기서 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이다.

청구항 3

B는 다음 화학식 중 하나를 가진 융합 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭기인 화합물:



여기서 R^6는 수소 원자, 할로겐 원자, CF_3, 하이드록시 또는 NR'R"이고, 여기서 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이다.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

G3는 N, CH 또는 $C(CH_3)$인 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_3은 수소 원자, 할로겐 원자, 사이아노, (C_{1-3})알킬 또는 NR'R"이고, 여기서 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬인 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_3은 수소 원자, F, Cl, 사이아노, CH_3, NH_2 또는 $N(CH_3)_2$인 화합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1은 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자, OH, (C_{1-3})알킬-OH, -COOR' 또는 -CON(R')(R")이고, 여기서 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬인 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_2는 수소 원자, 할로겐 원자, 사이아노, (C_{1-3})알킬, (C_{1-3})알콕시, 또는 NR'R"이고, 여기서 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬인 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

Y는 (C_{1-4})알킬렌일기, -NH-(C_{1-4})알킬렌일기 또는 (C_{4-5})사이클로알킬렌일기이고, 상기 기는 하나의 하이드록시기 또는 아미노기로 선택적으로 치환되는 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

P_2는 O, S, SO_2 또는 CH_2인 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4 및 R_5는 함께 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 이형 원자를 선택적으로 포함하는 5- 또는 6-원 방향족 또는 지방족 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 옥소기를 가지는 화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

R_4 및 R_5는 함께 벤젠 또는 피리딘으로부터 선택된 6-원 고리를 형성하는 화합물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 적어도 하나의 화합물, 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 산 또는 염기와의 염 또는 이의 거울상이성질체, 또는 4차 암모늄 염 또는 N-산화물 및 적어도 하나의 불활성 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 14

의약에 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물.

청구항 15

박테리아 감염의 치료에 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물.

청구항 16

제 15 항에 따라 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물로서, 상기 박테리아 감염은 피부 감염, 점막 감염, 부인과 감염, 호흡기 감염(RTI), CNS 감염, 위장관 감염, 뼈 감염, 심혈관 감염, 성전달 감염 또는 요로 감염인 화합물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 박테리아 감염을 치료하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 새로운 항박테리아 화합물, 이를 함유하는 약학적 조성물 및 항균제로서 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] DNA 토포아이소머라제는 복제 또는 전사 동안 DNA 초나선꼬임의 변형에 관여하는 효소이다. 이런 효소는 단일 가닥 또는 이중 가닥 DNA에 결합하여 DNA의 인산염 백본을 절단하여 DNA 가닥이 풀리거나 펴진다. 복제 또는 전사 과정의 종료시에, 효소 자체는 DNA 백본을 재봉합한다.

[0003] DNA 토포아이소머라제는 DNA 이중 나선의 한 가닥을 절단할 때 유형 I로 분류되며 DNA 이중 나선의 두 가닥을 절단할 때 유형 II로 분류된다.

[0004] 박테리아 유형 II 토포아이소머라제는 거의 모든 원핵 세포에 존재하는 헤테로 테트라머 효소인 DNA 자이라제 및 토포아이소머라제 IV(TopoIV)를 포함한다. 두 효소는 모두 DNA 복제와 박테리아 세포 성장 및 분열에 필수적이다.

[0005] 박테리아 유형 II 토포아이소머라제는 특히 플루오로퀴놀론 종류에 속하는 화합물의 입증된 항균 표적이다.

[0006] 플루오로퀴놀론은 박테리아 감염, 특히 원내 감염 및 다른 종류의 항박테리아제에 대한 내성이 의심되는 감염의 치료에 중요한 역할을 하는 광범위 항박테리아제이다. 플루오로퀴놀론은 그람 음성 박테리아의 DNA 자이라제 및 그람 양성 박테리아의 토포아이소머라제 IV를 억제함으로써 작용한다.

[0007] 그러나, 플루오로퀴놀론에 대한 내성은 약물 표적 DNA 자이라제 및 토포아이소머라제 IV의 활성 위치를 변형시킨 돌연변이 또는 약물 축적에 인해 최근 몇 년 사이에 나타났다. 또한, 퀴놀론에 대한 내성은 퀴놀론 표적이 억제되는 것을 보호하는 Qnr 단백질을 생성하는 플라스미드에 의해 매개될 수 있다(G.A. Jacoby, CID, 2005: 41, Suppl.2, SD120-S126).

[0008] 세계 보건기구에 따르면, 항균 내성(Antimicrobial resistance, AMR)은 원래 감수성이었던 항균제에 대한 미생물의 내성이다. 내성 박테리아는 항생제 및 항박테리아제에 의한 공격을 견딜 수 있어서, 표준 치료법이 효과적이지 않으며 감염이 다른 사람에게 전염될 위험이 증가한다.

[0009] 미톤-프라이 엠.제이. 등(Bioorg. Med. Chem. Lett., 23, 2010, 2955-2961)은 박테리아 DNA 자이라제 및 토포아이소머라제 IV의 억제제로서 신규한 퀴놀론 유도체를 개발하였다. 플루오로퀴놀론 내성의 임상 병력에서 단계별 표적 돌연변이의 중요성을 감안할 때, 저자들은 DNA 자이라제와 함께 TopoIV를 억제하는 것이 매우 중요하다는 것을 강하게 느꼈다. 저자들에 따르면, 이런 이중 표적화 작용은 병원에서 내성 발생의 속도를 늦춰야 하는데, 이는 DNA 자이라제를 돌연변이시켜 억제를 피하는 유기체가 여전히 TopoIV 억제를 통한 살상에 영향을 받기 쉽기 때문이다.

[0010] 서리베트 제이.피. 등(J. Med. Chem. 2013, 56, 7396-7415)는 테트라하이드로피란 코어를 포함하는 신규한 박테리아 이중 DNA 자이라제 및 TopoIV 억제제의 설계를 보고하고 DNA 자이라제 및 TopoIV의 이중 억제는 내성 발생

률을 최소화하는데 필요하다는 것을 입증하였다.

[0011] WO 2006/105289는 이형고리 화합물, 더욱 특히 DNA 자이라제 및 토포아이소머라제 IV 모두의 억제에 대해 시험되었던 피라졸 화합물에 관한 것이다.

[0012] WO 02/072572, WO 2006/021448, WO 2008/139288, WO 2010/081874, WO 2010/084152, WO 2013/068948 및 WO 2013/080156은 항균 활성이 부여된 이형고리 화합물을 개시한다.

[0013] WO 96/10568 및 WO 2012/003418은 다른 치료 활성이 부여된 이형고리 화합물을 개시한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 본 출원인은 내성 박테리아의 문제를 극복하는 항박테리아제에 대한 강력하고 지속적인 필요성을 인식하였다.

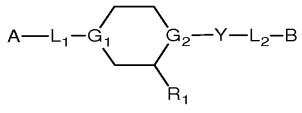
[0015] 본 출원인은 항박테리아 내성의 문제를 극복할 수 있는 신규한 항박테리아 화합물을 개발하기 위해 문제에 직면했다.

[0016] 특히, 본 출원인은 박테리아 유형 II 토포아이소머라제, 즉 DNA 자이라제 및 토포아이소머라제 IV를 동시에 억제할 수 있는 신규한 항박테리아 화합물을 개발하는 문제에 직면하였다.

[0017] 또한, 본 출원인은 광범위한 활성 스펙트럼을 갖는 신규한 항박테리아 화합물, 즉 그람 양성 및/또는 그람 음성 박테리아에 유용한 신규한 항박테리아 화합물을 개발하는 문제에 직면하였다.

과제의 해결 수단

[0018] 따라서, 제 1 실시태양에서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물 및 화학식(I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 산 또는 염기와의 부가 염, 거울상이성질체, N-산화물 및 4차 암모늄 염에 관한 것이다:

[0019] 
(I)

[0020] 여기서

[0021] 서로 같거나 다른 G_1 및 G_2는 CH 또는 N이고, 단 G_1 및 G_2 중 적어도 하나는 N이고;

[0022] R_1은 수소 원자, 할로겐 원자, OH, (C_{1-3})알킬, (C_{1-3})알콕시, (C_{1-3})알킬-OH, -COOR' 또는 -CONR'R"이고, 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이고;

[0023] L_1은 σ 결합, $-CH_2-$, -O- 또는 -NH-이고;

[0024] Y는 (C_{1-6})알킬렌일기, $-NH-(C_{1-6})$알킬렌일기 또는 (C_{4-5})사이클로알킬렌일기이고, 상기 기는 하이드록시기 또는 아미노기 또는 포름아미도기(-NH-CHO)로 선택적으로 치환되고;

[0025] L_2는 σ 결합, -NH- 또는 $-NH-(C_{1-6})$알킬렌일이고;

[0026] A는 하기 화학식(II) 및 (III) 중 하나를 갖는 융합 바이사이클릭기이다:

[0027] 
(II) (III)

[0028] 여기서

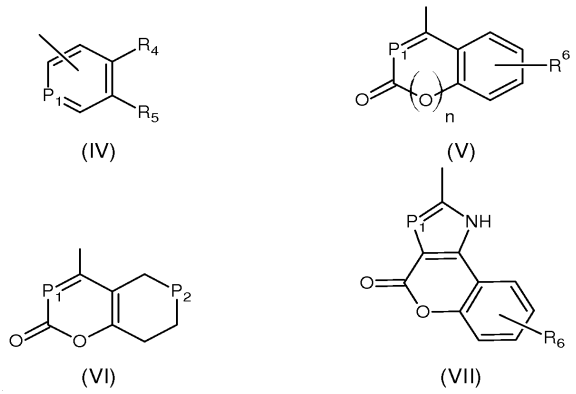
[0029] G_3은 N 또는 C(R')이고, 여기서 R'는 H 또는 (C_{1-3})알킬이고;

[0030] 서로 같거나 다른 G_4, G_5 및 G_6은 CH, CF, C-CN 또는 N이고,

[0031] R_2는 수소 원자, 할로겐 원자, 하이드록시, 사이아노, (C_{1-3})알킬, (C_{1-3})알콕시, CF_3, OCF_3 또는 NR'R"이며, 여기서 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이고;

[0032] R_3는 수소 원자, 할로겐 원자, 하이드록시, 사이아노, (C_{1-3})알킬, (C_{1-3})알콕시, 트라이플루오로메틸 또는 NR'R"이고, 여기서 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이고;

[0033] B는 하기 화학식(IV), (V) 및 (VI) 중 하나를 가진 융합 바이사이클릭기 또는 하기 화학식(VII)를 가진 융합 트라이사이클릭기이다:

[0034] 

[0035] 여기서

[0036] P_1은 N 또는 CR'이고, 여기서 R'는 H, CN 또는 CF_3이고;

[0037] P_2는 O, S, SO_2 또는 C(R')(R")이고, 여기서 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이고;

[0038] R_4 및 R_5는 함께 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 이형 원자를 선택적으로 포함하는 3- 내지 7-원 방향족 또는 지방족 고리를 형성하고;

[0039] n은 0 또는 1이고;

[0040] R_6은 수소 원자, 할로겐 원자, CF_3, 하이드록시 또는 NR'R"이고, 여기서 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이다.

[0041] 제 2 실시태양에서, 본 발명은 적어도 하나의 화학식(I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0042] 제 3 실시태양에서, 본 발명은 의약에 사용하기 위한 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0043] 제 4 실시태양에서, 본 발명은 박테리아 감염의 치료에 사용하기 위한 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0044] 제 5 실시태양에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 박테리아 감염의 치료 방법에 관한 것이다.

[0045] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, G3은 N, C(H) 또는 $C(CH_3)$이다.

[0046] 바람직하게는, R_3은 수소 원자, 할로겐 원자, 사이아노, (C_{1-3})알킬 또는 NR'R"이고, 여기서 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이다.

[0047] 보다 바람직하게는, R_3은 수소 원자, F, Cl, 사이아노, CH_3, NH_2 또는 $N(CH_3)_2$이다.

[0048] 유리하게는, L_1은 σ 결합 또는 -NH-이다.

[0049] 바람직하게는, R_1은 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자, OH, (C_{1-3})알킬-OH, -COOR' 또는 -CON(R')(R")이고, 여기

서 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이다.

[0050] 보다 바람직하게는, R_1은 H, 불소 원자, OH, $-CH_2OH$, $-COOC_2H_5$ 또는 $-CONH_2$이다.

[0051] 바람직하게는, R_2는 수소 원자, 할로겐 원자, 하이드록시, 사이아노, (C_{1-3})알킬, (C_{1-3})알콕시, OCF_3 또는 NR'R"이고, 여기서 서로 같거나 다른 R' 및 R"는 수소 원자 또는 (C_{1-3})알킬이다.

[0052] 보다 바람직하게는, R_2는 수소 원자, F, Cl, 사이아노, CH_3, OCH_3, NH_2 또는 $N(CH_3)_2$이다.

[0053] 바람직하게는, Y는 (C_{1-4})알킬렌일기, $-NH-(C_{1-4})$알킬렌일기 또는 (C_{4-5})사이클로알킬렌일기이고, 상기 기는 하나의 하이드록시기 또는 아미노기로 선택적으로 치환된다.

[0054] 보다 바람직하게는, Y는 (C_{1-3})알킬렌일기, $-NH-(C_{1-3})$알킬렌일기 또는 (C_{4-5})사이클로알킬렌일기이고, 상기 기는 하나의 하이드록시기 또는 아미노기로 선택적으로 치환된다.

[0055] 바람직하게는, L_2는 σ 결합, -NH- 또는 $-NH-(C_{1-3})$알킬렌일이다.

[0056] 보다 바람직하게는, L_2는 σ 결합, -NH- 또는 $-NH-CH_2-$이다.

[0057] 바람직하게는, P_2는 O, S, SO_2 또는 CH_2이다.

[0058] 바람직하게는, R_4 및 R_5는 함께 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 이형 원자를 선택적으로 포함하는 5- 또는 6-원 방향족 또는 지방족 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 옥소기를 가진다.

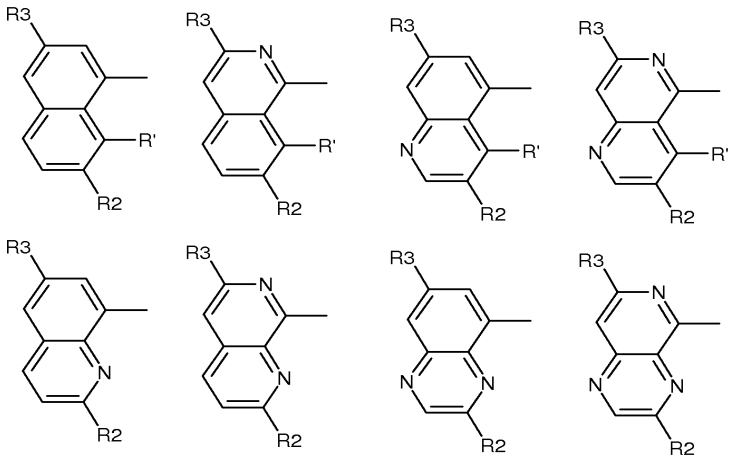
[0059] 보다 바람직하게는, R_4 및 R_5는 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 적어도 하나의 이형 원자를 포함하며 케토기로 선택적으로 치환된 5-원 고리를 형성한다.

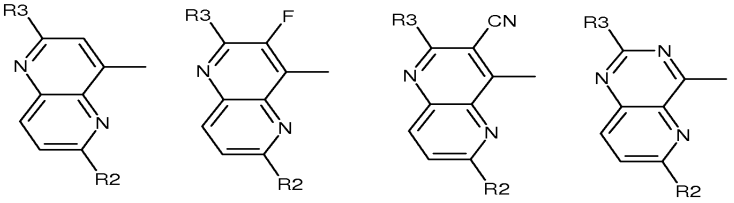
[0060] 보다 바람직하게, R_4 및 R_5는 함께 벤젠 또는 피리딘으로부터 선택된 6-원 고리를 형성한다.

[0061] 바람직하게는, R_6은 수소 원자 또는 할로겐 원자이다.

[0062] 보다 바람직하게는, R_6은 수소 원자, F 또는 Cl이다.

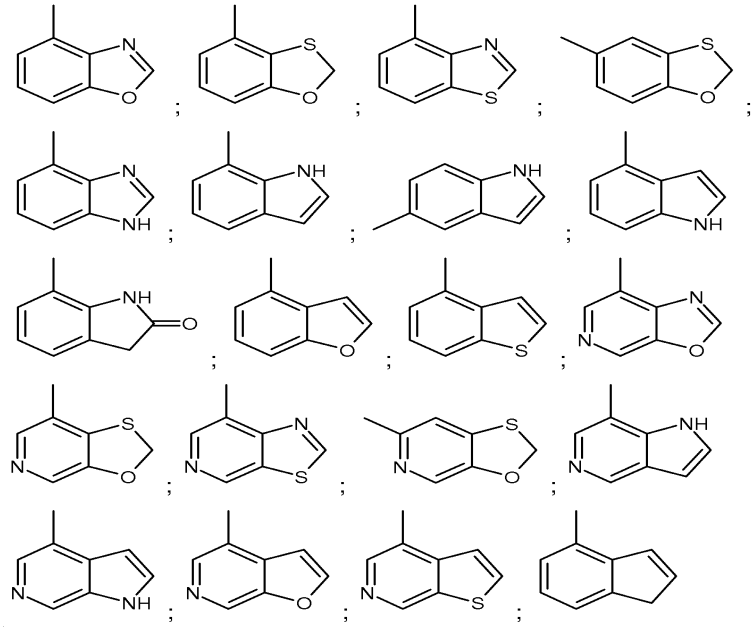
[0063] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, A는 하기 화학식 중 하나를 갖는 융합 바이사이클릭 고리이다:

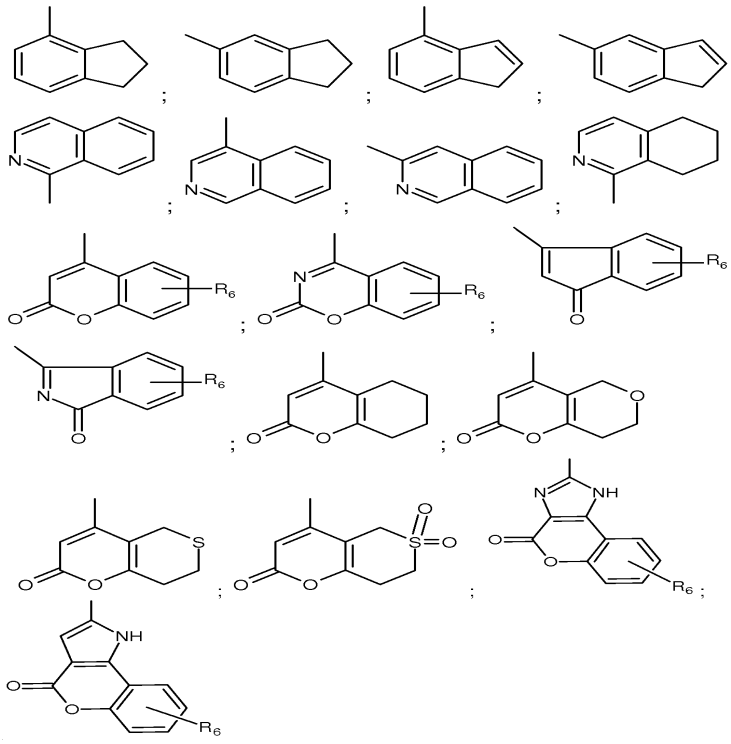
[0064] 

[0065] 

[0066] 여기서 R'은 H 또는 (C_{1-3})알킬이며 R_2 및 R_3는 상기한 의미를 가진다.

[0067] 본 발명의 한 바람직한 양태에 따르면, B는 다음 화학식 중 하나를 가진 융합 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭기이다:

[0068] 

[0069] 

[0070] 여기서 R_6는 상기한 의미를 가진다.

[0071] 본 명세서 및 이하 청구항에서, 용어 "(C_{1-6})알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 가지형 알킬 사슬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 아이소펜틸, sec-펜틸, tert-펜틸, neo-펜틸, 3-펜틸, 헥실, 아이소헥실을 의미한다.

[0072] 본 명세서 및 청구범위에서, 용어 "(C_{1-3})알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 가지형 알킬 사슬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필을 의미한다.

[0073] 본 명세서 및 이하 청구항에서, 용어 "(C_{1-6})알킬렌일"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 2가 선형 또는 가지형 알킬 사슬, 예를 들어 메틸렌일(-CH_2-), 에틸렌일(-$CH_2CH_2CH_2$-) 또는 부틸렌일(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)을 포함한다.

[0074] 본 명세서 및 이하 청구항에서, 용어 "(C_{4-5})사이클로알킬렌일"은 사이클로부틸렌일 및 사이클로펜틸렌일과 같은 4 또는 5개의 탄소 원자를 포함하는 2가 사이클로알킬기를 의미한다.

[0075] 본 발명의 특정 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 달리 명시되지 않는 한 이런 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 포함한다.

[0076] 달리 언급하지 않는 한, 본 발명에 도시된 구조는 또한 구조의 모든 입체화학적 형태; 즉, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열을 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 본 화합물의 단일 입체화학적 이성질체뿐만 아니라 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물도 본 발명의 범위 내에 있다. 따라서, 본 발명은 다른 이성질체(>90%, 바람직하게는 >95%, 몰 기준으로 다른 입체 이성질체를 함유하지 않음)가 실질적으로 없는 각 부분입체이성체 또는 거울상이성질체뿐만 아니라 이런 이성질체의 혼합물을 포함한다.

[0077] 특정 광학 이성질체는 통상적인 방법에 따른 라세미 혼합물의 분리, 예를 들어, 광학 활성 산 또는 염기에 의한 처리에 의해, 부분입체이성질체 염의 형성에 의해 수득될 수 있다. 적절한 산의 예는 타르타르산, 다이아세틸타르타르산, 다이벤조일타르타르산, 다이톨루오일타르타르산 및 캄포르설폰산이며, 결정화에 의한 부분입체이성질체의 혼합물의 분리, 이어서 이들 염으로부터의 광학 활성 염기의 유리이다. 광학 이성질체의 분리를 위한 다른 방법은 거울상이성질체의 분리를 최대화하기 위해 최적으로 선택된 키랄 크로마토그래피 칼럼의 사용을 포함한다. 또 다른 방법은 본 발명의 화합물을 활성화된 형태의 광학적으로 순수한 산 또는 광학적으로 순수한 이소시아네이트와 반응시켜 공유결합 부분입체이성질체의 합성을 포함한다. 합성된 부분입체이성질체는 크로마토그래피, 증류, 결정화 또는 승화와 같은 통상적인 수단에 의해 분리된 후 가수분해되어 거울상이성질체적으로 순수한 화합물을 생산할 수 있다.

[0078] 본 발명의 광학 활성 화합물은 활성 출발 물질을 사용하여 수득될 수 있다. 이런 이성질체는 유리 산, 유리 염기, 에스터 또는 염의 형태일 수 있다.

[0079] 본 발명의 화합물은 방사성 표지된 형태로 존재할 수 있는데, 즉, 상기 화합물은 통상적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 다른 원자 질량 또는 질량 수를 함유하는 하나 이상의 원자를 함유할 수 있다. 수소, 탄소, 인, 불소 및 염소의 방사성동위원소는 각각 ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F 및 ^{36}Cl을 포함한다. 이런 방사성동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 방사성동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 삼중체, 즉 ^{3}H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C, 방사성동위원소가 제조 및 검출 용이성 때문에 특히 바람직하다.

[0080] 본 발명의 방사성 표지 화합물은 일반적으로 당업자에게 주지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 편리하게는, 이런 방사성 표지 화합물은 방사성 표지되지 않은 시약 대신에 용이하게 이용 가능한 방사성 표지 시약을 대체하는 것을 제외하고는 본 발명에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0081] 제 2 실시태양에서, 본 발명은 상기한 바와 같은 화학식(I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 산 또는 염기와의 염, 또는 이의 거울상이성질체, 또는 이의 N-산화물 또는 4차 암모늄 염 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0082] 바람직하게는, 본 발명의 약학적 조성물은 적합한 제형으로 제조된다.

[0083] 적합한 제형의 예는 경구 투여용 정제, 캡슐, 코팅된 정제, 과립, 용액 및 시럽; 국소 투여용 용액, 포마드 및 연고; 경피 투여용 약제 패치; 직장 투여용 좌약 및 주사용 멸균 용액이다. 다른 적합한 제형은 경구, 주사 또는 경피 투여용 지속 방출 제형 및 리포좀 기초 제형이다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여되거나 또는 스텐트와 같은 이식 가능한 또는 유치 장치에 의한 이식(예를 들어, 외과적)에 의해 전달될 수 있다.

[0084] 다른 적합한 제형은 경구, 주사 또는 경피 투여용 지속 방출 제형 및 리포좀 기초 제형이다.

[0085] 본 발명의 약학적 조성물의 제형은 약제 화학자에게 익숙한 기술에 의해 조 될 수 있으며, 혼합, 과립화, 압축, 용해, 멸균 등을 포함한다.

[0086] 통상적으로, 본 발명의 약학적 조성물에서 화학식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 4차 암모늄 염, N-산화물 및 이의 염의 양은 0.01mg 내지 1,500mg, 바람직하게는 0.1mg 내지 500mg 보다 바람직하게는 1mg 내지 200mg이다.

[0087] 통상적으로, 본 발명의 약학적 조성물에서 화학식(I)의 화합물의 양은 0.001 내지 20mg/kg/day의 투여 수준을

보장하는 양일 것이다. 바람직하게는, 투여 수준은 0.01 내지 7.5mg/kg/day, 보다 바람직하게는 0.1 내지 5mg/kg/day, 및 가장 바람직하게는 0.5 내지 2.5mg/kg/day이다.

[0088] 당업자가 알 수 있듯이, 상기 인용된 것보다 낮거나 높은 투여량이 요구될 수 있다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성, 식사, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 질환의 중증도 및 경과, 환자의 질환에 대한 경향 및 치료 의사의 판단을 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것이다.

[0089] 본 발명의 약학적 조성물은 경구, 비경구, 흡입 분무, 국소, 직장, 비강, 협측, 질내 또는 이식된 저장조를 통해 투여될 수 있다. 본 발명에서 사용된 용어 비경구는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 윤활내, 흉골내, 척수강내, 병변내 및 두개내 주입 또는 주입 기술을 포함한다.

[0090] 상기한 바와 같이, 치환체의 성질에 따라, 화학식(I)의 화합물은 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 산 또는 염기와 부가 염을 형성할 수 있다.

[0091] 적합한 생리학적으로 허용가능한 무기산의 전형적인 예는 염산, 브롬산, 황산, 인산 및 질산이다.

[0092] 적합한 생리학적으로 허용가능한 유기산의 전형적인 예는 아세트산, 아스코르브산, 벤조산, 시트르산, 푸마르산, 락트산, 말레산, 메탄술폰산, 옥살산, 파라 -톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 숙신산, 탄닌산 및 타르타르산이다.

[0093] 적합한 생리학적으로 허용가능한 무기 염기의 전형적인 예는 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 나트륨 및 칼륨의 수산화물, 탄산염 및 탄산수소염, 예를 들어 수산화암모늄, 수산화칼슘, 탄산마그네슘, 탄산수소나트륨 및 탄산수소칼륨이다.

[0094] 적합한 생리학적으로 허용가능한 유기 염기의 전형적인 예는 아르기닌, 베타 인, 카페인, 콜린, N,N-다이벤질에틸렌다이아민, 다이에틸아민, 2-다이에틸아미노 에탄올, 2-다이메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, N-메틸글루카민, 글루코사민, 히스티딘, N-(2-하이드록시에틸)-피페리딘, N-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 아이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 테오브로민, 트라이에틸아민, 트라이메틸아민, 트라이프로필아민 및 트로메타민이다.

[0095] 본 발명에 기술된 바와 같이, 본 발명의 약학적 조성물은 원하는 특정 제형에 적합한 대로, 본 발명에서 사용된 임의의 및 모든 용매, 희석제 또는 다른 비히클, 분산제 또는 현탁 보조제, 계면 활성제, 등장제, 증점제 또는 유화제, 방부제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함하는 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0096] 약학적으로 허용가능한 부형제로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 락토오스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 셀룰로오스 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 이의 유도체; 분말 트래거캔트; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제; 땅콩 오일, 면실유; 홍화유; 참기름; 올리브유; 옥수수유 및 콩기름과 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테; 한천; 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; 알긴산; 발열원이 없는 물; 등장성 염수; 링거 용액; 에틸 알코올 및 인산염 완충 용액, 라우릴 황산 나트륨 및 스테아르산 마그네슘과 같은 다른 비 독성 상용성 윤활제, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 향료 및 방향제, 방부제 및 항산화제를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0097] "약학적으로 허용가능한 "및 "생리적으로 허용가능한"이란 용어는 임의의 특정 제한 없이, 생체에 투여될 약학적 조성물을 제조하기에 적합한 임의의 물질을 정의하고자 하는 것이다.

[0098] 제 3 실시태양에서, 본 발명은 의약에 사용하기 위한 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0099] 제 4 실시태양에서, 본 발명은 박테리아 감염의 치료에 사용하기 위한 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0100] 제 5 실시태양에서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물을 이를 필요로하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 박테리아 감염의 치료 방법에 관한 것이다.

[0101] 바람직하게는, 상기 박테리아 감염은 피부 감염, 점막 감염, 부인과 감염, 호흡기 감염(RTI), CNS 감염, 위장관 감염, 뼈 감염, 심혈관 감염, 성전달 감염 또는 요로 감염이다.

[0102] 특히, 상기 박테리아 감염은 만성 기관지염(ACEB)의 급성 악화, 급성 중이염, 급성 부비동염, 약물 내성 박테리

아에 의한 감염, 카테터-관련 패혈증, 췌장염, 클라미디아, 지역사회 획득 폐렴(CAP), 복잡성 피부와 피부 구조 감염, 비복잡성 피부와 피부 구조 감염, 심내막염, 열성 호중구 감소증, 임균성 자궁 경부염, 임균성 요도염, 병원 획득 폐렴(HAP), 골수염, 패혈증, 매독, 인공호흡기 관련 폐렴, 복강내 감염, 임질, 수막염, 파상풍 또는 결핵이다.

[0103] 또한, 상기 박테리아 감염은 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori) 또는 클라미디아 폐렴(Chlamydia pneumonia)에 의한 감염과 관련된 죽상동맥경화증 또는 심혈관 질환; 베타 락탐, 반코 마이신, 아미노 글리코사이드, 퀴놀론, 클로람페니콜, 테트라사이클린 및 매크로라이드과 같으나 이에 제한되지 않는 공지된 항박테리아에 내성이 있는 균주를 포함하는 에스. 헤몰리티쿠스(S. haemolyticus), 이. 파에칼리스(E. faecalis), 이. 파에시움(E. faecium), 이. 두란스(E. durans)에 의한 심근염 및 골수염을 포함하는 혈액 및 조직 감염; 기관지염; 카테터 관련 패혈증; 연성하감; 클라미디아; 지역 사회 획득 폐렴; 마이코박테리움 아비움 또는 마이코박테리움 인트라셀룰라레에 의한 감염과 관련된 마이코박테리움 아비움 복합(MAC) 질환 관련 감염; 심장 내막염; 열성 호중구 감소증; 클로스트리디움 퍼프린젠스 또는 박테로이데스 종에 의한 감염과 관련된 가스 괴저; 위장염 감염; 스트렙토콕커스 발열원, 그룹 C 및 G 스트렙토콕키, 코리네박테리움 다이프테리애 또는 액티노바실러스 헤몰리티쿰에 의한 감염과 관련된 사구체신염; 임균성 자궁 경부염; 임균성 요도염; 부인과 감염; 병원 획득 폐렴(HAP); 약물 내성 박테리아에 의한 감염; 마이코박테리움 튜버클로시스(Mycobacterium tuberculosis), 엠. 레프라에(M. leprae), 엠. 파라튜버큘로시스(M. paratuberculosis), 엠. 칸사시(M. kansasii) 또는 엠. 첼로네이(M. chelonei)에 의한 감염; 크립토스포리듐 종 (Cryptosporidium spp)에 의한 감염과 관련된 장내 원생 동물; 보렐리아 부르그도르페리(Borrelia burgdorferi)에 의한 감염과 관련된 라임병; 결막염, 각막염 및 클라미디아 트라코마티스(Chlamydia trachomatis), 나이세리아 고노레아(Neisseria gonorrhoeae), 에스. 아우레우스(S. aureus), 에스. 뉴모니아(S. pneumoniae), 에스. 피오젠(S. pyogenes), 에이치. 인질루엔자(H. injluenzae) 또는 리스테리아 종(Listeria spp.)에 의한 감염과 관련된 방광염; 스트렙토콕커스 뉴모니아(Streptococcus pneumoniae), 해모필러스 인질루엔자(Haemophilus injluenzae), 모라젤라 카타라할리스(Moraxella catarrhalis), 스타필로콕커스 아우레우스(Staphylococcus aureus), 엔테로콕커스 파에칼리스(Enterococcus faecalis), 이. 파에시움(E. faecium), 이. 카셀리플라부스(E. casseliflavus), 에스. 에피더미디스(S. epidermidis), 에스. 해몰리티쿠스(S. haemolyticus) 또는 펩토스트렙토콕커스 종(Peptostreptococcus spp)에 의한 감염과 관련된 유양 돌기염; 비리단스 스트렙토콕키(viridans streptococci)에 의한 감염과 관련된 치성 근염; 골수염; 중이염; 보르데텔라 퍼튜시스(Bordetella pertussis)에 의한 감염과 관련된 지속적인 기침; 인두염; 스타필로콕커스 아우레우스(Staphylococcus aureus), 응고 효소 음성 스타필로콕키(coagulase-negative staphylococci), 스트렙토콕커스 피오젠(Streptococcus pyogenes), 스트렙토콕커스 아갈락티애(Streptococcus agalactiae), 스트렙토콕칼 그룹(Streptococcal group) C-F(미세 콜로니 연쇄상 구균), 비리단스 스트렙토콕키(Viridans streptococci), 코리네박테리움 미누티시멈(Corynebacterium minutissimum), 클로스트리듐 종(Clostridium spp.) 또는 바라토넬라 헨셀라(Bartonella henselae)의 감염과 관련된 출산열; 마이코플라즈마 뉴모니아(Mycoplasma pneumoniae), 레지오넬라 뉴모필라(Legionella pneumophila), 스트렙토콕쿠스 뉴모니아(Streptococcus pneumoniae), 해모필루스 인질루엔자(Haemophilus injluenzae) 또는 클라모디아 뉴모니아(Chlamydia pneumoniae)에 의한 감염과 관련된 호흡기 감염; 류마티스 열; 부패; 클라모디아 트라코마티스(Chlamydia trachomatis), 헤모필루스 듀크레이(Haemophilus ducreyi), 트레폰 네마 팔리덤(Treponema pallidum), 우레아 플라스마 우레아티쿰(Yreaplasma urealyticum) 또는 네이세리아 고노레아(Neiseria gonorrhoeae)에 의한 감염과 관련된 성병; 정맥동염; 매독; 보렐리아 레쿠렌티스(Borrelia recurrentis)에 의한 감염과 관련된 전신 열성 증후군; 편도선염; 에스 아우레우스(S. aureus)(식중독 및 독성 쇼크 증후군) 또는 그룹 A, B 및 C 스트렙토콕키에 의한 감염과 관련된 독소 질환; 헬리코박터 파일로리에 의한 감염과 관련된 궤양; 스타필로콕커스 아우레우스(Staphylococcus aureus), 응고 효소 음성 스타필로콕키 종(staphylococcal species) 또는 엔테로콕커스 종(Enterococcus spp)에 의한 감염과 관련된 비복잡성 급성 요로 감염; 비복잡성 피부 및 연조직 감염 및 농양; 요도염 및 자궁 경부염; 요로 감염; 중추 신경계 감염; 스타필로콕키에 의한 장치 관련 감염; 스타필로콕키; 시가 독소 생산 대장균; 헤모필루스 인플루엔자(침윤성 질병)에 의해 유발된 근육 골격 감염; 레지오넬라증; 앵무새병/조류병 클라미디아 프시타시(clamydia psittaci); 살모넬라균에 의한 살모넬라증; 시겔라 종(shigella spp)에 의한 세균성 이질화; 연쇄상구균 독성 쇼크 증후군; 포도상 구균 독성 쇼크 증후군; 살모넬라 티피에 의한 장티푸스일 수 있다.

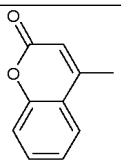
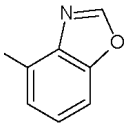
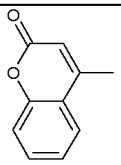
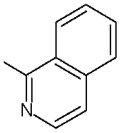
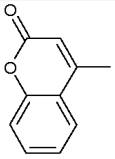
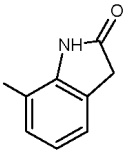
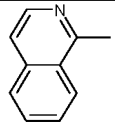
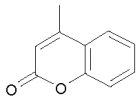
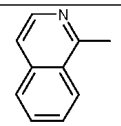
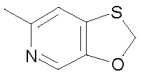
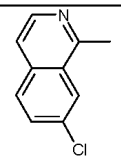
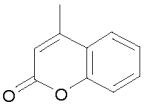
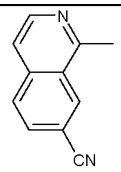
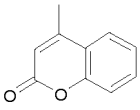
[0104] 박테리아 감염은 아시네토박터 종(Acinetobacter spp), 박테로이데스 종(Bacteroides spp), 버르키홀데리아 종(Burkholderia spp), 캄필로박터 종(Campylobacter spp), 클라미디아 종(Chlamydia spp), 클라미도필라 종(Chlamydophila spp), 클로스트리듐 종(Clostridium spp), 엔테로박터 종(Enterobacter spp), 엔테로콕커스 종

(Enterococcus spp), 에스체리치아 종(Escherichia spp), 가드네렐라 종(Gardnerella spp), 해모필루스 종(Haemophilus spp), 헬리코박터 종(Helicobacter spp), 클레비셀라 종 (Klebsiella spp) , 레지오넬라 종, 모락셀라 종, 모나넬라 종, 마이코플라즈마 종, 나이세리아 종(Neisseria spp), 펩토스트렙토콕커스 종(Peptostreptococcus spp), 프로테우스 종(Proteus spp), 수도모나스 종(Pseudomonas spp), 살모넬라 종(Salmonella spp), 세라티아 종(Serratia spp), 스타필로콕커스 종(Staphylococcus spp), 스트렙토콕커스 종(Streptoccocus spp), 스테노트로포모나스 종(Stenotrophomonas spp), 우레아플라즈마 종(Ureaplasma spp), 에어로베스 종(aerobes spp), 오블리게이트(obligate) 혐기성균, 통성 혐기성균, 그람 양성 박테리아, 그람 음성 박테리아, 그람 변이 박테리아 및 비정형 호흡기 병원체에 의해 유발된 감염일 수 있다.

