	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2011-0017431 (43) 공개일자 2011년02월21일
(51) Int. Cl. <i>C07D 487/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/4985</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2011-7000497 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년06월09일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2011년01월07일 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/046714 (87) 국제공개번호 WO 2009/152133 국제공개일자 2009년12월17일 (30) 우선권주장 61/131,599 2008년06월10일 미국(US) (뒷면에 계속)		(71) 출원인 아보트 러보러터리즈 미국 일리노이주 60064-6008 아보트 파크 아보트 파크 로드 100 디파트먼트 377 빌딩 에이피6 에이-1 (72) 발명자 위샤트 닐 미국 매사추세츠주 01522 제퍼슨 스틸링 로드 406 아지리아디 마리아 에이. 미국 매사추세츠주 01778 웨이랜드 메인 스트리트 273 (뒷면에 계속) (74) 대리인 장훈

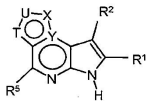
전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 신규한 트리사이클릭 화합물

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 제공한다. 본 발명의 화합물은 면역학적 및 종양학적 상태를 치료하는데 사용된다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

변수는 본원에서 정의되는 바와 같다.

(72) 발명자

칼더우드 데이비드 제이.

미국 매사추세츠주 01702 프레이밍햄 매카시 씨클 4

에릭슨 안나 엠.

미국 매사추세츠주 01545 슈루즈버리 비너스 드라이브 16

피아멩고 브라이언 에이.

미국 매사추세츠주 01602 우스터 어파트먼트 플레전트 스트리트 1029

프랭크 크리스틴 이.

미국 매사추세츠주 01609 우스터 파인우드 레인 8

프리드맨 마이클

미국 매사추세츠주 02464 뉴튼 메카닉 스트리트 27

조지 던 엠.

미국 매사추세츠주 01507 찰턴 폰드 레인 9

고드첸 에릭 알.

미국 매사추세츠주 01606 우스터 힐크로프트 애비뉴 105

조셉슨 나탄 에스.

미국 매사추세츠주 02118 보스턴 #4 웨스트 스프링필드 217

리 비친 씨.

미국 매사추세츠주 01532 노쓰보로 쉐달 드라이브 10

모리트코 마이클 제이.

미국 매사추세츠주 01701 프레이밍햄 #2510 우스터 로드 1296

스튜어트 켄트 디.

미국 일리노이주 60031 구니 킹스 웨이 노쓰 4715

보스 제프리 더블유.

미국 매사추세츠주 01520 홀덴 슈루즈버리 스트리트 257

월리스 그리어 에이.

미국 매사추세츠주 01564 스텔링 체이스 힐 로드 204

왕 루

미국 매사추세츠주 01532 노쓰보로 스트라톤 웨이 14

월러 케빈 알.

미국 일리노이주 60002 애니토치 조이 코트 1072

(30) 우선권주장

61/131,602 2008년06월10일 미국(US)

61/190,159 2008년08월25일 미국(US)

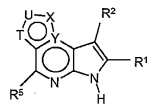
61/201,064 2008년12월05일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

T는 N이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 N이거나;

T는 CR⁶이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 N이거나;

T는 N이고, U는 CR⁴이고, X는 CR³이고, Y는 N이거나;

T는 CR⁶이고, U는 CR⁴이고, X는 CR³이고, Y는 N이거나;

T는 CR⁶이고, U는 N이고, X는 NR³이고, Y는 C이거나;

T는 O이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 C이거나;

T는 NR⁶이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 C이거나;

T는 CR⁶이고, U는 CR⁴이고, X는 NR³이고, Y는 C이거나;

T는 S이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 C이고;

R¹, R² 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)(R^b), -C(O)R^a, -C(OH)R^aR^b, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -CF₃, -OCF₃, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴이고;

여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

R³은 수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴이거나;

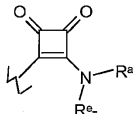
R³은 -A-D-E-G이고, 여기서

A는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^c-, -N(R^a)C(O)-R^c-, -O-R^c-, -N(R^a)-R^c-, -S-R^c-, -S(O)₂-R^c-, -S(O)-R^c-, -C(O-R^a)(R^b)-R^c-, -S(O)₂N(R^a)-R^c-,

$-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e$ -이고;

D는 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴렌이고;

E는 결합, $-R^e-$, $-R^e-C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)O-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-O-R^e-$, $-R^e-S(O)_2-R^e-$, $-R^e-S(O)-R^e-$, $-R^e-S-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-R^eC(O)N(R^a)R^e-$, $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$, $-R^e-OC(O)-R^e$, $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 또는 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$ -이거나;

E는  이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

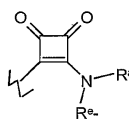
G는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-OC(O)N(R^a)$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알케닐, 임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알키닐, 임의로 치환된 $-(C_3-C_{10})$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_3-C_{10})$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_1-C_{10})$ 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_1-C_{10})$ 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

R^4 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12})사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_8)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴 또는 $-J-L-M-Q$ 이고; 여기서,

J는 결합, $-C(O)-$, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알키닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{12})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)헤테로사이클릴렌, $-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-O-R^e-$, $-N(R^a)-R^e-$, $-S-R^e-$, $-S(O)_2-R^e-$, $-S(O)R^e-$, $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$, $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e$ -이고;

L은 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴렌이고;

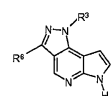
M은 결합, $-R^e-$, $-R^e-C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)O-R^e-$, $-R^e-OC(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-O-R^e-$, $-R^e-S(O)_2-R^e-$, $-R^e-S(O)-R^e-$, $-R^e-S-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 이거나;

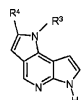
M은  이고; 여기서, 모든 경우에, M은 L 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

Q는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알키닐, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬-O- (C_1-C_{10}) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고;

R^e 는 각각 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알키닐렌, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 알킬렌-O- (C_1-C_{10}) 알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴렌 이고;

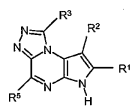
단, 상기 화합물이  이면, R^3 은 상기 정의한 바와 같고, R^6 은 질소 또는 산소원자에 의해 피라졸 환에

결합되지 않고, 단, 상기 화합물이  이고, R^3 이 H, CH_3 또는 $-C(O)OH$ 이면, R^4 는 H, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)NH$ -임의로 치환된 페닐, $-NHC(O)$ -임의로 치환된 페닐 또는 $-S(O)_2$ -페닐이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, T가 N이고, U가 N이고, X가 CR^3 이고, Y가 N이어서, 화학식 Ia의 화합물을 형성하는, 화합물.

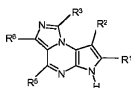
화합물 Ia



청구항 3

제1항에 있어서, T가 CR⁶이고, U가 N이고, X가 CR³이고, Y가 N이어서, 화학식 Ib의 화합물을 형성하는, 화합물.

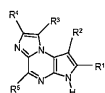
화학식 Ib



청구항 4

제1항에 있어서, T가 N이고, U가 CR⁴이고, X가 CR³이고, Y가 N이어서, 화학식 Ic의 화합물을 형성하는, 화합물.

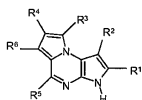
화학식 Ic



청구항 5

제1항에 있어서, T가 CR⁶이고, U가 CR⁴이고, X가 CR³이고, Y가 N이어서, 화학식 Id의 화합물을 형성하는, 화합물.

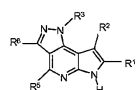
화학식 Id



청구항 6

제1항에 있어서, T가 CR⁶이고, U가 N이고, X가 NR³이고, Y가 C이어서, 화학식 Ie의 화합물을 형성하는, 화합물.

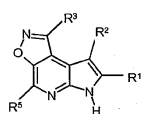
화학식 Ie



청구항 7

제1항에 있어서, T가 O이고, U가 N이고, X가 CR³이고, Y가 C이어서, 화학식 If의 화합물을 형성하는, 화합물.

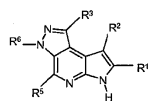
화학식 If



청구항 8

제1항에 있어서, T가 NR^6 이고, U가 N이고, X가 CR^3 이고, Y가 C이어서, 화학식 Ig의 화합물을 형성하는, 화합물.

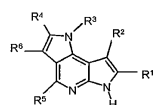
화학식 Ig



청구항 9

제1항에 있어서, T가 CR^6 이고, U가 CR^4 이고, X가 NR^3 이고, Y가 C이어서, 화학식 Ih의 화합물을 형성하는, 화합물.

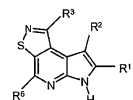
화학식 Ih



청구항 10

제1항에 있어서, T가 S이고, U가 N이고, X가 CR^3 이고, Y가 C이어서, 화학식 Ii의 화합물을 형성하는, 화합물.

화학식 Ii



청구항 11

제1항에 있어서, R^3 이 수소, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 사이클로프로필, 임의로 치환된 사이클로부틸, 임의로 치환된 사이클로펜틸, 임의로 치환된 사이클로헥실, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 아다만타닐, 임의로 치환된 아제티디닐, 임의로 치환된 바이사이클로[2.1.1]헥실, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 임의로 치환된 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 임의로 치환된 바이사이클로[3.1.1]헵틸, 임의로 치환된 아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 임의로 치환된 아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 임의로 치환된 2-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 임의로 치환된 아자바이사이클로[3.2.2]노나닐, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐, 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 피롤리디닐 또는 임의로 치환된 테트라하이드로푸라닐인, 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R^3 이 A-D-E-G이고, A가 결합, $-\text{C}(\text{O})-$, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬렌, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O}-\text{R}^a)(\text{R}^b)-\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-$ 인, 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, D가 임의로 치환된 아제티디닐, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.2]옥타닐렌, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.1]헵틸렌, 임의로 치환된 바이사이클로[2.1.1]헥실렌, 임의로 치환된 사이클로부틸렌, 임의로 치환된 사이클로펜틸렌, 임의로 치환된 사이클로헥실렌, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐렌, 임의로 치환된 피페리디닐 또는 임의로 치환된 피롤리디닐인, 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, E가 $-R^e-C(O)-R^e-$, R^e-O-R^e , $-R^e-S(O)_2-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-R^e$, $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-R^e-S(O)_2N(R^a)R^e-$ 인, 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, G가 $-OR^a$, $-CN$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의로 치환된 사이클로프로필, 임의로 치환된 사이클로부틸, 임의로 치환된 사이클로펜틸, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피리다진, 임의로 치환된 피라진, 임의로 치환된 피리미딘, 임의로 치환된 피라졸, 임의로 치환된 피롤리딘, 임의로 치환된 퀴나졸린, 임의로 치환된 피리딘, 임의로 치환된 티아졸리딘 또는 임의로 치환된 트리아졸린, 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서,

A가 결합이고;

D가 임의로 치환된 사이클로펜틸렌, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.2]옥타닐렌, 임의로 치환된 아제티디닐 또는 임의로 치환된 피페리디닐이고;

E가 $-R^e-C(O)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$, $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 또는 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 이고; 여기서, R^e 는 각각 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬렌이고;

G가 $-CN$, 임의로 치환된 사이클로프로필, 임의로 치환된 사이클로부틸, 임의로 치환된 사이클로펜틸, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피라진, 임의로 치환된 피리다진, 임의로 치환된 피라졸 또는 임의로 치환된 피리딘인, 화합물.

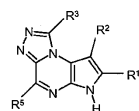
청구항 18

제17항에 있어서, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 및 R^6 이, 존재할 경우, 각각 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_4)$ 알킬인, 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Ia의 화합물인, 화합물.

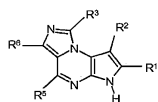
화학식 Ia



청구항 20

제18항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Ib의 화합물인, 화합물.

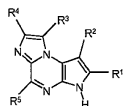
화학식 Ib



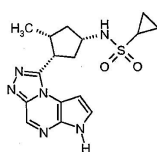
청구항 21

제18항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Ic의 화합물인, 화합물.

화학식 Ic

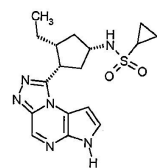


청구항 22



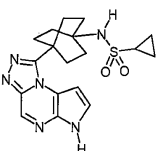
제19항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 22의 화합물인, 화합물.

청구항 23



제19항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 23의 화합물인, 화합물.

청구항 24



제19항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 24의 화합물인, 화합물.

청구항 25

제21항에 있어서,

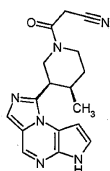
A가 결합이고;

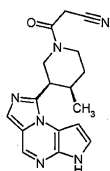
D가 임의로 치환된 사이클로펜틸렌 또는 임의로 치환된 피페리딘이고;

E가 $-R^e-N(R^a)-R^e$, $-R^e-S(O)_2-N(R^a)-R^e$, $-R^e-C(O)-R^e$, $-R^e-S(O)_2-R^e$ 또는 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 이고;

G가 $-CN$, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피라진, 임의로 치환된 피리다진, 임의로 치환된 피라졸 또는 임의로 치환된 피리딘인, 화합물.

청구항 26



제20항에 있어서, 상기 화합물이 화학식  의 화합물인, 화합물.

청구항 27

제18항에 있어서, G가 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피라진, 임의로 치환된 피라졸, 임의로 치환된 피리다진 또는 임의로 치환된 피리딘인, 화합물.

청구항 28

제11항에 있어서, R^2 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)(R^b)$, $-C(O)R^a$, $-C(OH)R^aR^b$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{12})사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴인, 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, R^2 가 수소, 할로젠, $-CN$, $-C(O)NR^aR^b$, $-CF_3$, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬, 임의로 치환된 벤조(b)티에닐, 임의로 치환된 벤조이미다졸릴, 임의로 치환된 벤조푸라닐, 임의로 치환된 벤조사졸릴, 임의로 치환된 벤조티아졸릴, 임의로 치환된 벤조티아디아졸릴, 임의로 치환된 푸라닐, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 인돌리닐, 임의로 치환된 인돌릴, 임의로 치환된 인다졸릴, 임의로 치환된 이속사졸릴, 임의로 치환된 이소인돌리닐, 임의로 치환된 모르폴리닐, 임의로 치환된 옥사디아졸릴, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피페라지닐, 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 피라닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 임의로 치환된 피리디닐, 임의로 치환된 피리미디닐, 임의로 치환된 피롤리디닐, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 피롤로[2,3-d]피리미디닐, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 티오모르폴리닐, 임의로 치환된 테트라하이드로피라닐, 임의로 치환된 테트라하이드로푸라닐, 임의로 치환된 테트라하이드로인돌릴, 임의로 치환된 티아졸릴 또는 임의로 치환된 티에닐인, 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 아자인들, 임의로 치환된 벤조푸란, 임의로 치환된 벤조티아졸, 임의로 치환된 벤조사졸, 임의로 치환된 디하이드로피롤로이미다졸, 임의로 치환된 푸란, 임의로 치환된 이미다졸, 임의로 치환된 이미다조사졸, 임의로 치환된 이미다조피라진, 임의로 치환된 이미다조피리딘, 임의로 치환된 인다졸, 임의로 치환된 인돌, 임의로 치환된 이소퀴놀린, 임의로 치환된 이소티아졸, 임의로 치환된 이속사졸, 임의로 치환된 옥사디아졸, 임의로 치환된 옥사졸, 임의로 치환된 피라졸, 임의로 치환된 피리딘, 임의로 치환된 피리미딘, 임의로 치환된 피라졸로피리딘, 임의로 치환된 피롤, 임의로 치환된 퀴놀린, 임의로 치환된 퀴나졸린, 임의로 치환된 티아졸 또는 임의로 치환된 티오펜인, 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, R^5 가 수소, 할로젠, $-NH_2$ 또는 $-N(R^a)(R^b)$ 인, 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서, T가 CH이고, U가 N이고, Y가 N이고, X가 CR^3 이고, 여기서, R^3 은 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬,

임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 34

제32항에 있어서, T가 CH이고, U가 N이고, Y가 C이고, X가 NR³이고, 여기서, R³은 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴인, 화합물.

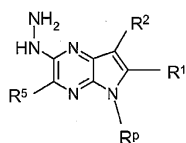
청구항 35

제32항에 있어서, T가 N이고, U가 N이고, Y가 N이고, X가 CR³이고, 여기서, R³은 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴인, 화합물.

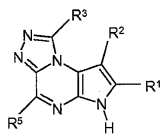
청구항 36

화학식 1a의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 형성하기 위한 화학식 2의 화합물의 용도.

화학식 2



화학식 1a



상기 화학식 2 및 1a에서,

R^p는 수소, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂(2,4,6-트리메틸페닐), -SO₂페닐, -SO₂(4-부틸페닐), -SO₂(4-메틸페닐), -SO₂(4-메톡시페닐), -C(O)OCH₂CCl₃, -C(O)OCH₂CH₂Si(CH₃)₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OC(CH₃)₂(CCl₃), -C(O)O-1-아다만틸, -CH=CH₂, -CH₂CH₂Cl, -CH(OCH₂CH₃)CH₃, -CH₂CH₂-2-피리딜, -CH₂CH₂-4-피리딜, -Si(C(CH₃)₃)(CH₃)₂, -Si(CH(CH₃)₂)₃, -CH₂페닐, -CH₂(4-CH₃O-페닐), -CH₂(3,4-디-메톡시페닐), -CH₂(2-니트로페닐), -(2,4-디니트로페닐), -CH₂C(O)페닐, -C(페닐)₃, -CH(페닐)₂, -C(페닐)₂(4-피리딜), -N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OCH₂CH₃)₂, -CH₂OCH₂CH₂Cl, -CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃, -CH₂OC(CH₃)₃, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -CH₂OCH₂페닐, -(2-테트라하이드로피라닐), -C(O)H 또는 -P(S)(페닐)₂이고;

R¹, R² 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)(R^b), -C(O)R^a, -C(OH)R^aR^b, -N(R^a)S(O)₂-R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -CF₃, -OCF₃, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해

결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

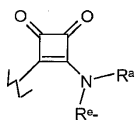
R³은 수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴이거나;

R³은 -A-D-E-G이고, 여기서

A는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^e-, -N(R^a)C(O)-R^e-, -O-R^e-, -N(R^a)-R^e-, -S-R^e-, -S(O)₂-R^e-, -S(O)R^e-, -C(O-R^a)(R^b)-R^e-, -S(O)₂N(R^a)-R^e-, -N(R^a)S(O)₂-R^e 또는 -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-이고;

D는 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;

E는 결합, -R^e-, -R^e-C(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)O-R^e-, -R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)-R^e-, -R^eCO(N(R^a)R^e-, -R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)OR^e-, -R^e-OC(O)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e 또는 -R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e-이거나;



E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

G는 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -OC(O)N(R^a), -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 -(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬-O-(C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌

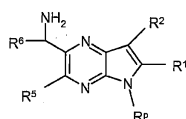
-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고;

R^e는 각각 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐렌, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)알킬렌-O-(C₁-C₁₀)알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴렌이다.

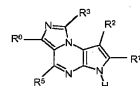
청구항 37

화학식 Ib의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 형성하기 위한 화학식 3의 화합물의 용도.

화학식 3



화학식 Ib



상기 화학식 3 및 Ib에서,

R^p는 수소, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂(2,4,6-트리메틸페닐), -SO₂페닐, -SO₂(4-부틸페닐), -SO₂(4-메틸페닐), -SO₂(4-메톡시페닐), -C(O)OCH₂CCl₃, -C(O)OCH₂CH₂Si(CH₃)₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OC(CH₃)₂(CCl₃), -C(O)O-1-아다만틸, -CH=CH₂, -CH₂CH₂Cl, -CH(OCH₂CH₃)CH₃, -CH₂CH₂-2-피리딜, -CH₂CH₂-4-피리딜, -Si(C(CH₃)₃)(CH₃)₂, -Si(CH(CH₃)₂)₃, -CH₂페닐, -CH₂(4-CH₃O-페닐), -CH₂(3,4-디-메톡시페닐), -CH₂(2-니트로페닐), -(2,4-디니트로페닐), -CH₂C(O)페닐, -C(페닐)₃, -CH(페닐)₂, -C(페닐)₂(4-피리딜), -N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OCH₂CH₃)₂, -CH₂OCH₂CH₂Cl, -CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃, -CH₂OC(CH₃)₃, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -CH₂OCH₂페닐, -(2-테트라하이드로피라닐), -C(O)H 또는 -P(S)(페닐)₂이고;

R¹, R² 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)(R^b), -C(O)R^a, -C(OH)R^aR^b, -N(R^a)S(O)₂-R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -CF₃, -OCF₃, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

R³은 수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴이거나;

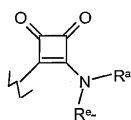
R³은 -A-D-E-G이고, 여기서

A는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐

렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^c-, -N(R^a)C(O)-R^c-, -O-R^c-, -N(R^a)-R^c-, -S-R^c-, -S(O)₂-R^c-, -S(O)R^c-, -C(O-R^a)(R^b)-R^c-, -S(O)₂N(R^a)-R^c-, -N(R^a)S(O)₂-R^c- 또는 -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^c-이고;

D는 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;

E는 결합, -R^c-, -R^c-C(O)-R^c-, -R^c-C(O)C(O)-R^c-, -R^c-C(O)O-R^c-, -R^c-C(O)C(O)N(R^a)-R^c-, -R^c-N(R^a)-C(O)C(O)-R^c-, -R^c-O-R^c-, -R^c-S(O)₂-R^c-, -R^c-S(O)-R^c-, -R^c-S-R^c-, -R^c-N(R^a)-R^c-, -R^c-N(R^a)C(O)-R^c-, -R^cC(O)N(R^a)R^c-, -R^c-OC(O)N(R^a)-R^c-, -R^c-N(R^a)C(O)OR^c-, -R^c-OC(O)-R^c-, -R^c-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^c-, -R^c-N(R^a)S(O)₂-R^c- 또는 -R^c-S(O)₂N(R^a)-R^c-이거나;



E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

G는 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -OC(O)N(R^a), -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 -(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

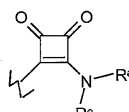
R⁶은 수소, 할로젠, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 -J-L-M-Q이고; 여기서,

J는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^c-, -N(R^a)C(O)-R^c-, -O-R^c-, -N(R^a)-R^c-, -S-R^c-, -S(O)₂-R^c-, -S(O)R^c-, -C(O-R^a)(R^b)-R^c-, -S(O)₂N(R^a)-R^c-, -N(R^a)S(O)₂-R^c- 또는 -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^c-이고;

L은 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된

브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;

M은 결합, -R^e-, -R^e-C(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)O-R^e-, -R^e-OC(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)N(R^a)R^e-, -R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)OR^e-, -R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e- 또는 -R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e-이거나;

M은  이고; 여기서, 모든 경우에, M은 L 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

Q는 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

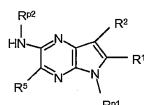
R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬-O-(C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고;

R^e는 각각 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐렌, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)알킬렌-O-(C₁-C₁₀)알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴렌이다.

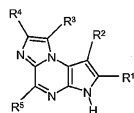
청구항 38

화학식 1c의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 형성하기 위한 화학식 4의 화합물의 용도.

화학식 4



화학식 Ic



상기 화학식 4 및 Ic에서,

R^{p1} 은 수소, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2(2,4,6\text{-트리메틸페닐})$, $-\text{SO}_2\text{페닐}$, $-\text{SO}_2(4\text{-부틸페닐})$, $-\text{SO}_2(4\text{-메틸페닐})$, $-\text{SO}_2(4\text{-메톡시페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CCl}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-1-아다만틸}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-2-피리딜}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-4-피리딜}$, $-\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$, $-\text{CH}_2\text{페닐}$, $-\text{CH}_2(4\text{-CH}_3\text{O-페닐})$, $-\text{CH}_2(3,4\text{-디-메톡시페닐})$, $-\text{CH}_2(2\text{-니트로페닐})$, $-(2,4\text{-디니트로페닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{페닐}$, $-\text{C}(\text{페닐})_3$, $-\text{CH}(\text{페닐})_2$, $-\text{C}(\text{페닐})_2(4\text{-피리딜})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{페닐}$, $-(2\text{-테트라하이드로피라닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 또는 $-\text{P}(\text{S})(\text{페닐})_2$ 이고;

R^{p2} 는 수소, $-\text{C}(\text{O})\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{-페닐}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-플루오렌-9-일}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-페닐}$, $-\text{CH}_2\text{-(4-메톡시페닐)}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-페닐}$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{-(4-메틸페닐)}$ 이고;

R^1 , R^2 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, 할로젠, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})(\text{R}^b)$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^a\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알케닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알키닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴이고; 여기서, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

R^3 은 수소, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_8$)알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_8$)사이클로알케닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴이거나;

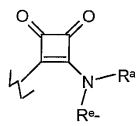
R^3 은 $-\text{A-D-E-G}$ 이고, 여기서

A는 결합, $-\text{C}(\text{O})-$, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알케닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알키닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)헤테로사이클릴렌, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$, $-\text{O}-\text{R}^e-$, $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$, $-\text{S}-\text{R}^e-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e-$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e-$, $-\text{C}(\text{O}-\text{R}^a)(\text{R}^b)-\text{R}^e-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-\text{R}^e$ 이고;

D는 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_8$)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴렌이고;

E는 결합, $-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$

R^e -, $-R^e-O-R^e$ -, $-R^e-S(O)_2-R^e$ -, $-R^e-S(O)-R^e$ -, $-R^e-S-R^e$ -, $-R^e-N(R^a)-R^e$ -, $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e$ -, $-R^eC(O)N(R^a)R^e$ -, $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e$ -, $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e$ -, $-R^e-OC(O)-R^e$ -, $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e$ -, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e$ - 또는 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$ -이거나;



E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

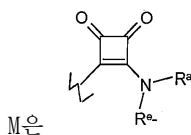
G는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-OC(O)N(R^a)$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알케닐, 임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알키닐, 임의로 치환된 $-(C_3-C_{10})$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

R^4 는 수소, 할로젠, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C_1-C_8) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 -J-L-M-Q이고; 여기서,

J는 결합, $-C(O)-$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{12}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 헤테로사이클릴렌, $-C(O)N(R^a)-R^e$ -, $-N(R^a)C(O)-R^e$ -, $-O-R^e$ -, $-N(R^a)-R^e$ -, $-S-R^e$ -, $-S(O)_2-R^e$ -, $-S(O)R^e$ -, $-C(O-R^a)(R^b)-R^e$ -, $-S(O)_2N(R^a)-R^e$ -, $-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e$ -이고;

L은 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_8) 알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{10}) 사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴렌이고;

M은 결합, $-R^e$ -, $-R^e-C(O)-R^e$ -, $-R^e-C(O)C(O)-R^e$ -, $-R^e-C(O)O-R^e$ -, $-R^e-OC(O)-R^e$ -, $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e$ -, $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e$ -, $-R^e-O-R^e$ -, $-R^e-S(O)_2-R^e$ -, $-R^e-S(O)-R^e$ -, $-R^e-S-R^e$ -, $-R^e-N(R^a)-R^e$ -, $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e$ -, $-R^e-C(O)N(R^a)R^e$ -, $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e$ -, $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e$ -, $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e$ -, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 또는 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$ -이거나;



M은 이고; 여기서, 모든 경우에, M은 L 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

Q는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

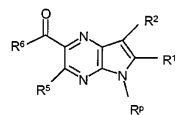
R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알키닐, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬-O- (C_1-C_{10}) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고;

R^c 는 각각 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알키닐렌, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 알킬렌-O- (C_1-C_{10}) 알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴렌이다.

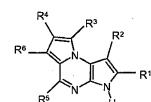
청구항 39

화학식 Id의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 형성하기 위한 화학식 5의 화합물의 용도.

화학식 5



화학식 Id



상기 화학식 5 및 Id에서,

R^p 는 수소, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2(2,4,6\text{-트리메틸페닐})$, $-SO_2$ 페닐, $-SO_2(4\text{-부틸페닐})$, $-SO_2(4\text{-메틸페닐})$, $-SO_2(4\text{-메톡시페닐})$, $-C(O)OCH_2CCl_3$, $-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$, $-C(O)O\text{-1-아다만틸}$, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH(OCH_2CH_3)CH_3$, $-CH_2CH_2\text{-2-피리딜}$, $-CH_2CH_2\text{-4-피리딜}$, $-Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$, $-Si(CH(CH_3)_2)_3$,

-CH₂페닐, -CH₂(4-CH₃O-페닐), -CH₂(3,4-디-메톡시페닐), -CH₂(2-니트로페닐), -(2,4-디니트로페닐), -CH₂C(O)페닐, -C(페닐)₃, -CH(페닐)₂, -C(페닐)₂(4-피리딜), -N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OCH₂CH₃)₂, -CH₂OCH₂CH₂Cl, -CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃, -CH₂OC(CH₃)₃, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -CH₂OCH₂페닐, -(2-테트라하이드로피라닐), -C(O)H 또는 -P(S)(페닐)₂이고;

R¹, R² 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)(R^b), -C(O)R^a, -C(OH)R^aR^b, -N(R^a)S(O)₂-R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -CF₃, -OCF₃, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

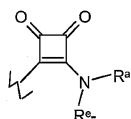
R³은 수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴이거나;

R³은 -A-D-E-G이고, 여기서

A는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^e-, -N(R^a)C(O)-R^e-, -O-R^e-, -N(R^a)-R^e-, -S-R^e-, -S(O)₂-R^e-, -S(O)R^e-, -C(O-R^a)(R^b)-R^e-, -S(O)₂N(R^a)-R^e-, -N(R^a)S(O)₂-R^e 또는 -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e이고;

D는 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;

E는 결합, -R^e-, -R^e-C(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)O-R^e-, -R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)N(R^a)R^e-, -R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)OR^e-, -R^e-OC(O)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e 또는 -R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e이거나;



E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

G는 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -OC(O)N(R^a), -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알케닐,

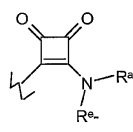
임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알킬닐, 임의로 치환된 $-(C_3-C_{10})$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_3-C_{10})$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_1-C_{10})$ 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_1-C_{10})$ 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

R^4 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C_1-C_8) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 $-J-L-M-Q$ 이고; 여기서,

J는 결합, $-C(O)-$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{12}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 헤테로사이클릴렌, $-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-O-R^e-$, $-N(R^a)-R^e-$, $-S-R^e-$, $-S(O)_2-R^e-$, $-S(O)R^e-$, $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$, $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 이고;

L은 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_8) 알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{10}) 사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴렌이고;

M은 결합, $-R^e-$, $-R^e-C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)O-R^e-$, $-R^e-OC(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-O-R^e-$, $-R^e-S(O)_2-R^e-$, $-R^e-S(O)-R^e-$, $-R^e-S-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 이거나;



M은 이고; 여기서, 모든 경우에, M은 L 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

Q는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_3-C_{10})$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_1-C_{10})$ 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_1-C_{10})$ 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

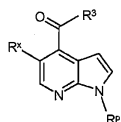
R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C_1 - C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_2 - C_{10})알케닐, 임의로 치환된 (C_2 - C_{10})알키닐, 임의로 치환된 (C_1 - C_{10})알킬-O-(C_1 - C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_3 - C_{10})사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_6 - C_{10})아릴, 임의로 치환된 (C_1 - C_{10})헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1 - C_{10})헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C_1 - C_6)알킬렌-(C_3 - C_{10})사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C_1 - C_6)알킬렌-(C_6 - C_{10})아릴, 임의로 치환된 -(C_1 - C_6)알킬렌-(C_1 - C_{10})헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C_1 - C_6)알킬렌-(C_1 - C_{10})헤테로사이클릴이고;

R^c 는 각각 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C_1 - C_{10})알킬렌, 임의로 치환된 (C_2 - C_{10})알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2 - C_{10})알키닐렌, 임의로 치환된 -(C_1 - C_{10})알킬렌-O-(C_1 - C_{10})알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C_3 - C_{10})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_6 - C_{10})아릴렌, 임의로 치환된 (C_1 - C_{10})헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C_1 - C_{10})헤테로사이클릴렌이다.

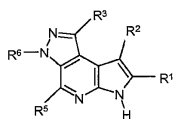
청구항 40

화학식 Ig 또는 화학식 If 또는 화학식 Ii의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 형성하기 위한 화학식 6의 화합물의 용도.

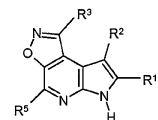
화학식 6



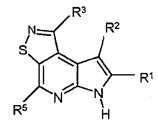
화학식 Ig



화학식 If



화학식 Ii



상기 화학식 6, Ig, If 및 Ii에서,

R^p 는 수소, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2(2,4,6\text{-트리메틸페닐})$, $-SO_2\text{페닐}$, $-SO_2(4\text{-부틸페닐})$, $-SO_2(4\text{-메틸페닐})$, $-SO_2(4\text{-메톡시페닐})$, $-C(O)OCH_2CCl_3$, $-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$, $-C(O)O\text{-1-아다만틸}$, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH(OCH_2CH_3)CH_3$, $-CH_2CH_2\text{-2-피리딜}$, $-CH_2CH_2\text{-4-피리딜}$, $-Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$, $-Si(CH(CH_3)_2)_3$, $-CH_2\text{페닐}$, $-CH_2(4\text{-CH}_3\text{O-페닐})$, $-CH_2(3,4\text{-디-메톡시페닐})$, $-CH_2(2\text{-니트로페닐})$, $-(2,4\text{-디니트로페닐})$, $-CH_2C(O)\text{페닐}$, $-C(\text{페닐})_3$, $-CH(\text{페닐})_2$, $-C(\text{페닐})_2(4\text{-피리딜})$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OCH_2CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2Cl$, $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2OC(CH_3)_3$, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$, $-CH_2OCH_2\text{페닐}$, $-(2\text{-테트라하이드로피라닐})$, $-C(O)H$ 또는 $-P(S)(\text{페닐})_2$ 이고;

R^x 는 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{OS}(\text{O})_2$ 페닐 또는 $-\text{OS}(\text{O})_2(4\text{-메틸페닐})$ 이고;

R^1 , R^2 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, 할로젠, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})(\text{R}^b)$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^a\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알케닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알키닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴이고; 여기서, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

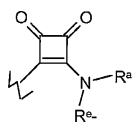
R^3 은 수소, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_8$)알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_8$)사이클로알케닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴이거나;

R^3 은 $-\text{A-D-E-G}$ 이고, 여기서

A는 결합, $-\text{C}(\text{O})-$, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알케닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알키닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)헤테로사이클릴렌, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-\text{R}^e$, $-\text{O}-\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e$, $-\text{S}-\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O}-\text{R}^a)(\text{R}^b)-\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-\text{R}^e$ 이고;

D는 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_8$)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴렌이고;

E는 결합, $-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{O}-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{S}(\text{O})-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{S}-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-\text{R}^e$, $-\text{R}^e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{R}^e-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e$ 또는 $-\text{R}^e-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e$ 이거나;



E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

G는 수소, 중수소, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, 할로젠, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{C}(\text{O}-\text{R}^a)(\text{R}^b)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알케닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알키닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬-($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬-($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬-($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴 또는 임의로 치

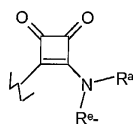
환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

R^6 은 수소, 할로젠, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C_1-C_8) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 $-J-L-M-Q$ 이고; 여기서,

J는 결합, $-C(O)-$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{12}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 헤테로사이클릴렌, $-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-O-R^e-$, $-N(R^a)-R^e-$, $-S-R^e-$, $-S(O)_2-R^e-$, $-S(O)R^e-$, $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$, $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 이고;

L은 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_8) 알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{10}) 사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴렌이고;

M은 결합, $-R^e-$, $-R^e-C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)O-R^e-$, $-R^e-OC(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-O-R^e-$, $-R^e-S(O)_2-R^e-$, $-R^e-S(O)-R^e-$, $-R^e-S-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$, $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 이거나;



M은 이고; 여기서, 모든 경우에, M은 L 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

Q는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알키닐, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬-O- (C_1-C_{10}) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된

-(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고;

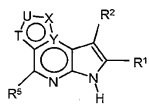
R^e는 각각 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐렌, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)알킬렌-O-(C₁-C₁₀)알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴렌이다.

청구항 41

제1항에 따르는 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제, 및 사이토킨 억제성 소염제, 기타 사람 사이토킨 또는 성장 인자의 항체 또는 길항제, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, 인터페론, EMAP-II, GM-CSF, FGF, PDGF, CTLA 또는 CD154를 포함하는 이들의 리간드, HUMIRATM, REMICADETM, SIMPONITM(골리무마브), CIMZIATM, ACTEMRATM, CDP 571, 가용성 p55 또는 p75 TNF 수용체, ENBRELTM, 레너셉트, TNF α 전환 효소 억제제, IL-1 억제제, 인터류킨 11, IL-18 길항제, IL-12 길항제, IL-12 항체, 가용성 IL-12 수용체, IL-12 결합 단백질, 비고갈성 항-CD4 억제제 FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노미드, NSAIDs, 이부프로펜, 코르티코스테로이드, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 작용제, 항혈전 제제, 보충 억제제, 아드레날린성 약물, IL-1β 전환 효소 억제제, T-세포 신호화 키나제 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 설파살라진, 6-머캅토피리딘, 유도체 p75TNFRIG, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, 셀레콕시브, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 로페콕시브, 인플릭시마브, 나프록센, 발데콕시브, 설파살라진, 멜록시캄, 아세테이트, 금 나트륨 티오말레이트, 아스피린, 트리암시놀론 아세토나이드, 프로록시펜 냅실레이트/아팜, 폴레이트, 나부메론, 디클로페낙, 피록시캄, 에토돌락, 디클로페낙 나트륨, 옥사프로진, 옥시코돈 HCl, 하이드로코돈 비타르트레이트/아팜, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 펜타닐, 아나킨라, 트라마돌 HCl, 살살레이트, 설린당, 시아노코발라민/fa/피리독신, 아세타미노펜, 알렌드로네이트 나트륨, 모르핀 설페이트, 리도카인 하이드로클로라이드, 인도메타신, 글루코사민 설프/콘드로이틴, 아미트립틸린 HCl, 설파디아진, 옥시코돈 HCl/아세타미노펜, 올로파타딘 HCl 미소프로스톨, 나프록센 나트륨, 오메프라졸, 사이클로포스포미드, 리투시마브, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, 항-IL-12, 항-IL15, VX-740, 로플루밀라스트, IC-485, CDC-801, SIP1 작용제, FTY720, PKC 부류 억제제, 루복시스타우린, AEB-071, 메소프람, 메토틱렉세이트, 레플루노미드, 코르티코스테로이드, 부데노사이드, 텍사메타손, 설파살라진, 5-아미노살리실산, 올살라진, IL-1β 전환 효소 억제제, IL-1ra, T 세포 신호화 억제제, 티로신 키나제 억제제, 6-머캅토피리딘, IL-11, 메살라민, 프레드니손, 아자티오프린, 머캅토피리딘, 인플릭시마브, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 디페녹실레이트/아트륨 설페이트, 로페라미드 하이드로클로라이드, 오메프라졸, 폴레이트, 시프로플록사신/텍스트로스-물, 하이드로코돈, 비타르트레이트/아팜, 테트라사이클린 하이드로클로라이드, 플루오시노나이드, 메트로니다졸, 티메로살/붕산, 콜레스티라민/수크로스, 시프로플록사신 하이드로클로라이드, 히오시아민 설페이트, 메페리딘 하이드로클로라이드, 미다졸람 하이드로클로라이드, 옥시코돈 HCl/아세타미노펜, 프로메타진 하이드로클로라이드, 인산나트륨, 설파메톡사졸/트리메토프림, 폴리카보필, 프로록시펜 냅실레이트, 하이드로코르티손, 멀티비타민, 발살라지드 이나트륨, 코데인 포스페이트/아팜, 콜레세벨람 HCl, 시아노코발라민, 엽산, 레보플록사신, 나탈리주마브, 인터페론-감마, 메틸프레드니솔론, 아자티오프린, 사이클로포스포미드, 사이클로스포린, 메토틱렉세이트, 4-아미노피리딘, 티자니딘, 인터페론-β 1a, 아보넥스(AVONEX^R), 인터페론-β 1b, 베타세론(BETASERON^R), 인터페론 α-n3, 인터페론-α, 인터페론 β 1A-IF, 페그인터페론 α 2b, 코폴리머 1, 코팍손(COPAXONE^R), 고압산소, 정맥내 면역글로불린, 클라드리빈, 사이클로스포린, FK506, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노미드, NSAID, 코르티코스테로이드, 프레드니솔론, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 작용제, 항혈전 제제, 보충 억제제, 아드레날린성 약물, 소염성 사이토킨, 인터페론-β, IFN β 1a, IFN β 1b, 코팍손, 코르티코스테로이드, 카스파제 억제제, 카스파제-1의 억제제, CD40 리간드 및 CD80에 대한 항체, 알렘투주마브, 드로나비롤, 다클리주마브, 미토크산트론, 살리프로펜 하이드로클로라이드, 팜프리딘, 글라티라머 아세테이트, 나탈리주마브, 신나비롤, α-이뮤노킨 NNSO3, ABR-215062, Anergix.MS, 케모킨 수용체 길항제, BBR-2778, 칼라구알린, CPI-1189, 리포솜 캡슐화 미토크산트론, THC.CBD, 칸나비노이드 작용제, MBP-8298, 메소프람, MNA-715, 항-IL-6 수용체 항체, 뉴로박스, 피르페니돈 알로트랩 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, 탈람파넬, 테리플루노미드, TGF-β 2, 티플리모티드, VLA-4 길항제, 인터페론 γ 길항제, IL-4 작용제, 디클로페낙, 미소프로스톨, 나프록센, 멜록시캄, 인도

메타신, 디클로페낙, 메토크렉세이트, 아자티오프린, 미노사이클린, 프레드니손, 에타네르셉트, 로페콕시브, 설과살라진, 나프록센, 레플루노미드, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 인도메타신, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 프레드니손, 설린단, 증강된 베타메타손 디프로프, 인플릭시마브, 메토크렉세이트, 폴레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 디클로페낙, 디메틸설펡사이드, 피록시캄, 디클로페낙 나트륨, 케토프로펜, 멜록시캄, 메틸프레드니솔론, 나부메톤, 톨메틴 나트륨, 칼시포트리엔, 사이클로스포린, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 플루오시노나이드, 글루코사민 설페이트, 금 나트륨 티오말레이트, 하이드로코돈 비타르트레이트/아팜, 리세드로네이트 나트륨, 설파디아진, 티오구아닌, 발데콕시브, 알레파셉트, 및 에팔리주마브, 디클로페낙, 나프록센, 이부프로펜, 피록시캄, 인도메타신, COX2 억제제, 로페콕시브, 발데콕시브, 하이드록시클로로퀸, 스테로이드, 프레드니솔론, 부데노사이드, 텍사메타손, 세포독성제, 아자티오프린, 사이클로포스포미드, 마이코페놀레이트 모페틸, PDE4의 억제제, 퓨린 합성 억제제, 설과살라진, 5-아미노살리실산, 올살라진, 이뮤란(Imuran^R), CTLA-4-IgG, 항-B7 부류 항체, 항-PD-1 부류 항체, 항-사이토킨 항체, 포노틀리주마브, 항-IFN γ 항체, 항-수용체 수용체 항체, 항-IL-6 수용체 항체, B-세포 표면 분자에 대한 항체, LJP 394, 리톡시마브, 항-CD20 항체 및 림포스타트-B로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 치료제를 포함하는 약제학적 조성물.