[0105] 특히, 박테리아 감염은 아시네토박터 바우마니(Acinetobacter baumanii), 아시네토박터 해모리티쿠스(Acinetobacter haemolyticus), 아시네토박터 주니(Acinetobacter junii), 아시네토박터 존소니(Acinetobacter johnsonii), 아시네토박터 류오피이(Acinetobacter lwoffi), 박테로이데스 비비우스(Bacteroides bivius), 박테로이데스 프라길리스(Bacteroides fragilis), 버크홀데리아 세파시아(Burkholderia cepacia), 캄필로박터 제주니(Campylobacter jejuni), 클라미디아 뉴모니아(Chlamydia pneumoniae), 클라미디아 우레아리티쿠스(Chlamydia urealyticus), 클라미도필리아 뉴모니아(Chlamydophila pneumoniae), 클로스트리듐 다이피실레(Clostridium difficile), 엔테로박터 에어로진(Enterobacter aerogenes), 엔테로박터 클로아카(Enterobacter cloacae), 엔테로콕커스 파에칼리스(Enterococcus faecalis), 엔테로콕커스 파에시움(Enterococcus faecium), 대장균(Escherichia coli), 가드네렐라 바지날리스(Gardnerella vaginalis), 해모필루스 파라인플루엔자(Haemophilus parainfluenzae), 해모필루스 인플루엔자(Haemophilus influenzae), 헬리코박터 피로리(Helicobacter pylori), 클레브시엘라 뉴모니아(Klebsiella pneumoniae), 레지오넬라 뉴모필라(Legionella pneumophila), 메티실린-내성 스트렙토콕커스 아우레우스(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus), 메티실린-감염성 스트렙토콕커스 아우레우스(Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus), 모락셀라 카타할리스(Moraxella catarrhalis), 모가넬라 모가니(Morganella morganii), 마이코플라즈마 뉴모니아(Mycoplasma pneumoniae), 나이세리아 고노레아(Neisseria gonorrhoeae), 페니실린 내성 스트렙토콕커스 뉴모니아(Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae), 페니실린 감염성 스트렙토콕커스 뉴모니아(Penicillin-susceptible Streptococcus pneumoniae), 펩토스트렙토콕커스 마그누스(Peptostreptococcus magnus), 펩토스트렙토콕커스 마이크로스(Peptostreptococcus micros), 펩토스트렙토콕커스 아나에로비우스(Peptostreptococcus anaerobius), 펩토스트렙토콕커스 아삭카롤리티쿠스(Peptostreptococcus asaccharolyticus), 펩토스트렙토콕커스 프레보티(Peptostreptococcus prevotii), 펩토스트렙토콕커스 테트라디우스(Peptostreptococcus tetradius), 펩토스트렙토콕커스 바지날리스(Peptostreptococcus vaginalis), 프로테우스 미라빌리스(Proteus mirabilis), 수도모나스 아에루기노사(Pseudomonas aeruginosa), 퀴놀론-내성 스타필로콕커스 아우레우스(Quinolone-Resistant Staphylococcus aureus), 퀴놀론-내성 스타필로콕커스 에피더미스(Quinolone-Resistant Staphylococcus epidermis), 살모넬라 티피(Salmonella typhi), 살모넬라 파라티피(Salmonella paratyphi), 살모넬라 엔테리티디스(Salmonella enteritidis), 살모넬라 티피무리움(Salmonella typhimurium), 세라티아 마르세센스(Serratia marcescens), 스타필로콕커스 아우레우스(Staphylococcus aureus), 스타필로콕커스 에피더미스(Staphylococcus epidermidis), 스타필로콕커스 사프로프티쿠스(Staphylococcus saprophyticus), 스트렙토콕커스 아갈락티아(Streptococcus agalactiae), 스트렙토콕커스 뉴모니아(Streptococcus pneumoniae), 스트렙토콕커스 피오젠(Streptococcus pyogenes), 스테노트로포모나스 말토필리아(Stenotrophomonas maltophilia), 우레아플라즈마 우레아리티쿰(Ureaplasma urealyticum), 반코마이신 내성 엔테로콕커스 파에칼리스(Vancomycin-Resistant Enterococcus faecalis), 반코마이신 내성 스타필로콕커스 아우레우스(Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus) 및 반코마이신 내성 스타필로콕커스 에피더미스(Vancomycin-Resistant Staphylococcus epidermis)에 의한 감염일 수 있다.

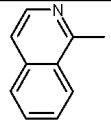
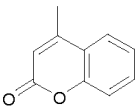
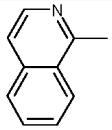
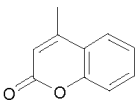
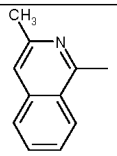
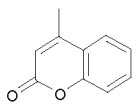
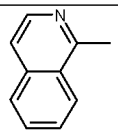
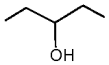
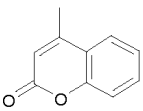
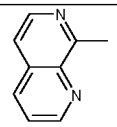
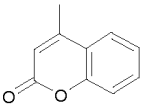
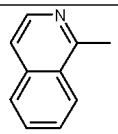
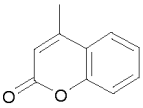
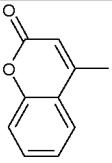
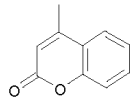
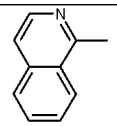
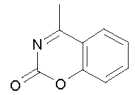
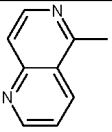
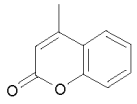
[0106] 본 발명에 따른 화합물의 예는 하기 표 1에 제공된다.

[0107] [표 1]

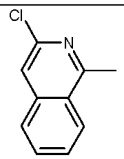
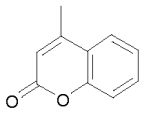
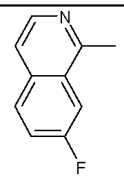
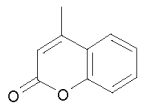
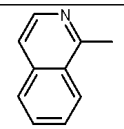
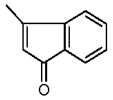
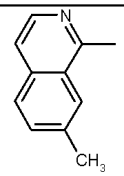
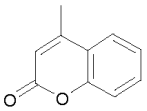
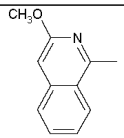
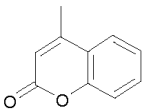
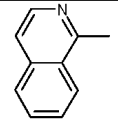
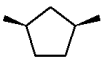
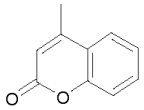
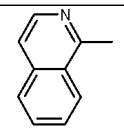
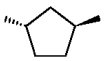
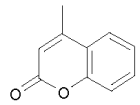
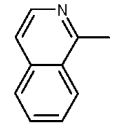
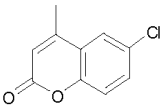
No.	A	L_1	G_1	G_2	R_1	Y	L_2	B
27		-NH-	CH	N	H	$-(CH_2)_3-$	σ 결합	
29		-NH-	CH	N	H	$-(CH_2)_3-$	σ 결합	
40		-NH-	CH	N	H	$-(CH_2)_3-$	σ 결합	
44		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
46		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH- CH_2-	
51		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
52		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	

[0108]

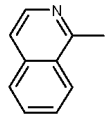
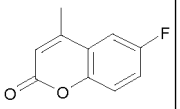
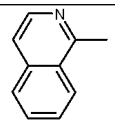
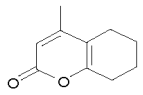
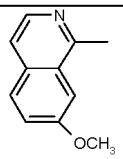
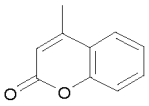
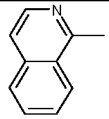
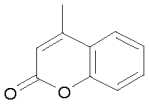
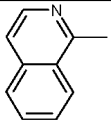
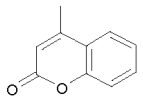
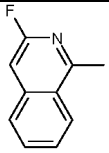
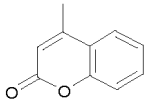
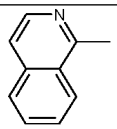
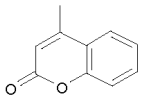
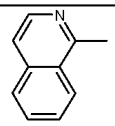
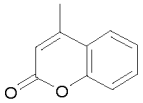
[0109]

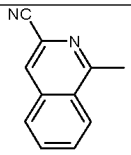
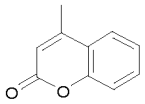
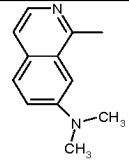
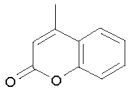
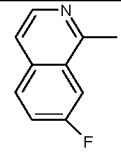
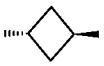
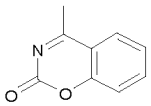
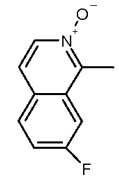
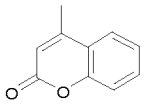
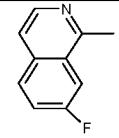
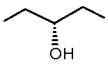
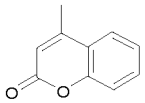
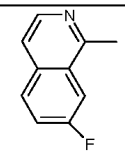
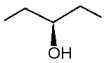
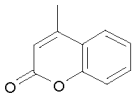
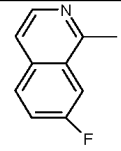
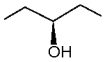
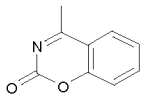
No.	A	L_1	G_1	G_2	R_1	Y	L_2	B
54		σ 결합	N	N	H		-NH-	
55		σ 결합	N	N	H		-NH-	
56		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
59		σ 결합	N	N	H		-NH-	
61		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
62		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_2-$	-NH-	
63		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
64		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
65		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	

[0110]

No.	A	L_1	G_1	G_2	R_1	Y	L_2	B
66		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
67		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
69		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
72		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
73		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
77		σ 결합	N	N	H		-NH-	
78		σ 결합	N	N	H		-NH-	
79		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	

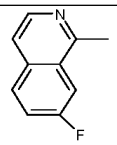
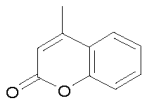
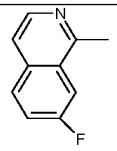
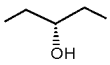
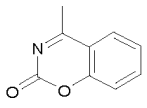
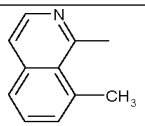
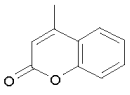
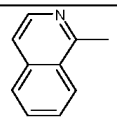
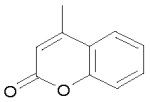
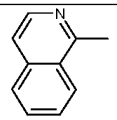
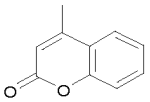
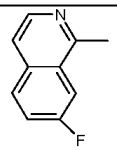
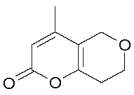
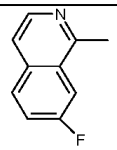
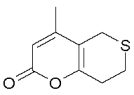
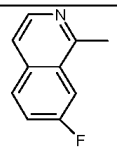
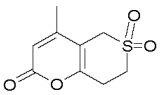
[0111]

No.	A	L_1	G_1	G_2	R_1	Y	L_2	B
80		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
86		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
88		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
89		σ 결합	N	N	$-CONH_2$	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
90		σ 결합	N	N	$-CH_2OH$	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
91		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
93		σ 결합	N	N	H		-NH-	
94		σ 결합	N	N	H		-NH-	

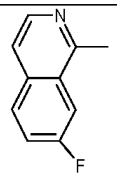
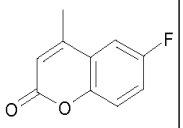
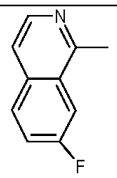
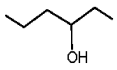
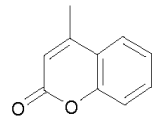
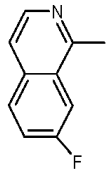
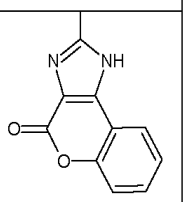
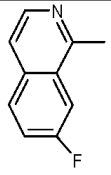
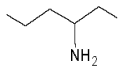
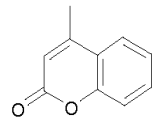
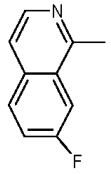
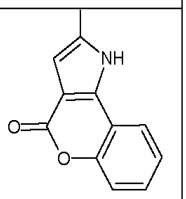
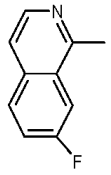
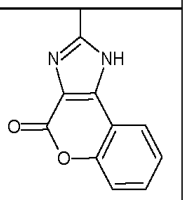
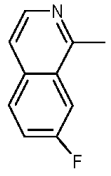
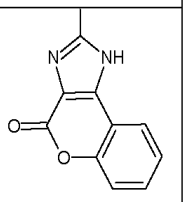
No.	A	L_1	G_1	G_2	R_1	Y	L_2	B
95		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
98		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
99		σ 결합	N	N	H		-NH-	
100		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
102		σ 결합	N	N	H		-NH-	
103		σ 결합	N	N	H		-NH-	
104		σ 결합	N	N	H		-NH-	

[0112]

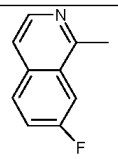
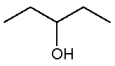
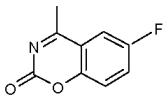
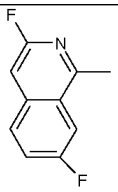
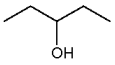
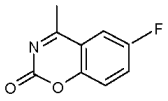
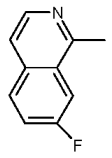
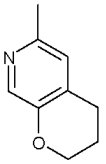
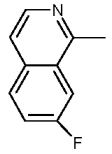
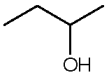
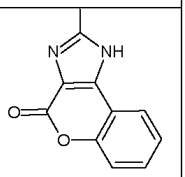
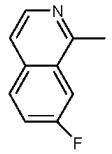
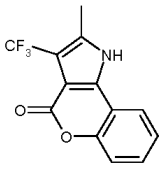
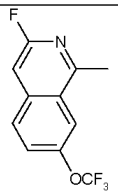
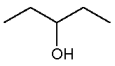
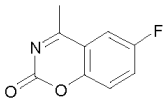
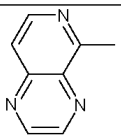
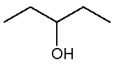
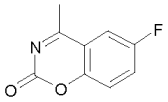
[0113]

No.	A	L_1	G_1	G_2	R_1	Y	L_2	B
105		σ 결합	N		H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
106		σ 결합	N	N	H		-NH-	
108		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
109		σ 결합	CH	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
124		σ 결합	N	$N^+(CH_3)$	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
125		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
126		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	
127		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_3-$	-NH-	

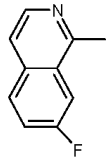
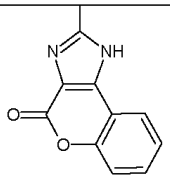
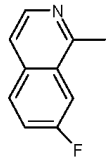
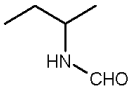
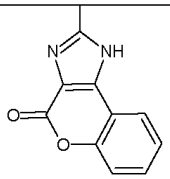
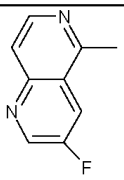
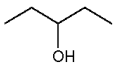
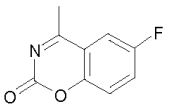
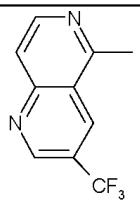
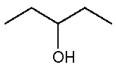
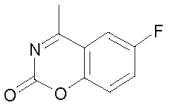
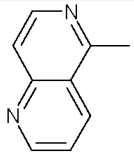
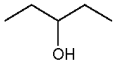
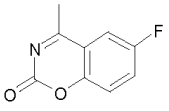
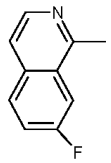
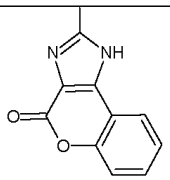
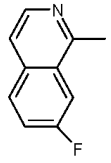
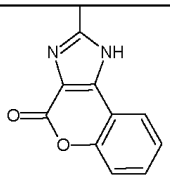
[0114]

No.	A	L_1	G_1	G_2	R_1	Y	L_2	B
131		σ 결합	N	CH	H	-NH-CH_2-CH_2-	-NH-	
134		σ 결합	N	N	H		σ 결합	
143		σ 결합	N	N	H	-$(CH_2)_2$-	σ 결합	
144		σ 결합	N	N	H		σ 결합	
145		σ 결합	N	CH	H	-NH-CH_2-	σ 결합	
146		σ 결합	N	CH	H	-NH-CH_2-	σ 결합	
147		σ 결합	N	N	H	-$(CH_2)_3$-		

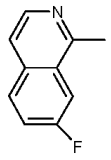
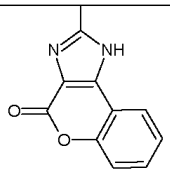
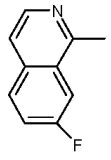
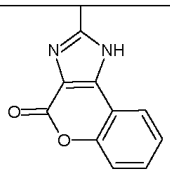
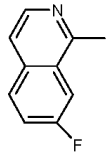
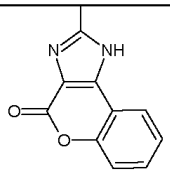
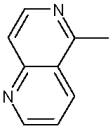
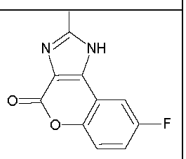
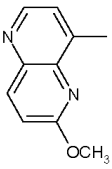
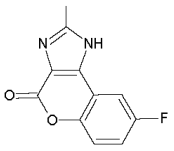
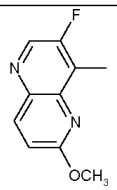
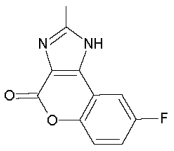
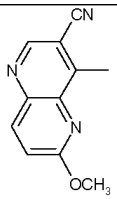
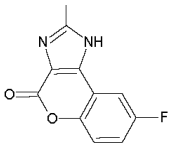
[0115]

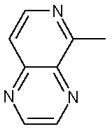
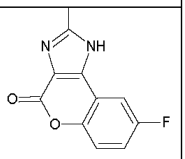
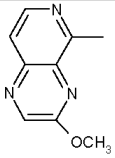
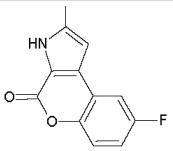
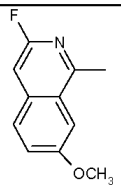
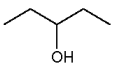
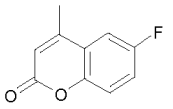
No.	A	L_1	G_1	G_2	R_1	Y	L_2	B
148		σ 결합	N	N	H		-NH-	
149		σ 결합	N	N	H		-NH-	
150		σ 결합	N	N	H	$-(CH_2)_2-$	-NH- CH_2-	
152		σ 결합	N	N	H		σ 결합	
153		σ 결합	N	CH	H	$-NH-CH_2-$	σ 결합	
155		σ 결합	N	N	H		-NH-	
156		σ 결합	N	N	H		-NH-	

[0116]

No.	A	L_1	G_1	G_2	R_1	Y	L_2	B
158		σ 결합	N	N	H		σ 결합	
159		σ 결합	N	N	H		σ 결합	
162		σ 결합	N	N	H		-NH-	
163		σ 결합	N	N	H		-NH-	
166		σ 결합	N	N	H		-NH-	
171		σ 결합	N	CH	$-OCH_3$	$-NH-CH_2-$	σ 결합	
172		σ 결합	N	CH	F	$-NH-CH_2-$	σ 결합	

[0117]

No.	A	L_1	G_1	G_2	R_1	Y	L_2	B
177		σ 결합	N	CH	$-CH_3$	$-NH-CH_2-$	σ 결합	
184		σ 결합	N	CH	$-COO-C_2H_5$	$-NH-CH_2-$	σ 결합	
186		σ 결합	N	CH	-OH	$-NH-CH_2-$	σ 결합	
187		σ 결합	N	CH	H	$-NH-CH_2-$	σ 결합	
188		σ 결합	N	CH	H	$-NH-CH_2-$	σ 결합	
192		σ 결합	N	CH	H	$-NH-CH_2-$	σ 결합	
195		σ 결합	N	CH	H	$-NH-CH_2-$	σ 결합	

No.	A	L_1	G_1	G_2	R_1	Y	L_2	B
196		σ 결합	N	CH	H	-NH-CH_2-	σ 결합	
199		σ 결합	N	CH	H	-NH-CH_2-	σ 결합	
203		σ 결합	N	N	H		-NH-	

[0118]

[0119] 상기 화합물은 하기 합성 예에서 설명한 바와 같이 제조될 수 있다.

[0120] 당업자는 합성 전략, 보호 그룹에 대한 지침을 위해, A L_1, B, L_2, Y, L_3 및 C에 대한 다양한 선택을 함유하는 화합물을 포함하는, 본 발명의 화합물의 합성, 회수 및 특성화에 유용한 다른 물질 및 방법을 수반하는 후속 실시예에 함유된 정보와 함께, 이용하기 위한 이형고리 및 다른 관련 화학적 변형, 회수 및 정제 기술에 관한 확립된 문헌을 가진다.

[0121] 아래에 개략적으로 묘사된 방법을 포함하여, 본 발명에 기술된 화합물을 제조하기 위해 다양한 합성 접근법이 사용될 수 있다. 당업자는 이러한 접근법에서 보호기가 사용될 수 있음을 이해할 것이다. "보호기"는 잠재적으로 반응성 부위 (예를 들어, 아민, 하이드록시, 티올, 알데하이드 등)에서 화학 반응을 일시적으로 차단하여 반응이 다기능의 다른 부위에서 선택적으로 수행될 수 있도록 하는데 사용되는 모이어티이다. 바람직한 실시태양에서, 보호기는 바람직한 수율로 선택적으로 반응하여 계획된 반응에 적합한 보호된 기질을 제공한다; 보호기는 존재하는 다른 작용기를 과도하게 공격하지 않는, 용이하게 입수 가능한, 바람직하게는 무독성 시약에 의해 우수한 수율로 선택적으로 제거 가능해야 한다; 보호기는 바람직하게는 용이하게 분리 가능한 유도체(더욱 바람직하게는 새로운 입체 중심의 생성 없이)를 형성한다; 보호기는 바람직하게는 추가 반응 부위의 복잡화를 피하기 위해 최소 부가 기능을 가진다. 다양한 보호기 및 이들을 배치 및 제거하기 위한 전략, 시약 및 조건은 당업계에 공지되어 있다.

[0122] 또한, 원하는 동위원소, 예를 들어, 수소 대신에 삼중 수소에 대해 농축된 시약을 선택하여 이런 동위원소(들)를 함유하는 본 발명의 화합물을 생성할 수 있다. 하나 이상의 위치에서 수소 대신에 삼중 수소를 함유하거나 또는 C, N, P 및 O의 다양한 동위원소를 함유하는 화합물은 본 발명에 포함되며, 예를 들어, 화합물의 신진 대사 및/또는 조직 분포를 연구하는데 사용될 수 있거나 신진 대사의 속도 또는 경로 또는 생물학적 기능의 다른 측면을 변경하기 위해 사용될 수 있다.

[0123] 본 발명의 화합물은 합성 유기화학 분야의 당업자에게 공지된 합성 방법과 함께, 또는 당업자에 의해 인식되는 변형된 합성 방법과 함께, 아래 기술된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기에 기술된 방법을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 반응은 일어난 변형에 사용되고 적합한 시약 및 재료에 적합한 용매에서 수행된다. 유기 합성 분야의 당업자는 분자 상에 존재하는 작용기가 제안 된 변형과 일치해야 함을 이해할 것이다. 이것은 때로는 본 발명의 목적하는 화합물을 얻기 위해 합성 단계의 순서를 변형시키거나 또는 하나 이상의 특정한 공정 계획을 다른 것보다 더 선택하기 위한 약간의 판단을 필요로할 것이다.

발명의 효과

[0124] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0125] 본 발명의 화합물은 하기 합성 경로 및 당업자에게 공지된 표준 방법을 통해 개략적으로 제조될 수 있다.

[0126] **실시예**

[0127] 이하에 기술된 합성 경로에서 사용된 약어 목록:

[0128] Boc: tert-부틸 카바메이트

[0129] cHex: 사이클로헥세인

[0130] CV: 컬럼 부피

[0131] DBU: 1,5-다이아자바이시클로[5.4.0]운덱-5-엔

[0132] DCM: 다이클로로메테인

[0133] DIPEA: *N,N*-다이아이소프로필에틸아민

[0134] DME: 1,2-다이메톡시에테인

[0135] DMF: N,N-다이메틸포름아마이드

[0136] Et_2O: 다이에틸에터

[0137] EtOAc: 에틸아세테이트

[0138] MS: 질량 분석

[0139] TEA: 트라이에틸아민

[0140] TFA: 트라이플루오로 아세트산

[0141] THF: 테트라하이드로푸란

[0142] Pd/C: 활성탄 상의 팔라듐

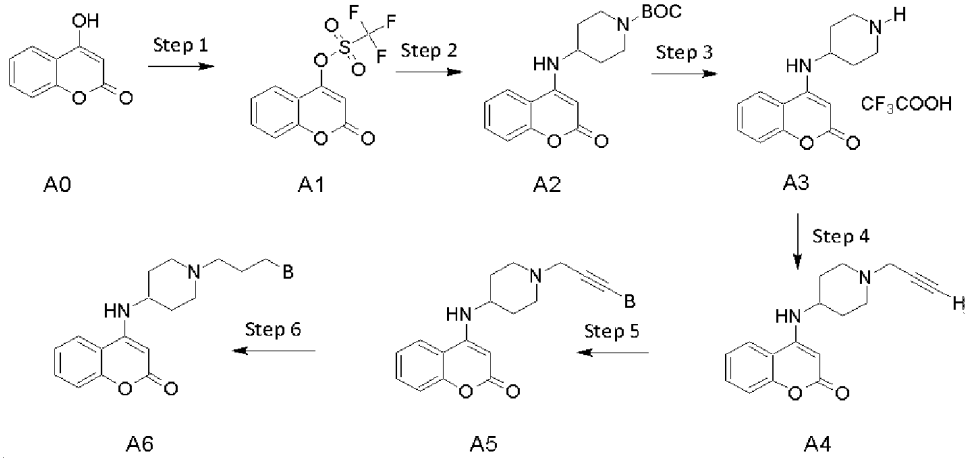
[0143] $Pd(OH)_2/C$: 활성탄 상의 수산화 팔라듐

[0144] r.t.: 실온

[0145] UPLC : 초고성능 액체 크로마토그래피

[0146] **화합물 27, 29 및 40의 제조**

[0147] 화합물 27, 29 및 40을 합성 경로 A에 따라 아래에 기술한 바와 같이 제조하였다:

[0148] 

[0149] 단계 1

[0150] 4-하이드록시쿠마린 A0(1g)을 트라이에틸아민(1.72ml)으로 DCM(30ml)에 용해시키고 트라이플루오로메테인설폰산 무수물(1.25ml)을 DCM에 -10℃에서 적가하고 용액을 -10℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 생성된 적갈색 용액을 실온으로 가온시키고, 사이클로헥세인/다이에틸 에터 1/1로 희석시키고, 사이클로헥세인/다이에틸 에터 1/1을 사용하는 실리카 겔 패드를 통해 여과하였다. 용매를 진공하에 제거하여 2-옥소-2H-크로멘-4-일트라이플루오로

메테인설포네이트 중간체 화합물 A1을 수득하였다(1.76g, Y = 97%). LC-MS ($M-H^+$): 295.0

[0151] 단계 2

[0152] 아세토나이트릴(20ml) 속 중간체 화합물 A1(1.76g) 및 1-Boc-4- 아미노피 페리딘(1.2g)의 교반된 용액에 아세토나이트릴(2ml) 속 트라이에틸아민(1ml)을 적가하였다. 일단 첨가가 완료되면, 용액을 환류하에 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 및 물로 세척하였다. 그런 후에, 유기상을 분리시키고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켰다. 미정제 물질을 메탄올로 분쇄하여 정제하여 tert-부틸 4-[(2-옥소-2H- 크로멘-4-일)아미노]피페리딘-1-카복실레이트 중간체 화합물 A2를 수득하였다(1.51g, Y = 73%). LC-MS ($M-H^+$): 345.2

[0153] 단계 3

[0154] 중간체 화합물 A2(1g)를 DCM(10ml)에 용해시키고, 0℃에서 TFA(3ml)를 적가하고, 용액을 2시간 동안 교반하였다. 그런 후에, 용액을 진공 농축시키고, 톨루엔 및 다이에틸 에터로 세척하여 4-(피페리딘-4-일아미노)-2H-크로멘-2-온 중간체 화합물 A3의 트라이플루오로아세트산 염을 수득하였다(1.2g, Y = 정량적). LC-MS ($M-H^+$): 245.1

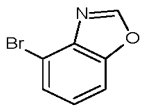
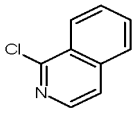
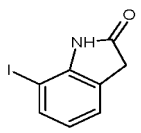
[0155] 단계 4

[0156] 중간체 화합물 A3(50mg) 및 탄산칼륨(38.7mg)을 DMF(2ml)에 혼합하였다. 이어서, 실온에서 3-브로모프로프-1-엔(20.8mg)을 첨가하고, 반응을 밤새 교반하였다. 현탁액을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc-메탄올 8:2로 용출시키면서 Si-컬럼으로 정제하여 4-{[1(프로프-2-인-1-일)피페리딘-4-일]아미노}-2H-크로멘-2-온 중간체 화합물 A4를 수득하였다(25.6mg, Y = 76%). LC-MS ($M-H^+$): 283.1

[0157] 단계 5

[0158] 중간체 화합물 A4(50mg, 1 eq.), 하기 표에 나타낸 원하는 할로겐-이형방향족 화합물 B-hal(1.1 eq.) 및 요오드화구리(CuI, 3.42mg, 0.1 eq.)를 DMF(1 ml)에 용해하였다. DIPEA(0.125ml, 4 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 진공 및 질소를 번갈아 가하여 탈기시킨 후, 비스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(II) 다이클로라이드(12.6 mg, 0.1 eq.)를 첨가하고 혼합물을 60℃에서 가열하였다. 3시간 후, 반응이 완료되면, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜 미정제 물질을 수득하였다. EtOAc 내지 EtOAc/메탄올 8:2로 용출시키는 Si-컬럼에 의한 정제 후, 하기 표에 기술된 상응하는 원하는 중간체 화합물 A5를 수득하였다:

[0159]

화합물 No.	B-hal	중간체 A5	LC-MS
27		4-({1-[3-(1,3-벤조옥사졸-4-일)프로프-2-인-1-일]피페리딘-4-일}아미노)-2H-크로멘-2-온	LC-MS ($M-H^+$): 400.1
29		4-({1-[3-(아이소퀴놀린-1-일)프로프-2-인-1-일]피페리딘-4-일}아미노)-2H-크로멘-2-온	LC-MS ($M-H^+$): 410.3
40		7-(3-{4-[(2-옥소-2H-크로멘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}프로프-1-인-1-일)-1,3-다이하이드로-2H-인돌-2-온	LC-MS ($M-H^+$): 414.1

[0160] 단계 6

[0161] 상기 중간체 화합물 A5(0.09 mmol, 1 eq.)의 각각을 EtOAc(5 ml)에 넣었다. Pd/C 10%(0.05 eq.)를 각 용액에 첨가하고 혼합물을 실온에서 수소(3.5 atm)하에서 교반 하였다. 3시간 후에 DCM을 첨가하고, 그런 후에 혼합물

을 여과하고 진공 농축하여 미정제 물질을 수득하고, DCM 내지 DCM/메탄올 8:2로 용출시키는 Si-컬럼에 의해 정제하여 하기 상응하는 화합물 A6을 수득하였다:

화합물 No.	A6 IUPAC name	LC-MS
27	4-({1-[3-(1,3-벤조옥사졸-4-일)프로필]피페리딘-4-yl}아미노)-2H-크로멘-2-온	LC-MS ($M-H^+$): 404.2
29	4-({1-[3-(아이소퀴놀린-1-일)프로필]피페리딘-4-일}아미노)-2H-크로멘-2-온	LC-MS ($M-H^+$): 414.1
40	7-(3-{4-[(2-옥소-2H-크로멘-4-일)아미노]피페리딘-1-일}프로필)-1,3-다이하이드로-2H-인돌-2-온	LC-MS ($M-H^+$): 418.1

[0162]

[0163] 화합물 29를 DCM에 용해시켰다. 다이에틸 에터 속 1M HCl을 0℃에서 적가하고, 용액을 2시간 동안 교반하에 방치시켰다. 그런 후에, 각각의 용액을 진공 농축시켜, 다이에틸 에터부터 분쇄한 후, 최종 화합물을 염산염으로서 수득하였다:

화합물 No.	IUPAC name	
29	4-({1-[3-(아이소퀴놀린-1-yl)프로필]피페리딘-4-yl}아미노)-2H-크로멘-2-온 염산	LC-MS ($M-H^+$): 414.1

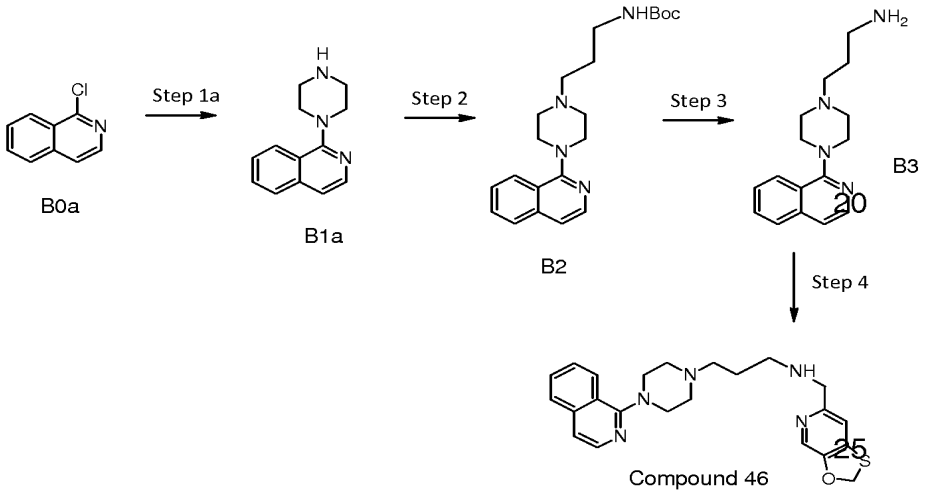
[0164]

[0165] 화합물 29: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (br. s., 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.55 (d, J=6.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.5 Hz, 3H), 8.09 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 3.82 (br. s., 2H), 3.75 - 3.41 (m, 4H), 3.26 (br. s., 2H), 3.12 (br. s., 2H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.20 - 1.94 (m, 4H)

[0166] 화합물 40: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.67 (br. s., 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.96 (t, J=7.3 Hz, 1H), 5.47 - 5.32 (m, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 3H), 3.07 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.35 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.31 - 2.13 (m, 4H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.87 (td, J=6.1, 12.1 Hz, 2H)

[0167] **화합물 46의 제조**

[0168] 화합물 46을 합성 경로 B를 따라, 아래에 기술한 바와 같이 제조하였다:

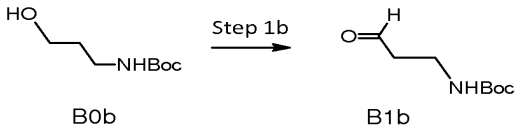


[0169]

[0170] 단계 1a

[0171] 2-클로로아이소퀴놀린 B0a(3g)를 피페라진(23.7g) 및 탄산칼륨(3.8g)으로 CH_3CN(150ml)에 용해시키고, 용액을 48시간 동안 가열 환류시켰다. 용액을 농축시키고, DCM으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였다. 그런 후에, 유기상을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 증발시켜 1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린 중간체 화합물 B1a(3.9 g, Y = 94%)를 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$): 214.1

[0172] 단계 1b

[0173] 

B0b B1b

[0174] DCM(140 ml) 속 화학식 B0b의 3-(Boc-아미노)-1-프로판올(3.9 ml)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(12.4g)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 후에, 혼합물을 다이에틸 에터로 희석하고 1M $Na_2S_2O_3$ 수용액 및 포화 $NaHCO_3$로 세척하였다. 그런 후에, 유기상을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 증발시켜 tert-부틸(3-옥소프로필)카바메이트 중간체 화합물 B1b (3.9 g, Y = 정량적)를 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$): 174.0

[0175] 단계 2

[0176] 중간체 화합물 B1a(4g)를 DCM (75ml)에 용해시키고 이어서 중간체 화합물 B1b(4.9g) 및 5방울의 아세트산을 실온에서 연속적으로 첨가하였다. 10분 후 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(6g)를 또한 첨가하고 용액을 밤새 교반시켰다. 용액을 DCM으로 희석시키고 1M 수산화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 증발시켰다.

[0177] 미정제 물질을 먼저 에틸 아세테이트로 용출시키는 Si-컬럼으로 정제하고, DCM/에틸 아세테이트/MeOH 7/2.5/0.5로 용출시키는 또 다른 Si-컬럼으로 정제하여 tert-부틸-{3-[4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로필}카바메이트 중간체 화합물 B2(3.5g, Y = 50%)를 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 371.2

[0178] 단계 3

[0179] 중간체 화합물 B2(3.5g)를 DCM(25ml)에 용해시키고, 0℃에서 TFA(10ml)를 적가하고, 용액을 2시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 농축시키고, 톨루엔 및 다이에틸 에터로 세척하여 3-[4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로판-1-아민 중간체 화합물 B3을 TFA 염(6.35 g, Y = 93%)으로 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 271.2

[0180] 단계 4

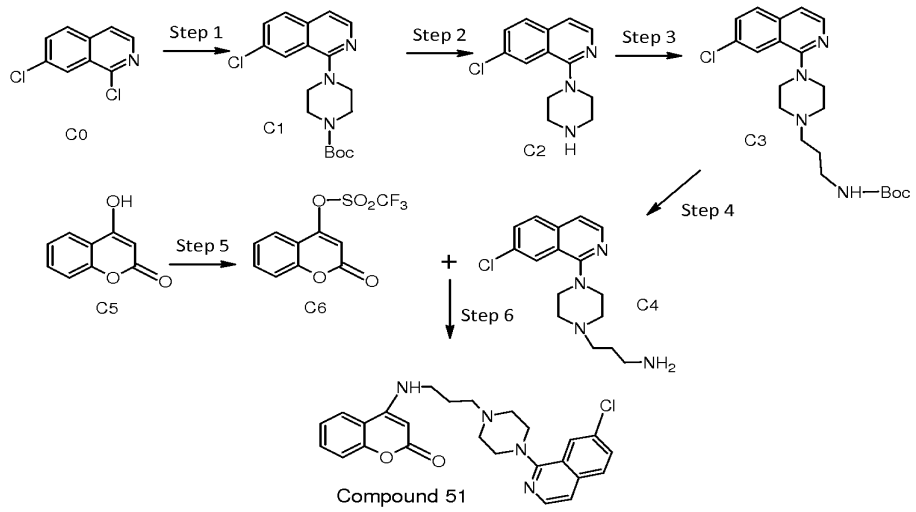
[0181] TFA 염으로서 중간체 화합물 B3(1.3 g)을 DCM(12 ml) 및 TEA(1 ml)에 용해시키고, *Preparation of naphthyridine derivatives as antibacterial agents; Miller, William Henry; Rouse, Meagan B.; Seefeld, Mark Andrew, PCT Int. Appl., 2006014580, 09 Feb 2006*)에 기술된 바와 같이 제조된 아세트산 및 [1,3] 옥사티올로[5,4-c]피리딘-6-카바알데하이드(150mg)의 한 방울을 실온에서 연속적으로 첨가하였다. 10분 후에 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(382mg)를 첨가하고 용액을 밤새 교반시켰다. 용액을 DCM으로 희석하고 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 진공 증발시켰다. 미정제 물질을 먼저 에틸 아세테이트 대 에틸 아세테이트/MeOH 9:1로 용출시키는 Si-컬럼(NH)으로 정제하고 DCM 대 DCM/MeOH 7:3으로 용출시키는 Si-컬럼으로 정제하여 목적 화합물 46, 3-[4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-N-([1,3]옥사티올로-[5,4-c]피리딘-6-일메틸)프로판-1-아민을 수득하였다(290 mg, Y = 28%).