화학식 I



명세서

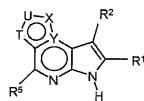
배경 기술

- [0001] 관련 출원의 교차 참조
- [0002] 본원은 전문이 본원에 참조로 인용된 2008년 6월 10일자로 출원된 미국 가출원 제61/131,599호, 2008년 6월 10일자로 출원된 미국 가출원 제61/131,602호, 2008년 8월 26일자로 출원된 미국 가출원 제61/190,159호 및 2008년 12월 5일자로 출원된 미국 가출원 제61/201,064호에 대한 이점을 주장한다.
- [0003] 발명의 배경
- [0004] 본 발명은 신규한 부류의 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 비정상적 또는 조절 이상 키나제 활성과 관련된 질환 또는 장애, 특히 Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2, KDR, Flt-3, CDK2, CDK4, TANK, Trk, FAK, Abl, Bcr-Abl, cMet, b-RAF, FGFR3, c-kit, PDGF-R, Syk, PKC 키나제 또는 오로라(Aurora) 키나제의 비정상적 활성화를 포함하는 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위해 이러한 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.
- [0005] 단백질 키나제는 광범위한 종류의 세포 과정을 조절하고 세포상 기능을 유지하는데 있어 중추적인 역할을 하는 단백질의 광범위한 부류를 나타낸다. 이들 키나제의 부분적이고 비제한적인 목록은 비수용체 티로신 키나제, 예를 들어, 야누스(Janus) 키나제 부류(Jak1, Jak2, Jak3 및 Tyk2); 융합 키나제, 예를 들어, BCR-Abl, 국소 부착 키나제(FAK), Fes, Lck 및 Syk; 수용체 티로신 키나제, 예를 들어, 혈소판 유도 성장 인자 수용체 키나제(PDGF-R), 줄기 세포 인자의 수용체 키나제, c-kit, 간세포 성장 인자 수용체, c-Met, 및 섬유아세포 성장 인자 수용체, FGFR3; 및 세린/트레오닌 키나제, 예를 들어, b-RAF, 미토젠 활성화 단백질 키나제(예: MKK6) 및 SAPK2 β 를 포함한다. 비정상 키나제 활성은 양성 및 악성 증식성 장애 뿐만 아니라 면역 및 신경계의 부적합한 활성화로부터 야기되는 질환을 포함하는 다수의 질환 상태에서 관찰되었다. 본 발명의 신규한 화합물은 하나 이상의 단백질 키나제의 활성을 억제하고, 따라서 키나제 매개 질환의 치료에 유용할 것으로 기대된다.

발명의 내용

- [0006] 발명의 요약
- [0007] 제1 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 제공한다.

[0008] 화학식 I



[0009]

[0010] 상기 화학식 I에서,

[0011] T는 N이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 N이거나;

[0012] T는 CR⁶이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 N이거나;

[0013] T는 N이고, U는 CR⁴이고, X는 CR³이고, Y는 N이거나;

[0014] T는 CR⁶이고, U는 CR⁴이고, X는 CR³이고, Y는 N이거나;

[0015] T는 CR⁶이고, U는 N이고, X는 NR³이고, Y는 C이거나;

[0016] T는 O이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 C이거나;

[0017] T는 NR⁶이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 C이거나;

[0018] T는 CR⁶이고, U는 CR⁴이고, X는 NR³이고, Y는 C이거나;

[0019] T는 S이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 C이고;

[0020] R¹, R² 및 R³는 각각 독립적으로 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)(R^b), -C(O)R^a, -C(OH)R^a, -N(R^a)S(O)₂-R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -CF₃, -OCF₃, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0021] R³은 수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴이거나;

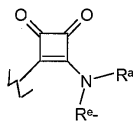
[0022] R³은 -A-D-E-G이고, 여기서, A는 X에 결합되고,

[0023] A는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^e-, -N(R^a)C(O)-R^e-, -O-R^e-, -N(R^a)-R^e-, -S-R^e-, -S(O)₂-R^e-, -S(O)R^e-, -C(O-R^a)(R^b)-R^e-, -S(O)₂N(R^a)-R^e-, -N(R^a)S(O)₂-R^e 또는 -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-이고;

[0024] D는 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴

렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;

[0025] E는 결합, -R^e-, -R^e-C(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)O-R^e-, -R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)N(R^a)R^e-, -R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)OR^e-, -R^e-OC(O)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e- 또는 -R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e-이거나;



[0026] E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

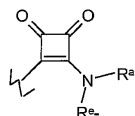
[0027] G는 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -OC(O)N(R^a), -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 -(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀) 헤테로아릴 을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0028] R⁴ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 -J-L-M-Q이고; 여기서,

[0029] J는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^e-, -N(R^a)C(O)-R^e-, -O-R^e-, -N(R^a)-R^e-, -S-R^e-, -S(O)₂-R^e-, -S(O)-R^e-, -C(O-R^a)(R^b)-R^e-, -S(O)₂N(R^a)-R^e-, -N(R^a)S(O)₂-R^e- 또는 -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-이고;

[0030] L은 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;

[0031] M은 결합, -R^e-, -R^e-C(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)O-R^e-, -R^e-OC(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)N(R^a)R^e-, -R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)OR^e-, -R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e- 또는 -R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e-이거나;

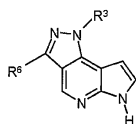


M은 이고; 여기서, 모든 경우에, M은 L 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

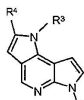
Q는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알키닐, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬-O- (C_1-C_{10}) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고;

R^c 는 각각 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알키닐렌, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 알킬렌-O- (C_1-C_{10}) 알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴렌 이고;



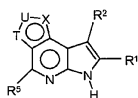
단, 상기 화합물이 이면, R^3 은 상기 정의한 바와 같고, R^6 은 질소 또는 산소원자에 의해 피라졸 환



에 결합되지 않고, 단, 상기 화합물이 이고, R^3 이 H, CH_3 또는 $-C(O)OH$ 이면, R^4 는 H, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)NH$ -임의로 치환된 페닐, $-NHC(O)$ -임의로 치환된 페닐 또는 $-S(O)_2$ -페닐이 아니다.

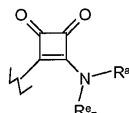
제2 양태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 제공한다.

화학식 II



상기 화학식 II에서,

T가 NR^6 이고, U가 N이고, X가 CR^3 이면, U와 X 사이에 이중 결합이 존재하고;

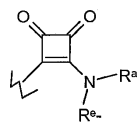
- [0042] T가 O이고, U가 N이고, X가 CR³이면, U와 X 사이에 이중 결합이 존재하고;
- [0043] T는 CR⁶이고, U가 N이고, X가 NR³이면, T와 U 사이에 이중 결합이 존재하고;
- [0044] T가 CR⁶이고, U가 CR⁴이고, X가 NR³이면, T와 U 사이에 이중 결합이 존재하고;
- [0045] R¹, R² 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)(R^b), -C(O)R^a, -N(R^a)S(O)₂-, -S(O)₂N(R^a), -CF₃, -OCF₃, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;
- [0046] R³은 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 아다만틸, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 -A-D-E-G이고, 여기서
- [0047] A는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^c-, -N(R^a)C(O)-R^c-, -O-R^c-, -N(R^a)-R^c-, -S-R^c-, -C(O-R^a)(R^b)-R^c-, -S(O)₂N(R^a)-R^c-, -N(R^a)S(O)₂-R^c- 또는 -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^c-이고;
- [0048] D는 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;
- [0049] E는 결합, -R^c-, -C(O)-R^c-, -C(O)C(O)-R^c-, -C(O)O-R^c-, -C(O)C(O)N(R^a)-R^c-, -O-R^c-, -S(O)₂-R^c-, -S(O)-R^c-, -S-R^c-, -N(R^a)-R^c-, -N(R^a)C(O)-R^c-, -C(O)N(R^a)R^c-, -OC(O)N(R^a)-R^c-, -OC(O)-R^c-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^c-, -N(R^a)S(O)₂-R^c 또는 -S(O)₂N(R^a)-R^c-이거나;
- [0050] E는  이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;
- [0051] G는 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 -(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가

질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0052] R⁶은 수소, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 아다만틸, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈) 사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴이거나; R⁶은 -J-L-M-Q이고; 여기서,

[0053] J는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^c-, -C(O)-R^a)(R^b)-R^c- 또는 -S(O)₂N(R^a)R^c-이고;

[0054] L은 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이거나;



[0055] L은 이고;

[0056] M은 결합, -R^c-, -C(O)-R^c-, -C(O)C(O)-R^c-, -C(O)O-R^c-, -C(O)C(O)N(R^a)-R^c-, -O-R^c-, -S(O)₂-R^c-, -S(O)-R^c-, -S-R^c-, -N(R^a)-R^c-, -N(R^a)C(O)-R^c-, -C(O)N(R^a)-R^c-, -OC(O)N(R^a)-R^c-, -OC(O)-R^c-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^c-, -N(R^a)S(O)₂-R^c- 또는 -S(O)₂N(R^a)-R^c-이고;

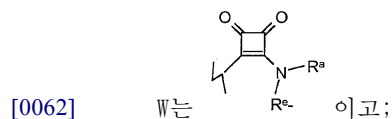
[0057] Q는 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0058] R⁴는 수소, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C₃-C₁₂) 사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 아다만틸, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴이거나;

[0059] R⁴는 -V-W-Y-Z이고, 여기서,

[0060] V는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴, -C(O)N(R^a)-R^c-, -C(O-R^a)(R^b)-R^c- 또는 -S(O)₂N(R^a)R^c-이고;

[0061] W는 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴이거나;

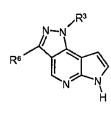


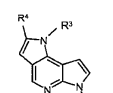
[0063] Y는 결합, -R^e-, -C(O)-R^e-, -C(O)C(O)-R^e-, -C(O)O-R^e-, -C(O)C(O)N(R^a)-R^e-, -O-R^e-, -S(O)₂-R^e-, -S(O)-R^e-, -S-R^e-, -N(R^a)-R^e-, -N(R^a)C(O)-R^e-, -C(O)N(R^a)-R^e-, -OC(O)N(R^a)-R^e-, -OC(O)-R^e-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -N(R^a)S(O)₂-R^e 또는 -S(O)₂N(R^a)-R^e-이고;

[0064] Z는 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^b, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^b, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0065] R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬렌-O-(C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고;

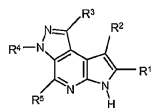
[0066] R^e는 결합이거나, 독립적으로 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐렌, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)알킬렌-O-(C₁-C₁₀)알킬렌- 그룹, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;

[0067] 단, 상기 화합물이  이면, R⁶은 질소 또는 산소원자에 의해 피라졸 환에 결합되지 않고, 단, 상기 화합

물이  가 아니고, R³이 H, CH₃ 또는 -C(O)OH이면, R⁴는 H, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)NH-임의로 치환된 페닐, -NHC(O)-임의로 치환된 페닐 또는 -S(O)₂-페닐이 아니다.

[0068] 제3 양태에서, 본 발명은 화학식 Ig의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 제공한다.

[0069] 화학식 Ig



[0070]

[0071] 상기 화학식 Ig에서,

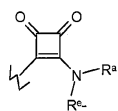
[0072] R^1 , R^2 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)(R^b)$, $-C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐, 임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알키닐, 임의로 치환된 $-(C_3-C_{10})$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 $-(C_6-C_{10})$ 아릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0073] R^2 은 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 아다만틸, 임의로 치환된 (C_1-C_8) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴이거나; R^3 은 $-A-D-E-G$ 이고, 여기서

[0074] A는 결합, $-C(O)-$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{12}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 헤테로사이클릴렌, $-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-O-R^e-$, $-N(R^a)-R^e-$, $-S-R^e-$, $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$, $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 이고;

[0075] D는 임의로 치환된 (C_1-C_8) 알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴렌이고;

[0076] E는 결합, $-R^e-$, $-C(O)-R^e-$, $-C(O)C(O)-R^e-$, $-C(O)O-R^e-$, $-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$, $-O-R^e-$, $-S(O)_2-R^e-$, $-S(O)-R^e-$, $-S-R^e-$, $-N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-OC(O)N(R^a)-R^e-$, $-OC(O)-R^e-$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$, $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 이거나,



[0077] E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

[0078] G는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-$

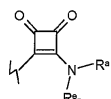
C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0079] R⁴는 수소, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C₃-C₁₂) 사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 아다만틸, 임의로 치환된 (C₁-C₈) 알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴이거나;

[0080] R⁴는 -J-L-M-Q이고, 여기서

[0081] J는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^e-, -C(O)-R^a(R^b)-R^e- 또는 -S(O)₂N(R^a)R^e-이고;

[0082] L은 결합 또는 임의로 치환된 (C₁-C₈) 알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이거나;



[0083] L은 이고;

[0084] M은 결합, -R^e-, -C(O)-R^e-, -C(O)C(O)-R^e-, -C(O)O-R^e-, -C(O)C(O)N(R^a)-R^e-, -O-R^e-, -S(O)₂-R^e-, -S(O)-R^e-, -S-R^e-, -N(R^a)-R^e-, -N(R^a)C(O)-R^e-, -C(O)N(R^a)-R^e-, -OC(O)N(R^a)-R^e-, -OC(O)-R^e-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -N(R^a)S(O)₂-R^e- 또는 -S(O)₂N(R^a)-R^e-이고;

[0085] Q는 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

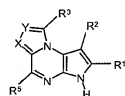
[0086] R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)알킬렌-O-(C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고;

[0087] R^e는 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐렌, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)알킬렌-O-(C₁-C₁₀)알킬렌- 그룹, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된

(C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴렌이다.

[0088] 제4 양태에서, 본 발명은 화학식 III의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 제공한다.

[0089] 화학식 III



[0090]

[0091] 상기 화학식 III에서,

[0092] X는 CR⁶ 또는 N이고;

[0093] Y는 CR⁴ 또는 N이고;

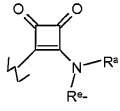
[0094] R¹, R² 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)(R^b), -C(O)R^a, -C(OH)R^aR^b, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -CF₃, -OCF₃, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알킬닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0095] R³은 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴이거나; R³은 -A-D-E-G이고, 여기서

[0096] A는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알킬닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^c-, -N(R^a)C(O)-R^c-, -O-R^c-, -N(R^a)-R^c-, -S-R^c-, -S(O)₂-R^c-, -S(O)R^c-, -C(O-R^a)(R^b)-R^c-, -S(O)₂N(R^a)-R^c-, -N(R^a)S(O)₂-R^c- 또는 -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^c-이고;

[0097] D는 임의로 치환된 (C₁-C₈) 알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;

[0098] E는 결합, -R^c-, -R^c-C(O)-R^c-, -R^c-C(O)C(O)-R^c-, -R^c-C(O)O-R^c-, -R^c-C(O)C(O)N(R^a)-R^c-, -R^c-N(R^a)-C(O)C(O)-R^c-, -R^c-O-R^c-, -R^c-S(O)₂-R^c-, -R^c-S(O)-R^c-, -R^c-S-R^c-, -R^c-N(R^a)-R^c-, -R^c-N(R^a)C(O)-R^c-, -R^cC(O)N(R^a)R^c-, -R^c-OC(O)N(R^a)-R^c-, -R^c-N(R^a)C(O)OR^c-, -R^c-N(R^a)C(O)OR^c-, -R^c-C(O)OR^c-, -R^c-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^c-, -R^c-N(R^a)S(O)₂-R^c- 또는 -R^c-S(O)₂N(R^a)-R^c-이거나;



[0099] E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

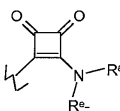
[0100] G는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0101] R^6 은 수소, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C_1-C_8) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴이거나; R^6 은 $-J-L-M-Q$ 이고, 여기서

[0102] J는 결합, $-C(O)-$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{12}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 헤테로사이클릴렌, $-C(O)N(R^a)-R^e$, $-N(R^a)C(O)-R^e$, $-O-R^e$, $-N(R^a)-R^e$, $-S-R^e$, $-S(O)_2-R^e$, $-S(O)R^e$, $-C(O-R^a)(R^b)-R^e$, $-S(O)_2N(R^a)-R^e$, $-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e$ 이고;

[0103] L은 임의로 치환된 (C_1-C_8) 알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{10}) 사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴렌이고;

[0104] M은 결합, $-R^e$, $-R^e-C(O)-R^e$, $-R^e-C(O)C(O)-R^e$, $-R^e-C(O)O-R^e$, $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e$, $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e$, $-R^e-O-R^e$, $-R^e-S(O)_2-R^e$, $-R^e-S(O)-R^e$, $-R^e-S-R^e$, $-R^e-N(R^a)-R^e$, $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e$, $-R^eC(O)N(R^a)R^e$, $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e$, $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e$, $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e$, $-R^e-C(O)OR^e$, $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e$, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 또는 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$ 이거나;



[0105] M은 이고; 여기서, 모든 경우에, M은 L 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

[0106] Q는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐, 임의로 치환된

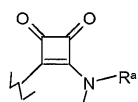
(C₂-C₆)알킬닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0107] R⁴는 수소, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴이거나; R⁴는 -U-V-W-Z이고, 여기서

[0108] U는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^e-, -N(R^a)C(O)-R^e-, -O-R^e-, -N(R^a)-R^e-, -S-R^e-, -S(O)₂-R^e-, -S(O)R^e-, -C(O-R^a)(R^b)-R^e-, -S(O)₂N(R^a)-R^e-, -N(R^a)S(O)₂-R^e 또는 -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-이고;

[0109] V는 임의로 치환된 (C₁-C₈) 알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;

[0110] W는 결합, -R^e-, -R^e-C(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)O-R^e-, -R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)-R^e-, -R^eC(O)N(R^a)R^e-, -R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)OR^e-, -R^e-N(R^a)C(O)OR^e-, -R^e-C(O)OR^e-, -R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e 또는 -R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e-이거나;



[0111] W는 이고; 여기서, 모든 경우에, W는 V 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

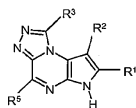
[0112] Z는 독립적으로 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알킬닐, 임의로 치환된 -(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0113] R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_2-C_{10})$ 알케닐, 임의로 치환된 $-(C_2-C_{10})$ 알키닐, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 알킬렌-O- $-(C_1-C_{10})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_{10})$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_3-C_{10})$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_1-C_{10})$ 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-(C_1-C_{10})$ 헤테로사이클릴이고;

[0114] R^c 는 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알키닐렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬렌-O- $-(C_1-C_{10})$ 알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴렌이다.

[0115] 제5 양태에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 제공한다.

[0116] 화학식 Ia



[0117]
[0118] 상기 화학식 Ia에서,

[0119] R^1 , R^2 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)(R^b)$, $-C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알케닐, 임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알키닐, 임의로 치환된 $-(C_3-C_{10})$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 $-(C_6-C_{10})$ 아릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

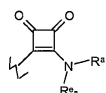
[0120] R^3 은 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 아다만틸, 임의로 치환된 (C_1-C_8) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴이거나; R^3 은 $-A-D-E-G$ 이고, 여기서

[0121] A는 결합, $-C(O)-$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{12}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 헤테로사이클릴렌, $-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-O-R^e-$, $-N(R^a)-R^e-$, $-S-R^e-$, $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$, $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 이고;

[0122] D는 임의로 치환된 (C_1-C_8) 알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴렌이고;

[0123] E는 결합, $-R^e-$, $-C(O)-R^e-$, $-C(O)C(O)-R^e-$, $-C(O)O-R^e-$, $-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$, $-O-R^e-$, $-S(O)_2-R^e-$, $-S(O)-R^e-$, $-S-R^e-$, $-N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-OC(O)N(R^a)-R^e-$, $-OC(O)-R^e-$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$,

$-N(R^a)S(O)_2-R^c$ 또는 $-S(O)_2N(R^a)-R^c$ -이거나;



E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

G는 독립적으로 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

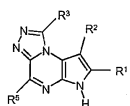
R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알키닐, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 알킬렌- $O-(C_1-C_{10})$ 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고;

R^c 는 각각 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알키닐렌, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 알킬렌- $O-(C_1-C_{10})$ 알킬- 그룹, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴렌이다.

제6 양태에서, 본 발명은 R^1 , R^2 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)(R^b)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알키닐, 임의로 치환된 $-(C_3-C_{10})$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로아릴, $-(C_1-C_{10})$ 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 $-(C_6-C_{10})$ 아릴인 제1 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

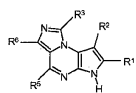
제7 양태에서, 본 발명은 T가 N이고, U가 N이고, X가 CR^3 이고, Y가 N이어서, 화학식 Ia의 화합물을 형성하는 제1 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

화합물 Ia



제8 양태에서, 본 발명은 T가 CR^6 이고, U가 N이고, X가 CR^3 이고, Y가 N이어서, 화학식 Ib의 화합물을 형성하는 제1 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

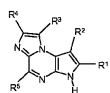
[0133] 화학식 Ib



[0134]

[0135] 제9 양태에서, 본 발명은 T가 N이고, U가 CR⁴이고, X가 CR³이고, Y가 N이어서, 화학식 Ic의 화합물을 형성하는 제1 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

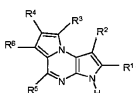
[0136] 화학식 Ic



[0137]

[0138] 제10 양태에서, 본 발명은 T가 CR⁶이고, U가 CR⁴이고, X가 CR³이고, Y가 N이어서, 화학식 Id의 화합물을 형성하는 제1 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

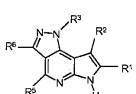
[0139] 화학식 Id



[0140]

[0141] 제11 양태에서, 본 발명은 T가 CR⁶이고, U가 N이고, X가 NR³이고, Y가 C이어서, 화학식 Ie의 화합물을 형성하는 제1 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

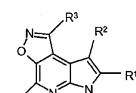
[0142] 화학식 Ie



[0143]

[0144] 제12 양태에서, 본 발명은 T가 O이고, U가 N이고, X가 CR³이고, Y가 C이어서, 화학식 If의 화합물을 형성하는 제1 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

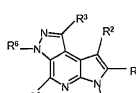
[0145] 화학식 If



[0146]

[0147] 제13 양태에서, 본 발명은 T가 NR⁶이고, U가 N이고, X가 CR³이고, Y가 C이어서, 화학식 Ig의 화합물을 형성하는 제1 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

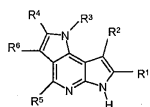
[0148] 화학식 Ig



[0149]

[0150] 제14 양태에서, 본 발명은 T가 CR⁶이고, U가 CR⁴이고, X가 NR³이고, Y가 C이어서, 화학식 Ih의 화합물을 형성하는 제1 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

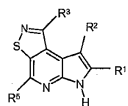
[0151] 화학식 Ih



[0152]

[0153] 제15 양태에서, 본 발명은 T가 S이고, U가 N이고, X가 CR³이고, Y가 C이어서, 화학식 Ii의 화합물을 형성하는 제1 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

[0154] 화학식 Ii



[0155]

[0156] 제16 양태에서, R³이 수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴인 제1 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

[0157] 제17 양태에서, 본 발명은 R³이 수소, 임의로 치환된 사이클로프로필, 임의로 치환된 사이클로부틸, 임의로 치환된 사이클로펜틸, 임의로 치환된 사이클로헥실, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 아다만타닐, 임의로 치환된 아제티디닐, 임의로 치환된 바이사이클로[2.1.1]헥실, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 임의로 치환된 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 임의로 치환된 바이사이클로[4.3.1]데실, 임의로 치환된 바이사이클로[3.3.1]노닐, 임의로 치환된 보르닐, 임의로 치환된 보르네닐, 임의로 치환된 노르보르닐, 임의로 치환된 노르보르네닐, 임의로 치환된 바이사이클로 [3.1.1]헵틸, 임의로 치환된 트리사이클로부틸, 임의로 치환된 아자노르보르닐, 임의로 치환된 퀴누클리디닐, 임의로 치환된 이소퀴누클리디닐, 임의로 치환된 트로판닐, 임의로 치환된 아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 임의로 치환된 아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 임의로 치환된 2-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 임의로 치환된 아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 임의로 치환된 아자바이사이클로[3.2.2]노나닐, 임의로 치환된 아자바이사이클로[3.3.0]노나닐, 임의로 치환된 아자바이사이클로 [3.3.1]노나닐, 임의로 치환된 바이사이클 [2.2.1]헵트-2-에닐, 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 피롤리디닐 또는 임의로 치환된 테트라하이드로푸라닐인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0158] 제18 양태에서, 본 발명은 R³이 임의로 치환된 사이클로프로필, 임의로 치환된 사이클로부틸, 임의로 치환된 사이클로펜틸, 임의로 치환된 사이클로헥실, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 아다만타닐, 임의로 치환된 아제티디닐, 임의로 치환된 바이사이클로[2.1.1]헥실, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 임의로 치환된 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 임의로 치환된 바이사이클로 [3.1.1]헵틸, 임의로 치환된 아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 임의로 치환된 아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 임의로 치환된 2-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 임의로 치환된 아자바이사이클로[3.2.2]노나닐, 임의로 치환된 바이사이클로 [2.2.1]헵트-2-에닐, 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 피롤리디닐 또는 임의로 치환된 테트라하이드로푸라닐인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0159] 제19 양태에서, 본 발명은 R³이 A-D-E-G인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0160] 제20 양태에서, 본 발명은 A가 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, -C(O)N(R^a)-R^e-, -N(R^a)C(O)-R^e-, -O-R^e-, -N(R^a)-R^e-, -S-R^e-, -C(O-R^a)(R^b)-R^e-, -S(O)₂N(R^a)-R^e-, -N(R^a)S(O)₂-R^e 또는 -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0161] 제21 양태에서, 본 발명은 D가 임의로 치환된 아제티디닐, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₅-

C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0162] 제22 양태에서, 본 발명은 E가 결합, $-R^c-$, $-R^c-C(O)-R^c-$, $-R^c-O-R^c-$, $-R^c-S(O)_2-R^c-$, $-R^c-N(R^a)-R^c-$, $-R^c-N(R^a)C(O)-R^c-$, $-R^c-C(O)N(R^a)-R^c-$, $-R^c-N(R^a)S(O)_2-R^c-$, $-R^c-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^c-$ 또는 $-R^c-S(O)_2N(R^a)-R^c-$ 인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0163] 제23 양태에서, 본 발명은 G가 $-OR^a$, CN, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 페닐인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0164] 제24 양태에서, 본 발명은 R³이 A-D-E-G이고, A가 결합, $-C(O)-$, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, $-C(O)N(R^a)-R^c-$, $-N(R^a)C(O)-R^c-$, $-O-$, $-N(R^a)-$, $-S-$, $-C(O-R^a)(R^b)-R^c-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-$ 인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0165] 제25 양태에서, 본 발명은 D가 임의로 치환된 아제티디닐, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.2]옥타닐렌, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.1]헵틸렌, 임의로 치환된 바이사이클로[2.1.1]헥실렌, 임의로 치환된 사이클로부틸렌, 임의로 치환된 사이클로펜틸렌, 임의로 치환된 사이클로헥실렌, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐렌, 임의로 치환된 피페리딘 또는 임의로 치환된 피롤리딘인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0166] 제26 양태에서, 본 발명은 E가 $-R^c-C(O)-R^c-$, R^c-O-R^c- , $-R^c-S(O)_2-R^c-$, $-R^c-N(R^a)-R^c-$, $-R^c-N(R^a)C(O)-R^c-$, $-R^c-C(O)N(R^a)-R^c-$, $-R^c-N(R^a)S(O)_2-R^c-$ 또는 $-R^c-S(O)_2N(R^a)-R^c-$ 인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0167] 제27 양태에서, 본 발명은 G가 $-OR^a$, $-CN$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 사이클로프로필, 임의로 치환된 사이클로부틸, 임의로 치환된 사이클로펜틸, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피리다진, 임의로 치환된 피라진, 임의로 치환된 피리미딘, 임의로 치환된 피라졸, 임의로 치환된 피롤리딘, 임의로 치환된 퀴나졸린, 임의로 치환된 피리디넬, 임의로 치환된 티아졸리디넬 또는 임의로 치환된 트리아졸인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0168] 제28 양태에서, 본 발명은 A가 결합 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0169] 제29 양태에서, 본 발명은

[0170] D가 임의로 치환된 사이클로부틸렌, 임의로 치환된 사이클로펜틸렌, 임의로 치환된 사이클로헥실렌, 임의로 치환된 아제티디닐, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.1]헵틸렌, 임의로 치환된 바이사이클로[2.1.1]헥실렌, 바이사이클로[2.2.2]옥타닐렌, 임의로 치환된 피페리딘 또는 임의로 치환된 피롤리딘이고;

[0171] E가 $-R^c-C(O)-R^c-$, $-R^c-N(R^a)-R^c-$, $-R^c-N(R^a)S(O)_2-R^c-$, $-R^c-S(O)_2-R^c-$ 또는 $-R^c-S(O)_2N(R^a)-R^c-$ 이고, 여기서, R^c는 각각 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌 또는 임의로 치환된 (C₃-C₆)사이클로알킬렌이고;

[0172] G가 $-CN$, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 사이클로프로필, 임의로 치환된 사이클로부틸, 임의로 치환된 사이클로펜틸, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피라지닐, 임의로 치환된 피리다지닐, 임의로 치환된 피리미디닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 피리디닐, 임의로 치환된 티아졸리디닐 또는 임의로 치환된 트리아졸릴인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0173] 제30 양태에서, 본 발명은 D가 임의로 치환된 사이클로부틸렌, 임의로 치환된 사이클로펜틸렌, 임의로 치환된

사이클로헥실렌, 임의로 치환된 아제티디닐, 임의로 치환된 피페리딘, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.1]헵틸렌 또는 바이사이클로[2.2.2]옥타닐렌인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0174] 제31 양태에서, 본 발명은 G가 -CN, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 사이클로프로필, 임의로 치환된 사이클로부틸, 임의로 치환된 사이클로펜틸 또는 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피라지닐, 임의로 치환된 피리다지닐, 임의로 치환된 피라졸릴 또는 임의로 치환된 피리디닐인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0175] 제32 양태에서, 본 발명은

[0176] A가 결합이고,

[0177] D가 임의로 치환된 사이클로펜틸렌, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 임의로 치환된 아제티디닐 또는 임의로 치환된 피페리딘이고;

[0178] E가 $-R^e-C(O)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$, $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 또는 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 이고; 여기서, R^e는 각각 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌이고;

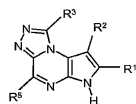
[0179] G가 -CN, 임의로 치환된 사이클로프로필, 임의로 치환된 사이클로부틸, 임의로 치환된 사이클로펜틸, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피라진, 임의로 치환된 피리다진, 임의로 치환된 피라졸 또는 임의로 치환된 피리딘인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0180] 제33 양태에서, 본 발명은 G가 -CN, 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 임의로 치환된 사이클로펜틸인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0181] 제34 양태에서, 본 발명은 R¹, R², R⁴, R⁵ 및 R⁶이, 존재할 경우, 각각 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₄)알킬인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0182] 제35 양태에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물인 제1, 제2, 제4, 제5, 제7 및 제16 내지 제33 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

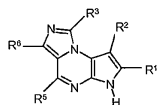
[0183] 화학식 Ia



[0184]

[0185] 제36 양태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물인 제1, 제4, 제8 및 제16 내지 제33 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

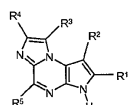
[0186] 화학식 Ib



[0187]

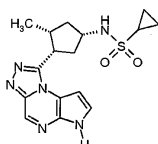
[0188] 제37 양태에서, 본 발명은 화학식 Ic의 화합물인 제1, 제4, 제9 및 제16 내지 제33 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

[0189] 화학식 Ic

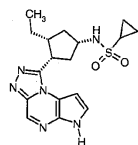


[0190]

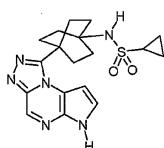
[0191] 제38 양태에서, 본 발명은 T가 N이고, U가 N이고, X가 CR³이고, Y가 N인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.



[0192] 제39 양태에서, 본 발명은 화학식 .의 화합물인 제1, 제4, 제5 및 제16 내지 제33 양태에 따르는 화합물을 제공한다.



[0193] 제40 양태에서, 본 발명은 화학식 .의 화합물인 제1, 제4, 제5 및 제16 내지 제33 양태에 따르는 화합물을 제공한다.



[0194] 제41 양태에서, 본 발명은 화학식 .의 화합물인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0195] 제42 양태에서, 본 발명은 A가 결합이고, D가 임의로 치환된 사이클로펜틸렌 또는 임의로 치환된 피페리딘이고, E가 $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$, $-R^e-C(O)-R^e$, $-R^e-S(O)_2-R^e$ 또는 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 이고; G가 $-CN$, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피라진, 임의로 치환된 피리다진, 임의로 치환된 피라졸 또는 임의로 치환된 피리딘인 제1 내지 제40 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

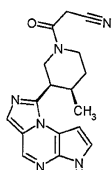
[0196] 제43 양태에서, 본 발명은 T가 CR^6 인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0197] 제44 양태에서, 본 발명은 U가 N인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0198] 제45 양태에서, 본 발명은 X가 CR^3 인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0199] 제46 양태에서, 본 발명은 Y가 N인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0200] 제47 양태에서, 본 발명은 T가 CR^6 이고, U가 N이고, X가 CR^3 이고, Y가 N인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.



[0201] 제48 양태에서, 본 발명은 화학식 .의 화합물인 제1, 제4, 제8, 제16 내지 제33, 제36 및 제42 내지 제47 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

[0202] 제49 양태에서, 본 발명은 G가 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피라진, 임의로 치환된 피라졸, 임의로 치환된 피리다진 또는 임의로 치환된 피리딘인 상기 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0203] 제50 양태에서, 본 발명은 R^2 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)(R^b)$, $-C(O)R^a$, $-C(OH)R^a$, $-N(R^a)S(O)_2-R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 벤조(b)티에닐, 임의로 치환된 벤즈이미다졸, 임의로 치환된 벤조푸란, 임의로 치환된 벤조사졸, 임의로 치환된 벤조티아졸, 임의로 치환된 벤조티아디아졸, 임의로 치환된 푸란, 임의로 치환된 이미다졸, 임의로 치환된 인돌린, 임의로 치환된 인돌, 임의로 치환된 인다졸, 임의로 치환된 이속사졸, 임의로 치환된 이소인돌린, 임의로 치환된 모르폴린, 임의로 치환된 옥사디아졸, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피페라진, 임의로 치환된 피

페리딘, 임의로 치환된 피란, 임의로 치환된 피라졸, 임의로 치환된 피라졸로[3,4-*d*]피리미딘, 임의로 치환된 피리딘, 임의로 치환된 피리미딘, 임의로 치환된 피롤리디넬, 임의로 치환된 피롤, 임의로 치환된 피롤로[2,3-*d*]피리미딘, 임의로 치환된 퀴놀린, 임의로 치환된 티오모르폴린, 임의로 치환된 테트라하이드로피란, 임의로 치환된 테트라하이드로푸란, 임의로 치환된 테트라하이드로인돌, 임의로 치환된 티아졸 또는 임의로 치환된 티에닐인 제1 내지 제16 양태 중의 어느 하나에 따르는 화합물을 제공한다.

[0204] 제51 양태에서, 본 발명은 R^1 이 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴인 제1 내지 제16 및 제47 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

[0205] 제52 양태에서, 본 발명은 R^2 가 수소, 할로젠, $-CN$, $-C(O)NR^aR^b$, $-CF_3$, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{12})사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로사이클릴인 제1 내지 제16, 제47 및 제50 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

[0206] 제53 양태에서, 본 발명은 R^1 이 임의로 치환된 아자인들, 임의로 치환된 벤조푸란, 임의로 치환된 벤조티아졸, 임의로 치환된 벤족사졸, 임의로 치환된 디하이드로피롤로이미다졸, 임의로 치환된 푸란, 임의로 치환된 이미다졸, 임의로 치환된 이미다족사졸, 임의로 치환된 이미다조피라진, 임의로 치환된 이미다조피리딘, 임의로 치환된 인다졸, 임의로 치환된 인돌, 임의로 치환된 이소퀴놀린, 임의로 치환된 이소티아졸, 임의로 치환된 이속사졸, 임의로 치환된 옥사디아졸, 임의로 치환된 옥사졸, 임의로 치환된 피라졸, 임의로 치환된 피리딘, 임의로 치환된 피리미딘, 임의로 치환된 피라졸로피리딘, 임의로 치환된 피롤, 임의로 치환된 퀴놀린, 임의로 치환된 퀴나졸린, 임의로 치환된 티아졸 또는 임의로 치환된 티오펜인 제1 내지 제15, 제47 및 제49 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

[0207] 제54 양태에서, 본 발명은 R^5 가 수소, 할로젠, NH_2 또는 $N(R^a)(R^b)$ 인 제1 내지 제15 및 제47 내지 제52 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

[0208] 제55 양태에서, 본 발명은 T가 CH이고, U가 N이고, Y가 N이고, X가 CR^3 이고, 여기서, R^3 은 (C_1-C_6)임의로 치환된 알킬, (C_3-C_{12})임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로사이클릴인 제1 내지 제15 및 제47 내지 제53 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

[0209] 제56 양태에서, 본 발명은 R^3 이 임의로 치환된 피롤리딘, 임의로 치환된 피페리딘, 임의로 치환된 피페라진, 임의로 치환된 아제티딘, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로사이클릴인 제1 내지 제15 및 제47 내지 제54 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

[0210] 제57 양태에서, 본 발명은 T가 CH이고, U가 N이고, Y가 C이고, X가 NR^3 이고, 여기서, R^3 은 (C_1-C_6)임의로 치환된 알킬, (C_3-C_{10})임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로사이클릴인 제1 내지 제15 및 제47 내지 제54 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

[0211] 제58 양태에서, 본 발명은 R^3 이 임의로 치환된 피롤리딘, 임의로 치환된 피페리딘, 임의로 치환된 피페라진, 임의로 치환된 아제티딘, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로사이클릴인 제1 내지 제15 및 제48 내지 제57 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

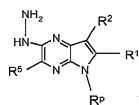
[0212] 제59항 양태에서, 본 발명은 T가 N이고, U가 N이고, Y가 N이고, X가 CR^3 이고, 여기서, R^3 은 (C_1-C_6)임의로 치환된 알킬, (C_3-C_{12})임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로사이클릴인 제1 내지 제15 및 제48 내지 제58 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

[0213] 제60 양태에서, 본 발명은 R^3 이 임의로 치환된 피롤리딘, 임의로 치환된 피페리딘, 임의로 치환된 피페라진, 임의로 치환된 아제티딘, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로사이클릴인 제1 내지 제15

및 제48 내지 제59 양태에 따르는 화합물을 제공한다.

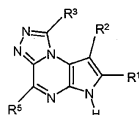
[0214] 제61 양태에서, 본 발명은 화학식 1a의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 형성하기 위한 화학식 2의 화합물의 용도를 제공한다.

[0215] 화학식 2



[0216]

[0217] 화학식 1a



[0218]

[0219] 상기 화학식 2 및 1a에서,

[0220] R^6 는 수소, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2(2,4,6\text{-트리메틸페닐})$, $-\text{SO}_2\text{페닐}$, $-\text{SO}_2(4\text{-부틸페닐})$, $-\text{SO}_2(4\text{-메틸페닐})$, $-\text{SO}_2(4\text{-메톡시페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CCl}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-1-아다만틸}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-2-피리딜}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-4-피리딜}$, $-\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$, $-\text{CH}_2\text{페닐}$, $-\text{CH}_2(4\text{-CH}_3\text{O-페닐})$, $-\text{CH}_2(3,4\text{-디-메톡시페닐})$, $-\text{CH}_2(2\text{-니트로페닐})$, $-(2,4\text{-디니트로페닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{페닐}$, $-\text{C}(\text{페닐})_3$, $-\text{CH}(\text{페닐})_2$, $-\text{C}(\text{페닐})_2(4\text{-피리딜})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{페닐}$, $-(2\text{-테트라하이드로피라닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 또는 $-\text{P}(\text{S})(\text{페닐})_2$ 이고;

[0221] R^1 , R^2 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, 할로젠, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})(\text{R}^b)$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^a\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알케닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알키닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴이고; 여기서, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0222] R^3 은 수소, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_8$)알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_8$)사이클로알케닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴이거나;

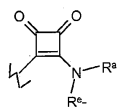
[0223] R^3 은 $-\text{A-D-E-G}$ 이고, 여기서

[0224] A는 결합, $-\text{C}(\text{O})-$, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알케닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알키닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)헤테로사이클릴렌, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$, $-\text{O}-\text{R}^e-$, $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$, $-\text{S}-\text{R}^e-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e-$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e-$, $-\text{C}(\text{O}-\text{R}^a)(\text{R}^b)-\text{R}^e-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-\text{R}^e-$ 이고;

[0225] D는 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_8$)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이

클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;

[0226] E는 결합, -R^e-, -R^e-C(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)O-R^e-, -R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)-R^e-, -R^eC(O)N(R^a)R^e-, -R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)OR^e-, -R^e-OC(O)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e- 또는 -R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e-이거나;



[0227] E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

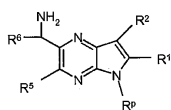
[0228] G는 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -OC(O)N(R^a), -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 -(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0229] R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬렌-O-(C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고;

[0230] R^e는 각각 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐렌, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)알킬렌-O-(C₁-C₁₀)알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴렌이다.

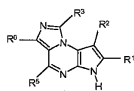
[0231] 제62 양태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 형성하기 위한 화학식 3의 화합물의 용도를 제공한다.