[0182] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.15 (d, J = 5.8Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 1H), 7.61 (ddd, J = 1.3,7.0,8.1Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 1.3,7.0,8.3Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.8Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.55-3.38 (m, 4H), 2.82-2.68 (m, 6H), 2.56 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.81 (quin, J = 7.1 Hz, 2H)

[0183] **화합물 44, 51, 52, 56, 62, 66, 67, 69, 72, 73, 79, 80, 86, 88, 91, 95, 98, 108 및 124의 제조**

[0184] 화합물 44, 51, 52, 56, 62, 66, 67, 69, 72, 73, 79, 80, 86, 88, 91, 95, 98, 108 및 124를 합성 경로 C를

따라 아래에 기재한 바와 같이 제조하였다.



[0185]

[0186] 화합물 51을 제조하는데 사용된 합성 방법

[0187] 단계 1

[0188] 플라스크에 1,7-다이클로로아이소퀴놀린 C0(350mg), K_2CO_3(390mg) 및 tert- 부틸 피페라진-1-카복실레이트(700mg)의 혼합물을 넣고 3회 사이클 진공/N_2를 수행하였다. DMSO(10ml)를 첨가하고 현탁액을 120℃로 가열하고 5.5 시간 동안 교반하였다. 그런 후에, 반응물을 냉각시키고, 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 분리시키고 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 갈색 오일로서 미정제 물질을 수득하였다. 혼합물 cHex/EtOAc (10/0, 2 CV - 10/0 내지 7/3, 8 CV - 7/3, 2 CV)로 용출시키는 SNAP 50g Si 카트리지에 의해 정제하여 무색의 점착성 검인 tert-부틸 4-(7-클로로아이소퀴놀린-1-일)피페라진 -1-카복실레이트 중간체 화합물 C1을 수득하였다. (Y = 73 %). LC-MS ($M-H^+$) = 348.3

[0189] 단계 2

[0190] 실온에서 다이클로로메테인(3 mL) 속 중간 화합물 C1(480 mg)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60분 동안 교반하였다. 반응물을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 다이클로로메테인(10 mL)에 2회 용해시키고 감압하에서 증발시킨 다음 잔류물을 MeOH(4 mL)에 용해시키고 전처리된 SCX 카트리지(5 g) 상에 로딩시켰다. SCX를 MeOH로 용출시킨 후, 메탄올 속 2M 암모니아 용액으로 용출시켰다. 염기성 분획물을 감압하에 증발시켜 330mg의 두꺼운 무색 오일, 7-클로로-1- (피페라진-1-일)아이소퀴놀린 중간체 화합물 C2를 수득하였다. (Y = 정량적). LC-MS($M-H^+$) = 248.2

[0191] 단계 3

[0192] DMF(4 mL) 속 중간 화합물 C2(325 mg), tert-부틸 N-(3-브로모프로필)카바메이트(297 mg), 요오드화칼륨(109 mg) 및 탄산 칼륨 (362 mg)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc(50 mL)와 반 포화 염수(50 mL)로 분할시켰다. 유기상을 분리한 다음 반 포화 염수(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 A가 EtOAc/MeOH(97:3)인 사이클로헥세인 속 50-100%의 혼합물 A의 구배로 용출시키는 실리카겔(SNAP 25) 상에서 크로마토그래피하여 465 mg의 무색의 점착성 검, tert-부틸 N-{3-[4-(7-클로로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로필}카바메이트 중간체 화합물 C3 (Y = 92%). LC-MS ($M-H^+$) = 405.4

[0193] 단계 4

[0194] 실온에서 다이클로로메테인(6 mL) 속 중간체 화합물 C3(462 mg)의 용액에 TFA(2 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 60분 동안 교반하였다. 휘발 물질을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 다이클로로메테인(10 mL)에 2회 용해시키고 감압하에서 증발시킨 다음 잔류물을 MeOH(4 mL)에 용해시키고 전처리된 SCX 카트리지(5 g) 상에 로딩시켰다. SCX를 MeOH로 용출시킨 후, 메탄올 속 2M 암모니아 용액으로 용출시켰다. 염기성 분획을 감압하에 증발시켜 3-[4-(7-클로로아이소퀴놀린-1-일)피페 라진-1-일]프로판-1-아민 중간체 화합물 C4 (Y = 96%). LC-MS ($M-H^+$) =

305.3

[0195] 단계 5

[0196] 다이클로로메테인(10 mL) 속 트라이플루오로메테인술폰산 무수물(2.5 mL)의 용액을 다이클로로메테인(60 mL) 속 4-하이드록시-2H-크로멘-2-온 중간체 화합물 C5(2.00 g) 및 트라이에틸아민(3.44 mL)의 교반된 용액에 -10℃에서 첨가하였다. 반응물을 -10℃에서 2시간 동안 교반한 후 0℃로 가온하고 사이클로헥산/다이에틸 에터(3:1, 100 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 추가의 사이클로 헥산/다이에틸 에터 (3:1)로 세척하는 실리카 겔 플러그로 여과하였다. 원하는 생성물을 함유하는 세척액을 감압하에 증발시켜 3.80g의 갈색 고체인 2-옥소-2H-크로멘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트 중간체 화합물 C6 (Y = 97%)을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 295.1

[0197] 단계 6

[0198] 아세토나이트릴(4 mL) 속 중간체 화합물 C4(114 mg), 트라이에틸아민(70 μL) 및 중간체 화합물 C6(100 mg)의 용액을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 다이클로로메테인 (15 mL)과 염수/중탄산 나트륨 혼합물(1:1, 15 mL)로 분할시켰다. 혼합물을 다이클로로메테인(10 mL)으로 세척하는 소수성 프릿(상 분리기)을 통해 여과하였다. 유기상을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 A가 MeOH/EtOAc(20:80)인 사이클로 헥세인 속 A의 10-100% 구배로 용출시키는 실리카 겔(2 x SNAP 10) 상에서 크로마토그래피하여 63 mg의 4-({3-[4-(7-클로로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로필}아미노)-2H-크로멘-2-온 (화합물 51)을 백색 발포체로서 수득하였다.

[0199] 4-({3-[4-(7-클로로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로필}아미노)-2H-크로멘-2-온(화합물 51) (60 mg)을 다이클로로메테인(3 ㎖)에 용해시키고, 다이에틸에터(0.35 mL) 속 1M HCl 용액으로 처리하여 침전시켰다. 생성된 혼합물을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 다이에틸에터로 분쇄시켰다. 고체를 건조시켜 69mg의 회색 고체인 4-({3-[4-(7-클로로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로필}아미노) -2H-크로멘-2-온 염산염을 수득하였다(Y = 35%). LC-MS ($M-H^+$) = 449.3

[0200] 단계 1의 1,7-다이클로로아이소퀴놀린(C0)을 하기 화합물로 각각 대체함으로써 유사한 방식으로 화합물 44, 52, 56, 66, 67, 72, 88, 91, 95, 98 및 108을 제조하였다.

[0201]

화합물	중간체 C0	최종 화합물의 LC-MS
44	1-클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 415.2
52	7-사이아노-1-클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 440.3
56	3-메틸-1-클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 429.4
66	1,3-다이클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 449.3
67	7-플루오로-1-클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 433.3
72	7-메틸-1-클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 429.4
73	3-메톡시-1-클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 445.4
88	7-메톡시-1-클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 445.4
91	3-플루오로-1-클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 433.3
95	3-사이아노-1-클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 440.3
98	7-다이메틸아미노-1-클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 458.4
108	8-메틸-1-클로로아이소퀴놀린	LC-MS (M-H+) = 429.4

[0202] 화합물 44: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (br. s., 1H), 8.19 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.95 (t, J=5.5 Hz, 1H), 7.85 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.57 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.23 (br. s., 2H), 4.00 (d, J=13.3 Hz, 2H), 3.65 (d, J=10.5 Hz, 4H), 3.50 - 3.34 (m, 4H), 3.30 (td,

J=4.8, 9.4 Hz, 2H), 2.14 (quin, J=7.3 Hz, 2H)

[0203] 화합물 51: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.72 (br. s., 1H), 8.18 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 2H), 8.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.89 (t, J=5.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=1.9, 8.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.55 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 5.78 (br. s., 1H), 5.27 (s, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.62 (d, J=10.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.34 (m, 6H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 2.14 (quin, J=7.0 Hz, 2H)

[0204] 화합물 52: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.73 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.03 (dd, J=1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.89 (t, J=5.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 2H), 7.41 - 7.25 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 3.89 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.62 (d, J=9.3 Hz, 2H), 3.55 - 3.36 (m, 6H), 3.35 - 3.17 (m, 2H), 2.14 (quin, J=7.0 Hz, 2H)

[0205] 화합물 56: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.06 (br. s., 2H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.70 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 5.31 (s, 1H), 3.88 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.75 - 3.17 (m, 13H), 2.21 - 2.02 (m, 2H)

[0206] 화합물 72: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ(CHLOROFORM-d) 8.14 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 2H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 3.70 (br. s., 4H), 3.49 (br. s., 2H), 3.04 (br. s., 4H), 2.92 (br. s., 2H), 2.59 - 2.49 (m, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 2H)

[0207] 화합물 73: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (br. s., 1H), 8.17 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.97 (br. s., 2H), 7.76 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.59 (br. s., 2H), 7.32 (br. s., 3H), 6.77 (br. s., 1H), 5.26 (br. s., 1H), 3.90 (br. s., 6H), 3.70 - 3.05 (m, 10H), 2.15 (br. s., 2H)

[0208] 화합물 88: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 5.27 (s, 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.03 - 3.84 (m, 5H), 3.73 - 3.52 (m, 4H), 3.50 - 3.35 (m, 4H), 3.30 (br. s., 2H), 2.16 (quin, J=7.2 Hz, 2H)

[0209] 화합물 91: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (br. s., 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.86 (t, J=5.5 Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.96 (d, J=13.3 Hz, 2H), 3.68 (br. s., 1H), 3.63 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.52 - 3.24 (m, 8H), 2.17 - 2.04 (m, 2H)

[0210] 화합물 95: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.57 (br. s., 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.0, 13.1 Hz, 2H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 3.98 (d, J=13.3 Hz, 2H), 3.63 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.24 (m, 6H), 2.12 (quin, J=7.1 Hz, 2H)

[0211] 화합물 98: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.49 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 6.96 (br. s., 1H), 5.28 (s, 1H), 4.69 - 3.86 (m, 6H), 3.69 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.52 - 3.35 (m, 4H), 3.30 (br. s., 2H), 3.11 (s, 6H), 2.23 - 2.08 (m, 2H)

[0212] 화합물 108: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.90-2.27 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 3.06-4.06 (m, 12 H), 5.27 (s, 1 H), 7.18-8.01 (m, 8 H), 8.03-8.19 (m, 2 H), 10.59 (br. s., 1 H)

[0213] 화합물 62를 단계 3에서 tert-부틸 N-(3-브로모 프로필)카바메이트 대신에 tert-부틸 N-(3-브로모 에틸)카바메이트를 사용하는 것을 제외하고는 화합물 44와 유사하게 제조하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 401.3

[0214] 화합물 62: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.28 (br.s., 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.04 (t, J=5.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.56 (d, J = 5.8Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 5.39 (s, 1H),

4.86 (br.s., 1H), 3.99 (d, J = 11.8Hz, 2H), 3.87-3.73 (m, 4H), 3.64 (t, J = 11.4Hz, 2H), 3.51 (br.s.,4H)

[0215] 화합물 69를 단계 44에서 2- 옥소-2H- 크로멘-4-일 트라이플루오로메테인설 폰산 대신에 1H-인덴-1,3(2H)-다이온을 사용하는 것을 제외하고는 화합물 44와 유사하게 제조하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 399.3

[0216] 화합물 69: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz 1H), 7.87 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.39 (q, J = 6.5Hz, 2H), 3.36-3.25 (m, 6H), 2.67 (br.s., 4H), 1.87 (quin, J = 6.5Hz, 2H)

[0217] 화합물 79를 단계 6에서 2-옥소-2H-크로멘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트 대신 2- 옥소-6-클로로-2H-크로멘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트를 사용하여 화합물 44와 유사하게 제조하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 449.3

[0218] 화합물 79: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.86 (br.s., 1H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, J = 5.0, 5.0Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.54 (d, J = 5.8Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.31(br. s., 1H), 3.94 (d, J = 13.3Hz, 2H), 3.75-3.50 (m, 4H), 3.48-3.12 (m, 6H), 2.25-2.03 (m, 2H)

[0219] 화합물 80를 단계 80에서 2-옥소-2H-크로멘-4-일 트라이플루오로메테인설포 네이트 대신에 2-옥소-6-플루오로-2H-크로멘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트를 사용하여 화합물 44와 유사하게 제조하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 433.3

[0220] 화합물 80: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (br.s., 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.99 (d, J 1H), 7.83 (t, J = 5.3Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.55 (d, J = 6.0Hz, 1H) 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.72 (br.s., 1H), 3.98 (d, J = 13.3 Hz), 7.49 (dt, J = 2.8, 8.5 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 3.98 (d, J=13.3 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 11.5Hz, 4H), 3.48-3.35 (m, 4H), 3.30 (br.s., 2H), 2.24-2.06 (m, 2H)

[0221] 화합물 86을 단계 6에서 2-옥소-2H-크로멘-4-일 트라이플루오로메테인설포네트 대신 2-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-2H-크로멘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고는 화합물 44와 같이 제조하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 419.4

[0222] 화합물 86: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.16 (br.s., 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.00 1H), 7.94-7.79 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 7.57 (d, J = 5.8Hz, 1H), 6.80 (br.s., 1H), 4.92 (s, 1H), 4.01 (d, J=13.3 Hz, 1H), 4.06 (br. s., 3H), 3.68 (d, J = 10.0Hz, 1H), 3.62 (d, J = 12.0Hz, 1H), 4.06 (brs, 3H), 4.02 (d, J = 2H), 3.39 (d, J = 10.0Hz, 2H), 3.30-3.12 (m, 4H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.03 (quin, J = 7.0Hz , 2H), 1.78-1.53(m, 4H)

[0223] 2-옥소-6-플루오로-2H-크로멘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트, 2-옥소 -6-플루오로-2H-크로멘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트 및 2-옥소-5,6,7,8- 테트라하이드로-2H-4-하이드록시-6-클로로-2H-크로멘-2-온은 각각 4-하이드록시-6-클로로-2H-크로멘-2-온, 4-하이드록시-6-플루오로-2H-크로멘-2-온 및 4-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-2H-크로멘-2-온을 사용하여 단계 5의 절차로 제조하였다.

[0224] **화합물 124의 제조**

[0225] CH_3I(33㎕, 0.53 mmol, 2 eq.)를 THF(5 mL) 속, 0℃의 4-({3-[4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로필}아미노)-2H-크로멘-2-온(화합물 44)(110 mg, 0.265 mmol, 1eq.)의 용액에 첨가하였다. 혼합물 온도를 자연히 r.t.로 올린 후 2일 동안 70℃로 가열하였다. 용매를 진공에 의해 제거하고, 미정제의 물질을 분취용 HPLC-MS로 정제하여 4-(아이소퀴놀린-1-일)-1-메틸-1-{3-[(2-옥소-2H-크로멘-4- 일)아미노]프로필}피페라진-1-아이오다이드(화합물 124)(52 mg, Y = 32%)를 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 429.2

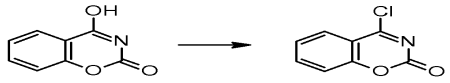
[0226] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6 + D2O) δ = 8.20-8.09 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 1.3, 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J =

7.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 1.0, 7.5Hz, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.52 (d, J = 5.8Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H) 5.33 (s, 1H), 3.87-3.58 (m, 10H), 3.42 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.26-2.05 (m, 2H).

[0227] **화합물 64의 제조**

[0228] 화합물 64를 단계 6의 2-옥소-2H-크로멘-4-일-트라이플루오로메테인-술포네이트를 아래 기술된 바와 같이 제조된 4-클로로-3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-2-온 중간체 화합물 D1으로 대체하여 화합물 44로서 제조하였다. LC-MS($M-H^+$) = 416.3

[0229] 화합물 64를 제조하는데 사용된 합성 방법



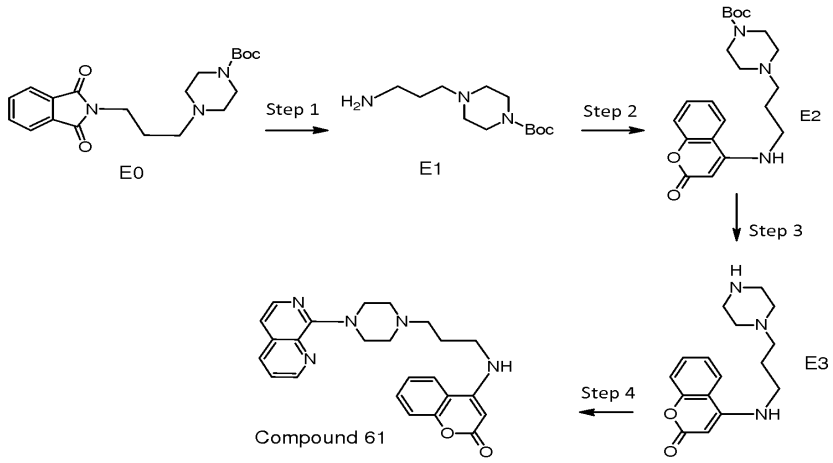
[0230] D0 D1

[0231] 오염화인(293 mg)을 옥시염화인(V)(0.335 mL) 속 4-하이드록시-1,3-벤즈옥 사진-2-온 중간체 화합물 D0(100 mg)의 교반된 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃로 가열하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 감압하에서 증발시켰다. 그런 후에, 3회 동안, 잔류물을 톨루엔에 용해시키고, 감압하에 농축시켜 과량의 $POCl_3$를 제거하였다. 미정제 생성물을 EtOAc로 용출시키면서 실리카 겔 카트리지 상에서 크로마토그래피하여 108 mg의 4-클로로-3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-2-온 중간체 화합물 D1(Y = 99%)을 수득하였다.

[0232] 화합물 64: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (br.s., 1H), 9.49 (br.s., 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.11 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5Hz, 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.95 (d, J = 11.8Hz, 2H), 3.66 (q, J = 6.1Hz, 4H), 3.56 (br.s., 2H), 3.41 (br.s., 2H), 3.31 (brs, 2H), 2.16 (quin, J = 7.4Hz, 2H)

[0233] **화합물 61, 63, 65, 66, 67, 72, 88 및 100의 제조**

[0234] 화합물 61, 63, 65, 66, 67, 72, 88 및 100을 합성 경로 E를 따라 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.



[0235]

[0236] 화합물 61을 제조하는데 사용된 합성 방법

[0237] 단계 1

[0238] tert-부틸-4-[3-(1,3-다이옥소아이소인돌-2-일)프로필]피페라진-1-카복실레이트 중간체 화합물 E0(1.9 g)을 메틸아민(무수 에탄올 속 33%, 20 mL)에 용해시키고, 40℃에서 4시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 다이에틸에터에 용해시키고 여과시켰다. 여액을 증발시켜 tert-부틸 4-(3-아미노프로필)피페라진 -1-카복실레이트 중간체 화합물 E1을 무색의 오일로서 수득하였다(1.1g, Y = 89%). LC-MS ($M-H^+$) = 244.3

[0239] 단계 2

[0240] 아세토나이트릴(20 mL) 속 화합물 51의 제조의 단계 5에 기술된 바와 같이 제조된 중간체 화합물 E1(1.1g), 트라이에틸아민(0.674mL) 및 2-옥소-2H-크로멘 -4-일 트라이플루오로메테인술포네이트(1.2g)의 용액을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔류물을 다이클로로메테인 및 염수/ 중탄산 나트륨 혼합물(1:1)로 분할시켰다. 혼합물을 다이클로로메테인으로 세척하는 소수성 프릿(상 분리기)로 여과하였다. 유기상을 감압하에 증발시키고 잔류물을 사이클로헥세인 속 EtOAc 구배로 용출시키는 실리카 겔 (SNAP50) 상에서 크로마토그래피하여 tert-부틸 4-{3-[(2-옥소-2H-크로멘-4-일)아미노]프로필}피페라진-1-카복실레이트 중간체 화합물 E2(700 mg, Y = 44%)를 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 388.3

[0241] 단계 3

[0242] TFA(2 mL)를 실온에서 다이클로로메테인(6 mL) 속 중간체 화합물 E2(700 mg)의 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 잔류물을 감압하에서 증발시키고 MeOH에 용해시킨 다음 전처리된 SCX 카트리지 상에 로딩하였다. SCX를 MeOH로 용출시킨 후 메탄올 속 2M 암모니아 용액으로 용출시켰다. 염기성 분획물을 감압하에 증발시켜 4-{[3-(피페라진-1-일)프로필]아미노}크로멘-2-온 중간체 화합물 E3 (456 mg) (Y = 88%)을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 288.3

[0243] 단계 4

[0244] DMSO(1 mL) 속 중간체 화합물 E3(40 mg), 8-클로로-1,7-나프티리딘(19 mg) 및 탄산칼륨(23 mg)의 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 유기상을 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 A가 MeOH/EtOAc (10:90)인 EtOAc 속 0-100%의 농도 구배로 용출시키는 실리카 겔(SNAP10) 상에서 크로마토그래피하여 20 mg의 원하는 생성물 4-({3-[4-(1,7-나프티리딘-8-일)피페 라진-1-일]프로필}아미노)-2H-크로멘-2-온(화합물 61)을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 416.3

[0245] 4-({3-[4-(1,7-나프티리딘-8-일)피페라진-1-일]프로필}아미노)-2H-크로멘-2- 온을 다이클로로메테인(1.5 mL)에 용해시키고 1M HCl 용액을 다이에틸에터(0.12 mL)에 용해시키고 침전시켰다. 생성된 혼합물을 감압하에 증발시키고 잔류물을 다이에틸에터로 분쇄시켰다. 고체를 건조시켜 4-({3-[4-(1,7-나프티리딘-8-일)피페 라진-1-일]프로필}아미노)-2H-크로멘-2-온 염산염을 황색 고체를 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 416.3

[0246] 화합물 61: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.56 (br.s., 1H), 8.91 (dd, J = 1.8, 4.3 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 8.15-8.04 (m, 2H), 7.85 (t, J=5.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 4.0, 8.3Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.43-7.25 (m, 3H), 5.26 (s, 1H), 5.04 (d, J = 14.1Hz, 2H), 3.71-3.48 (m, 6H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.34-3.16 (m, 4H), 2.11 (quin, J = 7.2Hz, 2H)

[0247] 단계 4의 8-클로로-1,7-나프티리딘을 하기 화합물로 각각 대체하여 유사한 방식으로 화합물 63, 65, 66, 67, 72, 88 및 100을 제조하였다.

[0248]

화합물	대체 화합물	LC-MS
63	4-클로로-2H-크로멘-2-온	LC-MS ($M-H^+$) = 432.4
65	5-클로로-1,6-나프티리딘	LC-MS ($M-H^+$) = 416.3
66	1,3-다이클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 449.3
67	7-플루오로-1-클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 433.3
72	7-메틸-1-클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 429.4
88	7-메톡시-1-클로로아이소퀴놀린	LC-MS ($M-H^+$) = 445.4
100	1-클로로-7-플루오로아이소퀴놀린-2-늄-2-올레이트	LC-MS (M-H+) = 449.3

[0249] 화합물 63: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.74 (br.s., 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.73 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.61 (q, J = 7.7Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.78 (d, J = 9.0Hz, 2H), 3.59 (br.s., 7H), 3.45-3.22 (m, 8H), 2.18-2.04 (m, 2H)

[0250] 화합물 65: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.10 (br.s., 1H), 9.06 (dd, J = 1.6, 4.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 5.5Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.53 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 3.92 (d, J = 11.5Hz, 2H), 3.63 (d, J = 10.0Hz, 2H), 3.37-3.18 (m, 8H), 2.18-2.01 (m, 2H)

[0251] 화합물 66: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.99 (br. s., 1H), 8.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.69 - 7.56 (m, 3H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 3.96 (d, J=9.3 Hz, 2H), 3.64 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.48 - 3.34 (m, 8H), 2.16 - 2.01 (m, 2H)

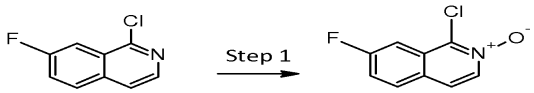
[0252] 화합물 67: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.27 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.70 (dt, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.56 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 3.81 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.22 (m, 9H), 2.12 (quin, J=7.6 Hz, 2H)

[0253] 화합물 72: ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ (클로로포름-d) 8.14 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 2H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 3.70 (br. s., 4H), 3.49 (br. s., 2H), 3.04 (br. s., 4H), 2.92 (br. s., 2H), 2.59 - 2.49 (m, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 2H)

[0254] 화합물 88: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 5.27 (s, 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.03 - 3.84 (m, 5H), 3.73 - 3.52 (m, 4H), 3.50 - 3.35 (m, 4H), 3.30 (br. s., 2H), 2.16 (quin, J=7.2 Hz, 2H)

[0255] 화합물 100: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.97 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=7.3 Hz, 2H), 8.07 (dd, J=5.6, 8.9 Hz, 1H), 8.00 - 7.81 (m, 3H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.31 - 3.71 (m, 3H), 3.57 (d, J=11.3 Hz, 2H), 3.52 - 3.35 (m, 4H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 3.13 (br. s., 2H), 2.12 (quin, J=7.3 Hz, 2H)

[0256] 화합물 100의 제조에 사용된 중간체 X0인 1-클로로-7-플루오로아이소퀴놀린 -2-늄-2-올레이트의 합성은 이하에 기술된다.

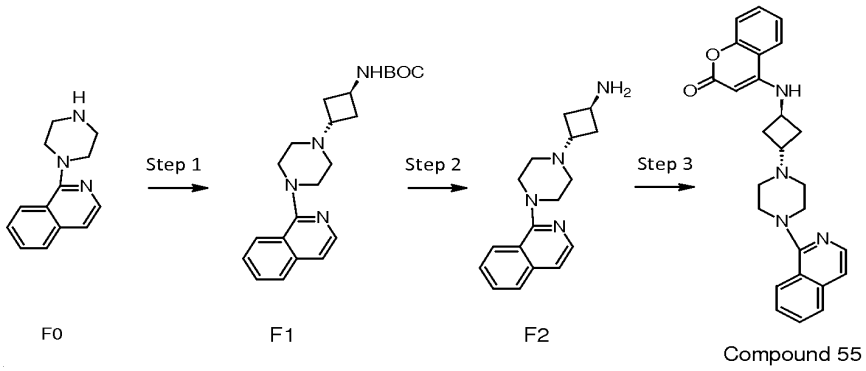
[0257] 

X0 X1

[0258] 3-클로로페록시옥시벤조산(0.10 g)을 무수 다이클로로메테인(1.5 ml) 속 1-클로로-7-플루오로아이소퀴놀린 X0(50 mg)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 그런 후에, 혼합물을 다이클로로메테인으로 희석하고 1M NaOH 수용액(2x) 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 농축시켜 미정제 백색 1-클로로-7-플루오로아이소퀴놀린-2-늄-2-올레이트를 백색 고체로서 수득하였다(0.049 g, Y = 80%). 이 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 198.0

[0259] **화합물 54, 55, 77, 78 및 99의 제조**

[0260] 화합물 54, 55, 77, 78 및 99를 합성 경로 F에 따라 아래에 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0261] 

[0262] 화합물 54 및 55를 제조하는데 사용된 합성 방법

[0263] 단계 1

[0264] 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(597 mg)를 다이클로로메테인(5mL) 속 화합물 46의 제조의 단계 1에 기술된 바와 같이 제조한 1-(피페라진-1-일) 아이소퀴놀린 중간체 F0(200 mg) 및 tert-부틸 N-(3-옥소사이클로부틸)카바메이트(174mg)의 교반된 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메테인(15 mL)으로 희석시키고 물(20 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 소수성 프릿(상 분리기)으로 여과하고, 유기상을 염수 및 중탄산나트륨 용액(1:1, 20 mL)의 혼합물로 세척한 후, 소수성 프릿(상 분리기)을 통해 여과하였다. 유기상을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 A가 MeOH/EtOAc(3:97)인 사이클로헥세인 속 A의 구배로 용출시키는 실리카겔(SNAP 25) 상에서 크로마토그래피하여 84 mg의 시스-tert-부틸{3-[4-아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]사이클로부틸}카바메이트를 황색 검으로서 수득하고 (Y = 23%), 및 175 mg의 트랜스-tert-부틸-{3-[4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]사이클로부틸}-카바메이트(중간체 F1)를 백색 발포체로서 수득하였다(Y = 49%). 모두 LC-MS ($M-H^+$) = 383.3이다.

[0265] 화합물 55를 얻기 위해 트랜스 중간 화합물 F1을 사용하여 하기 단계가 수행되었다. 동일한 단계가 화합물 54를 얻기 위해 시스 중간체 화합물 F1을 사용하여 반복될 수 있다.

[0266] 단계 2

[0267] TFA (1 mL)를 실온에서 다이클로로메테인(3 mL) 속 트랜스 중간체 화합물 F1 (175 mg)의 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 60분 동안 교반하였다. 휘발 물질을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 다이클로로메테인(5 mL)에 2회 용해시키고 감압하에 증발시켰다. 그런 후에, 잔류물을 MeOH(2 mL)에 용해시키고 전처리된 SCX 카트리지(1 g) 상에 로딩하였다. SCX를 MeOH로 용출시킨 후 메탄올 속 2M 암모니아 용액으로 용출시켰다. 염기성 분획물을 감압하에 증발시켜 127 mg의 트랜스-3-[4- (아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]사이클로부탄아민 중간체 화합물 F2를 무색의 끈적한 오일 (Y = 98%)로 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 283.2

[0268] 단계 3

[0269] 아세토나이트릴(4 mL) 속 트랜스 중간 화합물 F2(120mg), 트라이에틸아민 (81μL) 및 화합물 51의 제조의 단계 5에 기술된 바와 같이 제조된 2-옥소-2H-크로멘-4-일 트라이플루오로메테인 설포네이트(114mg)의 용액을 70℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 여과하고, 고체를 아세토나이트릴로 세척하였다(2x1 mL). 다이클로로메테인 속 1-10% MeOH의 구배로 용출시키는 실리카 겔(2 x SNAP 연속) 상의 크로마토그래피로 추가로 정제하여 148 mg의 트랜스-4-({3-[4- (아이소퀴놀린-1-피페라진-1-일]사이클로부틸}아미노)-2H-크로멘-2-온(화합물 55)을 백색 발포체로서 수득하였다 (Y = 79 %). LC-MS ($M-H^+$) = 427.4

[0270] 트랜스-4-({3-[4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]사이클로부틸}아미노) -2H-크로멘-2-온을 다이클로로메테인(5 mL)과 최소량의 MeOH에 용해시키고 다이에틸에터(0.87 mL) 속 1M HCl 용액으로 처리하여 침전시켰다. 생성된 혼합물을 감압하에 증발시키고 잔류물을 다이에틸에터로 분쇄시켰다. 고체를 건조시켜 152 mg의 트랜스-4-({3-[4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]사이클로부틸}아미노)-2H-크로멘-2-온 염산염을 백색 고체로서 수득하였다(Y = 79%). LC-MS ($M-H^+$) = 427.4.

[0271] 화합물 55

[0272] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.55 - 2.69 (m, 2 H), 2.89 - 3.05 (m, 2 H), 3.19 - 3.37 (m, 2 H), 3.58 - 3.79 (m, 4 H), 3.94 - 4.10 (m, 3 H), 4.31 (br. s., 1 H), 4.98 (s, 1 H), 7.30 - 7.39 (m, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 2 H), 7.72 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 7.82 - 7.89 (m, 1 H), 7.94 (br. s., 1 H), 8.01 (d, J=7.60 Hz, 1 H), 8.06 - 8.13 (m, 1 H), 8.17 - 8.27 (m, 2 H), 11.84 (br. s., 1 H).

[0273] 화합물 54

[0274] LC-MS (M-H +) = 427.4.

[0275] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.60 - 2.70 (m, 2 H), 2.83 - 2.94 (m, 2 H), 3.27 - 3.38 (m, 2 H), 3.56 (d, J=11.74 Hz, 2 H), 3.60 - 3.75 (m, 3 H), 3.86 - 3.96 (m, 1 H), 4.04 (d, J=12.23 Hz, 2 H), 5.10 (s, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 7.72 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 7.86 (t, J=7.34 Hz, 1 H), 7.97 - 8.04 (m, 2 H), 8.08 (d, J=6.36 Hz, 1 H), 8.17 - 8.27 (m, 2 H), 11.85 (br. s., 1 H).

[0276] 단계 1의 1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린을 7-플루오로-1-(피페라진-1-일) 아이소퀴놀린(Y = 50%)로 대체하여 화합물 99를 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M -H$^+$) = 401.3.

[0277] 화합물 99: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.82 (br. s., 1H), 9.37 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=2.5, 10.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.58 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.78 (br. s., 1H), 4.01 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.86 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.65 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.47 - 3.17 (m, 4H), 3.02 - 2.81 (m, 2H), 2.74 - 2.57 (m, 2H)

[0278] 화합물 77 및 78의 제조.

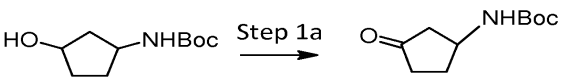
[0279] 화합물 77 및 78을 화합물 55 및 54와 유사한 방식으로 제조하되, 단계 1에서 tert-부틸 N-(3-옥시사이클로부틸)카바메이트) 대신에 하기 화학식 (ii)를 갖는 tert-부틸 N-(3-옥소사이클로펜틸)카바메이트를 사용하였다. 두 화합물 모두 LC-MS (M-H$^+$) = 441.4이다.

[0280] 화합물 77: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.51 (br. s., 1H), 8.43 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 3.97 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.81 - 3.65 (m, 3H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.27 - 2.08 (m, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 2H)

[0281] 화합물 78: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.27 (br. s., 1H), 8.19 (t, J=7.8 Hz, 2H), 8.11 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.55 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.84 (br. s., 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.58 (t, J=12.5 Hz, 2H), 3.49 - 3.32 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.37 - 2.14 (m, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H)

[0282] 화학식(ii)의 tert-부틸 N-(3-옥소사이클로펜틸)카바메이트를 하기와 같이 제조하였다.

[0283] 단계 1a



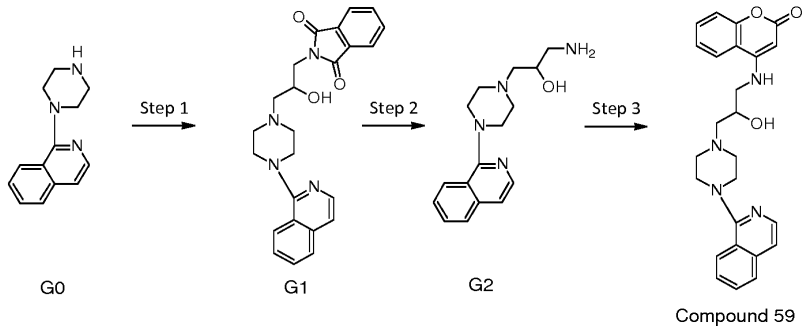
[0284] (i) (ii)

[0285] 데스-마틴 페리오디난(2.53 g)을 다이클로로메테인(26 mL) 속 화학식 (i)의 tert-부틸(3-하이드록시사이클로펜틸)카바메이트(1 g)의 0℃ 용액에 부분적으로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온시키고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50/50의 포화 중탄산나트륨 수용액 및 티오황산나트륨 포화 수용액으로 급랭시켰다. 수성 층을 다이클로로메테인으로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기층

을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 cHex 대 cHex/에틸 아세테이트 1:1로 용출시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 980mg의 화학식 (ii)의 중간체 화합물 tert-부틸(3-옥소사이클로펜틸)카바메이트를 수득하였다. (Y = 99 %). LC-MS ($M-H^+$) = 200.1.