[0232] 화학식 3



[0233]

[0234] 화학식 Ib



[0235]

[0236] 상기 화학식 3 및 Ib에서,

[0237] R^p 는 수소, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2(2,4,6\text{-트리메틸페닐})$, $-\text{SO}_2\text{페닐}$, $-\text{SO}_2(4\text{-부틸페닐})$, $-\text{SO}_2(4\text{-메틸페닐})$, $-\text{SO}_2(4\text{-메톡시페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CCl}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-1-아다만틸}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-2-피리딜}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-4-피리딜}$, $-\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$, $-\text{CH}_2\text{페닐}$, $-\text{CH}_2(4\text{-CH}_3\text{O-페닐})$, $-\text{CH}_2(3,4\text{-디-메톡시페닐})$, $-\text{CH}_2(2\text{-니트로페닐})$, $-(2,4\text{-디니트로페닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{페닐}$, $-\text{C}(\text{페닐})_3$, $-\text{CH}(\text{페닐})_2$, $-\text{C}(\text{페닐})_2(4\text{-피리딜})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{페닐}$, $-(2\text{-테트라하이드로피라닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 또는 $-\text{P}(\text{S})(\text{페닐})_2$ 이고;

[0238] R^1 , R^2 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, 할로젠, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})(\text{R}^b)$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^a\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알케닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알키닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴이고; 여기서, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

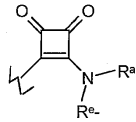
[0239] R^3 은 수소, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_8$)알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_8$)사이클로알케닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴이거나;

[0240] R^3 은 -A-D-E-G이고, 여기서

[0241] A는 결합, $-\text{C}(\text{O})-$, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알케닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알키닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)헤테로사이클릴렌, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$, $-\text{O}-\text{R}^e-$, $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$, $-\text{S}-\text{R}^e-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e-$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e-$, $-\text{C}(\text{O}-\text{R}^a)(\text{R}^b)-\text{R}^e-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-\text{R}^e$ -이고;

[0242] D는 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_8$)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴렌이고;

[0243] E는 결합, $-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{O}-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{S}(\text{O})-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{S}-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^e-$, $-\text{R}^e-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^e$, $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-\text{R}^e-$, $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e$ 또는 $-\text{R}^e-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e$ -이거나;



[0244] E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

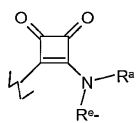
[0245] G는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-OC(O)N(R^a)$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알케닐, 임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알키닐, 임의로 치환된 $-(C_3-C_{10})$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0246] R^6 은 수소, 할로젠, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C_1-C_8) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 $-J-L-M-Q$ 이고; 여기서,

[0247] J는 결합, $-C(O)-$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{12}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 헤테로사이클릴렌, $-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-O-R^e-$, $-N(R^a)-R^e-$, $-S-R^e-$, $-S(O)_2-R^e-$, $-S(O)R^e-$, $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$, $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e$ 이고;

[0248] L은 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_8) 알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{10}) 사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴렌이고;

[0249] M은 결합, $-R^e-$, $-R^e-C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)O-R^e-$, $-R^e-OC(O)-R^e$, $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-O-R^e-$, $-R^e-S(O)_2-R^e-$, $-R^e-S(O)-R^e-$, $-R^e-S-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 또는 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$ 이거나;



[0250] M은 이고; 여기서, 모든 경우에, M은 L 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

[0251] Q는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$,

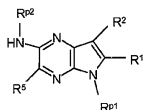
$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0252] R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알키닐, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬렌-O- (C_1-C_{10}) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고;

[0253] R^c 는 각각 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알키닐렌, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 알킬렌-O- (C_1-C_{10}) 알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴렌이다.

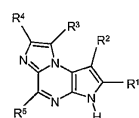
[0254] 제63 양태에서, 본 발명은 화학식 Ic의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 형성하기 위한 화학식 4의 화합물의 용도를 제공한다.

[0255] 화학식 4



[0256]

[0257] 화학식 Ic



[0258]

[0259] 상기 화학식 4 및 Ic에서,

[0260] R^{p1} 은 수소, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2(2,4,6\text{-트리메틸페닐})$, $-SO_2\text{페닐}$, $-SO_2(4\text{-부틸페닐})$, $-SO_2(4\text{-메틸페닐})$, $-SO_2(4\text{-메톡시페닐})$, $-C(O)OCH_2CCl_3$, $-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$, $-C(O)O\text{-}1\text{-아다만틸}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}(OCH_2CH_3)CH_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}2\text{-피리딜}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}4\text{-피리딜}$, $-\text{Si}(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$, $-\text{Si}(CH(CH_3)_2)_3$, $-\text{CH}_2\text{페닐}$, $-\text{CH}_2(4\text{-CH}_3\text{O-페닐})$, $-\text{CH}_2(3,4\text{-디-메톡시페닐})$, $-\text{CH}_2(2\text{-니트로페닐})$, $-(2,4\text{-디니트로페닐})$, $-\text{CH}_2C(O)\text{페닐}$, $-C(\text{페닐})_3$, $-\text{CH}(\text{페닐})_2$, $-C(\text{페닐})_2(4\text{-피리딜})$, $-\text{N}(CH_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(OCH_2CH_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(CH_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(CH_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(O)C(CH_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{페닐}$, $-(2\text{-테트라하이드로피라닐})$, $-C(O)H$ 또는 $-P(S)(\text{페닐})_2$ 이고;

[0261] R^{p2} 는 수소, $-C(O)O-C(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2\text{-페닐}$, $-C(O)O\text{-플루오렌-9-일}$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)-CH(CH_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-페닐}$, $-\text{CH}_2(4\text{-메톡시페닐})$, $-S(O)_2\text{-페닐}$ 또는 $-S(O)_2(4\text{-메틸페닐})$ 이고;

[0262] R^1 , R^2 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)(R^b)$, $-C(O)R^a$, $-C(OH)R^aR^b$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알키닐, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

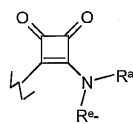
[0263] R^3 은 수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12})사이클로알킬, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_8)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴이거나;

[0264] R^3 은 $-A-D-E-G$ 이고, 여기서

[0265] A는 결합, $-C(O)-$, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알키닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{12})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)헤테로사이클릴렌, $-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-O-R^e-$, $-N(R^a)-R^e-$, $-S-R^e-$, $-S(O)_2-R^e-$, $-S(O)R^e-$, $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$, $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e$ 이고;

[0266] D는 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴렌이고;

[0267] E는 결합, $-R^e-$, $-R^e-C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)O-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-O-R^e-$, $-R^e-S(O)_2-R^e-$, $-R^e-S(O)-R^e-$, $-R^e-S-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-R^eC(O)N(R^a)R^e-$, $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$, $-R^e-OC(O)-R^e$, $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 또는 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$ 이거나;



[0268] E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

[0269] G는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-OC(O)N(R^a)$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알키닐, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬렌-(C_3-C_{10})사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬렌-(C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬렌-(C_1-C_{10})헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬렌-(C_1-C_{10})헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및

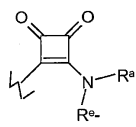
R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0270] R^4 는 수소, 할로젠, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12})사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_8)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴 또는 $-J-L-M-Q$ 이고; 여기서,

[0271] J는 결합, $-C(O)-$, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알키렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{12})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)헤테로사이클릴렌, $-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-O-R^e-$, $-N(R^a)-R^e-$, $-S-R^e-$, $-S(O)_2-R^e-$, $-S(O)R^e-$, $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$, $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 이고;

[0272] L은 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴렌이고;

[0273] M은 결합, $-R^e-$, $-R^e-C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)O-R^e-$, $-R^e-OC(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-O-R^e-$, $-R^e-S(O)_2-R^e-$, $-R^e-S(O)-R^e-$, $-R^e-S-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 이거나;



[0274] M은 이고; 여기서, 모든 경우에, M은 L 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

[0275] Q는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알키닐, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

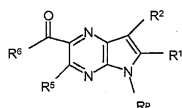
[0276] R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_{10})알키닐, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬렌-O- (C_1-C_{10}) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알

킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고;

[0277] R^e는 각각 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐렌, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)알킬렌-O-(C₁-C₁₀)알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴렌이다.

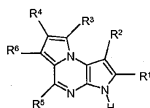
[0278] 제64 양태에서, 본 발명은 화학식 Id의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 형성하기 위한 화학식 5의 화합물의 용도를 제공한다.

[0279] 화학식 5



[0280]

[0281] 화학식 Id



[0282]

[0283] 상기 화학식 5 및 Id에서,

[0284] R^p는 수소, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂(2,4,6-트리메틸페닐), -SO₂페닐, -SO₂(4-부틸페닐), -SO₂(4-메틸페닐), -SO₂(4-메톡시페닐), -C(O)OCH₂CCl₃, -C(O)OCH₂CH₂Si(CH₃)₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OC(CH₃)₂(CCl₃), -C(O)O-1-아다만틸, -CH=CH₂, -CH₂CH₂Cl, -CH(OCH₂CH₃)CH₃, -CH₂CH₂-2-피리딜, -CH₂CH₂-4-피리딜, -Si(C(CH₃)₃)(CH₃)₂, -Si(CH(CH₃)₂)₃, -CH₂페닐, -CH₂(4-CH₃O-페닐), -CH₂(3,4-디-메톡시페닐), -CH₂(2-니트로페닐), -(2,4-디니트로페닐), -CH₂C(O)페닐, -C(페닐)₃, -CH(페닐)₂, -C(페닐)₂(4-피리딜), -N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OCH₂CH₃)₂, -CH₂OCH₂CH₂Cl, -CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃, -CH₂OC(CH₃)₃, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -CH₂OCH₂페닐, -(2-테트라하이드로피라닐), -C(O)H 또는 -P(S)(페닐)₂이고;

[0285] R¹, R² 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)(R^b), -C(O)R^a, -C(OH)R^aR^b, -N(R^a)S(O)₂-R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -CF₃, -OCF₃, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0286] R³은 수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬, 임의로 치환된 브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴이거나;

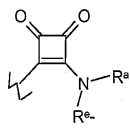
[0287] R³은 -A-D-E-G이고, 여기서

[0288] A는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^c-,

$-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-O-R^e-$, $-N(R^a)-R^e-$, $-S-R^e-$, $-S(O)_2-R^e-$, $-S(O)R^e-$, $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$, $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 이고;

[0289] D는 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴렌이고;

[0290] E는 결합, $-R^e-$, $-R^e-C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)O-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-O-R^e-$, $-R^e-S(O)_2-R^e-$, $-R^e-S(O)-R^e-$, $-R^e-S-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-R^eC(O)N(R^a)R^e-$, $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$, $-R^e-OC(O)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 이거나;



[0291] E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

[0292] G는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-OC(O)N(R^a)$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알케닐, 임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알키닐, 임의로 치환된 $-(C_3-C_{10})$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

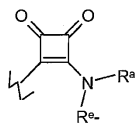
[0293] R^4 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12})사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_8)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴 또는 -J-L-M-Q이고; 여기서,

[0294] J는 결합, $-C(O)-$, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알키닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{12})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)헤테로사이클릴렌, $-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-O-R^e-$, $-N(R^a)-R^e-$, $-S-R^e-$, $-S(O)_2-R^e-$, $-S(O)R^e-$, $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$, $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 이고;

[0295] L은 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴렌, 임의로 치환된

브릿징된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;

[0296] M은 결합, -R^e-, -R^e-C(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)O-R^e-, -R^e-OC(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)N(R^a)R^e-, -R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)OR^e-, -R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e- 또는 -R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e-이거나;



[0297] M은 이고; 여기서, 모든 경우에, M은 L 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

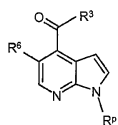
[0298] Q는 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0299] R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬렌-O-(C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고;

[0300] R^e는 각각 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐렌, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)알킬렌-O-(C₁-C₁₀)알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴렌이다.

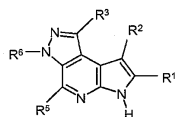
[0301] 제65 양태에서, 본 발명은 화학식 Ig 또는 화학식 If 또는 화학식 Ii의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 형성하기 위한 화학식 6의 화합물의 용도를 제공한다.

[0302] 화학식 6



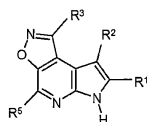
[0303]

[0304] 화학식 Ig



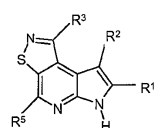
[0305]

[0306] 화학식 If



[0307]

[0308] 화학식 Ii



[0309]

[0310] 상기 화학식 6, Ig, If 및 Ii에서,

[0311] R^p 는 수소, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2(2,4,6\text{-트리메틸페닐})$, $-\text{SO}_2\text{페닐}$, $-\text{SO}_2(4\text{-부틸페닐})$, $-\text{SO}_2(4\text{-메틸페닐})$, $-\text{SO}_2(4\text{-메톡시페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CCl}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-1-아다만틸}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-2-피리딜}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-4-피리딜}$, $-\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$, $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$, $-\text{CH}_2\text{페닐}$, $-\text{CH}_2(4\text{-CH}_3\text{O-페닐})$, $-\text{CH}_2(3,4\text{-디-메톡시페닐})$, $-\text{CH}_2(2\text{-니트로페닐})$, $-(2,4\text{-디니트로페닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{페닐}$, $-\text{C}(\text{페닐})_3$, $-\text{CH}(\text{페닐})_2$, $-\text{C}(\text{페닐})_2(4\text{-피리딜})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{페닐}$, $-(2\text{-테트라하이드로피라닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 또는 $-\text{P}(\text{S})(\text{페닐})_2$ 이고;

[0312] R^x 는 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{페닐}$ 또는 $-\text{OS}(\text{O})_2(4\text{-메틸페닐})$ 이고;

[0313] R^1 , R^2 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, 할로젠, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})(\text{R}^b)$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^a\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알케닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알키닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴이고; 여기서, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0314] R^3 은 수소, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 브릿징된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_8$)알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)사이클로알킬, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_8$)사이클로알케닐, 임의로 치환된 ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)헤테로아릴, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)헤테로사이클릴이거나;

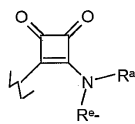
[0315] R^3 은 $-\text{A-D-E-G}$ 이고, 여기서

[0316] A는 결합, $-\text{C}(\text{O})-$, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알케닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)알키닐렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 ($\text{C}_2\text{-C}_6$)헤테로사이클릴렌, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^c$,

$-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-O-R^e-$, $-N(R^a)-R^e-$, $-S-R^e-$, $-S(O)_2-R^e-$, $-S(O)R^e-$, $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$, $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 이고;

[0317] D는 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴렌이고;

[0318] E는 결합, $-R^e-$, $-R^e-C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)O-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-O-R^e-$, $-R^e-S(O)_2-R^e-$, $-R^e-S(O)-R^e-$, $-R^e-S-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-R^eC(O)N(R^a)R^e-$, $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$, $-R^e-OC(O)-R^e$, $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 이거나;



[0319] E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

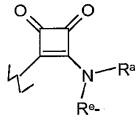
[0320] G는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-OC(O)N(R^a)$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알케닐, 임의로 치환된 $-(C_2-C_6)$ 알키닐, 임의로 치환된 $-(C_3-C_{10})$ 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0321] R^6 은 수소, 할로젠, 중수소, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12})사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_8)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴 또는 $-J-L-M-Q$ 이고; 여기서,

[0322] J는 결합, $-C(O)-$, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)알키닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{12})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_6)헤테로사이클릴렌, $-C(O)N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-O-R^e-$, $-N(R^a)-R^e-$, $-S-R^e-$, $-S(O)_2-R^e-$, $-S(O)R^e-$, $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$, $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$, $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 이고;

[0323] L은 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{12})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_5-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_3-C_{10})사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10})아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿징된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C_2-C_{10})헤테로사이클릴렌이고;

[0324] M은 결합, $-R^e-$, $-R^e-C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)O-R^e-$, $-R^e-OC(O)-R^e$, $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$, $-R^e-O-R^e-$, $-R^e-S(O)_2-R^e-$, $-R^e-S(O)-R^e-$, $-R^e-S-R^e-$, $-R^e-N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$, $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$, $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$, $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$, $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 또는 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 이거나;



[0325] M은 이고; 여기서, 모든 경우에, M은 L 중의 탄소 또는 질소원자에 결합되고;

[0326] Q는 수소, 중수소, $-N(R^a)(R^b)$, 할로젠, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NO_2$, $-C(O)OR^a$, $-CN$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-N(R^a)C(O)R^b$, $-N(R^a)C(O)OR^b$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$, $-C(O-R^a)(R^b)_2$, $-C(O)R^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$, $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_6) 알키닐, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고; 여기서, $-N(R^a)(R^b)$ 를 함유하는 잔기에서, 질소, R^a 및 R^b 는, $-N(R^a)(R^b)$ 가 질소를 통해 결합된 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴을 나타내도록, 환을 형성할 수 있고;

[0327] R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알키닐, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬-O- (C_1-C_{10}) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_6-C_{10}) 아릴, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴이고;

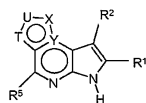
[0328] R^e 는 각각 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 알킬렌, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알케닐렌, 임의로 치환된 (C_2-C_{10}) 알키닐렌, 임의로 치환된 $-(C_1-C_{10})$ 알킬렌-O- (C_1-C_{10}) 알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴렌, 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C_1-C_{10}) 헤테로사이클릴렌이다.

[0329] 제66 양태에서, 본 발명은 제1항에 따르는 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제, 및 사이토킨 억제성 소염제, 기타 사람 사이토킨 또는 성장 인자의 항체 또는 길항제, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, 인터페론, EMAP-II, GM-CSF, FGF, PDGF, CTLA 또는 CD154를 포함하는 이들의 리간드, HUMIRATM, REMICADETM, SIMPONITM (골리무마브), CIMZIATM, ACTEMRATM, CDP 571, 가용성 p55 또는 p75 TNF 수용체, ENBRELTM, 레너셉트, TNF α 전환 효소 억제제, IL-1 억제제, 인터류킨 11, IL-18 길항제, IL-12 길항제, IL-12 항체, 가용성 IL-12 수용체, IL-12 결합 단백질, 비고갈성 항-CD4 억제제 FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노미드, NSAIDs, 이부프로펜, 코르티코스테로이드, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 작용제, 항혈전 제제, 보충 억제제, 아드레날린성 약물, IL-1 β 전환 효소 억제제, T-세포 신호화 키나제 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 설파살라진, 6-머캅토프린, 유도체 p75TNFR1IgG, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, 셀레콕시브, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 로페콕시브, 인플릭시마브, 나프록센, 발데콕시브, 설파살라진, 멜록시캄, 아세테이트, 금 나트륨 티오말레이트, 아스피린, 트리암시놀론 아세토나이드, 프로콕시펜 넵실레이트/아파, 폴레이트, 나부메톤, 디클로페낙, 피록시캄, 에토몰락, 디클로페낙 나트륨, 옥사프로진, 옥시코돈 HCl, 하이드로코돈 비타르트레이트/아파, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 펜타닐, 아나

킨라, 트라마돌 HCl, 살살레이트, 설린당, 시아노코발라민/fa/피리독신, 아세타미노펜, 알렌드로네이트 나트륨, 모르핀 설페이트, 리도카인 하이드로클로라이드, 인도메타신, 글루코사민 설프/콘드로이틴, 아미트립틸린 HCl, 설파디아진, 옥시코돈 HCl/아세타미노펜, 올로파타딘 HCl 미소프로스톨, 나프록센 나트륨, 오메프라졸, 사이클로포스파미드, 리톡시마브, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, 항-IL-12, 항-IL15, VX-740, 로플루밀라스트, IC-485, CDC-801, S1P1 작용제, FTY720, PKC 부류 억제제, 루복시스타우린, AEB-071, 메소프람, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 코르티코스테로이드, 부데노사이드, 텍사메타손, 설파살라진, 5-아미노살리실산, 올살라진, IL-1 β 전환 효소 억제제, IL-1ra, T 세포 신호화 억제제, 티로신 키나제 억제제, 6-머캅토프린, IL-11, 메살라민, 프레드니손, 아자티오프린, 머캅토프린, 인플릭시마브, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 디페녹실레이트/아트롭 설페이트, 로페라미드 하이드로클로라이드, 오메프라졸, 폴레이트, 시프로플록사신/텍스트로스-물, 하이드로코돈, 비타르트레이트/아팜, 테트라사이클린 하이드로클로라이드, 플루오시노나이드, 메트로나자졸, 티메로살/붕산, 콜레스티라민/수크로스, 시프로플록사신 하이드로클로라이드, 히오시아민 설페이트, 메페리딘 하이드로클로라이드, 미다졸람 하이드로클로라이드, 옥시코돈 HCl/아세타미노펜, 프로메타진 하이드로클로라이드, 인산나트륨, 설파메톡사졸/트리메토프람, 폴리카보필, 프로폭시펜 냐실레이트, 하이드로코르티손, 멀티비타민, 발살라지드 이나트륨, 코데인 포스페이트/아팜, 콜레세벨람 HCl, 시아노코발라민, 엽산, 레보플록사신, 나탈리주마브, 인터페론-감마, 메틸프레드니솔론, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 메토티렉세이트, 4-아미노피리딘, 티자니딘, 인터페론- β 1a, 아보넥스 (AVONEX^R), 인터페론- β 1b, 베타세론(BETASERON^R), 인터페론 α -n3, 인터페론- α , 인터페론 β 1A-IF, 페그인터페론 α 2b, 코폴리머 1, 코팍손(COPAXONE^R), 고압 산소, 정맥내 면역글로불린, 클라드리빈, 사이클로스포린, FK506, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노미드, NSAID, 코르티코스테로이드, 프레드니솔론, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 작용제, 항혈전 제제, 보충 억제제, 아드레날린성 약물, 소염성 사이토킨, 인터페론- β , IFN β 1a, IFN β 1b, 코팍손, 코르티코스테로이드, 카스파제 억제제, 카스파제-1의 억제제, CD40 리간드 및 CD80에 대한 항체, 알렘투주마브, 드로나비롤, 다클리주마브, 미토크산트론, 살리프로텐 하이드로클로라이드, 팜프리딘, 글라티라머 아세테이트, 나탈리주마브, 신나비롤, α -이뮤노킨 NNS03, ABR-215062, AnergiX.MS, 케모킨 수용체 길항제, BBR-2778, 칼라구알린, CPI-1189, 리포솜 캡슐화 미토크산트론, THC.CBD, 칸나비노이드 작용제, MBP-8298, 메소프람, MNA-715, 항-IL-6 수용체 항체, 뉴로박스, 피르페니돈 알로트랩 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, 탈라파넬, 테리플루노미드, TGF- β 2, 티플리모티드, VLA-4 길항제, 인터페론 γ 길항제, IL-4 작용제, 디클로페낙, 미소프로스톨, 나프록센, 멜록시캄, 인도메타신, 디클로페낙, 메토티렉세이트, 아자티오프린, 미노사이클린, 프레드니손, 에타네르셉트, 로페콕시브, 설파살라진, 나프록센, 레플루노미드, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 인도메타신, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 프레드니손, 설린당, 증강된 베타메타손 디프로프, 인플릭시마브, 메토티렉세이트, 폴레이트, 트리암시놀론 아세트나이드, 디클로페낙, 디메틸설파사이드, 피록시캄, 디클로페낙 나트륨, 케토프로펜, 멜록시캄, 메틸프레드니솔론, 나부메톤, 톨메틴 나트륨, 칼시포트리엔, 사이클로스포린, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 플루오시노나이드, 글루코사민 설페이트, 금 나트륨 티오말레이트, 하이드로코돈 비타르트레이트/아팜, 리세드로네이트 나트륨, 설파디아진, 티오구아닌, 발데콕시브, 알레파셉트, 및 에팔리주마브, 디클로페낙, 나프록센, 이부프로펜, 피록시캄, 인도메타신, COX2 억제제, 로페콕시브, 발데콕시브, 하이드록시클로로퀸, 스테로이드, 프레드니솔론, 부데노사이드, 텍사메타손, 세포독성제, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 마이코페놀레이트 모페틸, PDE4의 억제제, 푸린 합성 억제제, 설파살라진, 5-아미노살리실산, 올살라진, 이뮤란(Imuran^R), CTLA-4-IgG, 항-B7 부류 항체, 항-PD-1 부류 항체, 항-사이토킨 항체, 포노톨리주마브, 항-IFN γ 항체, 항-수용체 수용체 항체, 항-IL-6 수용체 항체, B-세포 표면 분자에 대한 항체, LJP 394, 리톡시마브, 항-CD20 항체 및 림포스타트-B로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 치료제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0330]

화학식 I



키나제를 포함하는 500개 이상의 광범위하고 다양한 부류의 효소이다. 이들은 포스포이티 그룹의 특정 티로신, 세린 또는 트레오닌 아미노산 잔기로의 이동의 원인이고, 이들의 기질 특이성 결과로서 티로신 및 세린/트레오닌 키나제로서 광범위하게 분류된다.