[0286] **화합물 59, 93, 94, 102, 103, 104, 106의 제조**

[0287] 화합물 59, 93, 94, 102, 103, 104, 106을 합성 경로 G에 따라 아래에 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0288] 

[0289] 화합물 59 제조에 사용된 합성 방법

[0290] 단계 1

[0291] CH_3CN(3 mℓ) 속 화합물 61의 제조의 단계 1에 기술된 바와 같이 제조된 1- (피페라진-1-일)아이소퀴놀린, 중간체 화합물 G0(150mg) 및 2-(옥시란-2-일메틸)-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-1,3-다이온(136 mg)의 혼합물을 60℃에서 2일간 흔들면서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 증발시키고 잔류물을 사이클로헥세인 속 50-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔(SNAP 25) 상에서 크로마토 그래피하여 203 mg의 중간체 화합물 2-{2-하이드록시-3-[4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로필}-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-1,3-다이온인 중간체 화합물 G1을 백색의 끈적한 발포체로서 수득하였다(Y = 73%). LC-MS ($M-H^+$) = 417.3

[0292] 단계 2

[0293] 중간체 화합물 G1(202mg)을 에탄올 메틸아민 용액 (5mL, EtOH 속 33% 용액)에 용해시키고 50℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 다이에틸에터/EtOAc(1:1, ~10 mL)로 분쇄하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 소량의 동일한 용매 혼합물로 세척하였다. 잔류물을 SCX 카트리지(1g)에 로딩하고, MeOH로 용출시킨 후, MeOH 속 NH_3의 2M 용액으로 용출시켰다. 염기성 분획을 수집하여 1-아미노-3-[4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로판-2-올인 125 mg의 중간체 화합물 G2를 무색의 점착성 검으로서 수득하였다 (Y = 90%). LC-MS ($M-H^+$) = 287.2

[0294] 단계 3

[0295] 아세토나이트릴(4 mL) 속 중간체 화합물 G2(123mg), 트라이에틸아민(82 μL) 및 화합물 27의 제조의 단계 1에 기술된 바와 같이 제조된 2-옥소-2H-크로멘-4-일-트라이플루오로메테인 술포네이트(115mg)의 용액을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 다이클로로메테인(20 mL)과 염수/중탄산 나트륨 혼합물(1:1, 20 mL)로 분할시켰다. 혼합물을 다이클로로메테인(10 mL)으로 세척하는 소수성 프릿(상 분리기)을 통해 여과하였다. 유기상을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 다이클로로메테인 속 1-10% MeOH의 구배로 용출시키는 실리카 겔(SNAP 25) 상에서 크로마토그래피하여 113 mg의 원하는 생성물 4-({2-하이드록시-3-[4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로필}아미노)-2H-크로멘 -2-온(화합물 59)을 무색의 거품으로서 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 431.3.

[0296] 화합물 59를 다이클로로메테인(3 mL) 및 최소량의 MeOH에 용해시키고, 다이에틸에터(0.66 mL) 속 1M HCl 용액으로 처리하여 침전시켰다. 생성된 혼합물을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 다이에틸에터로 분쇄시켰다. 고체를 건조시켜 4-({2- 하이드록시-3-[4-(아이소퀴놀린-1-일) 피페라진-1-일]프로필}아미노)-2H-크로멘 -2-온 염산염을 회백색 고체로서 수득하였다 (Y = 60 %). LC-MS ($M-H^+$) = 431.3

[0297] 화합물 59: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.23 (br.s., 1H), 8.28-8.04 (m, 3H), 8.03-7.75 (m, 3H), 7.74-

7.45 (m, 3H) , 7.40-7.26 (m, 2H), 6.06 (br.s., 1H), 5.36 (s, 1H), 4.76 (br.s., 1H), 4.39 (br.s., 1H), 3.95 (br (s, 2H), 3.82-3.42 (m, 7H), 3.40-3.17 (m, 3H)

[0298] 화합물 93 및 94, 즉 화합물 59의 R 및 S 입체 이성질체를 키랄 분취용 HPLC-MS를 사용하여 분리하였다. 둘 다 LC-MS (M-H +) = 431.3을 갖는다.

[0299] 화합물 93: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.89 (br. s., 1H), 8.18 - 8.06 (m, 3H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J=5.9 Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.49 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 6.01 (br. s., 1H), 5.38 (s, 1H), 4.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.19 - 3.77 (m, 4H), 3.70 (br. s., 1H), 3.61 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.31 (m, 6H), 3.30 - 3.19 (m, 1H)

[0300] 화합물 94: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.89 (br. s., 1H), 8.19 - 8.06 (m, 3H), 7.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.85 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.49 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 6.01 (br. s., 1H), 5.38 (s, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 2H), 3.64 (br. s., 3H), 3.52 - 3.16 (m, 8H)

[0301] 단계 1의 1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린을 7-플루오로-1-(피페라진-1-일) 아이소퀴놀린으로 대체하여 화합물 102 및 103을 유사한 방법으로 제조하였다. 둘 다 LC-MS (M-H$^+$) = 449.1이다.

[0302] 화합물 102: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.23 (br. s., 1H), 8.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.94 (t, J=5.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=2.3, 10.3 Hz, 1H), 7.72 (dt, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.65 - 3.17 (m, 15H)

[0303] 화합물 103: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.17 (br. s., 1 H), 8.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 8.07 (dd, *J* = 5.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.92 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 7.71 (dt, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1 H), 7.64 - 7.59 (m, 1 H), 7.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 7.39 - 7.30 (m, 2 H), 5.37 (s, 1 H), 4.51 - 3.93 (m, 3 H), 3.82 (t, *J* = 13.0 Hz, 2 H), 3.71 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 3.61 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 3.55 - 3.19 (m, 8 H).

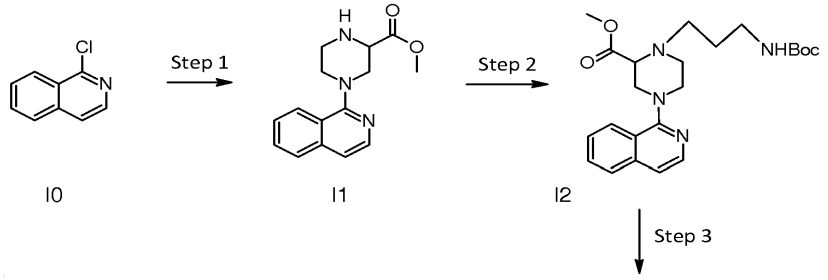
[0304] 화합물 104 및 106을 단계 3의 2-옥소-2H-크로멘-4-일-트라이플루오로메테인-술포네이트를 화합물 64의 제조에서 기술된 바와 같이 제조된 4-클로로-3,4-다이하이드로-2H-벤조이미다졸-2-카복실산으로 치환하여 화합물 103 및 102와 유사한 방식으로 제조하였다. 둘 다 LC-MS (M-H$^+$) = 450.3이다.

[0305] 화합물 104: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.05 (br. s., 1H), 9.41 (br. s., 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.15 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=5.6, 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 7.55 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 2H), 4.51 - 4.31 (m, 1H), 4.07 - 3.31 (m, 13H), 3.29 - 3.17 (m, 1H)

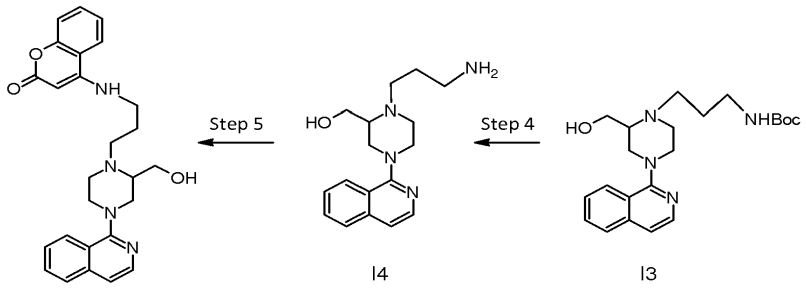
[0306] 화합물 106: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.94 (br. s., 1H), 9.38 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=5.6, 8.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=2.1, 10.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (dt, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, J=7.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 5H), 3.66 - 3.57 (m, 3H), 3.55 - 3.31 (m, 5H), 3.24 (t, J=11.4 Hz, 1H)

[0307] **화합물 90의 제조**

[0308] 화합물 90을 합성 경로 I에 따라 아래에 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0309] 

I0 I1 I2



Compound 90

[0310]

[0311] 단계 1

[0312] 1-클로로아이소퀴놀린, 중간체 화합물 10(905mg)을 CH_3CN(72ml)에 용해시켰다. 탄산칼륨(796mg)을 첨가하고 이어서 피페라진-2-카복실산 메틸 에스터 이염산염(1.8g)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 7일 동안 교반하였다. DCM을 첨가하고, 혼합물을 물로 세척하였다. 유기상을 분리시키고, 건조시키고 진공에 의해 증발시켰다. 미정제 물질을 cHex/에틸 아세테이트 3:7 대 에틸 아세테이트/MeOH 9:1로 용출시키는 Si-컬럼으로 정제하여 570mg의 메틸 4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진 -2-카복실레이트, 중간체 화합물 I1을 수득하였다(Y = 38%). LC-MS ($M-H^+$) = 272.2.

[0313] 단계 2

[0314] DMF (20 ml) 속 중간 화합물 I1(570 mg), tert-부틸 N-(3-브로모프로필)카바메이트(475 mg), 요오드화칼륨(174 mg) 및 탄산칼륨(579 mg)의 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다.

[0315] 반응물을 EtOAc 및 반-포화 염수로 분할시켰다. 유기상을 분리한 후, 반-포화 염수 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 사이클로헥세인 속 30-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔(SNAP 50) 상에서 크로마토그래피하여 470mg의 1-{3-[(tert-부톡시카본일)아미노]프로필}-4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-2-카복실레이트, 중간체 화합물 I2를 수득하였다(Y = 52%). LC-MS ($M-H^+$) = 429.4.

[0316] 단계 3

[0317] 중간체 화합물 I2(200mg)를 THF (2ml)에 용해시키고, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, THF(0.259ml) 속 2M 리튬 보로하이드라이드 용액을 N_2 대기하에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 물로 급랭시켰다. 에틸 아세테이트를 첨가하고 유기상을 염수로 세척하였다. 용매를 진공 증발시켜 사이클로헥세인 대 에틸 아세테이트로 용출시키는 Si-칼럼(NH)으로 정제된 미정제 물질을 수득하여 102 mg의 tert-부틸 N-{3-[2-(하이드록시메틸)-4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로필}카바메이트, 중간체 화합물 I3을 수득하였다(Y = 54%). LC-MS ($M-H^+$) = 401.4

[0318] 단계 4

[0319] 중간체 화합물 I3(100mg)을 DCM(5ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, TFA (1ml)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에 의해 제거하고, 미정제 물질을 SCX 컬럼으로 정제하여 70mg의 1-(3-아미노프로필)-4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-2-카복스아마이드 중간체 화합물 I4를 수득하였다(Y = 93%). LC-MS ($M-H^+$) = 301.3

[0320] 단계 5

[0321] 아세토나이트릴(2 mL) 속 중간체 화합물 I4(70 mg), 트라이에틸 아민(0.726 ml) 및 2-옥소-2H-크로멘-4-일 트라이플루오로메테인술포네이트(62 mg)의 용액을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 사이클로헥세인 대 에틸 아세테이트로 용출시키는 Si-칼럼 (NH)으로 정제하여 원하는 생성물 4-({3-[2-(하이드록시메틸)-4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-프로필}아미노)-2H-크로멘-2-온(화합물 90)을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 445.4

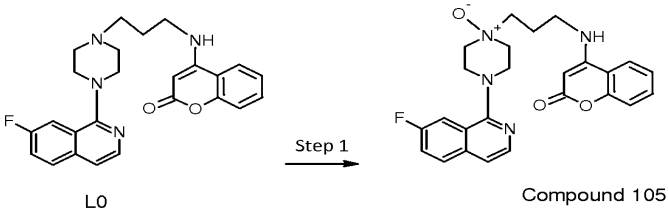
[0322] 이 생성물을 DCM에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고 Et_2O 속 1M HCl (3 eq)을 첨가하였다. 30분 후, 용액을 진공하에 증발시키고 Et_2O로 분쇄하여 28mg의 4-({3- [2-(하이드록시메틸)-4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프

로필}아미노)-2H-크로 멘-2-온 염산염을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 445.4

[0323] 화합물 90: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.92 (br. s., 1H), 8.21 - 8.04 (m, 3H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.87 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.51 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.12 (br. s., 2H), 3.98-3.83 (m, 3H), 3.77 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.56 (br. s., 3H), 3.49-3.36 (m, 4H), 3.31 (br. s., 1H), 2.22-2.00 (m, 2H)

[0324] 화합물 105의 제조

[0325] 화합물 105를 합성 경로 L에 따라 아래 기술된 바와 같이 제조하였다.



[0326]

[0327] 단계 1

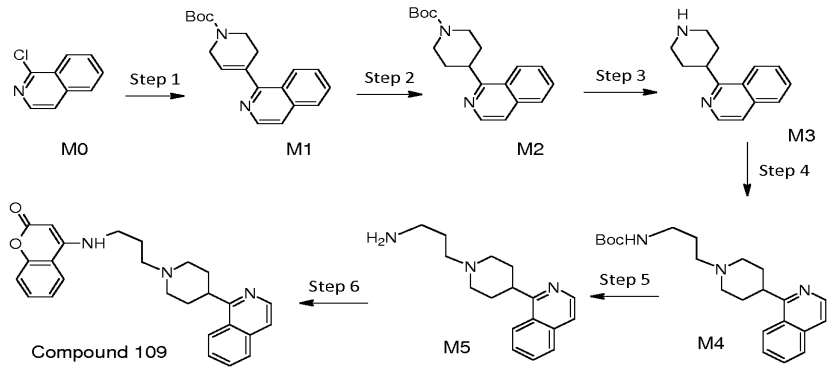
[0328] 3-클로로퍼옥시벤조산(26 mg)을 무수 다이클로로메테인(3ml) 속 4-({3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로필}아미노)크로멘-2-온 L0(화합물 67)(60mg)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 교반하였다. 그런 후에 혼합물을 다이클로로메테인으로 희석하고 1M 수성 NaOH 용액 (2x) 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물(59 mg)을 플래시 크로마토그래피 (Biotage KP-Sil 10g SNAP 카트리지, 용출액 A: 다이클로로메테인, 용출액 B: 다이클로로메테인/MeOH 80/20, 15CV에서 90/10 대 0/100의 구배 A/B, 그런 후에, 0/100에서 5CV, 분획 크기 9 mL)로 정제하여 원하는 생성물인 4-({3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)-1-옥시피페라진-1-일]프로필}아미노)-2H-크로멘-2-온(화합물 105)을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 449.3.

[0329] 이 화합물(29.5mg)을 다이클로로메테인에 용해시키고 실온에서 다이에틸에터 속 1M HCl 용액(0.14mL, 2eq)을 첨가하였다. 상기에서 얻은 혼합물을 질소하에서 농축시키고, 잔류물을 다이에틸에터(2x)로 분쇄시켜 4-({3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)-1-옥시피페라진-1-일]프로필}아미노)-2H-크로멘-2-온 염산염(0.028g, Y = 52%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 449.3

[0330] 화합물 105: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (br. s., 1H), 8.17 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.71 (dt, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.18 - 3.73 (m, 8H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 3.45 (q, J=6.4 Hz, 2H), 2.26 (quin, J=7.0 Hz, 2H)

[0331] **화합물 109의 제조**

[0332] 화합물 109를 합성 경로 M에 따라 아래 기술된 바와 같이 제조하였다.



[0333]

[0334] 단계 1

[0335] 1-클로로아이소퀴놀린, 중간체 화합물 M0(2.2g) 및 N-Boc-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-보론산 피나콜 에스터(4g)가 채워진 플라스크를 질소하에 두었다. DME(80 mL) 및 EtOH(24 mL)를 첨가하여 용액을 수득하였다. 물(40 mL) 속 제 1 인산칼륨(1.2 g) 및 제 3 인산칼륨(1.9 mg)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 $PdCl_2$ (dbpf)(548 mg)를 첨가하기 전에 수 개의 진공/N_2 사이클을 통해 탈산소화시켰다. 그런 후에 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 부분적으로 감압하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거한 후, 잔류물을 반-포화 중탄산나트륨 용액과 EtOAc로 분할시켰다. 수성상을 추가로 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 사이클로헥세인 속 20-80% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔(SNAP 100) 상에서 크로마토그래피하여 2.8g의 tert-부틸 4-(아이소퀴놀린-1-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트 중간체 화합물 M1을 수득하였다(Y = 67%). LC-MS ($M-H^+$) = 311.5.

[0336] 단계 2

[0337] EtOH(90 mL) 속 중간체 화합물 M1(2.8 g)의 용액에, 포름산암모늄(3.9 g) 및 $Pd(OH)_2/C$(644 mg)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고 그 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고 셀라이트 패드로 여과하고, EtOH로 세척하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 사이클로헥세인 속 10-80% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔(SNAP 100) 상에서 크로마토그래피하여 tert- 부틸 4-(아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 1.66g, 중간체 화합물 M2를 수득하였다(Y = 59%). LC-MS ($M-H^+$) = 313.3

[0338] 단계 3

[0339] TFA (2 mL)를 실온의 다이클로로메테인(6 mL) 속 중간 화합물 M2(658 mg)의 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 잔류물을 감압하에서 증발시키고 MeOH에 용해시키고, 전처리된 SCX 카트리지 상에 로딩하였다. SCX를 MeOH로 용출시킨 후 메탄올 속 2M 암모니아 용액으로 용출시켰다. 염기성 분획물을 감압하에 증발시켜 1-(피페리딘-4-일)아이소퀴놀린 중간체 화합물 M3(447 mg, Y = 정량적)을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 213.2

[0340] 단계 4

[0341] DMF(10 mL) 속 중간 화합물 M3(447 mg), tert-부틸 N-(3-브로모프로필)카바메이트(476 mg), 요오드화칼륨(174 mg) 및 탄산칼륨(580 mg)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 반-포화 염수로 분할시켰다. 유기상을 분리시킨 후 반-포화 염수 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 A가 MeOH/EtOAc (20:80)인 EtOAc 속 30-100% A의 구배로 용출시키는 실리카 겔(SNAP 25) 상에서 크로마토그래피하여 665mg의 tert-부틸{3- [4-(아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-1-일]프로필}카바메이트, 중간체 화합물 M4를 수득하였다(Y = 85%). LC-MS ($M-H^+$) = 370.4

[0342] 단계 5

[0343] 중간체 화합물 M4(665mg)를 DCM(100ml)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. TFA (18 ml)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 5g SCX 상에 로딩시키고 MeOH 속 MeOH/NH_3 1M로 용출시켰다. MeOH 속 분획을 5g SCX 상에 다시 로딩하고, MeOH 속 MeOH/NH_3 1M로 용출시켰다. NH_3 속 분획을 합하여 담황색 오일로서 3-[4-(아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-1-일]프로판 -1-아민 중간체 화합물 M5(410 mg)을 수득하였다(Y = 85%). LC-MS ($M-H^+$) = 270.4

[0344] 단계 6

[0345] CH_3CN(5 ml) 속 중간 화합물 M5(167 mg), TEA(130 μL) 및 4-클로로-2H-크로멘-2-온(100 mg)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 40℃로 가열하고, 1.5시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고 밤새 교반하였다. 다음날, 용액을 60℃로 가열하고 2시간 동안 교반한 후, 반응을 중단시켰다. 반응 용액을 농축시키고 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 생성물(237 mg)을 황색 발포체로서 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 DCM/MeOH (10/0 내지 9/1) 혼합물로 용출시키면서 25g Si 카트리지로 정제하여 원하는 생성물 4-({3-[4-(아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-1-일]프로필}아미노)-2H-크

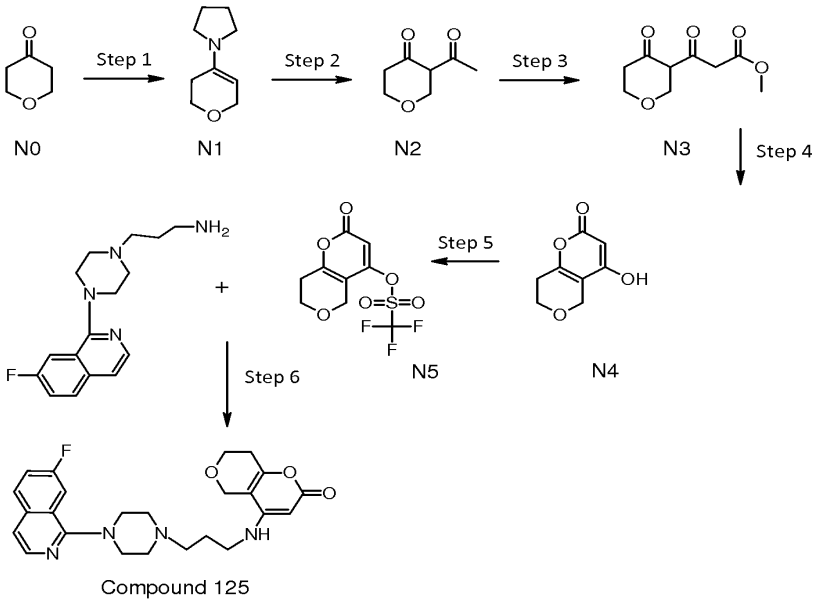
로멘-2-온 110mg(화합물 109)을 백색 발포체로서 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 414.4

[0346] 83mg의 화합물 109를 DCM에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 후, Et_2O 속 1M HCl (0.6 mmol, 600 μL)을 첨가하였다. 15분 후, 용액을 N_2로 증발시키고 Et_2O로 분쇄시켜 4-({3-[4-(아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-1-일]프로필}아미노)-2H-크로멘-2-온 염산염을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (123mg, Y = 44%). LC-MS ($M-H^+$) = 414.4

[0347] 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.65 (br. s., 2 H), 1.92 - 2.15 (m, 4 H), 2.31 (br. s., 2 H), 2.45 (d, J=12.23 Hz, 2 H), 2.76 (br. s., 2 H), 3.27 - 3.50 (m, 4 H), 3.62 - 3.78 (m, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 7.32 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 2 H), 7.59 (d, J=5.38 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=8.30 Hz, 1 H), 7.70 (t, J=7.34 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.91 - 8.01 (m, 1 H), 8.22 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 8.54 - 8.72 (m, 2 H).

[0348] **화합물 125, 126 및 127의 제조**

[0349] 화합물 125, 126 및 127을 합성 경로 N에 따라 아래 기술된 바와 같이 제조하였다.



[0350]

[0351] 화합물 125를 제조하는데 사용된 합성 방법

[0352] 단계 1

[0353] 피롤리딘(22 ml)을 톨루엔 (120 ml) 속 테트라하이드로-4H-피란-4-온, 중간체 화합물 N0(10g)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 딘-스타크 장치(바스 온도 120-130℃)로 환류하에서 가열하였다. 1시간30분 후, 화학량론적 양의 물의 형성이 관찰됨에 따라 반응이 완료되었다. 그런 후에 혼합물을 진공 농축시켜 갈색 오일 1- (3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)피롤리딘, 중간체 화합물 N1(17.5g)을 수득하였다. 이 화합물을 추가의 정제없이 다음 합성에 사용하였다.

[0354] 단계 2

[0355] 0℃ 1,4-다이옥산(60 ml) 속 중간체 화합물 N1(9.16g)의 용액에 무수 아세트산(12.4 ml)을 첨가하고 생성된 혼합물을 질소하의 실온에서 밤새 교반하였다. 물(15 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 환류시킨 후, 실온으로 냉각시키고 진공 농축시켰다. 물(60 ml)을 첨가하고 수성상을 EtOAc(60 ml)로 2회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 5% w/w HCl 수용액(60 ml)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 농축시켜 7.6g의 미정제 물질을 수득하였다. 이 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(Biotage KP-Sil 340g SNAP 카트리지, 10CV 중 90/10 내지 20/80의 구배 사이클로헥세인/에틸 아세테이트, 분획 크기 100 mL)로 정제하여 2-아세틸옥산-4-온. 중간체 화합물 N2를 무색 오일로서 수득하였다(1.34 g, Y = 16%). LC-MS($M-H^+$) = 143.0

[0356] 단계 3

[0357] THF(47 ml) 속 중간체 화합물 N2(1.34g)를 -78℃로 냉각시키고, LiHMDS(28.2 ml)를 적가하였다. 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 다이메틸카보네이트를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -10℃로 서서히 가온시키고 이 온도에서 교반하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 0℃에서 수성 1M HCl로 pH 6으로 급랭시켰다. 에틸아세테이트를 첨가하고 유기상을 분리하였다. 수성상을 에틸아세테이트로 다시 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 증발시켜 미정제 1.7g의 메틸 3-옥소-3-(4-옥소테트라하이드로-2H-피란-3-일)프로 파노에이트, 중간체 화합물 N3를 수득하였고, 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 183.1

[0358] 단계 4

[0359] 중간체 화합물 N3(1.7g)을 톨루엔에 용해시켰다. DBU(1.4ml)를 첨가하고, 혼합물을 환류하에 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고 1M HCl 수용액으로 급랭시켰다. 에틸아세테이트를 첨가하고 유기상을 분리하였다. 수성상을 에틸아세테이트로 다시 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 1.2g의 미정제 물질을 수득하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(Biotage KP-Sil 50g SNAP 카트리지, 용출액 A: 다이클로로메테인, 용출액 B: 다이클로로메테인/MeOH 9/1, 10CV에서 70/30 내지 0/100의 구배 A/B, 분획 크기 9mL)로 정제하여 4-하이드록시-2,5,7,8-테트라하이드로피라 노[3,2-c]피란-2-온, 중간체 화합물 N4를 황색 발포체로서 수득하였다(553 mg, Y = 35%). LC-MS ($M-H^+$) = 169.0

[0360] 단계 5

[0361] 다이클로로메테인(5 mL) 속 트라이플루오로메테인술폰산 무수물(0.664 mL)의 용액을 -10℃에서 다이클로로메테인(10 mL) 속 중간체 화합물 N4(553 mg) 및 트라이에틸아민(0.915 ml)의 교반된 용액에 적가하였다. 반응물을 -10℃에서 1시간 동안 교반한 후 0℃로 가온하고 사이클로헥세인/다이에틸에터(3:1, 60mL)로 희석시켰다. 혼합물을 추가의 사이클로헥세인/다이에틸에터(3:1)로 세척하는 실리카겔 플러그로 여과하였다. 원하는 생성물을 함유하는 세척액을 감압하에 증발시켜 425mg의 2-옥소-2,5,7,8-테트라하이드로피라노[3,2-c]피란-4-일 트라이플루오로메테인설포 네이트, 중간체 화합물 N5를 황색 오일로 수득하였다(Y = 43%). LC-MS ($M + H^+$) = 301.1

[0362] 단계 6

[0363] 아세토나이트릴(4 mL) 속 3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로판-1-아민(화합물 67의 합성에서 중간체 화합물 C4)(164mg), 트라이에틸아민(0.145ml) 및 중간체 화합물 N5(150 mg)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반 하였다. DCM을 첨가하고 유기상을 염수로 세척하였다. 용매를 진공하에 제거하여 130mg의 미정제 물질을 수득하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트 대 에틸 아세테이트/메탄올 8:2로 용출시킨 다음 DCM 대 DCM/메탄올 9:1로 용출시키면서 Si-컬럼으로 정제하여 58mg의 원하는 생성물 4-({3-[4- 피페라진-1-일]프로필}아미노)-7,8-다이하이드로-2H,5H-피라노[4,3-b]피란-2-온(화합물 125)(Y = 25%). LC-MS ($M-H^+$) = 439.3

[0364] 화합물 125: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.07 (br. s., 1H), 8.17 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 7.70 (dt, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.75 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.91 - 3.75 (m, 5H), 3.46 - 3.28 (m, 5H), 3.27 - 3.14 (m, 5H), 2.07 - 1.92 (m, 2H)

[0365] 이 생성물을 DCM에 0℃로 용해시키고, 다이에틸에터 속 2N HCl(3eq)을 첨가하였다. 10분 후, 용매를 진공하에 증발시키고 고체를 다이에틸에터로 분쇄하여 4-({3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로필}아미노)-7,8-다이하이드로-2H,5H-피라노[4,3-b]피란-2-온 염산염(Y = 7.5%)을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 439.3

[0366] 화합물 126 및 127을 단계 1의 테트라하이드로-4H-피란-4-온(NO)을 하기 화합물로 각각 대체하여 유사한 방식으로 제조하였다.

화합물	중간체 N0	LC-MS
126	테트라하이드로-4H-티오피란-4-온	LC-MS (M-H$^+$) = 455.3
127	테트라하이드로-4H-티오피란-4-온 1,1-다이옥사이드	LC-MS (M-H+) = 487.3

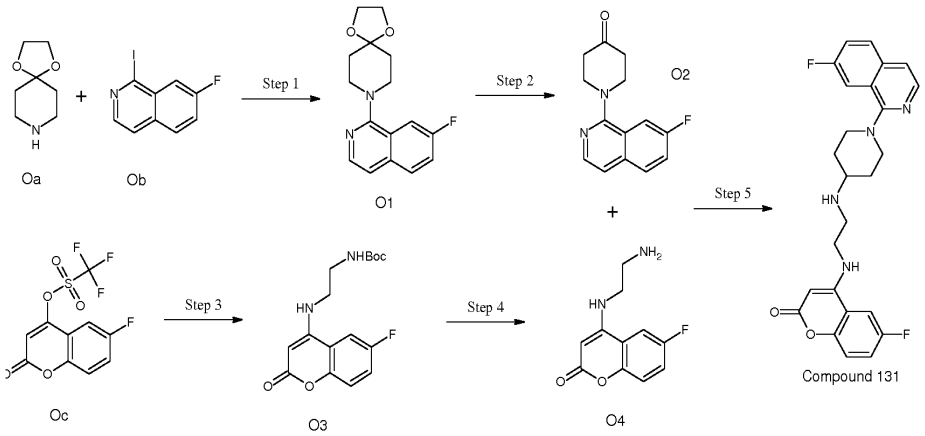
[0367]

[0368] 화합물 126: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.30 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=5.9, 9.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 1H), 7.71 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.97 - 6.84 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.93 (br. s., 1H), 3.81 (d, J=10.0 Hz, 2H), 3.68 - 3.52 (m, 2H), 3.48 - 3.31 (m, 6H), 3.26 (d, J=6.0 Hz, 4H), 2.85 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.12 - 1.90 (m, 2H)

[0369] 화합물 127: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.49 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=5.6, 8.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=2.1, 10.2 Hz, 1H), 7.71 (dt, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.92 (t, J=5.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 4.07 (s, 2H), 3.82 (d, J=9.3 Hz, 2H), 3.60 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.51 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.46 - 3.32 (m, 4H), 3.24 (q, J=6.4 Hz, 4H), 3.02 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.02 (quin, J=7.0 Hz, 2H)

[0370] **화합물 131의 제조**

[0371] 화합물 131을 다음 합성 경로 O를 따라 이하에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0372] 

[0373] 단계 1

[0374] DMSO(13mL) 속 1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데케인, 중간체 화합물 Oa (723mg), 7-플루오로-1-아이오도아이소퀴놀린 중간체 화합물 Ob(1.15g) 및 탄산칼륨(872mg)의 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 유기상을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 1.3g의 1-(1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데-8-일)-7-플루오로아이소퀴놀린, 중간체 화합물 O1을 황색 오일로서 수득하였다(Y = 92%). LC-MS (M-H +) = 289.1

[0375] 단계 2

[0376] THF(3 mL) 속 중간체 화합물 O1(1.1 g)의 1-(1,4-다이옥사-8-아자스피로 [4.5]데-8-일)-7-플루오로아이소퀴놀린의 용액에, 2N HCl(5 mL)를 실온에서 첨가하고 밤새 교반하였다. 그런 후에 수득된 적색 용액을 실온에서 60℃로 8시간 동안 가열하고 실온에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 10% NaOH 용액으로 염기성으로 만들고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 $CHCl_3$ 대 $CHCl_3$/MeOH(99:1)로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피 페리딘-4-온, 중간체 화합물 O2를 수득하였다(Y = 78%). LC-MS (M-H$^+$) = 245.1

[0377] 단계 3

[0378] tert-부틸 {2-[(6-플루오로-2-옥소-2H-크로멘-4-일)아미노]에틸}카바메이트, 중간체 화합물 O3을 tert-부틸(2-아미노에틸)카바메이트 및 6-플루오로-2-옥소-2H-크로멘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트를 출발 시약으로

서 사용하여 화합물 51의 제조의 단계 6에서 기재된 바와 같이 제조하였다(Y = 50%). LC-MS ($M-H^+$) = 323.1

[0379] 단계 4

[0380] 4-[(2-아미노에틸)아미노]-6-플루오로-2H-크로멘-2-온, 중간체 화합물 O4를 시약으로서 tert-부틸{2-[(6-플루오로-2-옥소-2H-크로멘-4-일)아미노]에틸}카바메이트를 사용하여 화합물 51의 제조의 단계 4에 기재된 바와 같이 제조하였다(Y = 90%). LC-MS ($M-H^+$) = 223.1

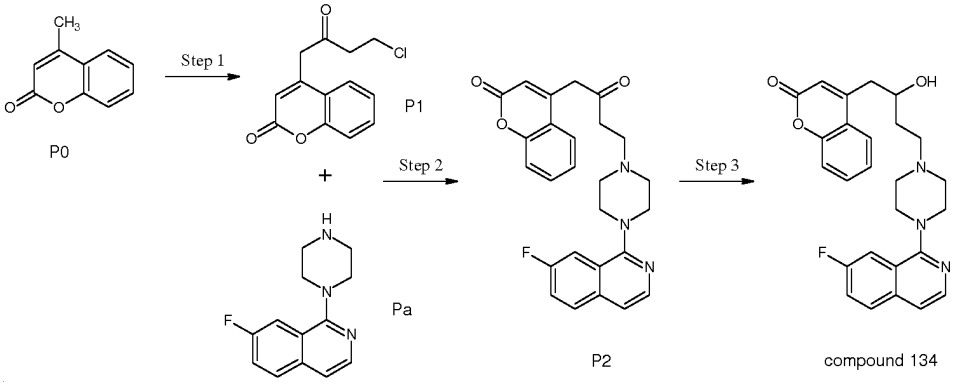
[0381] 단계 5

[0382] $CHCl_3$(35 ml) 속 4-[(2-아미노에틸)아미노]-6-플루오로-2H-크로멘-2-온, 중간체 화합물 O4(300 mg)의 현탁액에, 1-(7-플루오로아이소퀴놀린1-일)피페리딘-4- 온 O2(213 mg)의 $CHCl_3$(15 ml) 용액에 실온에서 첨가하였다. 2방울의 아세트산을 혼합물에 첨가하고, 10분 후에, 트라이아세톡시수소화붕소 나트륨(210 mg)을 혼합물에 첨가하였다. 이것을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 현탁액을 DCM으로 희석시키고 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 상을 분리시키고, 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 $CHCl_3$ 대 $CHCl_3$/MeOH(9:1)로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 6-플루오로-4-[(2-{[1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-일]-아미노}에틸}아미노]-2H-크로멘-2-온(화합물 131) (35 mg, Y = 10%)을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 451.19

[0383] ^{1}H NMR (300 MHz, *DMSO-d_6*) d = 8.09 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 8.04 - 7.94 (m, 2 H), 7.70 - 7.54 (m, 3 H), 7.48 (ddd, *J* = 3.0, 8.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 7.37 (dd, *J* = 4.9, 9.1 Hz, 1 H), 5.27 (s, 1 H), 3.66 (td, *J* = 3.0, 13.1 Hz, 2 H), 3.42 - 3.22 (m, 2 H), 3.03 - 2.83 (m, 4 H), 2.79 - 2.66 (m, 1 H), 2.00 (dd, *J* = 2.4, 12.6 Hz, 2 H), 1.59 (dq, *J* = 3.4, 11.3 Hz, 2 H).

[0384] **화합물 134의 제조**

[0385] 화합물 134를 다음 합성 경로 P를 따라 이하에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0386] 

[0387] 단계 1

[0388] 4-메틸-2H-크로멘-2-온, 중간체 화합물 P0(300mg)을 N_2하에서 무수 THF (4ml)에 용해시키고 -30℃에서 냉각시켰다. 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 (1.87ml)의 1M 용액을 적가하고 적색 용액을 -30℃에서 30분 동안 교반하였다. 온도를 -78℃로 낮추고 클로로프로피오닐 클로라이드(0.35 ml)를 적가하였다. 온도를 실온으로 올렸다. 2시간 후, 반응물을 EtOAc과 NH_4Cl로 분배시키고, 유기상을 진공에 의해 증발시켰다. 잔여 미정제 물질을 펜테인/Et_2O 혼합물에서 분쇄하여 추가 정제 없이 후속 반응에 사용된 4-(4-클로로-2-옥소부틸)-2H-크로멘-2-온, 중간체 화합물 P1 (200mg)을 수득하였다.

[0389] 단계 2

[0390] 4-(4-클로로-2-옥소부틸)-2H-크로멘-2-온, 중간체 화합물 P1(200mg) 및 7- 플루오로-1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린, 중간체 화합물 Pa(184mg)를 CH_3CN(10ml)에 용해시켰다. K_2CO_3(330 mg)을 첨가하고 혼합물을 45℃에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 무기염을 여과하고, 여액을 진공에 의해 증발시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(용출액 cHex:EtOAc:MeOH = 6:3:1)로 예비 정제하여 4-{4-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라

진-1-일]-2-옥소부틸}-2H-크로멘-2-온, 중간체 화합물 P2(135 mg)를 담황색 분말로서 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 446.4

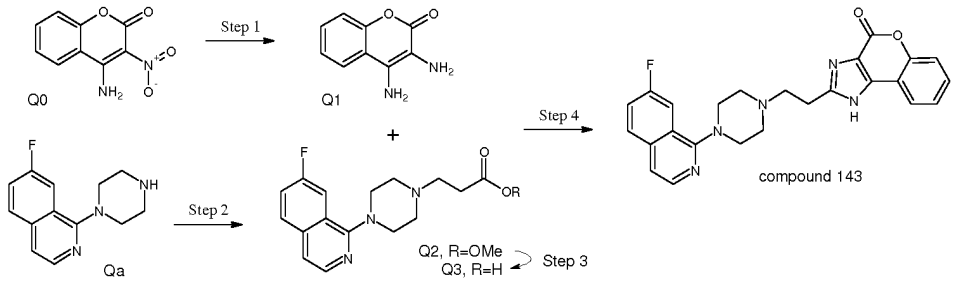
[0391] 단계 3

[0392] MeOH (4 ml) 속 4-{4-[4-(4-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-2-옥소부틸}-2H-크로 멘-2-온, 중간 화합물 P2(50 mg)의 용액에, $NaBH_4$(9 mg)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 증발시키고, 미정제 생성물을 용출액으로서 H_2O/MeCN + 1% HCOOH의 혼합물을 사용하여 C-18 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 4-{4-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1- 일]-2-하이드록시부틸}-2H-크로멘-2-온 (화합물 134) (26mg, 37%)을 포름산 염으로서 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 448.4

[0393] 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.67 - 1.81 (m, 2 H), 2.53 - 2.58 (m, 1 H), 2.59 - 2.82 (m, 6 H), 3.09 (dd, J=13.45, 3.18 Hz, 1 H), 3.30 (br. s., 4 H), 3.85 - 4.03 (m, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 2 H), 7.45 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 2 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.95 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J=8.80, 5.87 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=5.38 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H).

[0394] **화합물 143의 제조**

[0395] 화합물 143을 다음 합성 경로 Q를 따라 이하에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0396] 

[0397] 단계 1

[0398] 아이소프로필 알코올(6 ml) 속 4-아미노-3-나이트로-2H-크로멘-2-온, 중간체 화합물 QO(100 mg)의 현탁액에, 아연 분말(1.2 g) 및 3M HCl 수용액(6.4 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 40분 동안 실온에서 교반하였고 그런 후에 이를 Na_2CO_3 포화 수용액에 부었다. 생성물을 Et_2O로 2회 추출하고, 건조 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 순수한 55mg의 3,4-다이아미노-2H-크로멘-2-온, 중간체 화합물 Q1을 회수하고 후속 단계를 위해 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 177.1

[0399] 단계 2

[0400] 7-플루오로-1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린, 중간체 화합물 Qa(400 mg)를 건조된 MeOH(20 ml)에 용해시키고, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.82 ml)을 첨가 한 후, 메틸 아크릴레이트(0.356 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 60-70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 증발시키고 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (사이클로헥세인 속 20 내지 80% 에틸 아세테이트의 구배)에 의해 단리시켜 메틸 3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로파노에이트, 중간체 화합물 Q2를 수득하였다(410 mg, Y = 75%). LC-MS ($M-H^+$) = 318.3

[0401] 단계 3

[0402] 메틸 3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로파노에이트, 중간체 화합물 Q2(300mg)의 용액을 THF/물(1:1)에 용해시키고 LiOH(68mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 SCX 카트리지 (MeOH 속 3M의 TEA 용액으로 원하는 생성물을 용출)로 정제하여 3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]피페라진-1-일]프로파노산, 중간체 화합물 Q3을 트라이에틸아민염(330 mg, Y = 65%)으로 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 304.2

[0403] 단계 4

[0404] 3,4-다이아미노-2H-크로멘-2-온, 중간체 화합물 Q1 (50mg) 및 3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-

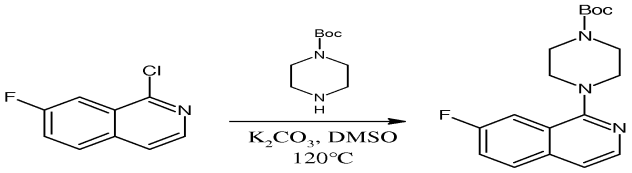
1-일]피페라진-1-일]프로파노산, 중간체 화합물 Q3을 트라이에틸아민 염(50mg)을 폴리인산(1.5ml)에 현탁시키고 혼합물을 140℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 Na_2CO_3 수용액에 붓고, 생성물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기상을 용출액으로서 cHex/EtOAc/MeOH(6:3:1)의 혼합물을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 30mg의 회수된 화합물을 DCM(1ml)에 용해시키고 Et_2O 속 과량의 1M HCl(1ml)로 처리하였다. 흐린 혼합물을 농축시키고 오븐(50℃)에서 1시간 동안 건조시켜 2-{2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]에틸}크로메노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(화합물 143)을 염산염으로 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 444.4

[0405] ^1H NMR (500 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 3.63 (t, J=6.85 Hz, 2 H), 3.92 (br. s., 4 H), 3.93 - 3.98 (m, 2 H), 4.20 (br. s., 4 H), 7.45 (t, J=7.34 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 1 H), 7.82 (d, J=6.36 Hz, 1 H), 7.89 - 7.95 (m, 1 H), 7.97 - 8.03 (m, 2 H), 8.08 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J=9.29, 5.38 Hz, 1 H).

[0406] **화합물 144의 제조**

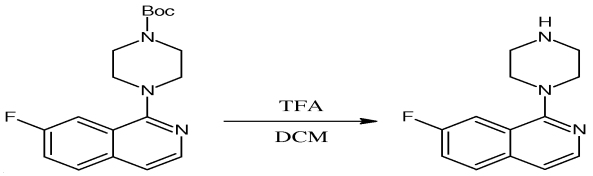
[0407] 화합물 144를 아래에 본 발명에 기술한 바와 같이 제조하였다.

[0408] 단계 1 - tert-부틸 4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성:

[0409] 

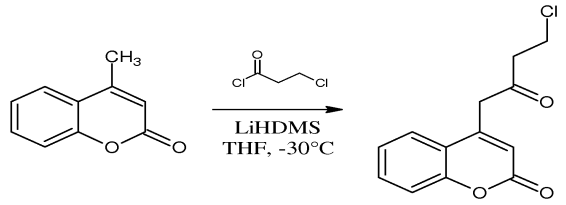
[0410] DMSO(20 mL) 속 1-클로로-7-플루오로아이소퀴놀린(2.6.14 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(5.2 g, 28 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(2.9 g, 21 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 120℃로 가열하였다. UPLC 검사 결과 반응이 완료된 것으로 나타났다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc (300 mL)와 물(300 mL)로 분할시켰다. 유기상을 분리하고 1M 시트르산 용액(100 mL) 및 염수(70 mL)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 생성된 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(SNAP 100, Cy 내지 Cy/에틸 아세테이트 8:2)로 정제하여 tert-부틸 4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-카복실레이트(4.3 g, 13 mmol, 93% 수율)를 얻었다. LC-MS ($M-H^+$) = 332.3

[0411] 단계 2 - 7-플루오로-1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린의 합성:

[0412] 

[0413] 다이클로로메테인(30 mL) 속 tert-부틸 4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-카복실레이트(4.3 g, 13 mmol)의 용액에 TFA(10 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. UPLC 검사 결과 반응이 완료된 것으로 나타났다. 휘발성 물질을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 다이클로로메테인(20 mL)에 용해시키고 감압하에 2회 증발시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH에 용해시키고 전처리된 SCX 카트리지 (50g) 상에 로딩시켰다. SCX를 MeOH로 용출시킨 후 메탄올 속 2M 암모니아 용액으로 용출시켰다. 마지막으로, 염기성 분획을 감압하에 증발시켜 황색 점착성 검으로서 3.1 g (Y = 정량적)의 7-플루오로-1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 232.2

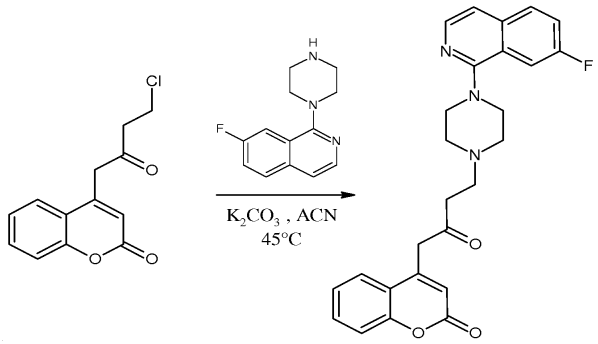
[0414] 단계 3 - 4-(4-클로로-2-옥소부틸)-2H-1-벤조피란-2-온의 합성:



[0415]

[0416] 4-메틸-2H-1-벤조피란-2-온(200 mg, 1.25 mmol)을 N_2하에 무수 THF(4 mL)에 용해시키고 -30℃에서 냉각시켰다. LiHDMS(THF 속 1M 용액, 1.25 mL, 1.25 mmol)를 적가하고, 적색 용액을 -30℃에서 30분 동안 교반하였다. 그런 후에 온도를 -78℃로 낮추고 클로로프로피오닐 클로라이드(0.24 mL, 2.5 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달시킨 후, EtOAc 및 NH_4Cl로 분할시켰다. 유기상을 진공하에 증발시키고 잔여 미정제 물질을 펜탄/Et_2O 혼합물로 처리하여 270mg(1.1 밀리몰, 88 % 수율)의 4-(4-클로로-2-옥소부틸)-2H-1-벤조피란-2-온을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 251.2

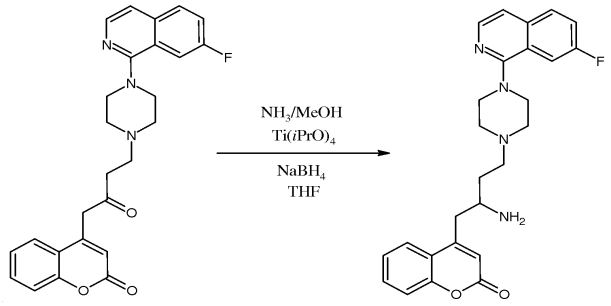
[0417] 단계 4 - 4-{4-[7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-2-옥소부틸}-2H-1-벤조피란-2-온:



[0418]

[0419] 4-(4-클로로-2-옥소부틸)-2H-1-벤조피란-2-온(270mg, 1.1mmol) 및 7-플루오로-1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린(244mg, 1.1mmol)을 건조 MeCN(10 mL)에 용해시켰다. K_2CO_3(434 mg, 2.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 45℃에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 무기염을 여과하고, 여액을 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 FC(Cy:EtOAc:MeOH 6:3:1)로 정제하여 188mg(0.42mmol, 38% 수율)의 4-{4-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페 라진-1-일}피페라진-1-일]-2-옥소부틸}-2H-1-벤조피란-2-온을 담황색 분말로서 수득하였다(Y = 39%). LC-MS ($M-H^+$) = 446.4

[0420] 단계 5 - 4-{4-[4-(4-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-2-하이드 록시부틸}-2H-1-벤조피란-2-온(화합물 144)의 합성:



[0421]

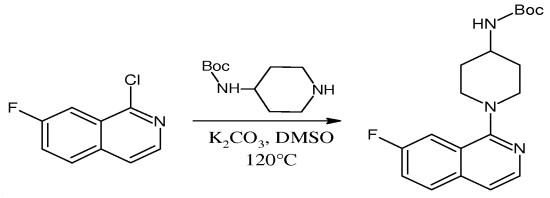
[0422] 4-{4-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-2-옥소부틸}-2H-1-벤조피란-2-온(80mg, 0.18mmol)을 무수 THF(0.5 mL)에 용해시켰다. MeOH 속 2M NH_3(0.9 mL, 1.8 mmol)를 첨가한 후 $Ti(iPrO)_4$ (212 μL, 0.72 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 밀폐된 바이알에서 50℃로 가열한 후 밤새 실온에 도달하도록 방치하였다. 휘발성 물질을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 THF/MeOH에 용해시키고 얼음 욕조에서 냉각시켰다. $NaBH_4$(127 mg)를 신속하게 첨가하였다. 10분 후, 반응물을 다이옥세인 속 4M HCl로 pH 4가 되도록 급랭시키고, 용매를 진공하에 증발시키고, 미정제의 물질을 염기성 조건하에서 분취용 HPLC로 정제하여 25mg (Y = 31%)의 4-

{4-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-2-하이드록시부틸}-2H-1-벤조피란-2-온을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 447.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.67 - 1.88 (m, 2 H) 2.50 (dt, J=3.70, 1.79 Hz, 7 H) 3.09 - 3.95 (m, 6 H) 6.44 (s, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H) 7.46 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.61 - 7.76 (m, 3 H) 7.97 - 8.04 (m, 2 H) 8.13 (d, J=5.77 Hz, 1 H).

[0423] **화합물 145의 제조**

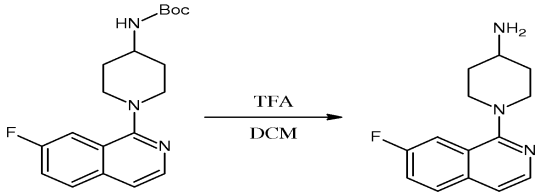
[0424] 화합물 145를 아래에 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0425] 단계 1 - tert-부틸[1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-일]카바메이트의 합성:

[0426] 

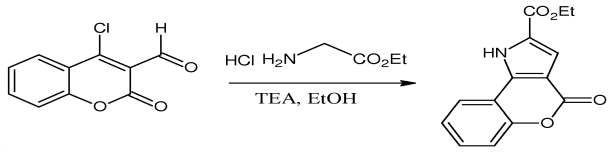
[0427] 중간체 tert-부틸[1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-일]카바메이트를 tert-부틸 피페리딘-4-일 카바메이트를 사용하여 tert-부틸 4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성에 대해 기술한 절차(화합물 144 참조)에 따라 제조하였다. Y = 71%. LC-MS ($M-H^+$) = 346.5

[0428] 단계 2 - 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-아민의 합성:

[0429] 

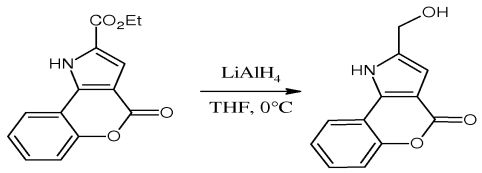
[0430] 중간체 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-아민을 tert-부틸 [1-(7-(플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-일]카바메이트를 사용하여 7-플루오로 -1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린의 합성에 대해 기술한 절차(화합물 144 참조)에 따라 제조하였다. Y = 정량적. LC-MS ($M-H^+$) = 246.3

[0431] 단계 3 - 에틸 4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-카복실 레이트의 합성:

[0432] 

[0433] 4-클로로-3-포밀쿠마린(0.5 g, 2.4 mmol) 및 에틸 글리시네이트 하이드로클로라이드(353 mg, 2.5 mmol)를 무수 에탄올에 현탁시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, TEA(1.1 mL, 7.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반 한 후, 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 미정제 혼합물을 C-18 카트리지에 충전시키고 100/0 내지 0/100의 H_2O/MeCN(+ 0.1% HCOOH)로 용출시켜 400mg의 에틸 4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-카복실레이트(400 mg, 1.5 mmol, 64% 수율)를 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 258.2

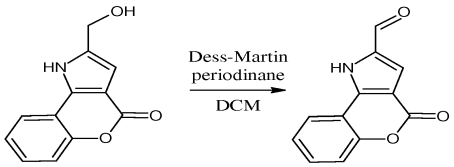
[0434] 단계 4 - 2-(하이드록시메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온의 합성:

[0435] 

[0436] 에틸 4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-카복실레이트 (170 mg, 0.66 mmol)를 무수 THF(6 mL)에 용해시켰다. THF 속 1M $LiAlH_4$(1.33 mL, 1.33 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 상기 용액을 0℃에서 4시간

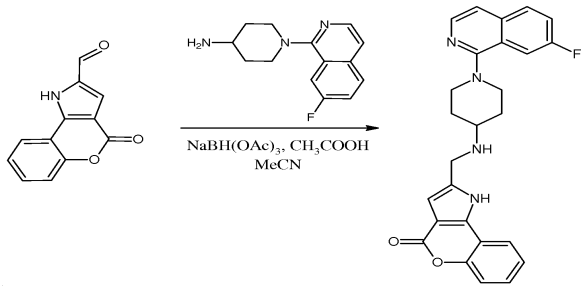
동안 교반한 다음, Na_2SO_4 * $10H_2O$를 첨가하여 급랭시켰다. 무기염을 여과하고 용매를 증발시켰다. 조 잔류 물을 플래시 크로마토그래피(Cy:EtOAc:MeOH 6:3:1)로 정제하여 2-(하이드록시 메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온을 수득하였다(80mg, 0.37mmol, 56% 수율). LC-MS (M-H +) = 216.2

[0437] 단계 5 4-옥소-1,4-다이하이드로[1,5]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-카바알데하이드의 합성:

[0438] 

[0439] 2-(하이드록시메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온(80mg, 0.37 밀리몰)을 무수 DCM (15mL)에 현탁시키고 데스-마틴 페리오디난(100mg, 0.44mmol) mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 현탁액을 DCM과 포화 $NaHCO_3$/10% $Na_2S_2O_3$ 1:1의 수성 용액으로 분할시켰다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 40 mg(0.19 mmol, Y = 51%)의 4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-카바알데하이드를 수득하였고, 이를 어떠한 정제 없이 다음 단계에서 처리하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 214.2

[0440] 단계 6 - 2 -({[1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-일]아미노}메틸)[1] 벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온(포름산 염, 화합물 145)의 합성:

[0441] 

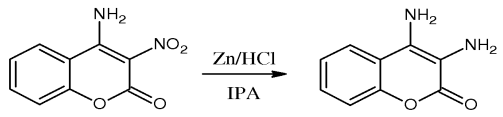
[0442] 무수 MeCN(40 mL) 속 4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2- 카바알데하이드(40 mg, 0.19 mmol)의 현탁액에 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-4-일) 피페리딘-4-아민(60 mg, 0.24 mmol)을 첨가한 다음, 아세트산 3방울을 첨가하였다. 흐린 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, $NaBH(OAc)_3$(100 mg, 0.47 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 이종 혼합물을 밤새 교반한 후, 휘발 물질을 진공 증발시켰다. 잔류물을 C-18 역상 칼럼에 충전하고 H_2O/MeOH + 1% HCOOH(95/5 내지 70/30)로 용출시키면서 32mg(0.066 mmol, 34% 수율)의 2-({[1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온을 포름산 염으로 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 443.4.

[0443] ^1H NMR (500 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 1.99 (qd, J=12.06, 3.42 Hz, 2 H), 2.31 (d, J=10.76 Hz, 2 H), 3.06 (t, J=12.23 Hz, 2 H), 3.31 - 3.35 (m, 2 H), 3.84 (d, J=13.21 Hz, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 3 H), 7.48 - 7.58 (m, 2 H), 7.76 (dd, J=10.03, 2.20 Hz, 1 H), 7.91 - 7.99 (m, 2 H), 8.07 (d, J=5.87 Hz, 1 H).

[0444] **화합물 146의 제조**

[0445] 화합물 146을 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

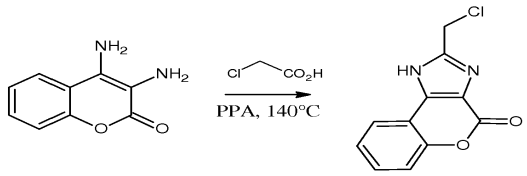
[0446] 단계 1 - 3,4-다이아미노-2H-1-벤조피란-2-온의 합성:

[0447] 

[0448] 4-아미노-3-나이트로-2H-1-벤조피란-2-온(500mg, 2.4mmol)을 IPA(30mL)에 현탁시켰다. 아연 분말(6g, 92mmol) 첨가한 후 3M HCl 용액(32ml, 96mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한 후, 포화 Na_2CO_3에

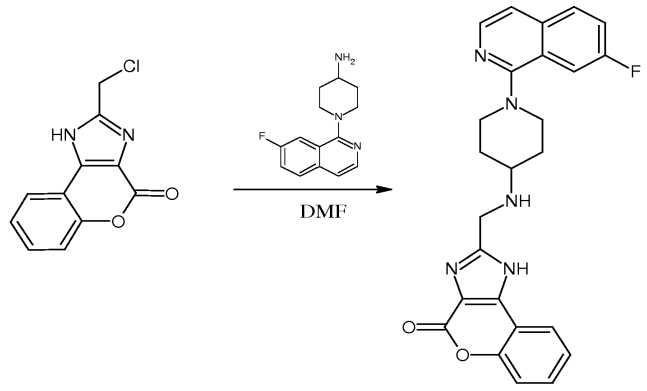
부었다. 생성물을 Et_2O로 2회 추출하고, 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 330mg의 3,4-다이아미노-2H-1-벤조피란-2-온(330mg, 78% 수율)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 177.2

[0449] 단계 2 - 2-(클로로메틸)[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온의 합성:

[0450] 

[0451] 폴리인산(2.5 mL) 속 3,4-다이아미노-2H-1-벤조피란-2-온(120 mg, 0.68 mmol)의 현탁액에 클로로아세트산(96 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 140℃에서 45분 동안 가열한 다음 냉각시켜 미정제 물질을 H_2O와 Et_2O로 분할시켰다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 90 mg(0.38 mmol, 56% 수율)의 2-(클로로메틸)[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 235.1

[0452] 단계 3 - 2-({[1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(화합물 146):

[0453] 

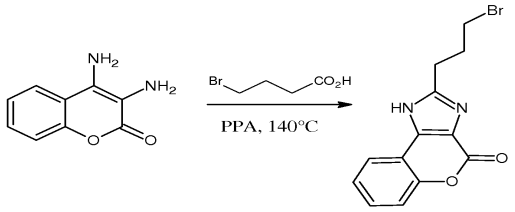
[0454] 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-아민(370 mg, 1.5 mmol, 화합물 145 참조)을 무수 DMF(2 mL)에 용해시키고 얼음 욕조에서 냉각시켰다. 고체 2-(클로로메틸)[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(90 mg, 0.38 mmol)을 조금씩 첨가하고 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 미정제 반응물을 C-18 역상 크로마토그래피 상에 직접 충전시키고, H_2O/MeCN + 1% HCOOH(100/0 내지 85/15)로 용출시켜 38mg (0.09 mmol, 23% 수율)의 2-{[1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 444.4.

[0455] ^1H NMR (500 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 1.84 - 1.97 (m, 2 H), 2.25 (d, J=11.74 Hz, 2 H), 3.03 (t, J=11.74 Hz, 2 H), 3.11 - 3.21 (m, 1 H), 3.80 (d, J=12.72 Hz, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 7.40 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 7.43 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.50 - 7.60 (m, 2 H), 7.75 (dd, J=10.03, 2.20 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=9.05, 5.62 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J=7.83, 1.47 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 8.24 - 8.29 (m, 1 H).

[0456] **화합물 147의 제조**

[0457] 화합물 147을 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

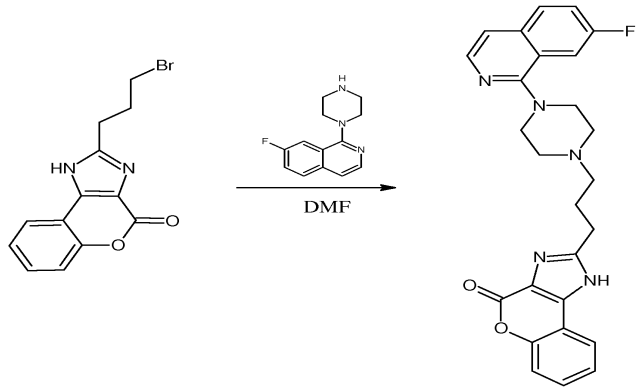
[0458] 단계 1 - 2-(3-브로모프로필)[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온의 합성:



[0459]

[0460] 중간체 2-(3-브로모프로필)[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온을 4-브로모부타노산을 사용하여 2-(클로로메틸)[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(화합물 146 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 307.1

[0461] 단계 2 - 2-{3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로필}[1] 벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(포름산염, 화합물 147)의 합성:



[0462]

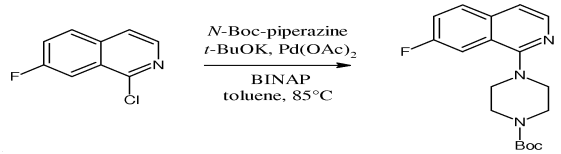
[0463] 무수 DMF(2 mL) 속 2-(3-브로모프로필)[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H) -온(160 mg, 0.7 mmol)의 현탁액에 고체 7-플루오로-1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린(70 mg, 0.30 mmol, 화합물 144 참조)을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반 한 다음, 1M HCl(8 mL)을 첨가하였다. 수성상을 DCM으로 2회 세척한 후, C-18 역상 크로마토그래피에 충전하고 H_2O/MeCN + 1% HCOOH(100/0 내지 75/25)로 용출하여 39mg(0.09 mmol, 30% 수율)의 2-{3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로필}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온을 포름산 염으로 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 458.4.

[0464] ^{1}H NMR (500 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 2.29 (quin, J=7.09 Hz, 2 H), 3.02 - 3.17 (m, 4 H), 3.28 (s, 4 H), 3.61 (br. s., 4 H), 7.36 - 7.50 (m, 3 H), 7.51 - 7.62 (m, 2 H), 7.79 (dd, J=9.78, 2.45 Hz, 1 H), 7.88 - 8.01 (m, 2 H), 8.11 (d, J=5.38 Hz, 1 H).

[0465] **화합물 148의 제조**

[0466] 화합물 148을 아래 본 발명에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0467] 단계 1 - tert-부틸 4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성:

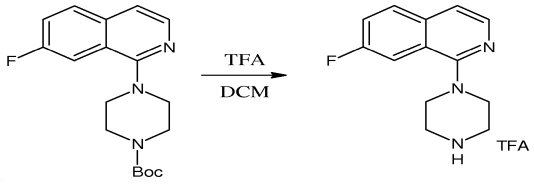


[0468]

[0469] 톨루엔 속 1-클로로-7-플루오로아이소퀴놀린(0.5g, 2.76 mmol) 및 N-Boc-피 페라진(1.54 g, 8.3 mmol)의 용액을 10분 동안 탈기시켰다. 그런 후에 실온에서 칼륨 tert-부톡사이드(626 mg, 5.6 mmol), BINAP (174 mg, 0.28 mmol) 및 팔라듐 아세테이트(61 mg, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 교반하여 LCMS에 의해 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 농축시키고, 생성된 미정제 물질을 실리카 겔 (60-120 메쉬)

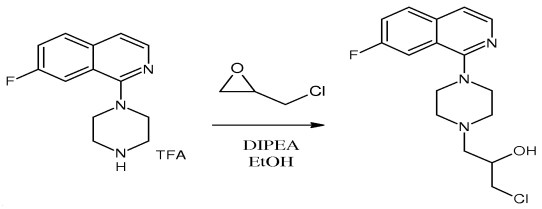
컬럼 크로마토그래피(헥세인 속 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(310 mg, 34%)를 담황색 고체로서 수득하였다. LS-MS m/z: 331.2 (M + 1). ^{1}HNMR (DMSO d6): δ ppm 1.44 (s, 9H), 3.21-3.24 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.97-8.04 (m, 1H), 8.13-8.14 (m, 1H).

[0470] 단계 2 - 7-플루오로-1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린 트라이플루오로아세테이트의 합성:

[0471] 

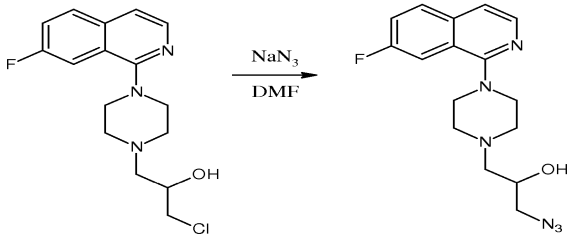
[0472] DCM (5 mL) 속 tert-부틸 4-(7- 플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-카복실레이트(300 mg, 0.9 mmol)의 용액에 TFA(5 mL)를 실온에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반 한 후, 감압하에 농축시키고, 생성된 미정제 물질(갈색 액체)을 그대로 다음 단계에서 사용하였다(310 mg, 정량). LS-MS m/z: 231.2 (M+1). ^{1}HNMR (DMSO d6): δ ppm 3.38 (m, 4H), 3.46-3.47 (m, 4H), 7.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 8.15 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.83 (br. s, 1H).

[0473] 단계 3 - 1-클로로-3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로판-2-올의 합성:

[0474] 

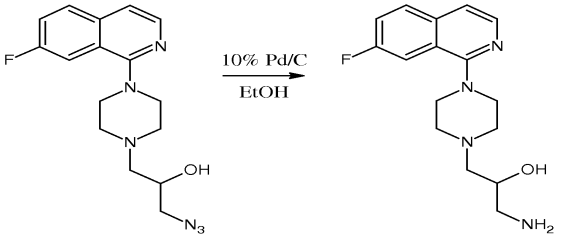
[0475] 에탄올(5 mL) 속 7-플루오로-1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린 트라이플루오로 아세테이트(200 mg, 0.87 mmol), DIPEA(398 mg, 43 mmol) 및 에피클로로하이드린(398 mg, 4.8 mmol) 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응은 LCMS로 모니터링 하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 미정제 물질을 EtOAc (50 mL)에 용해시키고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조 및 농축시켜 고무질 액체로서 1-클로로-3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로판-2-올(220 mg, 79%)을 수득하였고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LS-MS m/z: 324.2 (M + 1).

[0476] 단계 4 - 1-아자이드-3-(4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일)프로판-2-올의 합성:

[0477] 

[0478] DMF(4 mL) 속 1-클로로-3-(4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일) 프로판-2-올(210 mg, 0.65 mmol)의 용액에 소듐 아자이드(65 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 85℃에서 5시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고 물과 EtOAc로 분할시켰다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 생성된 미정제 물질을 실리카겔 (60-120 메쉬, DCM 속 0-10% MeOH) 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 1-아자이드-3-(4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일)프로판-2-올(160 mg, 74%)을 연황색 검으로 수득하였다. LS-MS m/z: 331.2 (M + 1). ^{1}HNMR (DMSO d6): δ ppm 2.49-2.52 (m, 2H), 2.50-2.71 (m, 4H), 2.86-2.87 (m, 2H), 3.19-3.20 (m, 4H), 3.88-3.89 (m, 1H), 5.14 (br. s, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61-7.70 (m, 2H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.11 (d, J =7.6 Hz, 1H).

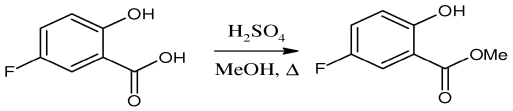
[0479] 단계 5 - 1-아미노-3-(4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일)프로판-2-올의 합성:



[0480]

[0481] 에탄올(5 mL) 속 1-아자이드-3-(4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일)프로판-2-올(160 mg)의 용액에, 10% Pd/C(10 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 혼합물을 셀라이트 베드 상에서 여과하고 여액을 감압하에 농축시켜 1-아미노-3-(4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일)프로판-2-올(125 mg, 85%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LS-MS m/z: 305.2 (M + 1). ^{1}HNMR (CDCl3): δ ppm 2.27-2.28 (m, 2H), 2.45-2.57 (m, 2H), 2.70-2.91 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 2H), 7.56-8.12 (m, 2H), 8.42-8.44 (m, 1H).

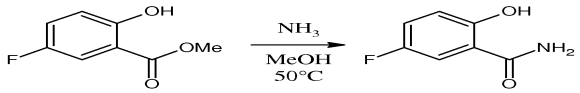
[0482] 단계 6 - 메틸 5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트의 합성:



[0483]

[0484] MeOH (250 mL) 속 5-플루오로 살리실산(25 g, 160 mmol)의 교반된 용액에, 농축 황산(20 mL)을 0℃에서 천천히 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 48시간 동안 환류시킨 후, 감압하에 농축시키고, 생성된 미정제 물질을 포화 $NaHCO_3$으로 pH 8.0으로 염기화하였다. 그런 후에 1.5 N HCl 용액으로 중화시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 메틸 5-플루오로-2-하이드 록시벤조에이트를 밝은 갈색 액체로서 수득하였다(22.8g, 83%). GCMS:(AcqMethod HP-1MS.M) 170.1(M). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 10.29 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 57.03-7.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H).

[0485] 단계 7 - 5-플루오로-2-하이드록시벤즈아마이드의 합성:



[0486]

[0487] 메틸 5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트(22 g, 129 mmol) 및 메탄올성 암모니아(250 mL)의 혼합물을 50℃에서 오토클레이브에서 10시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 미정제 물질을 톨루엔과 함께 증류시키고 건조시켜 5-플루오로-2-하이드록시벤즈아마이드를 갈색 고체(18.5 g, 92%)로 수득하였다. LS-MS m/z: 154.0 (M-H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H).

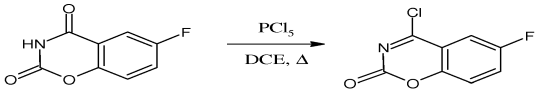
[0488] 단계 8 - 6-플루오로-2H-1,3-벤즈옥사진-2,4(3H)-다이온의 합성:



[0489]

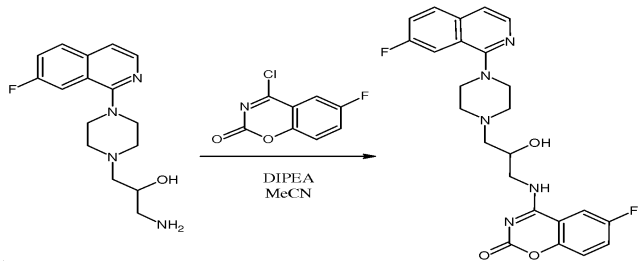
[0490] 무수 THF (80 mL) 속 5-플루오로-2-하이드록시벤즈아미드(8.0 g, 51.6 mmol)의 교반된 용액에 1,1'-카본일다이이미다졸(10.9 g, 67.09 mmol)을 0℃에서 첨가 하였다. 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한 후, 감압하에 농축시켰다. 생성된 미정제 물질을 MeOH로 처리하고 다이 에틸 에터로 세척하였다. 생성된 백색 고체를 건조시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다(5.1 g, 55% 백색 고체). LS-MS m/z : 180.0 (M-H): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.19 (s, 1H), 7.68-7.67 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H).

[0491] 단계 9 - 4-클로로-6-플루오로-2H-1,3-벤조옥사진-2-온의 합성:

[0492] 

[0493] 무수 1,2-다이클로로에테인(2.5 mL) 속 6-플루오로-2H-1,3-벤즈옥사진-2,4 (3H)-다이온(0.5 g, 2.76 mmol)의 교반된 용액에, 오염화인 (0.69 g, 3.31 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 6시간 동안 환류시킨 후, 감압하에 농축시켰다. DCM(15 mL)을 생성된 미정제 물질에 첨가하고, 물(2 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 농축시켜 4-클로로-6-플루오로-2H-1,3- 벤즈옥사진-2-온을 회백색 고체(0.46 g, 84%)로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.69-7.67 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 1H).

[0494] 단계 10 - 6-플루오로-4-({3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-2-하이드록시프로필}아미노)-2H-1,3-벤즈옥사진-2-온(화합물 148)의 합성:

[0495] 

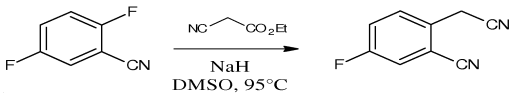
[0496] 아세토나이트릴(5 mL) 속 4-클로로-6-플루오로-2H-1,3-벤즈옥사진-2-온 (235 mg, 1.2 mmol)의 현탁액에 DIPEA(402 mg, 3.1 mmol) 및 1-아미노-3-[4-(7-플루오로 아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로판-2-올(120 mg, 0.39 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음, 생성된 고체를 여과하고, 물로 세척하고 건조시켰다. 미정제 생성물을 (DCM 속 0-20% MeOH)으로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 사에서 정제하여 6-플루오로-4-({3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-2-하이드록시프로필}아미노)-2H-1,3-벤즈옥사진-2-온 (90 mg, 74%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z: 468.2 (M + 1).

[0497] ^{1}HNMR (DMSO d6): δ ppm 2.48-2.49 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.40-3.43 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 4.07 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H) 7.35-7.39 (m, 1H), 7.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59-7.70 (m, 3H), 7.98 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 9.11-9.14 (m, 1H).

[0498] **화합물 149의 제조**

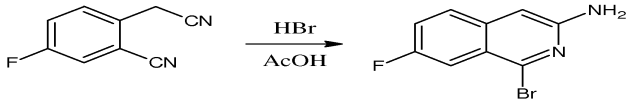
[0499] 화합물 149를 아래 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0500] 단계 1 - 2-(사이아노메틸)-5-플루오로벤조나이트릴의 합성:

[0501] 

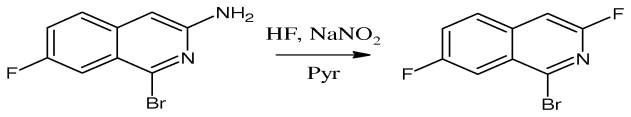
[0502] DMSO(30 mL) 속 NaH (2.58 g, 미네랄 오일 속 60%, 64.74 mmol)의 교반된 용액에, 에틸 사이아노아세테이트 (7.3 g, 64.7 mmol)을 0℃에서 천천히 첨가하고, 동일한 온도에서 20분 동안 교반하였다. 그런 후에, DMSO(10 mL) 속 2,5-다이플루오로벤조 니트릴(3 g, 21.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 95℃에서 밤새 가열한 다음 물(20 mL)을 첨가하고 용액을 12시간 동안 120℃로 가열하였다. 반응의 완결은 LCMS로 관찰하였다. 0.1 N HCl(30 mL)을 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하고, 10분 동안 교반한 후, 고체를 여과하고 물 및 석유 에터로 세척하였다. 미정제 물질을 플래쉬 크로마토그래피(24% EtOAc/석유 에터)로 정제하여 회백색 고체로서 표제 화합물 (1.8g, 53.0%)을 수득하였다. LCMS m/z : 159.2(M-1). ^{1}HNMR (DMSO d6): δ ppm 4.2 (s, 2H), 7.64-7.73 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H).

[0503] 단계 2 - 1-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-3-아민의 합성:

[0504] 

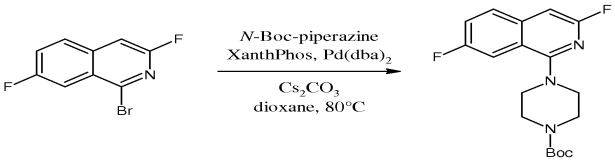
[0505] AcOH(14 mL, 33%) 속 HBr의 교반된 용액에, 2-(사이아노메틸)-5-플루오로벤조나이트릴(1.4 g, 87.5 mmol)을 0℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 물(15 mL)로 희석하고 포화 Na_2CO_3을 사용하여 염기화하였다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 1-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-3-아민을 황색 고체로서 수득하였다(1.5 g, 75%). LCMS m/z: 241.0 (M + 1). ^{1}HNMR (DMSO d6): δ ppm 6.30 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H).

[0506] 단계 3 - 1-브로모-3,7-다이플루오로아이소퀴놀린의 합성:

[0507] 

[0508] 피리딘(2 mL) 속 1-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-3-아민(0.5g, 20.7 mmol)의 교반된 용액에, HF 피리딘(2 mL)을 0℃에서 서서히 첨가한 다음, 아질산나트륨 (0.171 g, 24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반한 다음, 포화 탄산나트륨 용액에 천천히 부어 pH를 8로 조정하고 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(석유 에터 속 25% EtOAc)로 정제하여 1-브로모-3,7-다이플루오로아이소퀴놀린을 황색 고체로서 수득하였다 (0.250 g, 50%). LCMS m/z: 244.0 (M + 1). ^{1}HNMR (DMSO d6): δ ppm 7.83 (s, 1H), 7.86-7.94 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H).

[0509] 단계 4 - tert-부틸 4-(3,7-다이플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성:

[0510] 

[0511] 다이옥세인(10 mL) 속 1-브로모-3,7-다이플루오로아이소퀴놀린(400 mg, 1.6 mmol) 및 N-Boc-피페라진(610 mg, 3.2 mmol)의 용액을 10분 동안 탈기시켰다. 그런 후에, Cs_2CO_3(1.04 g, 3.2 mmol), XanthPhos(138 mg, 0.24 mmol) 및 Pd $(dba)_2$(61 mg, 0.28 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한 다음 셀라이트 패드 상에서 여과하고 DCM으로 세척하였다. 결합된 유기층을 감압하에 농축시키고, 생성된 미정제 물질을 실리카 겔(60-120 메쉬) 컬럼 크로마토그래피(헥세인 속 25-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-(3,7-다이플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-카복실레이트를 담황색 고체로서 수득하였다(200 mg, 35%). ES-MS m/z : 294.2 (-tBu + 1). ^{1}HNMR (DMSO d6): δ ppm 1.43 (s, 9H), 2.27-2.49 (m, 4H), 3.58-3.59 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.65-7.77 (m, 2H), 7.97-8.02 (m, 1H).