[0334]

Jak 부류 키나제(Jak1, Jak2, Jak3 및 Tyk2)는 막 결합 사이토킨 수용체와 관련된 세포질 티로신 키나제이다. 이들의 수용체로의 사이토킨 결합은 트랜스 및 자가인산화 공정을 통해 Jak 키나제 활성화를 개시한다. 활성화된 Jak 키나제는 사이토킨 수용체 상에서 잔기를 인산화하여 SH2 도메인 함유 단백질, 예를 들어, 전사의 신호 변환 활성화제(STAT) 인자 및 기타 신호 조절제 변환, 예를 들어, SOCS 단백질 및 SHIP 포스파타제에 대한 포스포티로신 결합 위치를 생성한다. 이 공정을 통해 STAT 인자의 활성화는 이들의 이량체화, 핵 전좌 및 신규한 mRNA 전사를 유도하여 면역세포 증식 및 생존 인자 뿐만 아니라 추가의 사이토킨, 케모킨 및 세포상 트래피킹을 촉진시키는 분자의 발현을 유도한다(참조: Journal of Immunology, 2007, 178, p. 2623). Jak 키나제는 다수의 상이한 사이토킨 부류에 대한 신호를 변환시키고, 따라서 이하 예를 포함하지만 이에 제한되지 않는 광범위하게 상이한 병인을 갖는 질환에서 잠재적으로 역할을 한다. Jak1 및 Jak3은 모두 소위 통상의 γ 계열 사이토킨(IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 및 IL21)의 신호화를 조절하고, 따라서, Jak1 또는 Jak3의 동시 억제제는 IL2, IL7 및 IL15 신호화의 차단을 통해 Th1 매개된 질환, 예를 들어, 류마티스 관절염에 영향을 미칠 것으로 예상될 수 있다. 한편, IL2 신호화는 최근에 T-조절 세포의 개발 및 항상성에 필수적인 것으로 나타났다(참조: Malek TR et al., Immunity, 2002, 17(2), p.167-78). 따라서, 유전자 데이터를 기준으로 하여, IL2 신호화 차단 단독으로 자가면역을 유도할 것으로 예상된다(참조: Yamanouchi J et al., Nat Genet., 2007, 39(3), p.329-37, 및 Willerford DM et al., Immunity, 1995, 3(4), p.521-30). IL4 및 IL9 신호화를 통해 Th2 매개된 질환, 예를 들어, 천식 또는 아토피성 피부염을 차단한다. Jak1 및 Tyk2는 IL13의 신호화를 매개한다(참조: Int. Immunity, 2000, 12, p. 1499). 따라서, 이들의 차단은 또한 천식에서 치료 효과를 갖는 것으로 예상될 수 있다. 이들 두 개의 키나제는 또한 유형 I 인터페론 신호화를 조절하는 것으로 간주되었고; 따라서 이들의 차단은 전신성 홍반성 낭창(SLE)의 중증도를 감소시킬 것으로 예상될 수 있다. Tyk2 및 Jak2는 IL12 및 IL23의 신호화를 조절한다. 사실, 모노클로날 항체를 사용하는 이들 사이토킨의 차단은 건선을 치료하는데 효과적이었다. 따라서, 이들 키나제의 억제제를 사용하는 이들 경로의 차단은 또한 건선에 효과적인 것으로 예상될 수 있다. 요약하면, 본 발명은 류마티스 관절염(RA), 전신성 홍반성 낭창(SLE), 다발성 경화증(MS), 크론병, 건선 및 천식을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 자가면역 질환의 진행에 중요한 것으로 간주되는 다수의 메커니즘에 중추적인 Jak 부류 키나제 활성을 억제, 통제 및/또는 조절하는 소분자 화합물을 기술한다.

[0335]

Jak1 단독을 통한 다수의 병리학적으로 중요한 사이토킨 신호(참조: Guschin D, et al., EMBO J. 1995 Apr 3;14(7):1421-9; Parganas E, et al., Cell. 1998 May 1;93(3):385-95; Rodig S.J., et al., Cell. 1998 May 1; 93(3):373-83). IL6R 중화 항체를 사용하는 이들 중의 하나, IL6의 차단은 사람 류마티스 관절염 환자에게서 질환 스코어를 상당히 향상시키는 것으로 나타났다(참조: Nishimoto N. et al., Ann Rheum Dis., 2007, 66(9), p.1162-7). 유사하게, 중화 모노클로날 항체 또는 표적 유전자 결실을 사용하여 Jak1 단독에 의해 또한 조절되는 GCSF 신호화의 차단은 실험적 관절염으로부터 마우스를 보호한다(참조: Lawlor K.E. et al., Proc Natl Acad Sci U.S.A., 2004, 101(31), p.11398-403). 따라서, 키나제, 예를 들어, Jak1의 신호 변환을 억제, 통제 및/또는 조절하는 소분자 화합물의 식별은 자가면역 질환 또는 비정상적인 Jak1 기능과 관련된 기타 질환을 예방하거나 치료하기 위한 바람직한 수단이다.

[0336]

Jak2는 또한 광범위한 종류의 사람 암, 예를 들어, 전립선암, 결장암, 난소암 및 유방암, 흑색종, 백혈병 및 기타 조혈 악성 암종을 활성화시킨다. 또한, Jak2 유전자의 체세포 점 돌연변이는 고전적인 골수증식성 장애(MPD) 및 드물게는 기타 골수 장애에 매우 관련되는 것으로 확인되었다. Jak2 활성의 구조적 활성화는 또한 조혈 악성 암종에서 염색체 전좌에 의해 유발된다. Jak/STAT 경로의 억제, 및 특히 Jak2 활성의 억제는 STAT의 포스포릴화의 억제에 기인하여 크게 항증식성 및 항아포토시스성 효과를 유발하는 것으로 또한 나타났다. 또한, Jak2 활성의 약리학적 조절 또는 억제는 세포 배양액 중의 STAT 포스포릴화 및 생체내 사람 종양 이종 이식을 감소시켜 종양 성장을 효과적으로 차단하고 아포토시스를 유도할 수 있다. 따라서, 키나제, 특히 Jak2의 신호 변환을 억제, 통제 및/또는 조절하는 소분자 화합물의 식별은 암과 관련된 질환 및 상태를 치료하거나 예방하기 위한 수단으로서 바람직하다.

[0337]

Jak 키나제는 또한 이의 억제가 바람직하지 않을 수 있는 본질적인 생리학적 과정을 조절하는 신호를 전달한다. 예를 들어, Jak2는 에리트로포이에틴(Epo) 및 과립구/단핵구-콜로니 자극 인자의 신호화를 조절한다. 이들 신호화 경로에서 유전적, 선천적 또는 후천적 결함을 갖는 개체는 잠재적으로 생명 위협적인 합병증, 예를 들어, 빈혈 및 호중구 기능 장애가 발병할 수 있다. 따라서, 본 발명의 하나의 비제한적인 국면은 또한 선택적으로

Jak2의 억제를 피한 결과로써 바람직한 안전성 프로파일을 가질 수 있는 화합물을 식별하는 방법에 관한 것이기도 하다.

- [0338] 단백질 키나제 C 부류는 12개의 관련 동종효소를 포함하는 세린/트레오닌 키나제의 그룹이다. 이의 구성원은 상이한 유전자에 의해 암호화되고, 이들의 활성화 요건에 따라 하위 분류된다. 고전적인 효소(cPKC)는 활성을 위해 디아실글리세롤(DAG), 포스파티딜세린(PS) 및 칼슘을 필요로 한다. 신규한 PKC(nPKC)는 DAG 및 PS를 필요로 하고, 칼슘 독립적이다. 비정형 PKC(aPKC)는 칼슘 또는 DAG를 필요로 하지 않는다.
- [0339] PKC θ 는 nPKC 서브-부류의 구성원이다(참조: Baier, G., et al., J. Biol. Chem., 1993, 268, 4997). 이는 비만 세포(참조: Liu, Y. et al., J. Leukoc. Biol., 2001, 69, p. 831) 및 내피 세포(참조: Mattila, P. et al., Life Sci., 1994, 55, p. 1253)에서 기록된 일부 발현을 갖는, 주로 T 세포 및 골격근(참조: Mischak, H. et al., FEBS Lett., 1993, 326, p. 51)에서 주로 발견되는 제한된 발현 패턴을 갖는다.
- [0340] T 세포 활성화시, 조분자 활성화 복합물(SMAC)은 T 세포와 항원 제시 세포(APC) 사이의 접촉 위치에서 형성된다. PKC θ 는 SMAC에서 편재화되어(참조: Monks, C. et al., Nature, 1997, 385, 83) 이를 T 세포 활성화 과정을 조절하는 기타 신호화 효소와 근접하게 위치시키는 것으로 밝혀진 유일한 PKC 동형이다.
- [0341] 다른 연구(참조: Baier-Bitterlich, G. et al., Mol. Cell. Biol., 1996, 16, 842)에서, IL-2 유전자의 활성화에 중요한 전사 인자인 AP-1의 활성화에서 PKC θ 의 역할이 확인되었다. 비자극된 T 세포에서, 구조적 활성 PKC θ 는 AP-1 활성을 자극하는 반면, 우세한 음성 PKC θ 를 갖는 세포에서, AP-1 활성은 PMA에 의한 활성화시 유도되지 않았다.
- [0342] 기타 연구는 PKC θ 가 I κ B 키나제 β 의 활성화를 통해 T-세포 수용체/CD28 공동자극에 의해 유도된 NF- κ B의 활성화를 조절한다(참조: N. Coudronniere et al., Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 2000, 97, p. 3394; 및 Lin, X. et al., Mol. Cell. Biol., 2000, 20, p. 2933).
- [0343] T 세포 수용체(TCR)/CD28 자극에 반응하여 PKC θ 녹아웃 마우스로부터 말초 T 세포의 증식은 야생형 마우스로부터의 T 세포와 비교하여 크게 감소되었다. 또한, T 세포로부터 방출된 IL-2의 양은 또한 크게 감소되었다(참조: Sun, Z. et al., Nature, 2000, 404, p. 402). PKC θ -결핍 마우스는 바이러스 제거 및 Th1-의존성 세포독성 T 세포 기능에서 결함을 갖지 않는 Th2-의존성 무린 친식 모델에서 손상된 폐 염증 및 기도 과민성(AHR)을 나타낸다는 것이 또한 제시되었다(참조: Berg-Brown, N.N. et al., J. Exp. Med., 2004, 199, p. 743; Marsland, B.J. et al., J. Exp. Med., 2004, 200, p. 181). 손상된 Th2 세포 반응은 감소된 수준의 IL-4 및 면역글로불린 E(IgE)를 유도하여 AHR 및 염증성 병인론에 기여한다. 그렇지 않으면, PKC θ 녹아웃 마우스는 정상적이고 번식능력이 있는 것으로 나타났다.
- [0344] PKC θ 는 비만 세포의 IgE 수용체(Fc ϵ RI)-매개된 반응에 참여한다는 증거가 또한 존재한다(참조: Liu, Y. et al., J. Leukoc. Biol., 2001, 69, p. 831). 사람 배양된 비만 세포(HCMC)에서, PKC 키나제 활성이 Fc ϵ RI 가교 커플링 이후 막에서 신속하게 편재화된다는 것이 입증되었다(참조: Kimata, M. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999, 257(3), p. 895). 야생형 및 PKC θ -결핍 마우스로부터 유도된 골수 비만 세포(BMMC)의 시험관내 활성을 시험하는 최근 연구는 Fc ϵ RI 가교 커플링시, PKC θ -결핍 마우스로부터의 BMMC는 야생형 마우스로부터의 BMMC와 비교하여 IL-6, 종양 괴사 인자- α (TNF α) 및 IL-13의 수준을 감소시켜 T 세포 활성화 이외에 비만 세포 사이토킨 생성에서 PKC θ 의 잠재적인 역할을 제시한다(참조: Ciarletta, A.B. et al., poster presentation at the 2005 American Thoracic Society International Conference).
- [0345] 상기 인용된 연구 및 기타 연구는 T 세포 활성화 및 비만 세포(MC) 신호화에서 PKC θ 의 중요한 역할을 확인한다. 따라서, PKC θ 의 억제제는 면역학적 장애 및 T 세포 및 MC 신호화의 부적합한 활성화에 의해 매개되는 기타 질환을 치료하는데 치료학적 이점이 있을 것이다.
- [0346] 다수의 키나제는, 수용체 또는 비-수용체 티로신 키나제 또는 S/T 키나제가 세포상 신호화 경로에 관련되는 것으로 발견되는 것에 상관없이, 면역조절, 염증 또는 증식성 장애, 예를 들어, 암을 포함하는 다수의 병원성 상태에 관련된다.
- [0347] 다수의 자가면역 질환 및 만성 염증과 관련되는 질환 뿐만 아니라 급성 반응은 하나 이상의 사이토킨의 과도하거나 조절되지 않은 생성 또는 활성화에 결부된다.
- [0348] 본 발명의 화합물은 또한 심혈관 장애, 예를 들어, 급성 심근경색, 급성 관상동맥 증후군, 만성 심부전, 심근경색, 아테롬성동맥경화증, 바이러스성 심근염, 심장 동종이식 거부 및 패혈증 관련 심장 장애의 치료에

유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 또한 중추신경계 장애, 예를 들어, 수막 구균성 수막염, 알츠하이머병 및 파킨슨병의 치료에 유용하다.

[0349]

본 발명의 화합물은 또한 안구 상태, 압, 고형 압, 육종, 섬유육종, 골종, 흑색종, 망막아세포종, 횡문근육종, 교아종, 신경모세포종, 기형암종, 과민성 반응, 과운동성 장애, 과민성 폐렴, 고혈압, 저운동성 장애, 대동맥 및 말초 동맥류, 시상하부-뇌하수체-부신 축 평가, 대동맥 박리, 동맥성 고혈압, 아테롬성 동맥경화증, 동정맥류, 운동실조, 척수소뇌 변성증, 연쇄구균성 근염, 소뇌의 구조적 병변, 아급성 경화성 범뇌염, 실신, 심혈관계 매독, 전신 아나팔락시스, 전신 염증성 반응 증후군, 전신 발병 청소년성 류마티스 관절염, T-세포 또는 FAB ALL, 모세혈관확장, 폐쇄혈관 혈관염, 이식, 외상/출혈, 유형 III 과민성 반응, 유형 IV 과민성, 불안정형 협심증, 요독증, 요로성 폐렴증, 두드러기, 판막 심장병, 정맥류성 정맥, 혈관염, 정맥 질환, 정맥 혈전증, 심실세동, 바이러스 및 진균 감염, 바이러스 뇌염/무균성 뇌수막염, 바이러스 관련성 혈액암식 증후군, 베르니케-코르사코프 증후군, 윌슨병, 임의로 기관 또는 조직의 이종이식 거부, 심장 이식 거부, 혈액소 침착증, 혈액투석, 용혈 요독 증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증, 출혈, 특발성 폐 섬유증, 항체 매개된 세포독성, 무력증, 유아성 척수성 근육 위축, 대동맥 염증, 인플루엔자 A, 이온화 방사선 노출, 홍채모양체염/포도막염/시신경염, 연소성 척수성 근육 위축, 림프종, 골수종, 백혈병, 악성 복수, 조혈 압, 당뇨병성 상태, 예를 들어, 인슐린 의존성 진성 당뇨병 녹내장, 당뇨 망막증 또는 미세혈관병증, 겸상 적혈구 빈혈증, 만성 염증, 사구체신염, 이식 거부, 라임병, 폰 히켈 린다우 질환, 유전포창, 파제트병, 섬유증, 유육종증, 간경변, 갑상선염, 과점도 증후군, 오슬러-웨버-렌두병, 만성 폐색성 폐 질환, 천식 또는 화상 후 부종, 외상, 방사선, 뇌졸중, 저산소증, 허혈, 난소 과자극 증후군, 관류후 증후군, 펌프후 증후군, 후-MI 심장절개 증후군, 전자간증, 기능성 자궁출혈, 자궁내막증, 폐 고혈압, 유아 혈관종 또는 단순 포진, 대상 포진, 사람 면역결핍 바이러스, 파라포스바이러스, 원충 또는 톡소플라즈마증에 의한 감염, 진행성 핵상 마비, 원발성 폐 고혈압, 방사선 요법, 레이노 현상, 레이노병, 레프섬 병, 규칙적인 좁은 QRS 빈맥, 신혈관성 고혈압, 제한성 심장근육병증, 육종, 노인 무도병, 루이소체 유형 노인성 치매, 쇼크, 피부 동종이식, 피부 변화 증후군, 안 또는 황반 부종, 안 신생혈관 질환, 공막염, 방사선 각막절개, 포도막염, 유리체염, 근시, 유두 소와, 만성 망막 박리, 레이저 치료후 합병증, 결막염, 스타르가르트병, 일스 병, 망막증, 황반 변성, 재협착증, 허혈/재관류 손상, 허혈성 뇌졸중, 혈관 폐쇄, 경동맥 폐쇄 질환, 폐양성 대장염, 염증성 장 질환, 당뇨병, 진성 당뇨병, 인슐린 의존성 진성 당뇨병, 알레르기 질환, 피부염 경화증, 이식체 대 숙주 질환, 기관 이식 거부(골수 및 고형 기관 거부 반응을 포함하지만, 이에 제한되지 않음), 기관 이식 관련 급성 또는 만성 면역 질환, 유육종증, 파종성 혈관내 응고, 가와사키병, 신장 증후군, 만성 피로 증후군, 베게너 육아종증, 헤노흐-쾨라인 자반증(Henoch-Schoenlein purpura), 신장의 미세 혈관염, 만성 활동성 간염, 폐혈성 쇼크, 독성 쇼크 증후군, 폐혈증 증후군, 악액질, 전염성 질환, 기생충 질환, 후천성 면역결핍 증후군, 급성 황단성 척추염, 헌팅톤 무도병, 뇌졸중, 원발성 담즙성 간경변, 용혈성 빈혈, 악성 종양, 애디슨 병, 특발성 애디슨 병, 산발성 다선성 결핍 유형 I 및 다선성 결핍 유형 II, 슈미트 증후군, 성인(급성) 호흡 곤란 증후군, 탈모증, 원형 탈모증, 혈청반응 음성 관절증, 관절증, 라이터 병, 건선성 관절증, 폐양성 대장염 관절증, 장병증성 활막염, 클라미디아, 에르시니아 및 살모넬라 관련 관절증, 동맥경화성 질환/아테롬성동맥경화증, 아토피성 알레르기, 자가면역 기포성 질환, 심상성 천포창, 낙엽성 천포창, 유사천포창, 선형 IgA 질환, 자가면역성 용혈성 빈혈, 콧물 양성 용혈성 빈혈, 후천성 악성 빈혈, 소아 악성 빈혈, 말초 혈관 장애, 북막염, 악성 빈혈, 근육통성 뇌염/로얄 프리 질환(Royal Free Disease), 만성 점막 피부 칸디다증, 거대 세포 동맥염, 원발 경화성 간염, 잠복성 자가면역성 간염, 후천성 면역결핍 질환 증후군, 후천성 면역결핍 관련 질환, A형 간염, B형 간염, C형 간염, His 속 부정맥, HIV 감염/HIV 신경병증, 공통 가변성 면역결핍(공통 가변성 저감마글로불린혈증), 확장성 심근병증, 여성 불임증, 난소 부전, 조기 난소 부전, 섬유상 폐질환, 만성 상처 치유, 잠재성 섬유화 폐포염, 염증후 간질성 폐질환, 간질성 폐렴, 폐포자충 폐렴, 폐렴, 간질성 폐 질환 관련 결합 조직 질환, 혼합 결합 조직 질환, 관련 폐 질환, 간질성 폐 질환 관련 전신 경화증, 간질성 폐 질환 관련 류마티스성 관절염, 폐 질환 관련 전신성 홍반성 낭창, 폐 질환 관련 피부근염/다발성근염, 폐 질환 관련 쇼그렌 병, 폐 질환 관련 강직성 척추염, 혈관염 미만성 폐 질환, 폐 질환 관련 헤모시데린증, 약물 유도 간질성 폐 질환, 방사선 섬유증, 폐색성 세기관지염, 만성 호산구성 폐렴, 임파구 침윤성 폐 질환, 전염후 간질성 폐 질환, 통풍성 관절염, 자가면역성 간염, 유형-1 자가면역성 간염(고전적인 자가면역성 또는 루푸스양 간염), 유형-2 자가면역성 간염(항-LKM 항체 간염), 자가면역성 매개 저혈당증, 흑색 가시세포증을 갖는 유형 B 인슐린 내성, 부갑상선 기능 저하증, 기관 이식 관련 급성 면역 질환, 기관 이식 관련 만성 면역 질환, 골관절염, 원발성 경화성 담관염, 건선 유형 1, 건선 유형 2, 특발성 백혈구 감소증, 자가면역성 호중구 감소증, 신장 질환 NOS, 사구체신염, 신장의 미세 혈관염, 라임 병, 판상 홍반성 루푸스, 특발성 남성 불임 또는 NOS, 정자 자가면역, 다발성 경화증(모든 서브유형), 교감성 안염, 결합 조직 질환에 속발된 폐 고혈압, 급성 및 만성 통증(상이