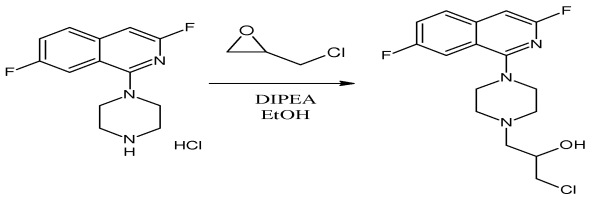
[0512] 단계 5 - 3,7-다이플루오로-1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린 염산염의 합성:

[0513] 

[0514] 다이옥세인(1 mL) 속 tert-부틸 4-(3,7-다이플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페 라진-1-카복실레이트(280 mg, 0.8 mmol)의 용액에, 다이옥세인 HCl(5 mL, 4.5 M)을 0℃에서 천천히 첨가하였다. 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 갈색의 진한 액체(160mg)를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하

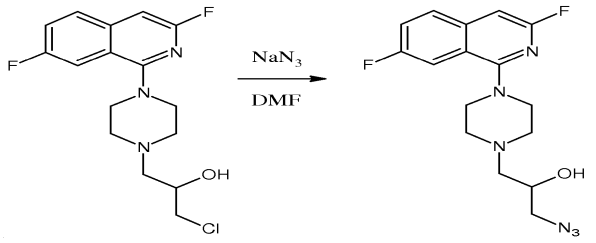
였다. ES-MS m/z: 250.2 (M + 1). ^{1}HNMR (DMSO d6): δ ppm 3.32-3.38 (m, 4H), 3.53-3.54 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 9.09 (br.s, 1H).

[0515] 단계 6 - 1-클로로-3-[4-(3,7-다이플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로판-2-올의 합성:

[0516] 

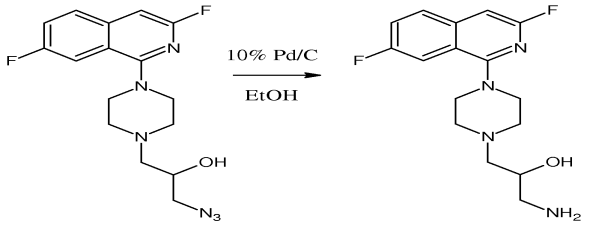
[0517] 표제 중간 생성물을 3,7-다이플루오로-1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린 염산염을 사용하여 1-클로로-3-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로판 -2-올(화합물 148 참조)의 합성에 대해 기술된 절차를 따라 제조하였다(수율 99%). ES-MS m/z: 342.2 (M + 1). ^{1}HNMR (DMSO d6): δ ppm 2.68-2.71 (m, 2H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 3.55-3.77 (m, 6H), 4.07-4.09 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 7.60-7.72 (m, 1H).

[0518] 단계 7 - 1-아자이도-3-[4-(3,7-다이플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로판-2-올의 합성:

[0519] 

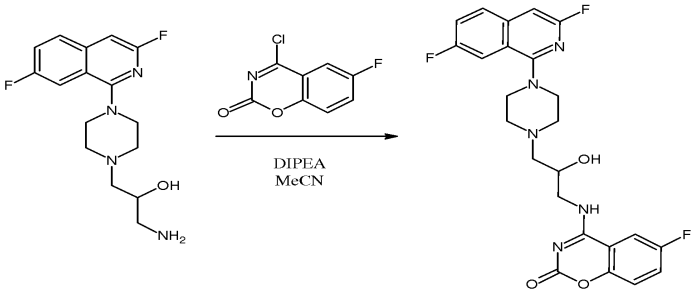
[0520] 표제 중간체를 1-클로로-3-[4-(3,7-다이플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진 -1-일]프로판-2-올을 사용하여 1-아자이드-3-(4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일)프로판-2-올(화합물 148 참조)에 대해 기술된 절차를 따라 제조하였다. ES-MS m/z: 349.2 (M + 1). ^{1}HNMR (DMSO d6): δ ppm 2.64-2.69 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 4H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.31-3.36 (m, 4H), 3.82-3.89 (m, 1H), 5.10 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.65-7.90 (m, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H).

[0521] 단계 8 - 1-아미노-3-[4-(3,7-다이플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로판-2-올의 합성:

[0522] 

[0523] 표제 중간체를 1-아자이도-3-[(3,7-다이플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진 -1-일]프로판-2-올을 사용하여 1-아미노-3-(4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일)프로판-2-올(화합물 148 참조)에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(99% 수율). ES-MS m/z : 323.2 (M + 1). ^{1}HNMR (DMSO d6): δ ppm 1.90 (br. s, 2H), 2.33-2.48 (m, 4H), 2.51-2.68 (m, 4H), 3.17-3.33 (m, 4H), 3.60-3.62 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H).

[0524] 단계 9 - 4-({3-[4-(3,7-다이플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-2-하이드록시프로필}아미노)-6-플루오로-2H-1,3-벤조옥사진-2-온(화합물 149)의 합성:

[0525] 

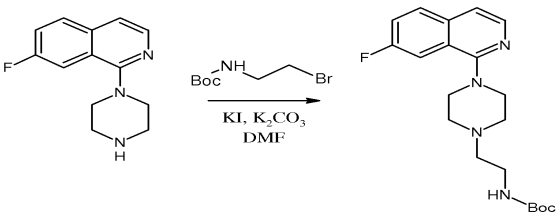
[0526] 표제 화합물을 1-아미노-3-[4-(3,7-다이플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진 -1-일] 프로판-2-올을 사용하여 화합물 148에 대해 기술된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다(23% 수율). ES-MS m/z: 486.2 (M + 1).

[0527] ^{1}HNMR (DMSO d6). δ ppm 2.69-2.75 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 4H), 3.71-3.72 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 7.09 (s, 1H) 7.38 (s, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H).

[0528] **화합물 150의 제조**

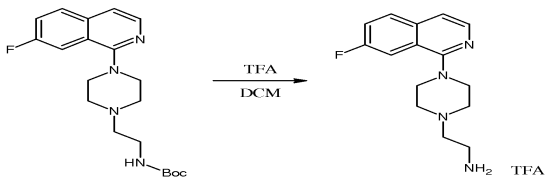
[0529] 화합물 150을 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0530] 단계 1 - *N*-boc-2[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]에테인아민의 합성:

[0531] 

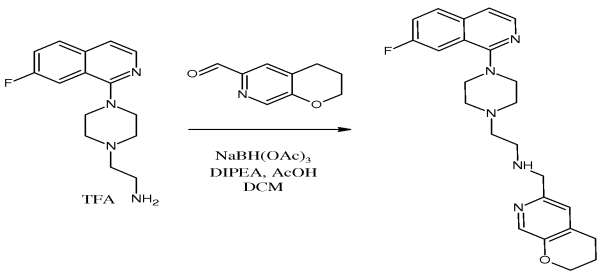
[0532] 표제 화합물을 7-플루오로-1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린 및 tert-부틸-(2- 브로모에틸)카바메이트(82%)를 사용하여 중간체 C3(화합물 51)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(82% 수율). LC-MS ($M-H^+$) = 375.2

[0533] 단계 2 - 2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]에탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트의 합성:

[0534] 

[0535] 표제 중간체를 N-boc-2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일] 에탄아민을 사용하여 7-플루오로-1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린(화합물 144 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(91 % 수율). LC-MS (M-H+) = 275.2

[0536] 단계 3 - N -[(3,4-다이하이드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-6-일)메틸]-2-[4- (7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)-피페라진-1-일]에탄-1-아민(화합물 150)의 합성:

[0537] 

[0538] DCM(3 mL) 속 3,4-다이하이드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-6-카바알데하이드 (WO2012012391에 기술된 바와 같이 제조됨, 218 mg, 1.33 mmol) 및 DIPEA(0.25 mL)의 용액에, DCM(5 mL) 속 2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)

피페라진-1-일]에탄 -1-아민 트라이플루오로아세테이트(1.6 g, 5.8 mmol) 및 2방울의 AcOH를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$(446 mg, 2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후 DCM(35 mL) 및 포화 $NaHCO_3$(25 mL)를 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, 포화 $NaHCO_3$로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, DCM / MeOH 9/1)로 정제하여 N-[(3,4-다이하이드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-6-일)메틸]-2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]에탄-1-아민(139 mg, 0.33 mmol, 25% 수율)을 수득하였다. LC-MS (M-H+) = 422.2.

[0539] ^{1}H NMR (300MHz ,CHLOROFORM-d) δ = 8.13 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.76 (dd, J = 5.6, 9.0 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J = 2.6, 10.2 Hz, 1 H), 7.39 (dt, J = 2.6, 8.6 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 4.21 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.40 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 2.84 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.80 - 2.64 (m, 8 H), 2.55 (br. s., 1 H), 2.08 - 1.95 (m, 2 H).

[0540] **화합물 152의 제조**

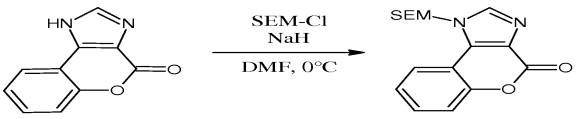
[0541] 화합물 152를 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0542] 단계 1 - [1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온의 합성:

[0543] 

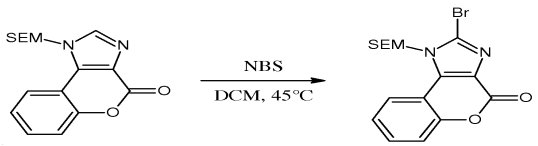
[0544] 중간체 [1] 벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온을 포름산을 사용하여 2-(클로로메틸)[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(화합물 146 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. Y = 67%. LC-MS ($M-H^+$) = 187.1

[0545] 단계 2 - 1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸 -4(1H)-온의 합성:

[0546] 

[0547] 무수 DMF(10 mL) 속 [1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(274 mg, 1.5 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. NaH (미네랄 오일 속 60% 분산액, 117 mg, 2.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. SEM-Cl(294 mg, 1.8 mmol)을 첨가하고 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. UPLC 분석은 반응이 완결되었다는 것을 나타내었고 물을 0℃에서 첨가한 후 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기상을 분리하고 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켰다. 미정제 물질을 Cy 대 Cy/에틸 아세테이트 1:1로 용출시키면서 Si- 컬럼으로 정제하여 1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온을 위치 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 317.3

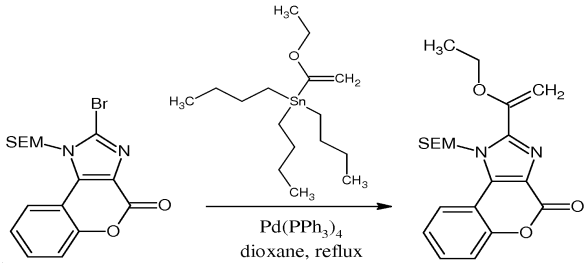
[0548] 단계 3 - 2-브로모-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노 [3,4-d]이미다졸-4(1H)-온의 합성:

[0549] 

[0550] 1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1] 벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(150 mg, 0.47 mmol)을 DCM에 용해시켰다. N-브로모숙신이미드(88 mg, 0.5 mmol) 및 농축 AIBN을 첨가하고 혼합물을 45℃에서 4시간 동안 교반하였다. UPLC 분석은 반응이 완결되었다는 것을 나타내었고 물을 첨가하고 유기상을 분리시키고 진공에서 증발시켰다. 미정제 물질을 Cy 대 Cy/에틸 아세테이트 85:15로 용출시키면서 Si-컬럼으로 정제하여 104mg(Y = 56%)의 2-브로모-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온을 위치 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 396.2

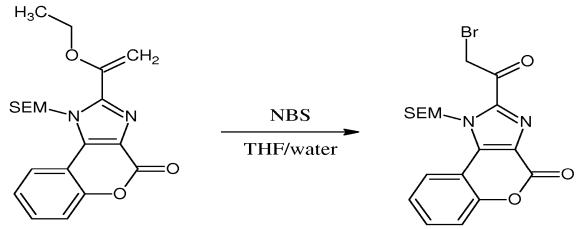
[0551] 단계 4 - 2-(1-에톡시에텐일)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조 피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온의

합성:

[0552] 

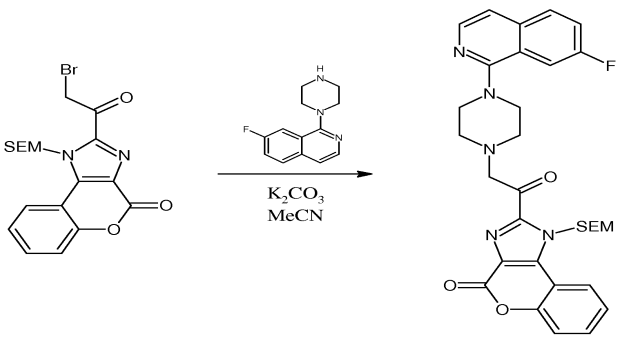
[0553] 2-브로모-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(104 mg, 0.26 mmol)을 다이옥세인(2mL)에 용해하였고, 트라이부틸(1-에 톡시바이닐)주석(140 mg, 0.39 mmol)을 첨가하고 혼합물을 N_2로 20분 동안 정화시켰다. 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(30 mg, 0.026 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류하에 6시간 동안 교반한 후 0℃로 냉각시키고, 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 KF의 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 물질을 Cy 대 Cy/에틸 아세테이트 8:2로 용출시키는 NH_2-컬럼으로 정제하여 100 mg (0.25 mmol)의 2-(1-에톡시에텐일)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 387.4

[0554] 단계 5 - 2-(브로모아세틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피 라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)의 합성:

[0555] 

[0556] THF/물(10 mL) 속 2-(1-에톡시에텐일)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(100 mg, 0.25 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. N-브로모숙신이미드(76 mg, 0.43 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. UPLC 분석은 반응의 완료를 나타내었다. DCM을 첨가한 후 물을 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 미정제 물질을 Cy 대 Cy/에틸 아세테이트 9:1로 용출시키는 Si-컬럼에 의해 정제하여 70 mg(0.16 mmol, 64% 수율)의 2-(브로모아세틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온을 수득하였고, 이를 추가 정제 및 특성화 없이 사용하였다.

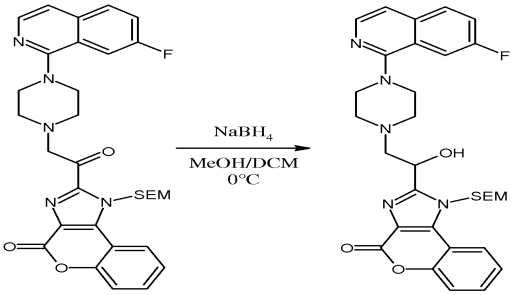
[0557] 단계 6 - 2-{[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]아세틸}-1- {[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4 d]이미다졸-4(1H)-온의 합성:

[0558] 

[0559] 2-(브로모아세틸)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d] 이미다졸-4(1H)-온(70 mg, 0.16 mmol), 7-플루오로-1-(피페라진-1-일)아이소퀴놀린 (37 mg, 0.16 mmol, 화합물 144 참조) 및 탄산칼륨(33 mg, 0.24 mmol)을 MeCN에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트를 첨가한 다음 물을 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 미정제 물질을 Cy

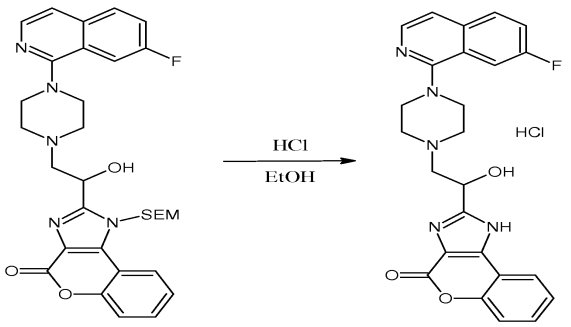
대 Cy/에틸 아세테이트 1:1로 용출시키면서 Si-컬럼으로 정제하여 61 mg (0.1 mmol, 65% 수율)의 2-{[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]아세틸}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노 [3,4-d]이미다졸-4(1H)-온을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 588.4

[0560] 단계 7 - 2-{2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-1-하이드 록시에틸}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온의 합성:

[0561] 

[0562] 메탄올/DCM 10:1(11mL) 속 2-{[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]아세틸}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(61 mg, 0.1 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시킨 다음 $NaBH_4$(19 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 용매를 진공하에 증발시키고, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 농축시켜 51 mg(0.086 mmol, 86% 수율)의 2-{2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-1-하이드록시에틸}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸} [1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 590.4

[0563] 단계 8 - 2-{2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-1-하이드 록시에틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온 염산염(화합물 152)의 합성:

[0564] 

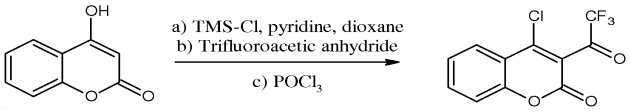
[0565] 2-{2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-1-하이드록시에틸}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H,4H-크로메노[3,4-d]이미다졸-4-온(51 mg, 0.086 mmol)을 에탄올(8 mL)에 용해시키고, 에탄올 속 1M HCl을 첨가하고(10 mL, 10 mmol), 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 진공에서 용매를 제거한 후, 생성된 미정제 물질을 물/아세토나이트릴 95:5 대 아세토나이트릴 100%로 용출시키는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 60mg의 생성물을 수득하였다. 화합물을 DCM에 용해시키고 용액을 0℃로 냉각시켰다. 다이에틸 에터 속 1M HCl을 첨가하고 (5 mL), 혼합물을 진공 농축시키고, 미정제 고체를 다이에틸 에터로 처리하여 30mg의 2-{2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-하이드록시에틸}[1]벤조피 라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온을 염산염으로서 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 460.4.

[0566] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.42 - 3.90 (m, 8 H), 5.51 (dd, J=10.03, 2.69 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.37 - 7.48 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H), 7.73 (td, J=8.68, 2.69 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=10.03, 2.20 Hz, 1 H), 8.08 (dd, J=9.05, 5.62 Hz, 1 H), 8.14 - 8.28 (m, 2 H), 10.55 (br. s., 1 H).

[0567] **화합물 153의 제조**

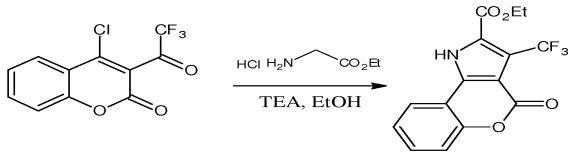
[0568] 화합물 153을 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0569] 단계 1 - 4-클로로-3-(트라이플루오로아세틸)-2H-1-벤조피란-2-온의 합성:

[0570] 

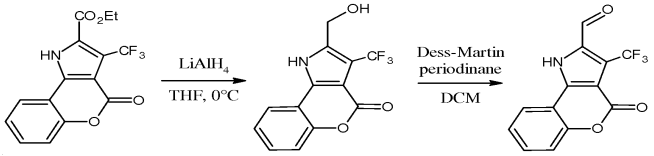
[0571] 반응을 압력 튜브에서 수행하였다. 무수 1,4-다이옥세인 속 4-하이드록시쿠마린(2.5 g, 15.4 mmol)의 현탁액에, 무수 피리딘 2.56 g(2.6 mL, 32.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물이 완전히 균질해지면, 트라이메틸실릴클로라이드(2 g, 18.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 트라이플루오로아세트산 무수물(2.8 mL, 20 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응물에 옥시염화인(1.4 mL, 15.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반한 후, 얼음물로 희석하고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 4-클로로-3-(트라이플루오로아세틸)-2H-1-벤조피란-2-온을 수득하였다(3.1g, 73% 수율). 화합물을 추가 정제 및 특성화 없이 사용하였다.

[0572] 단계 2 - 에틸 4-옥소-3-(트라이플루오로메틸)-1,4-다이하이드로[1]벤조피 라노[4,3-b]피롤-2-카복실레이트의 합성:

[0573] 

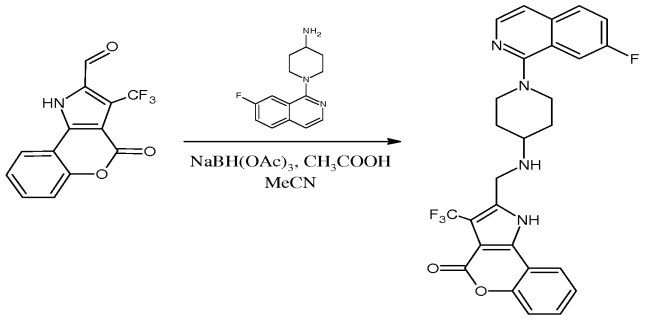
[0574] 표제 중간체를 4-클로로-3-(트라이플루오로아세틸)-2H-1-벤조피란-2-온을 사용하여 에틸 4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-카복실레이트(화합물 145 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(Y = 74%). LC-MS ($M-H^+$) = 326.1

[0575] 단계 3-4 - 4-옥소-3-(트라이플루오로메틸)-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-카바알데하이드의 합성:

[0576] 

[0577] 표제 중간체를 4-옥소-3-(트라이플루오로메틸)-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-카바알데하이드(화합물 145 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였고(2 단계에 걸쳐 Y = 35%), 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 282.1

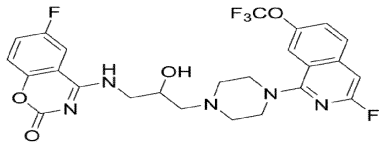
[0578] 단계 5 - 2-({[1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-일]아미노}메틸) -3-(트라이플루오로메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온(포름산 염, 화합물 153)의 합성:

[0579] 

[0580] 화합물 153을 4-옥소-3-(트라이플루오로메틸)-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-카바알데하이드를 사용하여 화합물 145의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(Y = 8%). LC-MS ($M-H^+$) = 511.3.

[0581] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 1.60 - 1.73 (m, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 2.69 - 2.80 (m, 1 H), 2.93 (t, *J*=11.60 Hz, 2 H), 3.67 (d, *J*=11.60 Hz, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 7.38 - 7.44 (m, 2 H), 7.44 - 7.48 (m, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 1 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 7.99 (dd, *J*=8.80, 5.87 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J*=5.87 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.22 (dd, *J*=7.83, 0.98 Hz, 1 H).

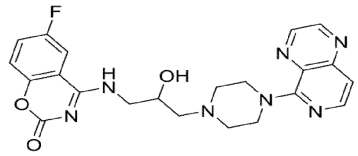
[0582] **화합물 155의 제조**

[0583] 

[0584] 화합물 155: 6-플루오로-4-[(3-{4-[3-플루오로-7-(트라이플루오로메톡시)아이소퀴놀린-1일]피페라진-1-일}-2-하이드록시프로필)아미노]-2H-1,3-벤즈옥사진-2-온을 2-플루오로-5-트라이플루오로메톡시벤조나이트릴로부터 출발하여 화합물 149의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. LCMS m/z: 552.2 (M + 1).

[0585] ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$+MeOH-d4): δ ppm 2.48-2.54 (m, 1H), 2.62-2.65 (m, 1H), 2.74-2.75 (m, 2H), 2.87-2.89 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.45-3.55 (m, 4H), 3.88 (dd, J = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 4.05-4.06 (m, 1H), 6.78 (s, 1H) 7.23-7.27 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H).

[0586] **화합물 156의 제조**

[0587] 

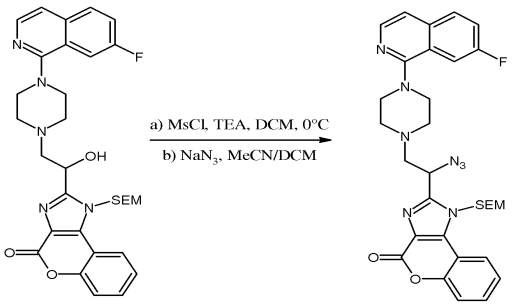
[0588] 화합물 156: 6-플루오로-4-((2-하이드록시-3-(4-(피리도[3,4-b]피라진-5-일) 피페라진-1-일)프로필)아미노)-2H-벤조[e][1,3]옥사진-2-온을 화합물 196에 기술된 바와 같이 제조된 5-클로로피리도[3,4-b]피라진을 사용하여 화합물 149의 합성법에 따라 제조하였다. LCMS m/z: 452.2 (M + 1).

[0589] ^{1}HNMR (DMSO-d6): δ ppm 2.49-2.50 (m, 4H), 3.31-3.34 (m, 3H), 3.37-3.75 (m, 1H), 3.98-3.99 (m, 4H), 4.08-4.09 (m, 1H), 5.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H) 7.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.13-9.14 (m, 1H).

[0590] **화합물 158 및 159의 제조**

[0591] 화합물 158을 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

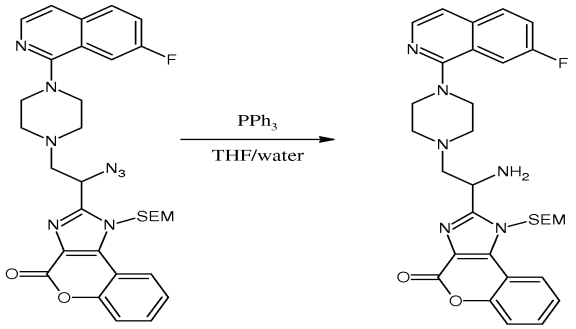
[0592] 단계 1 - 2-{1-아자이도-2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일] 에틸}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온의 합성:

[0593] 

[0594] 2-{2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-1-하이드록시에틸}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(279mg, 0.47mmol, 화합물 152 참조)을 무수 DCM(30 mL)에 용해시키고, TEA(98μL, 0.7mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. MsCl(40 μL, 0.52 mmol)을 첨가하고, 혼합물을

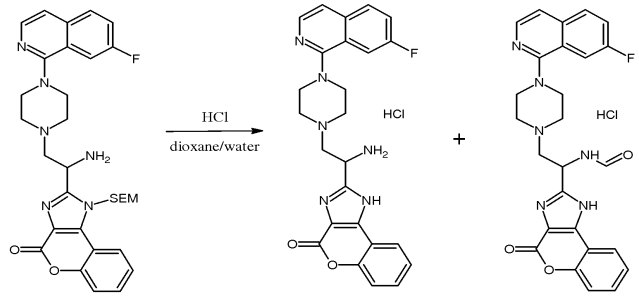
0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 아자이드 나트륨(244 mg, 3.8 mmol) 및 MeCN (16 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 DCM으로 희석시켰다. 유기상을 물로 세척하고 진공 농축시켰다. 미정제 물질을 Si-컬럼 (100% Cy 내지 Cy/에틸 아세테이트 6:4)에 의해 정제하여 134mg(0.22 mmol, 46% 수율)의 2-{1-아자이도-2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]에틸}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 615.3

[0595] 단계 2 - 2-{1-아미노-2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]에틸}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온의 합성:

[0596] 

[0597] THF/H_2O 3:1 (44 mL) 속 2-{1-아자이도-2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]에틸}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(134 mg, 0.22 mmol)의 용액에, 트라이페닐포스핀(69 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 DCM을 첨가한 다음 물을 첨가하였다. 유기상을 분리하고 진공 증발시켰다. 미정제 물질을 Si-컬럼(DCM/메탄올 98:2)로 정제하여 124mg(0.21mmol, 96% 수율)의 2-{1-아미노-2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]에틸}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 589.5

[0598] 단계 3 - 2-{1-아미노-2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]에틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온 염산(화합물 158) 및 N-{2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-1-(4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)에틸}포름아마이드 염산(화합물 159)의 합성:

[0599] 

[0600] 2-{1-아미노-2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]에틸}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(124 mg, 0.21 mmol)을 다이옥세인(10 mL) 속 4 M HCl에 용해시켰다. 물(1 mL)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 고체를 (물 + 0.1% 포름산 / 메탄올 + 0.1% 포름산)로 용출시키는 C-18 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 2-{1-아미노-2-[4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]에틸}[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(화합물158) 및 상응하는 N-{2- [4-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-1-(4-옥소-1,4-다이하이드로[1] 벤조피라노[3,4-d]이미다졸-2-일)에틸}포름아마이드(화합물 159)를 회수하였다.

[0601] 화합물 158: 생성물을 DCM에 용해시키고, 다이에틸에터 속 1M HCl을 첨가하여 39mg의 표제 화합물을 염산염으로 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 459.3.

[0602] ^1H NMR. (500 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 2.87 - 2.98 (m, 2 H), 3.04 - 3.12 (m, 2 H), 3.20 (d, J=6.85 Hz, 2 H), 3.83 - 4.03 (m, 4 H), 4.88 - 4.99 (m, 1 H), 7.46 (t, J=7.60 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=7.60 Hz, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.66 (d, J=6.85 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=6.85 Hz, 1 H), 7.88 (td, J=8.80, 2.00 Hz, 1

H), 7.99 (dd, J=9.78, 1.96 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=7.60 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J=8.80, 5.38 Hz, 1 H).

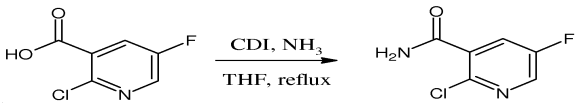
[0603] 화합물 159 : 생성물을 DCM에 용해시키고, 다이에틸에터 속 1M HCl을 첨가하여 3.3mg의 표제 화합물을 염산염으로서 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 487.3.

[0604] ^{1}H NMR (500 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 3.70 - 4.01 (m, 9 H), 4.14 (dd, J=13.30, 6.02 Hz, 1 H), 5.98 (t, J=6.90 Hz, 1 H), 7.45 (t, J=7.53 Hz, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 1 H), 7.66 (d, J=6.27 Hz, 1 H), 7.74 (td, J=8.66, 2.30 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=9.79, 2.26 Hz, 1 H), 8.01 - 8.15 (m, 3 H), 8.38 (s, 1 H).

[0605] **화합물 162의 제조**

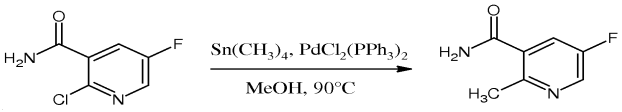
[0606] 화합물 162를 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0607] 단계 1 - 2-클로로-5-플루오로니코틴아마이드의 합성:

[0608] 

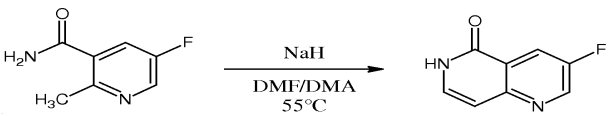
[0609] THF(50 mL) 속 2-클로로-5-플루오로 니코틴산(5.0 g, 28.5 mmol)의 용액에, 1,1'-카본일 다이이미다졸(5.38 g, 39 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류시킨 다음 0℃로 냉각시키고 THF * 암모니아(60 mL)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 미정 제 물질을 플래시 크로마토그래피(DCM 속 5% MeOH)로 정제하여 2-클로로-5-플루오로니코틴아마이드(4.4 g, 88%)를 백색 고체를 수득하였다. LC-MS m/z: 175.2 (M + 1). ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.87 (br. s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (br. s, 1H), 8.53 (d, J = 2.9 Hz, 1H).

[0610] 단계 2 - 5-플루오로-2-메틸니코틴아마이드의 합성:

[0611] 

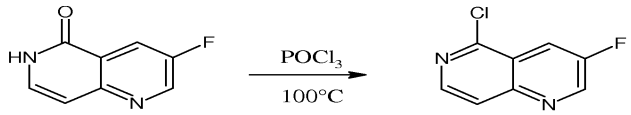
[0612] DMF(42 mL) 속 2-클로로-5-플루오로니코틴아마이드(4.2 g, 24.0 mmol)의 용액을 아르곤하에 15분 동안 정화하였다. 주석 테트라메틸(8.58 g, 48 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)다이클로라이드(0.84 g, 1.2 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 90℃에서 6시간 동안 교반한 다음 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 생성된 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피 (DCM 속 5% MeOH)로 정제하여 5-플루오로-2-메틸니코틴아마이드(2.15g, 58%)를 담갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 155.2 (M + 1). ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d6): δ ppm 2.53 (s, 3H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.9 Hz, 1H).

[0613] 단계 3 - 3-플루오로-1,6-나프티리딘-5(6H)-온의 합성:

[0614] 

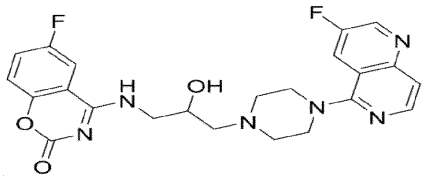
[0615] 무수 DMF/DMA (3.2 mL) 속 5-플루오로-2-메틸니코틴아마이드(1.6 g, 10 mmol)의 혼합물을 55℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 무수 DMF(10 mL)를 생성된 미정제 물질에 첨가하였다. 그런 다음 NaH(미네랄 오릴 속 60%, 620 mg, 15.5 mmol)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 85℃에서 3시간 동안 가열하고 냉각시킨 후 물로 희석시키고 진한 염산을 사용하여 중화시켰다. 반응 덩어리를 감압하에 농축시키고, 생성된 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(DCM 속 5% MeOH · NH_3)로 정제하여 3-플루오로-1,6-나프티리딘-5(6H)-온을 회백색 고체로서 수득하였다(150 mg, 9%). LCMS m/z: 165.2 (M + 1). ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d6): δ ppm 6.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 8.27-8.21 (m, 1H), 8.96 (d, J = 3 Hz, 1H), 11.7 (br.s, 1H).

[0616] 단계 4 - 5-클로로-3-플루오로-1,6-나프티리딘의 합성:

[0617] 

[0618] 3-플루오로-1,6-나프티리딘-5(6H)-온(150 mg, 0.9 mmol) 및 옥시염화인 (3.48 g, 23 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시켜 과량의 $POCl_3$를 제거하였다. 생성된 미정제 물질을 EtOAc에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$와 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 5-클로로-3-플루오로-1,6-나프티리딘(152 mg, 91.5%)을 담갈색 고체로서 수득하였다. 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다. LC-MS m/z : 183.2 (M + 1).

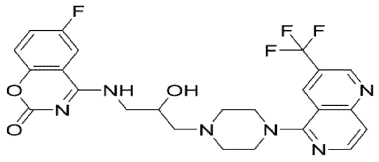
[0619] 단계 5 - 6-플루오로-4-({3-[4-(3-플루오로-1,6-나프티리딘-5-일)피페라진-1-일]-2-하이드록시프로필}아미노)-2H-1,3- 벤즈옥사진-2-온(화합물 162)의 합성:

[0620] 

[0621] 표제 화합물을 5-클로로-3-플루오로-1,6-나프티리딘을 사용하여 화합물 149에 대해 기술된 합성법에 따라 제조하였다. LCMS m/z: 469.2 (M + 1).

[0622] ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 2.78-2.58 (m, 6H), 3.44-3.34 (m, 5H), 3.73-3.71 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 8.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.17-9.10 (m, 2H).

[0623] **화합물 163의 제조**

[0624] 

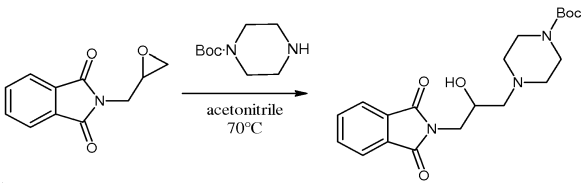
[0625] 화합물 163: 6-플루오로-4-[(2-하이드록시-3-{4-[3-(트라이플루오로메틸)-1,6-나프티리딘-5-일]피페라진-1-일}프로필)아미노]-2H-1,3- 벤즈옥사진-2-온을 2- 클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-카복실산으로부터 출발하여 화합물 162에 대해 기술된 합성법에 따라 제조하였다. LCMS m/z: 519.2 (M + 1).

[0626] ^{1}HNMR (DMSO d6): δ ppm 2.26-2.18 (m, 4H), 3.62-3.72 (m, 8H), 4.24 (br. s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.21-7.34 (m, 2H), 7.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74-7.75 (m, 1H), 8.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.09 (s, 1H).