한 형태의 통증), 굿파스처 증후군, 결절성 다발성 동맥염의 폐 발현, 급성 류마티스 열, 류마티스성 척수염, 스틸 병, 전신 경화증, 쇼그렌 증후군, 다카야스 병/동맥염, 자가면역성 혈소판 감소증, 독성, 이식, 및 부적합한 혈관화와 관련된 질환, 예를 들어, 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 노인성 황반 변성에 기인하는 맥락막 신생혈관, 및 인간의 유아 혈관종의 치료에 유용하다. 또한, 이러한 화합물은, 예를 들어, 홍반 부종, 대뇌 부종, 급성 폐 손상, 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 증식성 장애, 예를 들어, 재협착증, 섬유성 장애, 예를 들어, 간 경변증 및 아테롬성동맥경화증, 혈관간 세포 증식성 장애, 예를 들어, 당뇨병성 신증, 악성 신경화증, 혈전성 미세혈관병증 증후군 및 사구체신병증, 심근 혈관신생, 관상동맥 및 대뇌 부행혈로, 허혈성 사지 혈관신생, 허혈/재관류 손상, 위궤양 헬리코박터 관련 질환, 바이러스 유발 혈관신생 장애, 자간전증, 불규칙과다월경, 고양이 발톱병, 피부홍조, 신생혈관 녹내장 및 망막증, 예를 들어, 당뇨병성 망막증과 관련된 망막증, 미숙아 망막증 또는 노인성 황반 변성을 포함하는 복수, 일출 및 삼출과 같은 장애의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 이들 화합물은 과증식성 장애, 예를 들어, 갑상선 증식증(특히, 그레이브병), 및 낭종(예: 다낭성 난소 증후군의 난소 기질 특성의 과다발달(스타인-레벤탈 증후군) 및 다낭성 신장 질환에 대한 활성제로서 사용될 수 있는데, 이는 이러한 질환들이 성장 및/또는 전이용 혈관 세포의 증식을 필요로 하기 때문이다.

[0350] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 추가의 제제, 예를 들어, 치료제와 병용하여 사용될 수 있고, 상기 추가의 제제는 이의 의도된 목적을 위해 숙련가에 의해 선택된다. 예를 들어, 추가의 제제는 본 발명의 화합물로 치료되는 질환 또는 상태를 치료하는데 유용한 것으로 당해 분야 인지된 치료제일 수 있다. 추가의 제제는 또한 치료학적 조성물에 유리한 속성을 부여하는 제제, 예를 들어, 조성물의 점도에 영향을 미치는 제제일 수 있다.

[0351] 추가로, 본 발명에 포함되는 병용물은 이들의 의도된 목적에 유용한 병용물인 것으로 이해되어야 한다. 이하 제시된 제제는 예시를 위한 것이며, 제한하고자 하지 않는다. 본 발명의 일부인 병용물은 본 발명의 화합물 및 이하 목록으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 제제일 수 있다. 병용물은, 형성된 조성물이 이의 의도된 기능을 수행할 수 있다면, 또한 하나 이상의 추가의 제제, 예를 들어, 둘 또는 세 개의 추가의 제제를 포함할 수 있다.

[0352] 바람직한 병용물은 이부프로펜과 같은 약물을 포함하는 NSAIDS로서 칭명되기도 하는 비스테로이드성 소염성 약물(들)이다. 기타 바람직한 병용물은 프레드니솔론을 포함하는 코르티코스테로이드이고, 스테로이드 사용의 익히 공지된 부작용은 본 발명의 화합물과 병용하여 환자를 치료할 경우 필요한 스테로이드 용량을 점감시켜 감소되거나 심지어 제거될 수 있다. 본 발명의 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 류마티스 관절염 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 사이토킨 억제성 소염성 약물(들)(CSAID); 기타 사람 사이토킨 또는 성장 인자에 대한 항체 또는 이의 길항제, 예를 들어, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, 인터페론, EMAP-II, GM-CSF, FGF, 및 PDGF. 본 발명의 화합물은 세포 표면 분자에 대한 항체, 예를 들어, CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA 또는 CD154를 포함하는 이들의 리간드(gp39 또는 CD40L)와 병용될 수 있다.

[0353] 치료제의 바람직한 병용물은 자가면역 및 후속되는 염증성 캐스케이드에서 상이한 지점에서 간섭할 수 있고, 바람직한 예는 키메라 형태, 사람화되거나 사람 TNF 항체와 같은 TNF 길항제, D2E7(미국 특허 제6,090,382호, HUMIRATM), CA2(REMICADETM), SIMPONITM(골리무맙), CIMZIATM, ACTEMRATM, CDP 571, 및 가용성 p55 또는 p75 TNF 수용체, 이의 유도체, (p75TNFR1gG (ENBRELTM) 또는 p55TNFR1gG(레너셉트), 및 또한 TNF α 전환 효소(TACE) 억제제를 포함하고; 유사하게 IL-1 억제제(인터류킨-1-전환 효소 억제제, IL-1RA 등)는 동일한 이유로 효과적일 수 있다. 기타 바람직한 병용물은 인터류킨 11을 포함한다. 기타 바람직한 병용물은 IL-18 기능과 평행하게, 이에 좌우되어 또는 이와 협력하여 작용할 수 있는 자가면역 반응의 기타 중요한 참가자이고; IL-12 항체 또는 가용성 IL-12 수용체를 포함하는 IL-12 길항제 또는 IL-12 결합 단백질이 특히 바람직하다. IL-12 및 IL-18은 증첩성이지만 뚜렷한 기능을 갖고, 둘 다에 대한 길항제의 병용물이 가장 효과적일 수 있다. 또다른 바람직한 병용물은 비고갈성 항-CD4 억제제이다. 기타 바람직한 병용물은 항체, 가용성 수용체 또는 길항성 리간드를 포함하는 보조 자극 경로 CD80 (B7.1) 또는 CD86 (B7.2)의 길항제를 포함한다.

[0354] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 또한 제제, 예를 들어, 메토크렉세이트, 6-MP, 아자티오프린 설파살라진, 메살라진, 올살라진 클로로퀸/하이드록시클로로퀸, 펜실라린, 오로티오말레이트(근육내 및 경구), 아자티오프린, 코치신, 코르티코스테로이드(경구, 흡입 및 국소 주사), β -2 아드레날린수용체 작용제(살부타몰, 테르부탈린, 살메테랄), 크산틴(테오필린, 아미노필린), 크로모글리케이트, 네도크로밀, 케토티펜, 이프라트로피움 및 옥시트로피움, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노미드, NSAID, 예를 들어, 이

부프로펜, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니솔론, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 작용제, 항혈전제, 보충 억제제, 아드레날린성 약물, 전염증성 사이토킨, 예를 들어, TNF α 또는 IL-1에 의한 신호화를 간섭하는 제제(예: NIK, IKK, p38 또는 MAP 키나제 억제제), IL-1 β 전환 효소 억제제, T-세포 신호화 억제제, 예를 들어, 키나제 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 설파살라진, 6-머캅토프린, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 가용성 사이토킨 수용체 및 이의 유도체(예: 가용성 p55 또는 p75 TNF 수용체 및 유도체 p75TNFRIGG(EnbrelTM) 및 p55TNFRIGG(레너셉트), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), 소염성 사이토킨(예: IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 및 TGF β), 셀레코시브, 엽산, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 로페콕시브, 에타네르셉트, 인플릭시마브, 나프록센, 발데콕시브, 설파살라진, 메틸프레드니솔론, 펠록시캄, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 금 나트륨 티오말레이트, 아스피린, 트리암시놀론 아세토나이드, 프로폭시펜 냅실레이트/아팜, 폴레이트, 나부메톤, 디클로페낙, 피록시캄, 에토돌락, 디클로페낙 나트륨, 옥사프로진, 옥시코돈 HCl, 하이드로코돈 비타르트레이트/아팜, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 펜타닐, 아나킨라, 트라마돌 HCl, 살살레이트, 설린락, 시아노코발라민/fa/피리독신, 아세타미노펜, 알렌드로네이트 나트륨, 프레드니솔론, 모르핀 설페이트, 리도카인 하이드로클로라이드, 인도메타신, 글루코사민 설프/콘드로이틴, 아미트립틸린 HCl, 설파디아진, 옥시코돈 HCl/아세타미노펜, 울로파타딘 HCl 미소프로스톨, 나프록센 나트륨, 오메프라졸, 사이클로포스파미드, 리툭시마브, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, 항-IL-12, 항-IL 15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, 로플루밀라스트, IC-485, CDC-801, S1P1 작용제(예: FTY720), PKC 부류 억제제(예: 루복시스타우린 또는 AEB-071) 및 메소프람과 병용될 수 있다. 바람직한 병용물은 메토티렉세이트 또는 레플루노미드를 포함하고, 완만하거나 심한 류마티스 관절염의 경우, 사이클로스포린 및 상기한 항-TNF 항체를 포함한다.

[0355]

본 발명의 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 염증성 장 질환 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 부데노사이드; 상피세포 성장 인자; 코르티코스테로이드; 사이클로스포린, 설파살라진; 아미노살리실레이트; 6-머캅토프린; 아자티오프린; 메트로니다졸; 리폭시게나제 억제제; 메살라민; 올살라진; 발살라지드; 항산화제; 트롬복산 억제제; IL-1 수용체 길항제; 항-IL-1 β 모노클로날 항체; 항-IL-6 모노클로날 항체; 성장 인자; 엘라스타제 억제제; 피리디닐-이미다졸 화합물; 기타 사람 사이토킨 또는 성장 인자에 대한 항체 또는 길항제, 예를 들어, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF 및 PDGF; 세포 표면 분자, 예를 들어, CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 또는 이들의 리간드; 메토티렉세이트; 사이클로스포린; FK506; 라파마이신; 마이코페놀레이트 모페틸; 레플루노미드; NSAID, 예를 들어, 이부프로펜; 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니솔론; 포스포디에스테라제 억제제; 아데노신 작용제; 항혈전제; 보충 억제제; 아드레날린성 약물; 전염증성 사이토킨, 예를 들어, TNF α 또는 IL-1에 의한 신호화를 간섭하는 제제(예: NIK, IKK 또는 MAP 키나제 억제제); IL-1 β 전환 효소 억제제; TNF α 전환 효소 억제제; T-세포 신호화 억제제, 예를 들어, 키나제 억제제; 메탈로프로테이나제 억제제; 설파살라진; 아자티오프린; 6-머캅토프린; 안지오텐신 전환 효소 억제제; 가용성 사이토킨 수용체 및 이의 유도체(예: 가용성 p55 또는 p75 TNF 수용체, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) 및 소염성 사이토킨(예: IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 및 TGF β). 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 크론병 치료제의 바람직한 예는 다음을 포함한다: TNF 길항제, 예를 들어, 항-TNF 항체, D2E7(미국 특허 제6,090,382호, HUMIRATM), CA2(REMICADETM), CDP 571, TNFR-Ig 구성체(p75TNFRIGG(ENBRELTM) 및 p55TNFRIGG(LENERCEPTTM) 억제제 및 PDE4 억제제. 화학식 I의 화합물은 코르티코스테로이드, 예를 들어, 부데노사이드 및 텍사메타손; 설파살라진, 5-아미노살리실산; 올살라진; 및 전염증성 사이토킨, 예를 들어, IL-1의 합성 또는 작용을 간섭하는 제제, 예를 들어, IL-1 β 전환 효소 억제제 및 IL-1ra; T 세포 신호화 억제제, 예를 들어, 티로신 키나제 억제제 6-머캅토프린; IL-11; 메살라민; 프레드니손; 아자티오프린; 머캅토프린; 인플릭시마브; 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트; 디페녹실레이트/아트륨 설페이트; 로페라미드 하이드로클로라이드; 메토티렉세이트; 오메프라졸; 폴레이트; 시프로플록사신/텍스트로스-물; 하이드로코돈 비타르트레이트/아팜; 테트라사이클린 하이드로클로라이드; 플루오시노나이드; 메트로니다졸; 티메로살/붕산; 콜레스티라민/수크로스; 시프로플록사신 하이드로클로라이드; 히오시아민 설페이트; 메페리딘 하이드로클로라이드; 미다졸람 하이드로클로라이드; 옥시코돈 HCl/아세타미노펜; 프로메타진 하이드로클로라이드; 인산나트륨; 설파메톡사졸/트리메토프림; 셀레코시브; 폴리카보필; 프로폭시펜 냅실레이트; 하이드로코르티손; 멀티비타민; 발살라지드 이나트륨; 코데인 포스페이트/아팜; 콜레세벨람 HCl; 시아노코발라민; 엽산; 레보플록사신; 메틸프레드니솔론; 나탈리주마브 및 인터페론-감마와 병용될 수 있다.

[0356]

화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 다발성 경화증 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 코르티코스테로이드; 프레드니솔론; 메틸프레드니솔론; 아자티오프린; 사이클로포스파미드; 사이클로스포린; 메토티렉세이트; 4-아미노피리딘; 티자니딘; 인터페론- β 1a(AVONEX^R; Biogen); 인터페론- β 1b(BETASERON^R;

Chiron/Berlex); 인터페론 α -n3)(Interferon Sciences/Fujimoto), 인터페론- α (Alfa Wassermann/J&J), 인터페론 β 1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics), 페그인터페론 α 2b(Enzon/Schering-Plough), 코폴리머 1(Cop-1; COPAXONE[®]; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); 고압 산소; 정맥내 면역글로불린; 클라드리빈; 기타 사람 사이토킨 또는 성장 인자 및 이들의 수용체에 대한 항체 또는 길항제, 예를 들어, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF 및 PDGF. 화학식 I의 화합물은 세포 표면 분자, 예를 들어, CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 또는 이들의 리간드에 대한 항체와 병용될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 제제, 예를 들어, 메토크렉세이트, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노미드, S1P1 작용제, NSAID, 예를 들어, 이부프로펜, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니솔론, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 작용제, 항혈전 제제, 보충 억제제, 아드레날린성 약물, 전염증성 사이토킨, 예를 들어, TNF α 또는 IL-1에 의한 신호화를 간섭하는 제제(예: NIK, IKK, p38 또는 MAP 키나제 억제제), IL-1 β 전환 효소 억제제, TACE 억제제, T-세포 신호화 억제제, 예를 들어, 키나제 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 설파살라진, 아자티오프린, 6-머캅토프린, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 가용성 사이토킨 수용체 및 이의 유도체(예: 가용성 p55 또는 p75 TNF 수용체, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) 및 소염성 사이토킨(예: IL-4, IL-10, IL-13 및 TGF β)와 병용될 수 있다.

[0357] 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 다발성 경화증 치료제의 바람직한 예는 인터페론- β , 예를 들어, IFN β 1a 및 IFN β 1b; 코파손, 코르티코스테로이드, 카스파제 억제제, 예를 들어, 카스파제-1의 억제제, IL-1 억제제, TNF 억제제, CD40 리간드 및 CD80에 대한 항체를 포함한다.

[0358] 화학식 I의 화합물은 또한 제제, 예를 들어, 알렘투주마브, 드로나비롤, 다클리주마브, 미토크산트론, 살리프로텐 하이드로클로라이드, 팜프리딘, 글라티라머 아세테이트, 나탈리주마브, 신나비롤, α -이류노킨 NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, 케모킨 수용체 길항제, BBR-2778, 칼라구알린, CPI-1189, LEM(리포솜 캡슐화 미토크산트론), THC.CBD(칸나비노이드 작용제), MBP-8298, 메소프람(PDE4 억제제), MNA-715, 항-IL-6 수용체 항체, 뉴로박스, 피르페니돈 알로트랩 1258(RDP-1258), sTNF-R1, 탈라파넬, 테리플루노미드, TGF- β 2, 티플리모티드, VLA-4 길항제(예를 들어, TR-14035, VLA4 울트라할러, 안테그란-ELAN/Biogen), 인터페론 γ 길항제 및 IL-4 작용제와 병용될 수 있다.

[0359] 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 강직성 척추염 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 이부프로펜, 디클로페낙, 미소프로스톨, 나프록센, 멜록시캄, 인도메타신, 디클로페낙, 셀레코시브, 로페코시브, 설파살라진, 메토크렉세이트, 아자티오프린, 미노사이클린, 프레드니손, 및 항-TNF 항체, D2E7(미국 특허 제 6,090,382호; HUMIRA[™]), CA2(REMICADE[™]), CDP 571, TNFR-Ig 구성체(p75TNFRIG (ENBREL[™]) 및 p55TNFRIG (LENERCEPT[™]).

[0360] 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 천식 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 알부테롤, 살메테롤/플루티카손, 몬테루카스트 나트륨, 플루티카손 프로피오네이트, 부데소니드, 프레드니손, 살메테롤 지나포에이트, 레발부테롤 HCl, 알부테롤 설페이트/이프라트로피움, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 이프라트로피움 브로마이드, 아지트로마이신, 피르부테롤 아세테이트, 프레드니솔론, 무수 테오필린, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 클라리트로마이신, 자피르루카스트, 포모테롤 푸마레이트, 인플루엔자 바이러스 백신, 아목시실린 삼수화물, 플루니솔리드, 알레르기 주사, 크로몰린 나트륨, 펙소페나딘 하이드로클로라이드, 플루니솔리드/멘톨, 아목시실린/클라불라네이트, 레보플록사신, 흡입기 보조 장치, 구아이페네신, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 목시플록사신 HCl, 독시사이클린 하이드레이트, 구아이페네신/d-메트르판, p-에페드린/cod/클로르페니르, 가티플록사신, 세티리진 하이드로클로라이드, 모메타손 푸로에이트, 살메테롤 지나포에이트, 벤조나테이트, 세팔렉신, pe/하이드로코돈/클로르페니르, 세티리진 HCl/슈도에페드, 페닐에프린/cod/프로메타진, 코데인/프로메타진, 세프프로질, 텍사메타손, 구아이페네신/슈도에페드린, 클로르페니라민/하이드로코돈, 네도코로밀 나트륨, 테르부탈린 설페이트, 에피네프린, 메틸프레드니솔론, 항-IL-13 항체, 및 메타프로테레놀 설페이트.

[0361] 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 COPD 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 알부테롤 설페이트/이프라트로피움, 이프라트로피움 브로마이드, 살메테롤/플루티카손, 알부테롤, 살메테롤 지나포에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 프레드니손, 무수 테오필린, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 몬테루카스트 나트륨, 부데소니드, 포모테롤 푸마레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 레보플록사신, 구아이페네신, 아지트로마이신, 베클로메타손 디프로피오네이트, 레발부테롤 HCl, 플루니솔리드, 세프트리악손 나트륨, 아목시실린 삼수화물, 가티

플록사신, 자피르루카스트, 아목시실린/클라불라네이트, 플루니솔리드/멘톨, 클로르페니라민/하이드로코돈, 메타프로테놀 설페이트, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트, p-에페드린/cod/클로르페니르, 피르부테롤 아세테이트, p-에페드린/로라타딘, 테르부탈린 설페이트, 티오토로피움 브로마이드, (R,R)-포르모테롤, TgAAT, 실로밀라스트 및 로플루밀라스트.