[0627] **화합물 166의 제조**

[0628] 화합물 166을 아래 본 발명에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

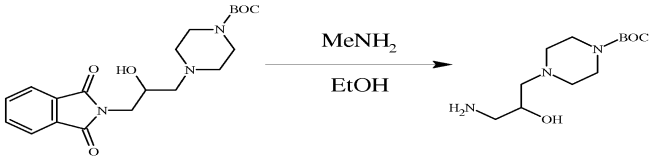
[0629] 단계 1 - tert-부틸 4-[3-(1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-2H-아이소인돌-3-일)-2-하이드록시프로필]피페라진-1-일-카복실레이트의 합성:

[0630] 

[0631] 아세토나이트릴(100 mL) 속 N-Boc-피페라진(15 g, 81 mmol) 및 N-(2,3-에폭시프로필)프탈이미드(16.4 g, 81

mmol)의 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온로 냉각시키고, 진공하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, $CHCl_3$/MeOH 9/1)를 통해 정제하여 20.4g의 갈색 고체를 수득하였다 (52mmol, Y = 64%). LC-MS (M-H+) = 390.1

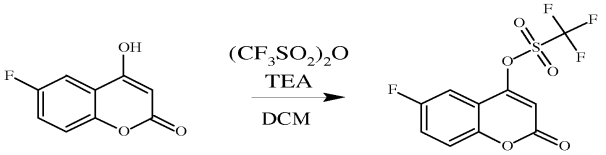
[0632] 단계 2 - tert-부틸 4-(3-아미노-2-하이드록시프로필)피페라진-1-카복실레이트의 합성:



[0633]

[0634] EtOH (215 mL) 속 tert-부틸 4-[3-(1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-2H-아이소인돌-2-일)-2-하이드록시프로필] 피페라진-1-카복실레이트(20.4 g, 52 mmol) 및 30% 메틸아민의 용액을 밀봉된 튜브에서 50℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과시켰다. 여액을 진공하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, $CHCl_3$/MeOH 9/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(3-아미노-2-하이드록시프로필)피페라진-1-카복실레이트(6.2 g, 24 mmol, Y = 46%)를 수득하였다. LC-MS (M-H+) = 260.1

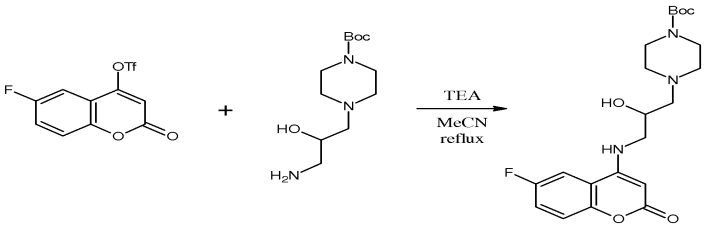
[0635] 단계 3 - 6-플루오로-2-옥소-2H-크로멘-4-일트라이플루오로메테인설포네이트의 합성:



[0636]

[0637] DCM(150 mL) 속 6-플루오로-4-하이드록시-2H-크로멘-2-온(10 g, 55.5 mmol) 및 TEA(15.5 mL, 111 mmol)의 용액을 -10℃에서 냉각시켰다. DCM(10 mL) 속 트라이플루오로메탄술폰산 무수물(10.3 mL, 61.1)을 적가하였다. 혼합물을 -10℃에서 2시간 동안 교반하고 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 헥세인/다이에틸 에터 1/1로 희석하고, 고체를 실리카 베드를 통해 여과하고, 농축하여 고체를 수득하였고(11.2g, 35mmol, Y = 63%), 이를 추가 정제 사용하였다. GC-MS = 312.0

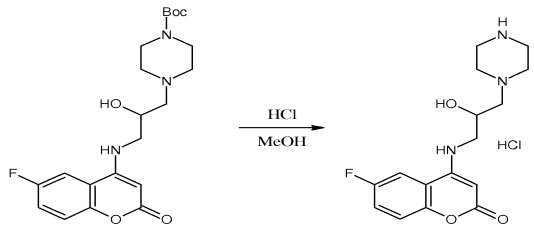
[0638] 단계 4 - tert-부틸 4-{3-[(7-플루오로-2-옥소-2H-1-벤조피란-4-일)아미노] -2-하이드록시프로필}피페라진-1-카복실레이트의 합성:



[0639]

[0640] 아세토나이트릴(20 mL) 속 트라이에틸아민(4 mL, 28.7 mmol)을 무수 아세토나이트릴(50 ml) 속 6-플루오로-2-옥소-2H-크로멘-4-일 트라이플루오로메테인설포네이트(7.5 g, 23.9 mmol) 및 tert-부틸 4-(3-아미노-2-하이드록시프로필)피페라진-1-카복실레이트(6.2 g, 23.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 일단 첨가가 완료되면, 용액을 환류하에 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 및 물로 세척하였다. 그런 후에 유기상을 분리시키고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100% $CHCl_3$ 내지 $CHCl_3$/MeOH 85/15)로 정제하여 tert-부틸4-{3-[(7-플루오로-2-옥소-2H-1-벤조피란-4-일)아미노]-2-하이드록시프로필}피페라진-1-카복실레이트(4.2 g, 10 mmol, Y = 42%)를 수득하였다. LC-MS (M-H+): 422.2

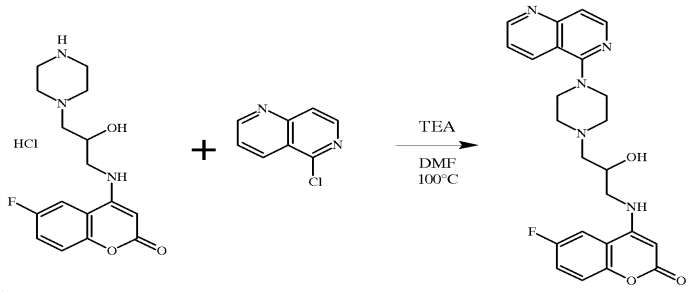
[0641] 단계 5 - 7-플루오로-4-{[2-하이드록시-3-(피페라진-1-일)프로필]아미노} -2H-1-벤조피란-2-온 염산의 합성:



[0642]

[0643] tert-부틸-4-{3-[(7-플루오로-2-옥소-2H-1-벤조피란-4-일)아미노]-2-하이드 록시프로필} 피페라진-1-카복실레이트(4 g, 9.5 mmol)를 MeOH(30 mL)에 용해시키고, MeOH(4.5 mL) 속 1.25 M HCl을 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 백색 고체를 여과 및 건조시켜 7-플루오로-4-{[2-하이드록시-3-(피페 라진-1-일)프로필]아미노}-2H-1-벤조피란-2-온 염산(3.4 g, Y = 정량)을 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. LC-MS ($M-H^+$): 322.2

[0644] 단계 6 - 6-플루오로-4-({2-하이드록시-3-[4-(1,6-나프티리딘-5-일)피페라진 -1-일] 프로필}아미노)-2H-1-벤조피란-2-온(화합물 166)의 합성:



[0645]

[0646] DMF(3 mL) 속 7-플루오로-4-{[2-하이드록시-3-(피페라진-1-일)프로필]아미노}-2H-1-벤조피란-2-온 염산(261 mg, 0.73 mmol) 및 TEA(0.2 mL, 1.46 mmol)의 용액에, 5-클로로-1,6-나프티리딘(80 mg, 0.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반한 후 냉각시키고, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시키고, 미정제 물질을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, $CHCl_3$/MeOH 95/5)로 정제하여 95mg(0.21 mmol, Y = 29%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) : 450.2.

[0647] ^1H NMR (300MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.01 (dd, J = 1.2, 4.3 Hz, 1 H), 8.42 - 8.33 (m, 2 H), 7.53 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 4.3, 8.4 Hz, 1 H), 7.36 - 7.19 (m, 4 H), 5.78 (t, J = 4.3 Hz, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 4.26 - 4.10 (m, 1 H), 3.50 (s, 6 H), 3.28 - 3.15 (m, 1 H), 3.05 - 2.93 (m, 2 H), 2.81 - 2.70 (m, 2 H), 2.62 (d, J = 6.8 Hz, 2 H).

[0648] **화합물 171의 제조**

[0649] 화합물 171을 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

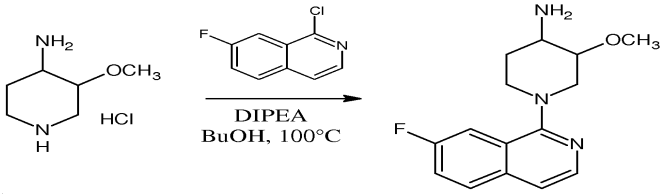
[0650] 단계 1 - 3-메톡시피페리딘-4-아민 이염산의 합성:



[0651]

[0652] 1,4-다이옥세인(10 mL) 속 tert-부틸 4-아미노-3-메톡시피페리딘-1-카복실 레이트(900 mg, 3.9 mmol)의 용액을 0-5℃로 냉각시켰다. 다이옥세인(9 mL) 속 4M HCl을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 미정제 물질을 석유 에터(3 x 25 mL)로 분쇄하고, 여과하고, 감압 하에서 건조시켜 3-메톡시피페리딘-4-아민 이염산(700 mg, 미정제)을 회백색 고체로서 수득하였다. LS-MS (ELSD) m/z : 131.2 (M + H).

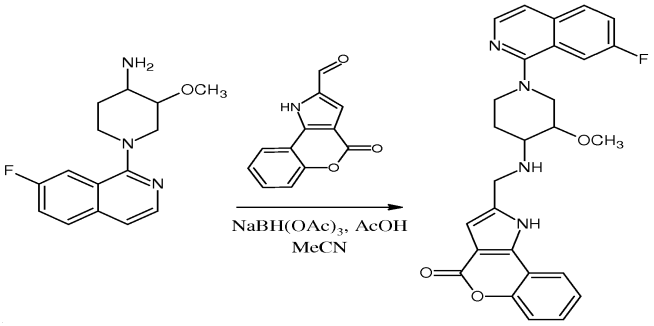
[0653] 단계 2 - 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)-3-메톡시피페리딘-4-아민의 합성:



[0654]

[0655] 1-부탄올(3 mL) 속 3-메톡시피페리딘-4-아민 이염산(700 mg, 3.4 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(1.07 g, 8.28 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 1-클로로-7-플루오로아이소퀴놀린(300 mg, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 교반한 후, 냉각시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (25 mL)로 희석시키고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에 증발시켰다. 생성된 미정 제 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, DCM 속 8-10% MeOH)로 정제하여 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)-3-메톡시피페리딘-4-아민(150 mg, 32.9%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LS-MS m/z: 276.1(M + H).

[0656] 단계 3 - 2-({[1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)-3-메톡시피페리딘-4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4)(1H)-온(화합물 171)의 합성:

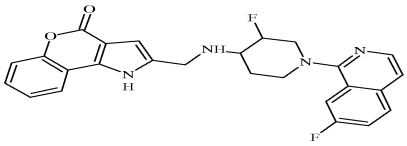


[0657]

[0658] 표제 화합물을 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)-3-메톡시피페리딘-4-아민을 사용하여 화합물 145의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, DCM 속 5% MeOH)에 의한 정제 후 키랄 SFC 분리하여 2-({[1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)-3-메톡시피페리딘-4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온(비 할당 입체이성질체, Y = 11%)을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 473.2.

[0659] ^{1}H NMR (DMSO d6): δ ppm 12.60 (brs, 1H), 8.08 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.07-7.97 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 3.92-3.91 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 3H), 3.33-3.29 (m, 3H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 2H).

[0660] **화합물 172의 제조**

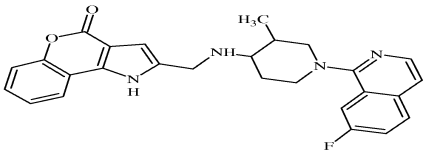


[0661]

[0662] 화합물 172를 tert-부틸 4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트를 사용하여 화합물 171의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, DCM 속 5% MeOH)에 의한 정제 후 키랄성 SFC 분리하여 2-({[3-플루오로-1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온(비할당 입체이성질체, Y = 7%)을 수득하였다. LS-MS m/z : 461.2 (M + 1).

[0663] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.56 (brs, 1H), 8.11-8.08 (m,2H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.75 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.46-7.34 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 5.07-4.95 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 3H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.22-2.99 (m, 1H), 2.97-2.78 (m, 2H), 1.98-1.97 (m, 2H).

[0664] **화합물 177의 제조**



[0665]

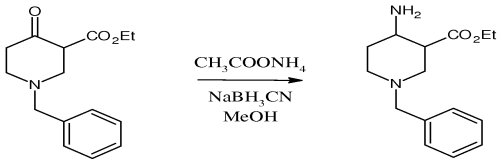
[0666] 2-({[1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)-3-메틸피페리딘-4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온을 tert-부틸 4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트를 사용하여 화합물 171의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카겔, DCM 속 0-6% MeOH)에 의한 정제 후 키랄성 SFC 분리하여 표제 화합물(비할당 입체이성질체, Y = 7%)을 수득하였다. MS-m/z : 457.2 (M + H).

[0667] ^{1}HNMR (DMSO d6): δ ppm 12.55 (brs, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 2.89 (t, J = 12Hz, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.33-2.15 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0668] **화합물 184의 제조**

[0669] 화합물 184를 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

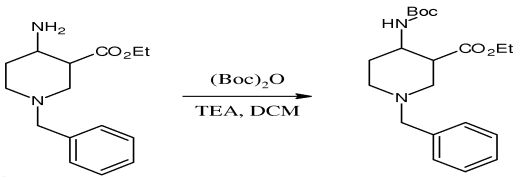
[0670] 단계 1 - 에틸 4-아미노-1-벤질피페리딘-3-카복실레이트의 합성:



[0671]

[0672] 씬(syn)/안티(anti) 라세미 혼합물로서 표제 화합물을 에틸 1-벤질-4-옥소 피페리딘-4-카복실산-3카복실레이트를 사용하여 중간체 tert-부틸 4-아미노-3-(벤질옥시)피페리딘-1-카복실레이트(화합물 186 참조)에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(Y = 65%). LS-MS m/z : 263.2 (M + H).

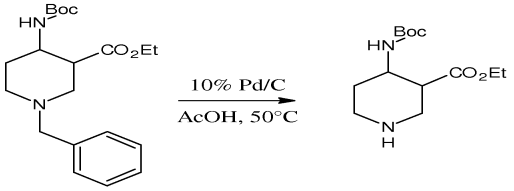
[0673] 단계 2 - 에틸 1-벤질-4-[(tert-부톡시카본일)아미노]피페리딘-3-카복실레이트의 합성:



[0674]

[0675] DCM(20 mL) 속 에틸 4-아미노-1-벤질피페리딘-3-카복실레이트(6g, 22.87 mmol)의 냉각 (0-5℃) 용액에, TEA(9.5 mL, 68.61 mmol) 및 Boc 무수물(5.98g, 27.4mmol)를 천천히 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물(25 mL)로 희석하고 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기층을 물(25 mL) 및 염수 용액(25 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에터 속 30-35% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 씬/안티 라세미 혼합물로 수득하였다(1.4 g). LS-MS m/z : 363.2 (M + H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.31-7.28 (m, 5H), 5.32 (brs, 1H), 4.17-4.12 (m, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.31 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 3H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.22-1.18 (m, 2H).

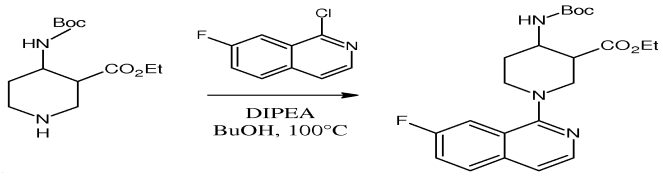
[0676] 단계 3 - 에틸 4-[(tert-부톡시키본일)아미노)피페리딘-3-카복실레이트의 합성:



[0677]

[0678] AcOH(30 mL) 속 에틸 1-벤질-4-[(tert-부톡시카본일)아미노]피페리딘-3-카복실레이트(1.4 g, 3.86 mmol)의 교바된 용액에, 10% Pd/C(140 mg, 50% 수성)를 질소 대기하에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 수소화시킨 후, 셀라이트 베드 상에서 여과하고 여액을 감압하에 농축시켜 에틸 4-[(tert-부 톡시카본일)아미노]피페리딘-3-카복실레이트를 씬/안티 라세미 혼합물로서 수득하였다(900 mg, 85% 수율). LS-MS (ELSD) m/z : 273.2 (M + H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5.56-5.45 (m, 1H), 4.33-4.12 (m, 2H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.86-2.68 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.32-1.23 (m, 3H).

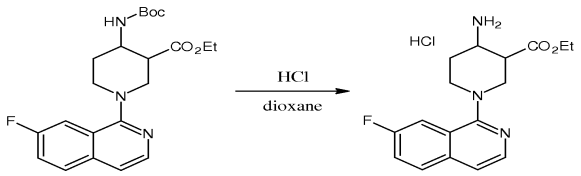
[0679] 단계 4 - 에틸 4-[(tert-부톡시카본일)아미노]-1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리진-3-카복실레이트의 합성:



[0680]

[0681] 씬/안티 라세미 혼합물로서 표제 화합물을 에틸 4-[(tert-부톡시카본일)아미노]피페리딘-3-카복실레이트를 사용하여 중간체 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)-3-메톡시피페리딘-4-아민(화합물 171 참조)에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(Y = 24%). LS-MS m/z : 418.2 (M + H). ^{1}HNMR ($CDCl_3$): δ ppm 8.18-8.16 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 5.67 (brs, 1H), 4.29-4.01 (m, 4H), 3.35-3.33 (m, 1H), 3.20-3.18 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25-1.17 (m, 3H).

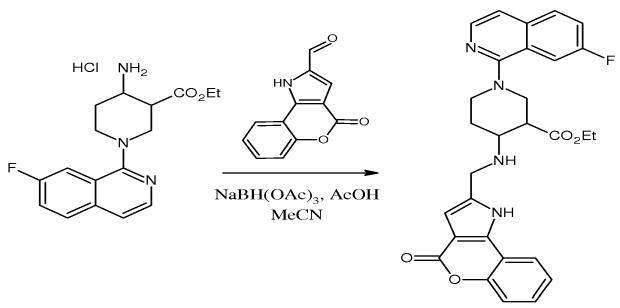
[0682] 단계 5 - 에틸 4-아미노-1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-3-카복실레이트 염산의 합성:



[0683]

[0684] 씬/안티 라세미 혼합물로서 표제 화합물을 에틸 4-[(tert-부톡시카본일)아미노]-1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1일)피페리딘-3-카복실레이트를 사용하여 중간체 3-메톡시피페리딘-4-아민 이염산(화합물 171 참조)에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(Y = 88%). LS-MS m/z : 318.1 (M + H).

[0685] 단계 6 - 에틸 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)-4-{[(4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-일)메틸]아미노}피페리딘-3-카복실레이트(화합물 184)의 합성:



[0686]

[0687] 씬/안티 라세미 혼합물로서 표제 화합물을 에틸 4-아미노-1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-3-카복실레이트 염산을 사용하여 화합물 145의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(Y = 9%). LS-MS m/z : 515.2 (M + H).

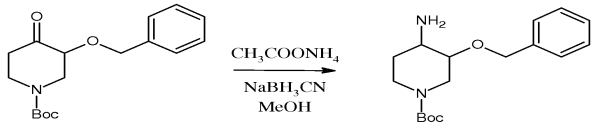
[0688] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.48 (brs, 1H), 8.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.46 - 7.24 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 4.07 - 3.84 (m, 5H), 3.59

- 3.11 (m, 5H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.04-1.03 (m, 3H).

[0689] **화합물 186의 제조**

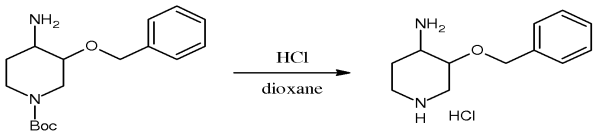
[0690] 화합물 186을 아래 본 발명에 기술한 바와 같이 제조하였다.

[0691] 단계 1 - tert-부틸 4-아미노-3-(벤질옥시)피페리딘-1-카복실레이트의 합성:

[0692] 

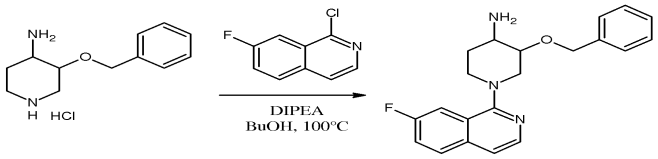
[0693] 메탄올(100 mL) 속 tert-부틸 3-(벤질옥시)-4-옥소피페리딘-1-카복실레이트 (1.9 g, 6.2 mmol) 및 아세트산 암모늄(3.35 g, 43.5 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 10℃로 냉각시켰다. 나트륨 사이아노보로하이드라이드(580 mg, 9.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시켜 미정제의 tert-부틸 4-아미노-3-(벤질옥시)피페리딘-1-카복실레이트(1.6 g)를 옅은 녹색 고무질로 수득하였다. 이 미정제 물질은 추가 정제 없이 다음 단계로 처리되었다. LS-MS m/z : 307.1 (M + H).

[0694] 단계 2 - 3-(벤질옥시)피페리딘-4-아민 이염산의 합성:

[0695] 

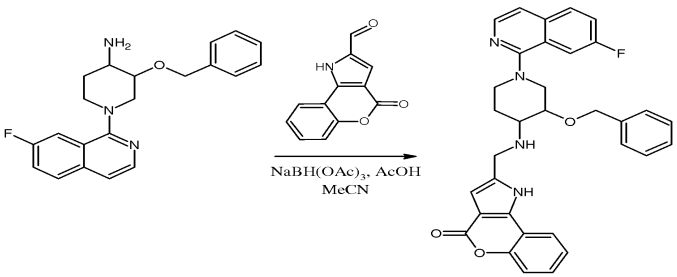
[0696] 1,4-다이옥세인(5 mL) 속 tert-부틸 4-아미노-3-(벤질옥시)피페리딘-1-카복실 레이트(1.6 g, 5.2 mmol)의 교반된 용액을 0-5℃로 냉각시켰다. HCl(1,4-다이옥세인 속 4 M, 16 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 미정제 물질을 석유 에터(3 x 25 mL)로 분쇄하고 여과하였다. 회백색 고체를 감압하에 건조시켜 3-(벤질옥시)피페리딘-4-아민 이염산(1.5 g, 미정제)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. LS-MS m/z : 207.1 (M + H-2HCl).

[0697] 단계 3 - 3-(벤질 옥시)-1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-아민의 합성:

[0698] 

[0699] 표제 화합물을 3-(벤질옥시)피페리딘-4-아민 이염산을 사용하여 중간체 1- (7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)-3-메톡시피페리딘-4-아민(화합물 171 참조)에 기술된 절차에 따라 제조하였다(Y=35%). LS-MS m/z : 352.1 (M + H).

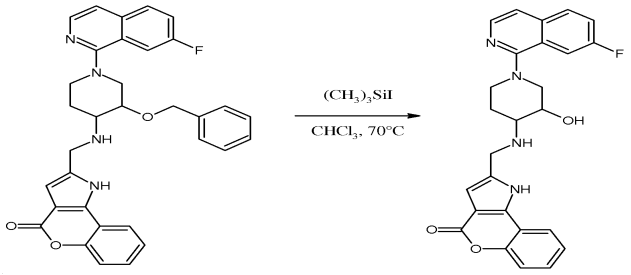
[0700] 단계 4 - 2-({[3-(벤질옥시)-1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온의 합성:

[0701] 

[0702] 입체이성질체의 혼합물로서 표제 화합물을 3-(벤질옥시)-1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-아민을 사용하여 화합물 145의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(Y = 45%). LS-MS m/z 549.1 (M + H).

[0703] 단계 5 - 2 -({[1- 7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)-3-하이드록시피페리딘-4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[4,3-

b]피롤-4-1H)-온(화합물 186)의 합성:

[0704] 

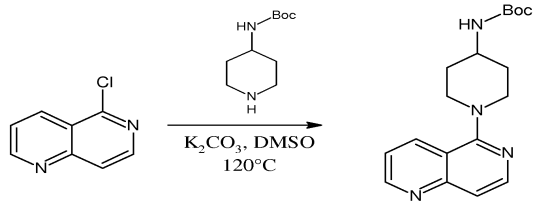
[0705] 클로로포름(20mL) 속 2-({[3-(벤질옥시)-1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일) 피페리딘-4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온(입체 이성질체의 혼합물, 200 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에, 트라이메틸실릴아이오다이드(0.729 g, 3.6 mmol)를 0-5℃에서 실드 튜브에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반한 후, 티오황산나트륨 용액 (30 mL)으로 희석하고 여과하였다. 잔류 물을 클로로포름 (3 x 15 mL) 및 석유 에터(2 x 20 mL)로 세척하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카겔, DCM 속 8-10% MeOH)에 의한 정제 후 분취용 HPLC 분리하여 2-({[1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)-3-하이드록시피페리딘-4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온(비할당 입체이성질체, 18 mg, 11% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LS-MS m/z : 459.2 (M + H).

[0706] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d6): δ ppm 12.35 (brs, 1H), 8.09-7.95 (m, 4H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 5.03-5.02 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.91-3.72 (m, 2H), 3.69-3.33 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 2H).

[0707] **화합물 187의 제조**

[0708] 화합물 187을 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0709] 단계 1 - tert-부틸 [1-(1,6-나프티리딘-5-일)피페리딘-4-일]카바메이트의 합성:

[0710] 

[0711] 중간체 tert-부틸[1-(1,6-나프티리딘-5-일)피페리딘-4-일]카바메이트를 5- 클로로-1,6-나프티리딘을 사용하여 tert-부틸 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피 페리딘-4-일]카바메이트(화합물 145 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. Y = 82%. LC-MS ($M-H^+$) = 329.3

[0712] 단계 2 - 1-(1,6-나프티리딘-5-일)피페리딘-4-아민의 합성:

[0713] 

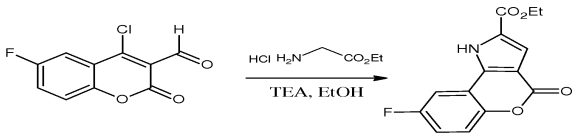
[0714] 중간체 1-(1,6-나프티리딘-5-일)피페리딘-4-아민을 tert-부틸[1-(1,6-나프티 리딘-5-일)피페리딘-4-일]카바메이트를 사용하여 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일) 피페리딘-4-아민(화합물 145 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. Y = 98%. 화합물은 특성화 없이 사용되었다.

[0715] 단계 3 - 4-클로로-6-플루오로-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-카바알데하이드의 합성:

[0716] 

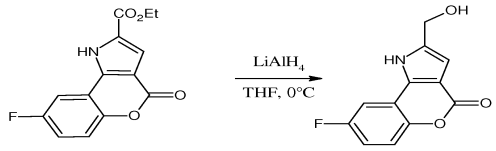
[0717] DMF의 교반 부피(25 mL)에, $POCl_3$(25 mL)을 0℃에서 한 번에 첨가하였다. 생성된 용액을 50℃에서 0.5 시간 동안 가열한 후, DMF(50 mL) 속 6-플루오로-4-하이드록시쿠마린(5 g, 27.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반한 다음 얼음에 부었다. 20분 동안 교반한 후, DCM(50 mL)을 첨가하고, 유기상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 농축시켜, 6.2g의 4-클로로-6-플루오로-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-카바알데하이드를 수득하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0718] 단계 4 - 에틸 8-플루오로-4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤 -2-카복실레이트의 합성:

[0719] 

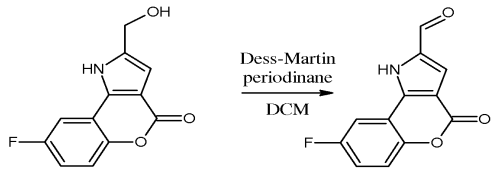
[0720] 중간체 8-플루오로-4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-카복실레이트를 4-클로로-6-플루오로-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-카바알데하이드를 사용하여 4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-카복실레이트(화합물 145 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(Y = 50%). LC-MS ($M-H^+$) = 276.1

[0721] 단계 5 - 8-플루오로-2-(하이드록시메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온의 합성:

[0722] 

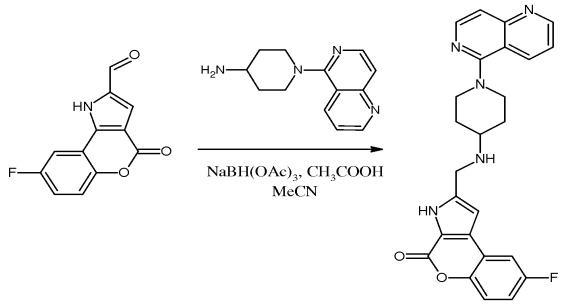
[0723] 중간체 8-플루오로-2-(하이드록시메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온을 8-플루오로-4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-카복실레이트를 사용하여 2-(하이드록시메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온(화합물 145 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. 이 화합물을 추가 특성화 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 234.2

[0724] 단계 6 - 8-플루오로-4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2- 카바알데하이드의 합성:

[0725] 

[0726] 중간체 8- 플루오로-4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2- 카바알데하이드를 8-플루오로-2-(하이드록시메틸)[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-4(1H)-온을 사용하여 4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-카바알데하이드(화합물 145 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. 이 화합물을 추가 특성화 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 232.2

[0727] 단계 7 - 8-플루오로-2-({[1-(1,6-나프티리딘-5-일)피페리딘-4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[3,4-b]피롤-4(3H)-온(화합물 187)의 합성:

[0728] 

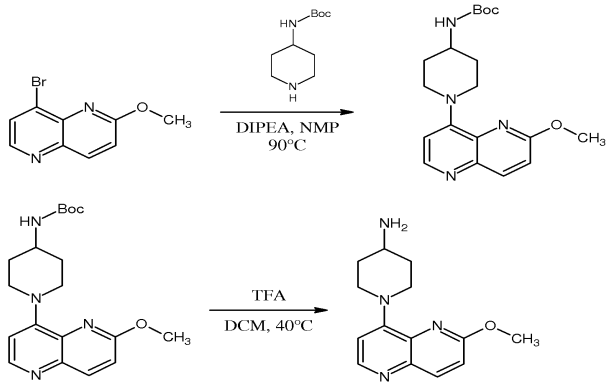
[0729] 표제 화합물을 8-플루오로-4-옥소-1,4-다이하이드로[1]벤조피라노[4,3-b]피롤-2-카바알데하이드 및 1-(1,6-나프

티리딘-5-일)피페리딘-4-아민을 사용하여 화합물 145의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(Y = 41%). LC-MS (M-H$^+$) = 444.3.

[0730] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.55 - 1.69 (m, 2 H), 2.03 (d, J=10.15 Hz, 2 H), 2.67 - 2.76 (m, 1 H), 3.01 (t, J=11.12 Hz, 2 H), 3.77 (d, J=12.90 Hz, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 7.29 (td, J=8.65, 3.02 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=6.04 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J=9.06, 4.67 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=8.37, 4.25 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=9.06, 3.02 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=5.76 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=7.96 Hz, 1 H), 8.99 (dd, J=4.39, 1.65 Hz, 1 H), 11.96 - 13.07 (m, 1 H).

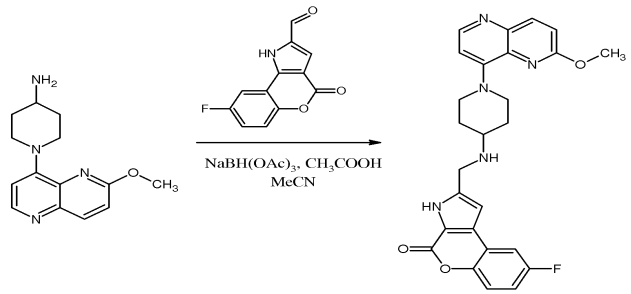
[0731] **화합물 188의 제조**

[0732] 단계 1-2 - 1-(6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)피페리딘-4-아민의 합성:

[0733] 

[0734] NMP(4mL) 속 8-브로모-2-메톡시-1,5-나프티리딘(250 mg, 1 mmol), 4-(N-Boc-아미노)피페리딘(600 mg, 3 mmol) 및 DIPEA(44 μL, 0.25 mmol)의 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. DCM(20 mL)을 첨가하고 혼합물을 포화 $NaHCO_3$로 세척하였다. 용매를 진공하에 제거하고 미정제 물질을 Cy 대 에틸아세테이트 100%로 용출시키는 Si-컬럼으로 정제하였다. 생성물을 DCM(20 mL)에 용해시키고, TFA를 첨가하고(4 mL), 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고 잔류 물을 SCX 컬럼으로 정제하여 265mg의 1-(6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)피페리딘 -4-아민을 수득하였다. LC-MS (M-H+) = 259.2

[0735] 단계 3 - 8-플루오로-2-({[1-(6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)피페리딘-4- 일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[3,4-b]피롤-4(3H)-온(화합물 188)의 합성:

[0736] 

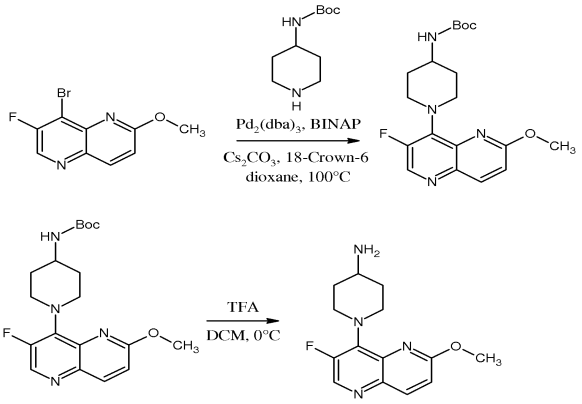
[0737] 표제 화합물을 1-(6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)피페리딘-4-아민을 사용하여 화합물 187의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(Y = 23%). LC-MS (M-H+) = 474.3.

[0738] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.48 - 1.65 (m, 2 H), 2.04 (d, J=10.15 Hz, 2 H), 2.66 - 2.79 (m, 1 H), 3.00 (t, J=10.84 Hz, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 4.26 (d, J=12.35 Hz, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 6.93 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=9.06 Hz, 1 H), 7.29 (td, J=8.65, 3.02 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J=9.06, 4.67 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=9.06, 3.02 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=5.21 Hz, 1 H), 11.53 - 13.13 (m, 1 H).

[0739] **화합물 192의 제조**

[0740] 화합물 192를 아래 본 발명에 기술된 바에 따라 제조하였다.

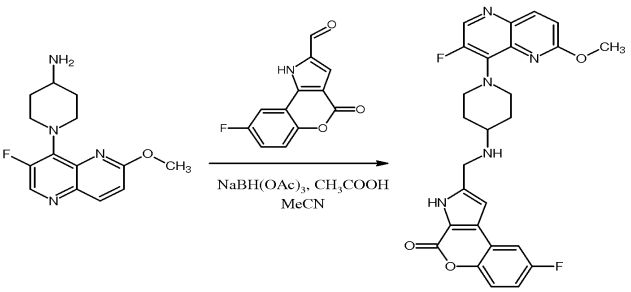
[0741] 단계 1-2 - 1-(3-플루오로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)피페리딘-4-아민의 합성:



[0742]

[0743] 바이알에서, 다이옥세인(10mL) 속 8-브로모-7-플루오로-2-메톡시-1,5-나프티 리딘(250 mg, 0.97 mmol), tert-부틸 N-(피페리딘-4-일)카바메이트(194 mg, 0.97 mmol), rac-BINAP(37 mg, 0.06 mmol), Cs_2CO_3(664 mg, 2.04 mmol) 및 18-크라운-6 (26 mg, 0.097 mmol)을 결합하고 N_2로 플러싱하였다. 바이알을 100℃로 가열하면서 빠르게 교반하였다. 12시간 후, 용액을 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, DCM 속 1% MeOH)를 통해 정제하여 tert-부틸[1-(3-플루오로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)피페리딘-4-일]카바메이트(309 mg, 0.82 mmol, 82% 수율)를 오렌지색 고체로서 수득하였고, 이를 추가 특성화 없이 사용하였다. 이 화합물을 DCM(20 mL)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. TFA(3 mL)를 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 다이클로로메탄/MeOH에 용해시키고, MeOH로 용출시키고 MeOH 속 암모니아의 2M 용액으로 용출시키는 SCX 카트리지 상에 로딩하였다. 염기성 분획을 증발시켜 1-(3-플루오로-6-메톡시-1,5- 나프티리딘-4-일)피페리딘-4-아민(180 mg, 0.66 mmol, 수율 80%)을 수득하였다. LC-MS(M-H+) = 277.3

[0744] 단계 3 - 8-플루오로-2-({[1-(3-플루오로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)피 페리딘-4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[3,4-b]피롤-4(3H)-온(화합물 192)의 합성:



[0745]

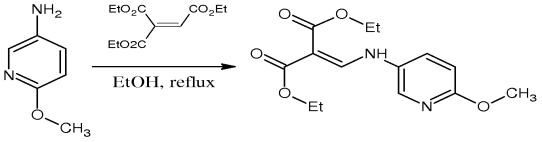
[0746] 표제 화합물을 1-(3-플루오로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)피페리딘-4-아민을 사용하여 화합물 187의 합성에 대해 기술된 바에 절차에 따라 제조하였다(Y = 16%). LC-MS (M-H+) = 492.1

[0747] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 1.68 - 1.82 (m, 2 H), 2.12 (d, J=9.29 Hz, 2 H), 2.81 - 2.92 (m, 1 H), 3.37 (t, J=12.42 Hz, 2 H), 4.02 (s, 2 H), 4.04 - 4.08 (m, 3 H), 4.15 (d, J=11.80 Hz, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 7.10 (d, J=9.03 Hz, 1 H), 7.22 (td, J=8.72, 2.89 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J=8.70, 4.52 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J=8.70, 2.90 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=9.04 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=4.77 Hz, 1 H).

[0748] **화합물 195의 제조**

[0749] 화합물 195를 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

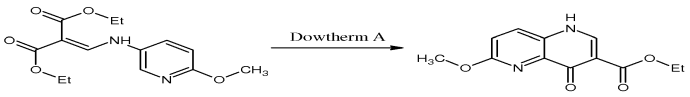
[0750] 단계 1 - 다이에틸{[(6-메톡시피리딘-3-일)아미노]메틸리덴}프로페인다이오에이트의 합성:



[0751]

[0752] EtOH(50 mL) 속 6-메톡시피리딘-3-아민(5 g, 40.3 mmol) 및 트라이에틸에텐 -1,1,2-트라이카복실레이트(8.13 mL, 40.3 mmol)의 용액을 3시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 혼합물을 진공하에 농축시켜 진한 적색 오일로서 다이에틸{[(6-메톡시피리딘-3-일)아미노]메틸리덴}프로페인다이오에이트(12g, 정량)를 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 295.3

[0753] 단계 2 - 에틸 6-메톡시-4-옥소-1,4-다이하이드로-1,5-나프티리딘-3-카복실 레이트의 합성:

[0754] 

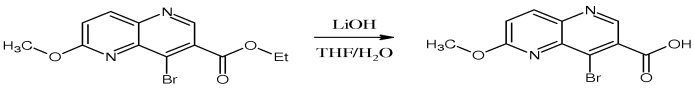
[0755] Dowtherm® A(10 mL)를 스틸 헤드 및 환류 응축기가 장착된 50mL 3구 플라스크에서 비등시켰다(250℃). 다이에틸{[(6-메톡시피리딘-3-일)아미노]메틸리덴}프로페인다이오에이트(2.1 g, 7.2 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 비등시킨 후 실온으로 냉각시키고, Cy(15 mL)로 희석시키고 -20℃에서 밤새 냉각시켰다. 갈색 침전물을 여과하고 Cy로 세척하여 갈색 고체를 수득하고 이를 EtOAc로 분쇄시켰다. 현탁액을 여과하여 에틸 6-메톡시-4-옥소-1,4-다이하이드로-1,5-나프티리딘-3-카복실레이트를 회색 고체(1.04 g, 4.2 mmol, 58% 수율)로서 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 249.2

[0756] 단계 3 - 에틸 4-브로모-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카복실레이트의 합성:

[0757] 

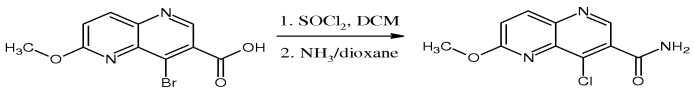
[0758] DMF(20 mL) 속 에틸 6-메톡시-4-옥소-1,4-다이하이드로-1,5-나프티리딘-3-카복실레이트(6.3 g, 25.4 mmol)의 현탁액을 실온에서 N_2하에 교반하였다. 삼브름화 인(2.5 mL, 26.7 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 추가 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음-욕조에 넣고 물(120 mL)을 첨가한 후, 포화 Na_2CO_3를 첨가하여 pH 7로 만들었다. 고체를 진공하에 여과하고, 물로 세척하고 진공하에 건조시켰다. 미정제 생성물을 NH 카트리지(Cy 100% 대 Cy/EtOAc 95/5%로 용출)로 정제하여 에틸 4-브로 모-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카복실레이트(6.6 g, 21 mmol, 83% 수율)를 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 311.1

[0759] 단계 4 - 4-브로모-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카복실산의 합성:

[0760] 

[0761] THF(4.5 mL) 및 물(1.5 mL) 속 에틸 4-브로모-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카복실레이트(500 mg, 1.6 mmol)의 용액을 LiOH.H2O(201 mg, 4.8 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL)에 용해시키고 1N HCl로 pH 4로 조정하여 침전물을 수득하고, 이를 여과하고 냉수로 세척하여 4-브로모-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카복실산(409 mg, 1.45 mmol, 90% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 283.1

[0762] 단계 5 - 4-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카복시아마이드의 합성:

[0763] 

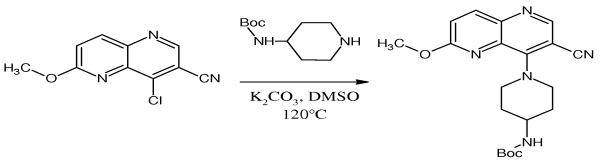
[0764] 무수 DCM(5 mL) 속 4-브로모-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카복실산(350 mg, 1.24 mmol)의 용액에 $SOCl_2$(136 μl, 1.86 mmol)를 첨가하고 반응물 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 다이옥세인(7.4 mL, 3.7 mmol) 속 0.5 M 암모니아 용액에 용해시켰다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반 한 후, 농축시키고 미정제 4-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카복시아마이드(0.6 g)를 추가 정제없이 다음 단계로 진행시켰다. LC-MS ($M-H^+$) = 238.2

[0765] 단계 6 - 4-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카보나이트릴의 합성:

[0766] 

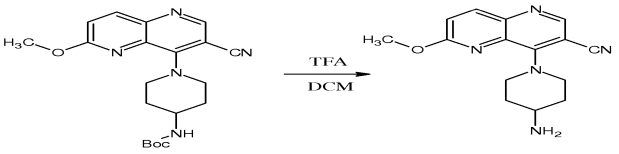
[0767] THF(15 mL) 속 4-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카복시아마이드(미정제 0.6 g, 2.5 mmol)의 현탁액에 버게스(Burgess) 시약(1.2 g, 5.0 mmol)을 첨가하고 혼합물의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 DCM으로 용출하는 크로마토그래피 칼럼 SNAP-25로 정제하여, 190 mg (0.87 mmol, 35% 수율)의 4-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카보나이트릴을 수득하였다. LC-MS ($M-H^+$) = 220.2

[0768] 단계 7 - tert-부틸[1-(3-사이아노-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)피페리딘 -4-일]카바메이트의 합성:

[0769] 

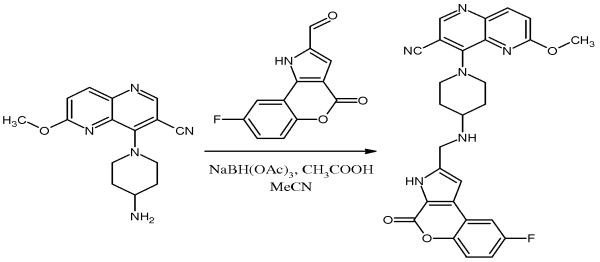
[0770] 표제 중간체를 4-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카보나이트릴을 사용하여 tert-부틸[1-(7-(플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-일]카바메이트(화합물 145 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. Y = 92%. LC-MS ($M-H^+$) = 384.4

[0771] 단계 8 - 4-(4-아미노피페리딘-1-일)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카보나이트릴의 합성:

[0772] 

[0773] 표제 화합물을 tert-부틸[1-(3-사이아노-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)피 페리딘-4-일]카바메이트를 사용하여 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4- 아민(화합물 145 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. Y = 88%. LC-MS (M-H+) = 284.3

[0774] 단계 9 - 4-(4-{[(8-플루오로-4-옥소-3,4-다이하이드로[1]벤조피라노[3,4-b] 피롤-2-일)메틸]아미노}피페리딘-1-일)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카보나이트릴(화합물 195)의 합성:

[0775] 

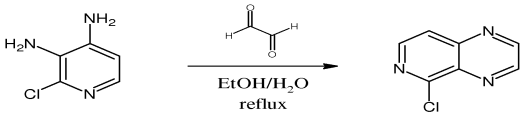
[0776] 표제 화합물을 4-(4-아미노피페리딘-1-일)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-카보나이트릴을 사용하여 화합물 187의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(Y = 35%). LC-MS (M-H+) = 499.4.

[0777] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.54 - 1.72 (m, 2 H), 2.02 - 2.14 (m, 2 H), 2.63 (br. s., 1 H), 2.75 - 2.87 (m, 1 H), 3.52 (t, J=11.07 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.32 (d, J=11.10 Hz, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 7.22 - 7.35 (m, 2 H), 7.47 (dd, J=9.15, 4.66 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=9.10, 2.96 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=8.99 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 12.50 (br. s., 1 H).

[0778] **화합물 196의 제조**

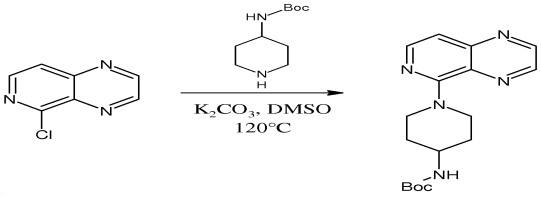
[0779] 화합물 196을 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0780] 단계 1 - 5-클로로피리도[3,4-b]피라진의 합성:

[0781] 

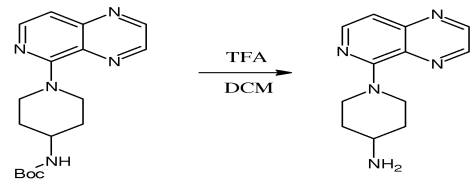
[0782] 에탄올(20 mL) 속 2-클로로피리딘-3,4-다이아민(1 g, 6.96 mmol) 및 에테인다이알용액(물 속 40중량%, 3.2 mL, 27.84 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 환류시킨 다음, 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과하고, EtOH로 세척하고, 진공에서 건조시켜 5-클로로피리도[3,4-b]피라진(0.3g, 1.8 mmol, 26% 수율)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 진행하였다. LC-MS (M-H+) = 166.1

[0783] 단계 2 - tert-부틸[1-(피리도[3,4-b]피라진-5-일)피페리딘-4-일]카바메이트의 합성:

[0784] 

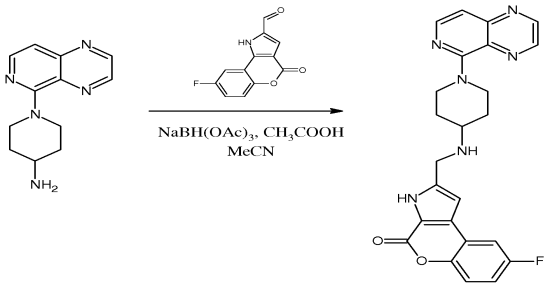
[0785] 표제 중간체를 5-클로로피리도[3,4-d]피라진을 사용하여 tert-부틸[1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-일]카바메이트(화합물 145 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. Y = 69%. LC-MS ($M-H^+$) = 330.4

[0786] 단계 3 - 1-(피리도[3,4-b]피라진-5-일)피페리딘-4-아민의 합성:

[0787] 

[0788] 표제 화합물을 tert-부틸[1-(피리도[3,4-b]피라진-5-일)피페리딘-4-일]카바메이트를 사용하여 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-아민](화합물 145 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. Y = 98%. LC-MS (M-H+) = 230.3

[0789] 단계 4 - 8-플루오로-2-({[1-(피리도[3,4-b]피라진-5-일)피페리딘-4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[3,4-b]피롤-4(3H)-온(포름산 염, 화합물 196)의 합성:

[0790] 

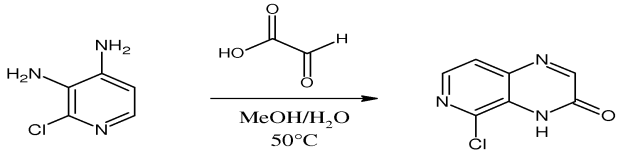
[0791] 표제 화합물을 1-(피리도[3,4-b]피라진-5-일)피페리딘-4-아민을 사용하여 화합물 187의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(Y = 37%). LC-MS (M-H+) = 445.4.

[0792] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.42 - 1.61 (m, 2 H), 2.02 (d, J=10.30 Hz, 2 H), 2.76 - 2.91 (m, 1 H), 3.22 (t, J=11.46 Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 4.80 (d, J=11.50 Hz, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 7.20 (d, J=5.70 Hz, 1 H), 7.29 (td, J=8.74, 3.01 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J=9.10, 4.60 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=9.10, 2.96 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=5.70 Hz, 1 H), 8.83 (d, J=1.75 Hz, 1 H), 8.98 (d, J=1.75 Hz, 1 H).

[0793] **화합물 199의 제조**

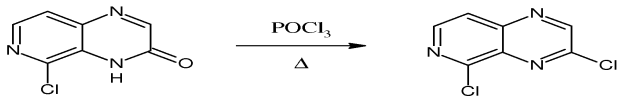
[0794] 화합물 199를 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0795] 단계 1 - 5-클로로피리도[3,4-b]피라진-3(4H)-온의 합성:

[0796] 

[0797] MeOH(20 mL) 속 2-클로로피리딘-3,4-다이아민(1 g, 6.96 mmol) 및 글리옥실 산 용액(H_2O 속 50 중량%, 0.92 mL, 8.35 mmol)의 혼합물을 바이알에서 50℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 Et_2O로 분쇄하고 현탁액을 여과하였다. 미정제 생성물을 C-18 크로마토그래피(100 % 물 + 0.1% 포름산 대 80/20 물 + 0.1% 포름산 / MeCN + 0.1% 포름산)로 정제하여 5-클로로피리도[3,4-b]피라진-3(4H)-온(255 mg, 1.4 mmol, 20% 수율)을 수득하였다. LC-MS (M-H+) = 182.1

[0798] 단계 2 - 3,5-다이클로로피리도[3,4-b]피라진의 합성:

[0799] 

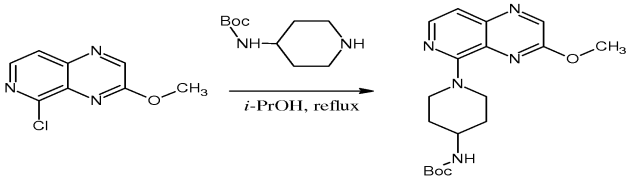
[0800] 5-클로로피리도[3,4-b]피라진-3(4H)-온(200 mg, 1.1 mmol) 및 옥시염화인(6 mL)의 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 용매를 진공하에 감소시켰다. 반응 혼합물을 얼음 위에 조심스럽게 붓고 Na^2CO_3의 포화 용액으로 중화시켰다. DCM을 첨가하고, 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 NH-크로마토그래피(100% DCM 내지 80/20 DCM/EtOAc)로 정제하여 3,5-다이클로로피리도[3,4-b]피라진(200 mg, 1 mmol, 91% 수율)을 수득하였다. LC-MS (M-H+) = 200.1

[0801] 단계 3 - 5-클로로-3-메톡시피리도[3,4-b]피라진의 합성:

[0802] 

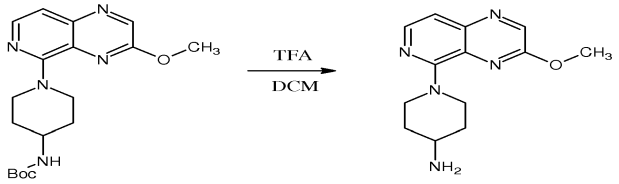
[0803] DMF(3 mL) 속 3,5-다이클로로피리도[3,4-b]피라진(200 mg, 1 mmol)의 용액에 메톡사이드 나트륨(MeOH 속 0.5 M 용액, 2.2 mL, 1.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반 하였다. 용액을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 5-클로로-3-메톡시피리도[3,4-b]피라진(150 mg, 0.77 mmol, 77% 수율)을 수득하였다. LC-MS (M-H+) = 196.1

[0804] 단계 4 - tert-부틸-[1-(3-메톡시피리도[3,4-b]피라진-5-일)피페리딘-4-일] 카바메이트의 합성:

[0805] 

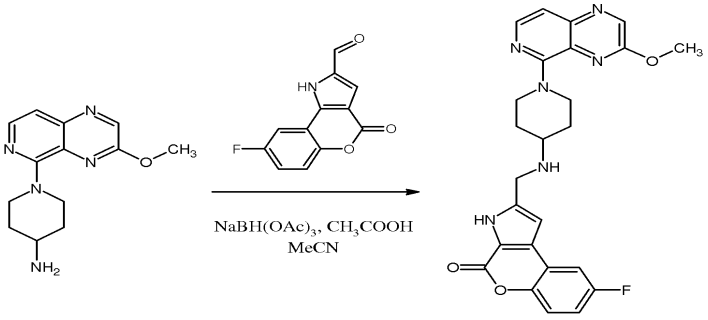
[0806] 5-클로로-3-메톡시피리도[3,4-b]피라진(100 mg, 0.55 mmol)과 4-(N-Boc-아미노)피페리딘(332 mg, 1.66 mmol)을 이소프로판올(5 mL)에 현탁시키고 환류하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고 NH-크로마토그래피(100% DCM 내지 95/5 DCM/MeOH)로 정제하여 tert-부틸[1-(3-메톡시피리도[3,4-b]피라진-5-일)피페리딘을 수득하였다(170 mg, 0.47 mmol, 85% 수율). LC-MS (M-H+) = 360.4

[0807] 단계 5 - 1-(3-메톡시피리도[3,4-b]피라진-5-일)피페리딘-4-아민의 합성:

[0808] 

[0809] 표제 화합물을 tert-부틸[1-(3-메톡시피리도[3,4-b]피라진-5-일)피페리딘 -4-일]카바메이트를 사용하여 1-(7-플루오로아이소퀴놀린-1-일)피페리딘-4-아민 (화합물 145 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. Y = 91%. LC-MS (M-H+) = 260.3

[0810] 단계 6 - 8-플루오로-2-({[1-(3-메톡시피리도[3,4-b]피라진-5-일)피페리딘 -4-일]아미노}메틸)[1]벤조피라노[3,4-b]피롤-4(3H)-온(포름산 염, 화합물 199)의 합성:

[0811] 

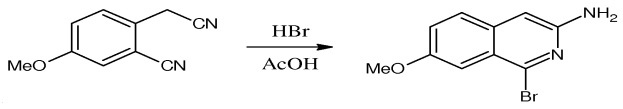
[0812] 표제 화합물을 1-(3-메톡시피리도[3,4-b]피라진-5-일)피페리딘-4-아민을 사용하여 화합물 187의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다(Y = 44%). LC-MS (M-H+) = 475.2.

[0813] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.35 - 1.53 (m, 2 H), 1.89 - 2.02 (m, 2 H), 2.69 - 2.84 (m, 1 H), 3.11 (t, J=11.35 Hz, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 4.60 - 4.71 (m, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 6.98 (d, J=5.67 Hz, 1 H), 7.26 (td, J=8.75, 3.03 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J=9.10, 4.60 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=9.10, 3.03 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=5.48 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 12.68 (br. s., 1 H).

[0814] **화합물 203의 제조**

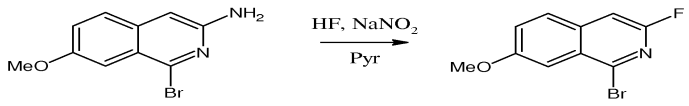
[0815] 화합물 203을 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0816] 단계 1 - 1-브로모-7-메톡시아이소퀴놀린-3-아민의 합성:

[0817] 

[0818] 표제 중간체를 2-(사이아노메틸)-5-메톡시벤조나이트릴을 사용하여 2-(사이아노메틸)-5-플루오로벤조나이트릴 (화합물 149 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

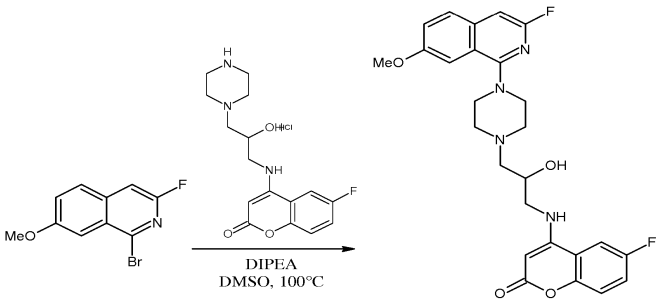
[0819] 단계 2 - 1-브로모-3-플루오로-7-메톡시아이소퀴놀린의 합성:

[0820] 

[0821] 표제 중간체를 1-브로모-7-메톡시아이소퀴놀린-3-아민을 사용하여 1-브로모 -3,7-다이플루오로아이소퀴놀린(화합물 149 참조)의 합성에 대해 기술된 절차에 따라 를 제조하였다(Y = 66%). LCMS m/z : 256.0 (M + 1). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 7.43

= 2.4Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

[0822] 단계 3 - 6-플루오로-4-({3-[4-(3-플루오로-7-메톡시아이소퀴놀린-1-일)피페 라진-1-일]-2-하이드록시프로필}아미노)-2H-1-벤조피란-2-온(화합물 203)의 합성:

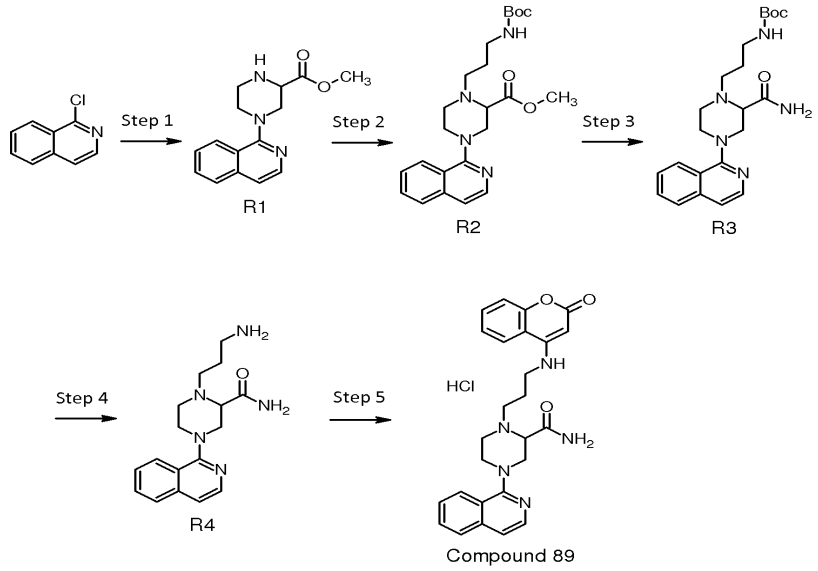
[0823] 

[0824] N,N-다이아이소프로필에틸아민(1.7 mL, 9.57 mmol)을 DMSO(15 mL) 속 1-브로모-3-플루오로-7-메톡시아이소퀴놀린(490 mg, 1.91 mmol) 및 6-플루오로-4-{[2- 하이드록시-3-(피페라진-1-일)프로필]아미노}-2H-1-벤조피란-2-온 염산(화합물 166의 합성에서 기술된 바와 같이 제조됨, 754 mg, 1.91 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반한 후 냉각시키고, 물(25 mL)에 붓고 다이에틸에터(3 x 25 mL) 및 DCM(20 mL)로 추출하였다. 결합된 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카겔에 흡수시키고, 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH/NH_3)로 정제하여 6-플루오로-4- ({3-[4-(3-플루오로-7-메톡시아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]-2-하이드록시프로필}아미노)-2H-1-벤조피란-2-온을 베이지색 고체로서 수득하였다(375 mg, 39% 수율). LCMS m/z : 497.1 (M + 1).

[0825] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.02 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.48 - 3.35 (m, 5H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 2.83 - 2.68 (m, 4H).

[0826] 화합물 89의 제조

[0827] 화합물 89를 합성 경로 R에 따라, 아래 본 발명에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0828] 

[0829] 단계 1

[0830] DMSO(4 mL) 속 탄산칼륨(634 mg, 4.6 mmol, 1.5eq.), 1-클로로아이소퀴놀린 (500 mg, 3.1 mmol, 1 eq.) 및 메틸 피페라진-2-카복실레이트(880 mg, 6.1 mmol, 2 eq.)를 5시간 동안 마이크로파 조사하에 120℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과하고 물로 세척한 후 감압하에 건조시켜 메틸 4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-2-카복실레이트, 중간체 화합물 R1을 수득하였다(Y = 81%).

[0831] 단계 2

[0832] NaH(미네랄 오일 속 60% 분산액, 81mg, 2mmol, 1.1 eq.) 및 tert-부틸 N-(3-브로모 프로필)카바메이트(330mg, 1.4mmol, 0.75 eq.)를 무수 DMF(6 mL) 속 중간체 화합물 R1(488 mg, 1.8 mmol, 1 eq.)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반한 다음 물로 급랭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 석유 에터 속 50-100% EtOAc의 구배로 용출하는 실리카 상에서 크로마토그래피하여 메틸 1-{3-[(tert-부톡시카본일)아미노]프로필}-4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-2-카복실레이트 중간체 화합물 R2를 수득하였다(Y = 51%).

[0833] 단계 3

[0834] THF/물 9:1(10 mL) 속 중간체 화합물 R2 (130 mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH (13 mg, 0.33 mmol, 1.1 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반한 후, 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 DMF(2 mL)에 용해시키고 TEA (62 μL, 0.45 mmol, 1.5 eq.)를 첨가한 후 헥사메틸다이실라잔(72.4 mg, 0.45 mmol, 1.5 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 HATU(137 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq.)를 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염수로 세척하였다. 유기상을 분리시키고, 건조시키고 진공에 의해 증발시켰다. 미정제 물질을 에틸 아세테이트 대 에틸 아세테이트/MeOH 95:5로 용출시키는 Si-컬럼으로 정제하여 90mg의 tert-부틸{3-[2-카바모일-4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-1-일]프로필}카바메이트, 중간체 화합물 R3을 수득하였다(Y = 58%). LC-MS (M-H+) = 414.4

[0835] 단계 4

[0836] TFA (1 mL)를 실온의 다이클로로메테인(3 mL) 속 중간 화합물 R3(78 mg, 0.2 mmol, 1 eq.)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 60분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압하에 증발시킨 후, 잔류물을 MeOH(2 mL)에 용해시키고 전처리된 SCX 카트리지(1 g) 상에 로딩시켰다. SCX를 MeOH로 용출시킨 후 메탄올 속 2M 암모니아 용액으로 용출시켰다. 염기성 분획을 감압하에 증발시켜 56mg의 1-(3-아미노프로필)-4-(아이소퀴놀린-1-일)피페라진-2-카복시아마이드, 중간 화합물 R4을 수득하였다(Y = 정량적). LC-MS (M-H+) = 314.2

[0837] 단계 5

[0838] 아세토나이트릴(2mL) 속 중간체 화합물 R4(56 mg, 0.2 mmol, 1.1 eq.), 트라이에틸아민(37 μL, 0.27 mmol, 1.5 eq.) 및 2-옥소-2H-크로멘-4-일트라이플루오로 메테인술포네이트, 중간체 화합물 A1(53mg, 0.18 mmol, 1 eq.)의 용액을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔류물을 다이클로로메테인(10 mL)과 염수/중탄산나트륨 혼합물(1:1, 10 mL)로 분할시켰다. 혼합물을 다이클로로메테인(10 mL)으로 세척하는 소수성 프릿(상 분리기)을 통해 여과하였다. 유기상을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 사이클로헥세인 속 20-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 NH-변형 실리카 겔(2 x SNAP 11 연속) 상에서 크로마토그래피하여 79mg의 무색의 점착성 검을 수득하였다. 생성물을 다이클로로메테인(3 mL)에 용해시키고 다이에틸에터(0.46 mL) 속 1M HCl 용액으로 처리하여 침전시켰다. 생성 된 혼합물을 감압하에 증발시키고 잔류물을 다이에틸 에터로 분쇄하였다. 고체를 건조시켜 4-(아이소퀴놀린-1-일)-1-{3-[(2-옥소-2H-크로멘-4-일)아미노]프로필} 피페라진-2-카복시아마이드 염산(화합물 89)을 수득하였다(Y = 25%). LC-MS ($M-H^+$) = 458.4

[0839] 화합물 89: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.23 (br. s., 1H), 8.38 (br. s., 1H), 8.19 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.83 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.78 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.54 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.49 - 3.82 (m, 4H), 3.75 - 3.53 (m, 2H), 3.48 - 3.19 (m, 6H), 2.24 - 1.93 (m, 2H)

[0840] 생물학적 분석

[0841] 실시예 1

[0842] 대장균 및 황색포도상구균에서 DNA 자이라제 및 토포 IV의 억제

[0843] 상기 화합물을 하기 방법에 따라 그람 양성 및 그람 음성 박테리아 모두에서, 자이라제 초나선꼬임 분석에서 효소 DNA 자이라아제의 억제 및 탈사슬화 분석에서 효소 토포아이소머라제 IV의 억제에 대해 테스트하였다.

[0844] 두 분석은 논문 Blanche F, et al. "Differential Behaviors of Staphylococcus aureus and Escherichia coli Type II DNA Topoisomerases", Antimicrob. Agents Chemother., 1996, Vol. 40, No. 12 p. 2714-2720로부터

변경된 설정 방법에 따라 수행되었다.

[0845] 화합물을 단일 농도(200, 100 또는 50 μM)에서 2회 스크리닝하였다.

[0846] 시프로플록사신과 노보바이오신을 각각 200과 50μM의 단일 농도에서 참조 화합물로 사용하였다.

[0847] DNA 자이라제 초나선꼬임 분석

[0848] 황색포도상구균 및 대장균 자이라제 초나선꼬임 분석 키트(Inspiralis, UK)의 시약을 사용하였다. 실행할 반응의 숫자에 충분한 전체 부피를 가진 마스터 믹스를 다음 시약으로 제조하였다: 5x 분석 완충액, 이완된 pBR322 기질(0.5 μg/ 반응), RNase-DNase가 없는 물. 이 혼합물의 분액을 각 튜브에 분배 한 다음, 10x 화합물 원액 또는 비히클 대조군(DMSO)을 각 반응 튜브에 첨가하였다.

[0849] 반응은 대장균(2U/반응) 또는 황색포도상구균(1U/반응) 자이라제 효소 첨가로 시작되었다.

[0850] 동일한 부피의 희석 완충액이 첨가된 시료를 음성 대조군(효소 없이)으로 사용하였다.

[0851] 반응 튜브를 부드럽게 와류시키고 37℃에서 30분 동안 배양하였다. 30㎕의 정지 완충액과 30㎕의 클로로포름/아이소아밀 알코올(24/1)을 첨가하여 각 반응을 중지시키고 5-10초 동안 간단하게 와류시키고 20000xg에서 2분 동안 원심분리하였다. 샘플을 1% 아가로스 겔에 로딩하고, TAE(40 mM Tris-아세테이트, 2 mM EDTA)에서 80V 정전압에서 1시간 동안 전기영동시켰다.

[0852] 데이터 수집 및 분석. DNA 자이라제에 의한 이완된 pBR322의 처리는 이완된 토포이성질체(서로 다른 연결 수의 DNA)를 아가로스 겔에서 더 빨리 이동하는 플라스미드의 초나선꼬임 형태로 전환시켰다. 상층 밴드도 볼 수 있는데, 이는 이완된 기질에 존재하지만 일부 이완된 토포이성질체와 함께 이동하는 개방 원형(흠이 있는) DNA로 구성된다.

[0853] 밴드를 에티디움 브로마이드 염색(희석 1:20000)에 의해 30분 동안 가시화시킨 다음 10분 동안 증류수에서 탈염색시켰다.

[0854] 효소에 대한 화합물 활성을 평가하기 위해, 겔 속 초나선꼬임 DNA의 밴드를 제조사의 지시에 따라 디지털 이미징 시스템 ImageQuant LAS 4000(GE Healthcare)에 의해 사진촬영하였다.

[0855] 각 밴드의 형광 강도는 ImageQuant TL 소프트웨어에 의해 분석되었고 이것은 부피(롤링 볼 방법을 사용하여 배경 강도를 뺀 후 이미지 특징에서 물질의 미보정된 양의 부피)로 표현되었다.

[0856] 각각의 밴드 강도는 백분율로서, 동일한 겔에서 양성 대조군으로 사용된 비히클 샘플 밴드 강도와 비교되었다.

[0857] 억제 활성을 억제 대 양성 대조군의 퍼센트로 나타내었다.

[0858] 결과는 다음 표 2에 요약되어 있다.

[0859] 토포아이소머라제 IV 탈사슬화 분석

[0860] 황색포도상구균과 대장균 토포아이소머라제 IV 탈사슬화 키트(Inspiralis, UK)를 사용하였다. 실행할 반응의 숫자에 충분한 전체 부피를 가진 마스터 믹스를 다음 시약으로 제조하였다: 5x 분석 완충액 (50mM HEPES-KOH (pH 7.6), 100mM 칼륨 글루타메이트, 10mM 마그네슘 아세테이트, 10mM DTT, 1 mM ATP, 50 μg/ml 알부민, kDNA 기질 (200 ng/반응), RNase-DNase가 없는 물. 이 혼합물의 분액을 각 튜브에 분배한 다음, 10x 화합물 원액 또는 비히클 대조군(DMSO)을 각 반응 튜브에 첨가 하였다.

[0861] 반응은 토포아이소머라제 IV 효소 (0.5 U/반응) 첨가로 시작되었다.

[0862] 동일한 부피의 희석 완충액이 첨가된 시료를 음성 대조군(효소 없이)으로 사용하였다.

[0863] 반응 튜브를 부드럽게 와류시키고 37℃에서 30분 동안 배양하였다. 30㎕의 정지 완충액과 30㎕의 클로로포름/아이소아밀 알코올(24/1)을 첨가하여 각 반응을 중지시키고 5-10초 동안 간단하게 와류시키고 20000xg에서 2분 동안 원심분리하였다. 상층에서 채취한 샘플을 1% 아가로스 겔에 넣고 TAE(40 mM 트리스-아세테이트, 2 mM EDTA)에서 80V 정전압으로 1시간 전기영동하였다.

[0864] 데이터 수집 및 분석. 고 분자량으로 인해 정상적인 전기영동 조건에서 kDNA는 아가로스 겔에 들어가지 못하고 웰 속에 남아있었다. 토포 IV 토포아이소머라제의 존재하에, 작은-원(2.5 Kb)이 탈사슬화에 의해 kDNA로부터 방출되었고 비교적 높은 전압에서 겔에서 신속하고 용이하게 분해되었다.

[0865] 밴드를 에티디움 브로마이드 염색(희석 1:20000)에 의해 30분 동안 가시화시킨 다음 10분 동안 증류수에서 탈염색시켰다.

[0866] 단일 농도 스크리닝 분석을 위해, 효소에 대한 화합물 활성을 평가하기 위해, 겔 속 탈사슬화 DNA의 밴드를 디지털 이미징 시스템 ImageQuant LAS 4000(GE Healthcare)에 의해 제조사의 지시에 따라 사진촬영하였다.

[0867] 각 밴드의 형광 강도는 ImageQuant TL 소프트웨어에 의해 분석되었고 이것은 부피(롤링 볼 방법을 사용하여 배경 강도를 뺀 후 이미지 특징에서 재료의 미보정된 양의 부피)로 표현되었다.

[0868] 각각의 밴드 강도는 백분율로서, 동일한 겔에서 양성 대조군으로 사용된 비히클 샘플 밴드 강도와 비교되었다.

[0869] 억제 활성을 억제 대 양성 대조군의 퍼센트로 나타내었다.

[0870] 결과는 다음 표 2에 요약되어 있다.

[0871] [표 2]

[0872]

화합물 No.	농도 (μM)	대장균		황색포도상구균	
		% 억제 DNA 자이라제	% 억제 토포 IV	% 억제 DNA 자이라제	% 억제 토포 IV
27	200	61	53	n/a	n/a
29	200	92	100	86	n/a
40	200	54	78	n/a	n/a
44	200	100	100	100	65
46	200	57	94	100	n/a
51	100	100	88	91	n/a
52	100	100	96	81	n/a
54	100	89	52	n/a	n/a
55	100	94	95	86	n/a
56	100	96	79	70	n/a
59	100	81	100	90	77
61	100	92	92	88	n/a
62	100	96	71	86	n/a
63	100	98	51	n/a	n/a
64	100	93	94	93	n/a
65	100	94	80	80	n/a
66	100	100	58	87	n/a
67	100	89	100	97	100
69	100	94	51	88	n/a
72	100	98	91	97	76
73	100	85	n/a	93	49
77	50	93	73	85	n/a
78	50	89	65	81	n/a
79	50	100	100	87	92
80	50	100	100	92	89
86	50	96	64	95	53
88	50	100	100	100	88

[0873]

화합물 No.	농도 (μM)	대장균		황색포도상구균	
		% 억제 DNA 자이라제	% 억제 토포 IV	% 억제 DNA 자이라제	% 억제 토포 IV
89	50	87	51	n/a	n/a
90	50	93	81	89	n/a
91	50	99	95	95	67
93	50	100	100	95	63
94	50	100	91	100	88
95	50	92	53	81	n/a
98	50	93	90	90	n/a
99	50	98	100	94	92
100	50	95	76	91	n/a
102	50	100	100	100	100
103	50	98	100	100	100
104	50	100	100	100	100
105	50	91	66	100	n/a
106	50	100	100	100	68
108	50	100	76	100	n/a
109	50	100	72	100	n/a
124	50	79	62	75	n/a
125	50	86	68	89	n/a
126	50	96	100	95	86
127	50	89	70	76	n/a
131	50	100	100	81	78
134	50	87	78	71	n/a
143	50	96	91	89	n/a
144	50	72	85	65	n/a
145	50	99	100	97	n/a
146	50	91	100	93	n/a
147	50	84	74	85	n/a

화합물 No.	농도 (μM)	대장균		황색포도상구균	
		% 억제 DNA 자이라제	% 억제 토포 IV	% 억제 DNA 자이라제	% 억제 토포 IV
148	50	96	100	100	100
149	50	90	90	100	100
150	50	50	50	100	50
152	50	88	100	100	88
153	50	72	50	100	61
155	50	60	0	50	50
156	50	78	91	89	86
158	50	95	97	100	100
159	50	94	98	100	100
162	50	95	100	100	100
163	50	80	90	30	100
166	50	80	90	70	97
171	50	93	97	100	72
172	50	94	89	64	39
177	50	77	74	98	14
184	50	68	58	83	69
186	50	70	54	100	87
187	50	79	82	95	95
188	50	100	92	97	98
192	50	70	37	88	76
195	50	99	100	100	100
196	50	85	100	83	89
199	50	90	100	92	100
203	50	100	100	100	100

[0874]

[0875] n/a = 비 활성적

[0876] 상기 결과는 예시 화합물이 그람 양성균인 대장균 및/또는 그람 음성균인 황색포도상구균의 DNA 자이라제 및 토포 IV 모두를 효과적으로 억제한다는 것을 보여 주었다.

[0877] 실시예 2

[0878] IC_{50}의 측정

[0879] 상기 실시예 1에서 선택된 컷-오프(즉, 단일 농도에서 적어도 50% 억제)보다 높은 억제 활성을 나타내는 화합물을 농도-반응 곡선(0.1 내지 300 μM 범위의 8개의 1/2 로그 농도)에서 추가로 분석하여 IC_{50}을 측정하였다.

[0880] 실시예 1에 기술된 바와 같이 얻어진 초나선꼬임 또는 탈사슬화 DNA 밴드를다음과 같이 분석하였다.

[0881] 밴드를 겔 문서화 장비(Syngene, Cambridge, UK)로 분석하고 Syngene Gene Tools 소프트웨어를 사용하여 정량하였다. Syngene, GeneTools 겔 분석 소프트웨어에서 수집한 미처리 겔 데이터(형광 밴드 부피)는 100% 대조군(완전히 초나선꼬임 또는 탈사슬화 DNA 밴드)의 백분율로 변환되었다. 이 데이터는 SigmaPlot 버전 12.3(2013)을 사용하여 분석되었다. IC50 데이터는 지수 붕괴 방정식 범주에서 싱글, 2 파라미터 적합(Single, 2 Parameter fit)함수를 선택하여 전역 곡선 적합 비선형 회귀분석 도구를 사용하여 계산되었다.

[0882] 결과는 다음 표 3에 보고되어 있다.

[0883] [표 3]

화합물 No.	대장균		황색포도상구균	
	IC_{50} DNA 자이라제	IC_{50} 토포 IV	IC_{50} DNA 자이라제	IC_{50} 토포 IV
29	6	10	20	-
44	0.5	10	14	90
51	0.9	2.4	4.5	-
52	2.3	1.7	6.8	-
55	2.1	2.6	5.6	-
56	4.8	13.1	33.1	-
59	1.2	16.1	4.4	18.5
61	3.3	20.2	8.7	-
62	22.3	6.7	6.9	-
64	20.4	16.5	5.2	-
65	40.6	29.3	26.8	-
66	2.3	3.2	12.1	-
67	0.8	1.7	2.8	11.8
69	12	51	300	-
72	2.6	3.8	9.6	52
73	66	-	43.3	136.9
77	6.8	3.8	13.9	-
78	19.5	6.8	6.3	-
79	0.6	1.2	5.2	5.5
80	1.2	1.3	3.9	3.1

[0884]

[0885]

화합물 No.	대장균		황색포도상구균	
	IC_{50} DNA 자이라제	IC_{50} 토포 IV	IC_{50} DNA 자이라제	IC_{50} 토포 IV
86	7.6	7.8	3.7	52.8
88	3.2	0.9	1.1	6.7
89	28	54	33	-
90	8.3	15.5	9.3	-
91	0.9	1.9	2.6	7.1
93	2.2	3.8	5.2	6.9
94	4.8	3.0	4.2	13.8
95	5.6	3.9	-	-
98	5.6	8.8	4.6	-
99	2.1	1.5	0.4	3.5
100	4.5	10.2	4.7	-
102	1.8	1.1	1.5	1.7
103	1.1	1.3	1.6	3.0
104	1.5	0.4	0.6	0.3
105	11.4	5.6	6.6	-
106	2.7	2.2	1	0.6
108	1.0	1.8	4.8	-
109	5.1	5.6	20.7	-
124	7.0	6.0	9.0	-
125	6.3	59	19	-
126	1.3	8.0	1.3	15
127	2.9	52.5	-	-
134	2.8	2.5	0.81	1.72
148	0.42	0.12	0.024	0.05
149	0.1	0.14	0.018	0.04
150	17.1	4.24	1.02	5.89
152	0.66	0.85	0.31	0.53

[0886]

화합물 No.	대장균		황색포도상구균	
	IC_{50} DNA 자이라제	IC_{50} 토포 IV	IC_{50} DNA 자이라제	IC_{50} 토포 IV
153	1.42	1.34	0.49	2.3
155	6.31	-	8.74	7.21
156	2.74	0.64	1.76	1.25
158	1.86	0.92	0.86	2.13
159	1.65	1.04	0.51	1.09
162	4.85	0.95	0.88	0.31
163	4.4	9.89	82.7	1.22
166	0.15	0.2	1.13	0.3
187	0.19	1.57	0.16	1.37
188	0.09	0.3	0.015	0.2
192	0.08	0.13	0.017	0.1
195	0.14	0.3	0.1	0.1
196	0.79	2.54	0.16	0.39