[0362] 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 HCV 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 인터페론- α -2 α , 인터페론- α -2 β , 인터페론- α con1, 인터페론- α -n1, 폐길화 인터페론- α -2 α , 폐길화 인터페론- α -2 β , 리바비린, 페그인터페론 α -2b + 리바비린, 우르소데옥시콜산, 글리시르히즈산, 티말파신, 맥스아민, VX-497 및 다음 표적물: HCV 폴리머라제, HCV 프로테아제, HCV 헬리카제, 및 HCV IRES(내부 리보솜 진입 위치)을 사용하는 중재로 HCV를 치료하는데 사용되는 임의의, 화합물.

[0363] 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 특발성 폐 섬유증 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 프레드니손, 아자티오프린, 알부테롤, 콜치신, 알부테롤 설페이트, 디곡신, γ 인터페론, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 로라제팜, 푸로세마이드, 리시노프릴, 니트로글리세린, 스피로노락톤, 사이클로포스파미드, 이프라트로피움 브로마이드, 악티노마이신 d, 알테플라제, 플루티카손 프로피오네이트, 레보플록사신, 메타프로테놀 설페이트, 모르핀 설페이트, 옥시코돈 HCl, 염화칼륨, 트리암시놀론 아세토나이드, 무수 타크롤리무스, 칼슘, 인터페론- α , 메토크세이트, 마이코페놀레이트 모페틸 및 인터페론- γ -1 β .

[0364] 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 심근경색 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아스피린, 니트로글리세린, 메토프롤롤 타르트레이트, 에녹사파린 나트륨, 헤파린 나트륨, 클로피도그렐 비설페이트, 카르베딜롤, 아테놀롤, 모르핀 설페이트, 메토프롤롤 석시네이트, 와파린 나트륨, 리시노프릴, 이소소르비드 모노니트레이트, 디곡신, 푸로세마이드, 심바스타틴, 라미프릴, 테넥테플라제, 에날라프릴 말레에이트, 토르세마이드, 레타바제, 로사르탄 칼륨, 퀴나프릴 하이드로클로라이드/탄산마그네슘, 부메타니드, 알테플라제, 에날라프릴라트, 아미오다론 하이드로클로라이드, 티로피반 HCl m-수화물, 딜티아젬 하이드로클로라이드, 캅토프릴, 이르베사르탄, 발사르탄, 프로프라놀롤 하이드로클로라이드, 포시노프릴 나트륨, 리도카인 하이드로클로라이드, 엡티피바티드, 세파졸린 나트륨, 아트로핀 설페이트, 아미노카프로산, 스피로노락톤, 인터페론, 소탈롤 하이드로클로라이드, 염화칼륨, 도쿠세이트 나트륨, 도부타민 HCl, 알프라졸람, 프라바스타틴 나트륨, 아토르바스타틴 칼슘, 미다졸람 하이드로클로라이드, 메페리딘 하이드로클로라이드, 이소소르비드 디니트레이트, 에피네프린, 도파민 하이드로클로라이드, 비발리루딘, 로수바스타틴, 에제티미베/심바스타틴, 아바시미베 및 카리포리드.

[0365] 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 건선 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 칼시포트리엔, 클로베타솔 프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 할로베타솔 프로피오네이트, 타자로텐, 메토크세이트, 플루오시노나이드, 증강된 베타메타손 디프로프, 플루오시놀론 아세토나이드, 악시트레틴, 타르 샴푸, 베타메타손 발레레이트, 모메타손 푸로에이트, 케토코나졸, 프라모신/플루오시놀론, 하이드로코르티손 발레레이트, 플루란드레놀리드, 우레아, 베타메타손, 클로베타솔 프로피오네이트/에몰, 플루티카손 프로피오네이트, 아지트로마이신, 하이드로코르티손, 모이스처라이징 포뮬라, 엽산, 데소나이드, 피메크롤리무스, 콜 타르, 디플로라손 디아세테이트, 에타네르셉트 폴레이트, 락탄산, 메톡시살렌, hc/비스무트 subgal/znox/resor, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 프레드니손, 선스크린, 할시노나이드, 살리실산, 안트라린, 클로코르톨론 피발레이트, 석탄 추출물, 콜 타르/살리실산, 콜 타르/살리실산/황, 데스옥시메타손, 디아제팜, 에몰리언트, 플루오시노나이드/에몰리언트, 광유/피마자 유/na lact, 광유/땅콩유, 석유/이소프로필 미리스테이트, 소랄렌, 살리실산, 비누/트리브롬살란, 티메로살/붕산, 셀레코시브, 인플릭시마브, 사이클로스포린, 알레파셉트, 에팔리주마브, 타크롤리무스, 피메크롤리무스, PUVA, UVB, 설파살라진, ABT-874 및 우스테키나마브.

[0366] 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 건성성 관절염 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 메토크세이트, 에타네르셉트, 로페코시브, 셀레코시브, 엽산, 설파살라진, 나프록센, 레플루노미드, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 인도메타신, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 프레드니손, 설린달, 증강된 베타메타손 디프로프, 인플릭시마브, 메토크세이트, 폴레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 디클로페낙, 디메틸설포사이드, 피록시캄, 디클로페낙 나트륨, 케토프로펜, 멜록시캄, 메틸프레드니솔론, 나부메톤, 톨메틴 나트륨, 칼시포트리엔, 사이클로스포린, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 플루오시노나이드, 글루코사민 설페이트, 금 나트륨 티오말레이트, 하이드로코돈 비타르트레이트/아팝, 이부프로펜, 리세드로네이트 나트륨, 설파디아진, 티오구아닌, 발데코시브, 알레파셉트, D2E7(미국 특허 제6,090,382호, HUMIRATM) 및 에팔리주마브.

[0367] 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 재협착증 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 시롤리무스, 파클리탁셀, 에베롤리무스, 타크롤리무스, ABT-578 및 아세타미노펜.

- [0368] 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 좌골 신경통 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 하이드로코돈 비타르테이트/아파, 로페콕시브, 사이클로벤자프린 HCl, 메틸프레드니솔론, 나프록센, 이부프로펜, 옥시코돈 HCl/아세타미노펜, 셀레콕시브, 발데콕시브, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 프레드니손, 코데인 포스페이트/아파, 트라마돌 hcl/아세타미노펜, 메타살론, 멜록시감, 메토카바몰, 리도카인 하이드로클로라이드, 디클로페낙 나트륨, 가바펜틴, 텍사메타손, 카리소프로돌, 케토롤락 트로메타민, 인도메타신, 아세타미노펜, 디아제팜, 나부메톤, 옥시코돈 HCl, 티자니딘 HCl, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 프로폭시펜 n-pap, asa/oxyod/옥시코돈 ter, 이부프로펜/하이드로코돈 bit, 트라마돌 HCl, 에토돌락, 프로폭시펜 HCl, 아미트립틸린 HCl, 카리소프로돌/코데인 phos/asa, 모르핀 설페이트, 멀티비타민, 나프록센 나트륨, 오르페나드린 시트레이트 및 테마제팜.
- [0369] 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있는 SLE(루푸스) 치료제의 바람직한 예는 다음을 포함한다: NSAIDS, 예를 들어, 디클로페낙, 나프록센, 이부프로펜, 피록시감, 인도메타신; COX2 억제제, 예를 들어, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브; 항-말라리아제, 예를 들어, 하이드록시클로로퀸; 스테로이드, 예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 부테노사이드, 텍사메타손; 세포독성제, 예를 들어, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 마이코페놀레이트 모페틸, 메토타렉세이트; PDE4 억제제 또는 푸린 합성 억제제, 예를 들어, Cellcept[®]. 화학식 I의 화합물은 또한 제제, 예를 들어, 설과살라진, 5-아미노살리실산, 올살라진, Imuran[®] 및 전염증성 사이토킨, 예를 들어, IL-1의 합성, 생산 또는 작용을 간섭하는 제제, 예를 들어, IL-1 β 전환 효소 억제제 및 IL-1ra와 같은 카스파제 억제제와 병용될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 T 세포 신호화 억제제, 예를 들어, 티로신 키나제 억제제; 또는 T 세포 활성화 분자를 표적화하는 분자, 예를 들어, CTLA-4-IgG 또는 항-B7 부류 항체, 항-PD-1 부류 항체와 함께 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 IL-11 또는 항-사이토킨 항체, 예를 들어, 포노톨리주마브(항-IFN γ 항체) 또는 항-수용체 수용체 항체, 예를 들어, 항-IL-6 수용체 항체 및 B-세포 표면 분자에 대한 항체와 병용될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 LJP 394(아베티무스), B-세포를 고갈시키거나 불활성화시키는 제제, 예를 들어, 리툽시마브(항-CD20 항체), 림포스타트-B(항-B1yS 항체), TNF 길항제, 예를 들어, 항-TNF 항체, D2E7(미국 특허 제6,090,382호; HUMIRA[™]), CA2(REMICADE[™]), CDP 571, TNFR-Ig 구성체(p75TNFRIgG(ENBREL[™]) 및 p55TNFRIgG(LENERCEPT[™])와 함께 사용될 수 있다.
- [0370] 본 발명에서, 다음 정의가 적용가능하다:
- [0371] "치료학적 유효량"은 상태의 진행을 전체적으로 또는 부분적으로 억제하거나 상태의 하나 이상의 징후를 적어도 부분적으로 경감시키는 화학식 I의 화합물 또는 둘 이상의 상기 화합물의 병용물의 양이다. 치료학적 유효량은 또한 예방학적으로 유효한 양일 수도 있다. 치료학적으로 유효한 양은 환자의 크기 및 성, 치료할 상태, 상태의 중증도 및 추구하는 결과에 좌우된다. 소정의 환자의 경우, 치료학적 유효량은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법으로 측정될 수 있다.
- [0372] "약제학적으로 허용되는 염"은 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하고, 무기 산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산 또는 유기 산, 예를 들어, 설폰산, 카복실산, 유기 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 벤조산, 살리실산, 락트산, 타르타르산(예: (+) 또는 (-)-타르타르산 또는 이들의 혼합물), 아미노산(예: (+) 또는 (-)-아미노산 또는 이들의 혼합물) 등과의 반응으로 획득되는 염을 의미한다. 이들 염은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다.
- [0373] 산성 치환체를 갖는 화학식 I의 특정 화합물은 약제학적으로 허용되는 염기와의 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 염을 포함한다. 이러한 염의 예는 나트륨 염, 칼륨 염, 리신 염 및 아르기닌 염을 포함한다. 이러한 염은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다.
- [0374] 화학식 I의 특정 화합물 및 이들의 염은 하나 이상의 결정 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 각각의 결정 형태 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0375] 화학식 I의 특정 화합물 및 이들의 염은 또한 용매화물의 형태, 예를 들어, 수화물로 존재할 수 있고, 본 발명은 각각 용매화물 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0376] 화학식 I의 특정 화합물은 하나 이상의 키랄성 중심을 함유할 수 있고, 상이한 광학적 활성 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물이 하나의 키랄성 중심을 함유할 경우, 화합물은 두 개의 에난티오머 형태로 존재하고, 본 발명은 두 에난티오머 및 에난티오머의 혼합물, 예를 들어, 라세미체 혼합물을 포함한다. 에난티오머는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법으로, 예를 들어, 예를 들어, 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성체성 염의 형성; 예를 들어, 결정화, 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피로 분리될 수 있는 부분

입체이성체성 유도체 또는 복합물의 형성; 하나의 에난티오머와 에난티오머 특이적 시약의 선택적 반응, 예를 들어, 효소적 에스테르화; 또는 키랄성 환경에서, 예를 들어, 키랄성 지지체, 예를 들어, 결합된 키랄성 리간드를 갖는 실리카 상에서 또는 키랄성 용매의 존재하에 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피로 분리할 수 있다. 목적하는 에난티오머가 상기한 분리 공정 중의 하나로 다른 화학적 본체로 전환될 경우, 추가의 단계가 목적하는 에난티오머 형태를 유리시키는데 필요하다고 이해된다. 또는, 특이적 에난티오머는 광학적 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성에 의해 또는 하나의 에난티오머를 비대칭 변환에 의해 다른 에난티오머로 전환시킴으로써 합성할 수 있다

[0377] 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 키랄성 중심을 함유할 경우, 이는 부분입체이성체 형태로 존재할 수 있다. 부분입체이성체성 화합물은 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법으로, 예를 들어, 크로마토그래피 또는 결정화로 분리할 수 있고, 개별적인 에난티오머는 상기한 바와 같이 분리할 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 각각의 부분입체이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0378] 화학식 I의 특정 화합물은 상이한 호변체 형태로 또는 상이한 기하 이성체로서 존재할 수 있고, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 각각의 호변체 및/또는 기하 이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0379] 화학식 I의 특정 화합물은 분리가능한 상이한 안정한 구조적 형태로서 존재할 수 있다. 비대칭성 단일 결합에 대한 제한된 회전, 예를 들어, 입체적 장애 또는 환 변형에 기인하는 비틀림 비대칭은 상이한 이형태체(conformer)의 분리를 허용할 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 각각의 구조적 이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0380] 화학식 I의 특정 화합물은 쯔비터이온 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 각각의 쯔비터이온 형태 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0381] 본원에 사용된 용어 "프로드릭"은 일부 생리학적 화학 공정에 의해 생체내에서 모체 약물로 전환되는 제제를 의미한다(예를 들어, 생리학적 pH로 되도록 하는 프로드릭은 목적하는 약물 형태로 전환된다). 프로드릭은 흔히 유용한데, 이는 몇몇 상황에서, 이들이 모체 약물보다 투여하기 용이할 수 있기 때문이다. 이들은, 예를 들어, 경구 투여로 생체이용가능할 수 있는 반면, 모체 약물은 그렇지 않다. 프로드릭은 또한 모체 약물에 비해 약리학적 조성물에서 향상된 용해도를 가질 수 있다. 프로드릭의 예는, 제한 없이, 본 발명의 화합물일 수 있고, 여기서, 이는 에스테르("프로드릭")로서 투여되어 수용해도가 유리하지 않은 세포막을 교차하는 전송을 촉진시키지만, 일단 수 용해도가 유리한 세포 내부에서는 카복실산으로 대사적으로 가수분해된다.

[0382] 프로드릭은 다수의 유용한 특성을 가질 수 있다. 예를 들어, 프로드릭은 최종 약물보다 더욱 수 가용성일 수 있어 약물의 정맥내 투여를 촉진시킬 수 있다. 프로드릭은 또한 최종 약물보다 높은 수준의 경구 생체이용성을 가질 수 있다. 투여 후, 프로드릭은 효소적으로 또는 화학적으로 분열되어 최종 약물을 혈액 또는 조직에 전달한다.

[0383] 분열시 예시적인 프로드릭은 상응하는 유리 산을 방출하고, 본 발명의 화합물의 이러한 가수분해가능한 에스테르 형성 잔기는 카복실산 치환체를 포함하지만, 이에 제한되지 않고, 여기서, 유리 산소는 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₁₂)알카노일옥시메틸, (C₄-C₉)1-(알카노일옥시)에틸, 탄소수 5 내지 10의 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 탄소수 3 내지 6의 알콕시카보닐옥시메틸, 탄소수 4 내지 7의 1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수 5 내지 8의 1-메틸-1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수 3 내지 9의 N-(알콕시카보닐)아미노메틸, 탄소수 4 내지 10의 1-(N-(알콕시카보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, γ-부티로락톤-4-일, 디-N,N-(C₁-C₂)알킬아미노(C₂-C₃)알킬(예: β-디메틸아미노에틸), 카바모일-(C₁-C₂)알킬, N,N-디(C₁-C₂)-알킬카바모일-(C₁-C₂)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노(C₂-C₃)알킬로 치환된다.

[0384] 기타 예시적인 프로드릭은 화학식 I의 알콜을 방출하고, 여기서, 하이드록실 치환체의 유리 산소(예: R¹은 하이드록실을 함유한다)는 (C₁-C₆)알카노일옥시메틸, 1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, (C₁-C₁₂)알콕시카보닐옥시메틸, N-(C₁-C₆)알콕시카보닐아미노-메틸, 석시노일, (C₁-C₆)알카노일, α-아미노(C₁-C₄)알카노일, 아릴알킬 및 α-아미노아실 또는 α-아미노아실-α-아미노아실로 대체되고, 여기서, 상기한 α-아미노아실 잔기는 독립적으로 단백질에서 발견되는 임의의 천연 L-아미노산, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)알킬)₂ 또는 글리코실(탄수화물의 헤미아세탈의 하이드록실의 탈착으로부터 생성되는 라디칼)이다.

- [0385] 본원에 사용된 용어 "브릿징된 (C_5-C_{12}) 사이클로알킬 그룹"은 2 또는 3개의 C_3-C_{10} 사이클로알킬 환을 갖는 포화되거나 불포화된 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 브릿징된 탄화수소 그룹을 의미한다. 비브릿징된 사이클로알킬은 제외된다. 브릿징된 사이클릭 탄화수소는, 예를 들어, 바이사이클로[2.1.1]헥실, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 바이사이클로[4.3.1]데실, 바이사이클로[3.3.1]노닐, 보르닐, 보르네닐, 노르보르닐, 노르보르네닐, 6,6-디메틸바이사이클로 [3.1.1]헵틸, 트리사이클로부틸 및 아다만틸을 포함할 수 있다.
- [0386] 본원에 사용된 용어 "브릿징된 (C_2-C_{10}) 헤테로사이클릴"은 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 아자-브릿징된 탄화수소 그룹을 의미하고, 아자노르보르닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴누클리디닐, 트로파닐, 아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 아자바이사이클로[3.2.2]노나닐, 아자바이사이클로[3.3.0]노나닐 및 아자바이사이클로 [3.3.1]노나닐을 포함할 수 있다.
- [0387] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클릭", "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릴렌"은, 제한되지 않지만, 완전히 포화될 수 있거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유할 수 있고, 의심을 피하기 위해, 불포화도는 방향족 환 시스템을 유도하지 않는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 및 스피로사이클릭 환을 포함하는 비방향족 환 시스템을 포함하고, 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어, 질소, 산소 또는 황을 포함하는 5 내지 12개의 원자를 함유한다. 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하는 예시 목적을 위해, 아제피닐, 아제티디닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 모르폴린, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클루디닐, 티오모르폴리닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로인돌릴, 티오모르폴리닐 및 트로파닐은 헤테로사이클릭 환의 예이다.
- [0388] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로아릴렌"은 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 환을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 방향족 환 시스템을 포함하고, 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어, 질소, 산소 또는 황을 포함하는 5 내지 12개의 원자를 갖는다. 예시 목적을 위해, 아자인돌릴, 벤조(b)티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤족사디아졸릴, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피롤로[2,3-d]피리미디닐, 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티오펜, 테트라졸릴, 티아디아졸릴 또는 티에닐을 포함하지만, 이로써 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0389] 본원에 사용된 "헤테로사이클로알킬" 그룹은 1 내지 약 8개의 탄소원자를 갖는 지방족 그룹에 의해 화합물에 결합된 헤테로사이클릭 그룹이다. 예를 들어, 헤테로사이클로알킬 그룹은 모르폴리노메틸 그룹이다.
- [0390] 본원에 사용된 "알킬", "알킬렌" 또는 표시, 예를 들어, " (C_1-C_8) "은 완전히 포화된 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 포함한다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 펜틸, 헥실 및 이의 이성체이다. 본원에 사용된 "알케닐", "알케닐렌", "알키닐렌" 및 "알키닐"은 C_2-C_8 을 의미하고, 하나 이상의 불포화 단위, 알케닐의 경우 하나 이상의 이중 결합 및 알키닐의 경우 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 포함한다.
- [0391] 본원에 사용된 "방향족" 그룹(또는 "아릴" 또는 "아릴렌" 그룹)은 방향족 카보사이클릭 환 시스템(예: 페닐) 및 융합된 폴리사이클릭 방향족 환 시스템(예: 나프틸, 비페닐 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸)을 포함한다.
- [0392] 본원에 사용된 "사이클로알킬" 또는 "사이클로알킬렌"은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 결합을 갖지만 방향족 그룹에 해당하지는 않는 C_3-C_{12} 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭(예: 바이사이클릭, 트리사이클릭, 스피로사이클릭 등) 탄화수소를 의미한다. 사이클로알킬 그룹의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥세닐, 사이클로헥실 및 사이클로헥세닐이다.
- [0393] 본원에 사용된 많은 잔기 또는 치환체는 "치환" 또는 "임의로 치환"되어 존재하는 것으로 언급된다. 잔기가 이들 용어 중의 하나로 변형될 경우, 특별히 다르게 기술되지 않는 한, 이는 치환에 이용가능한 것으로 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 잔기의 일부가 치환될 수 있음을 의미하고, 이는 하나 이상의 치환체를 포함하고, 하나 이상의 치환체일 경우, 각 치환체는 독립적으로 선택된다. 치환을 위한 이러한 수단은 당해 기술 분야에 익히 공지되어 있고/있거나 본 명세서에 의해 교시된다. 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하는 예시 목적으로, 치환체인 그룹의 일부 예는 (C_1-C_8) 알킬 그룹, (C_2-C_8) 알케닐 그룹, (C_2-C_8) 알키닐 그룹, $(C_3-$

C₁₀)사이클로알킬 그룹, 할로젠(F, Cl, Br 또는 I), 할로젠화 (C₁-C₈)알킬 그룹(예: 이에 제한되지 않지만, -CF₃), -O-(C₁-C₈)알킬 그룹, -OH, -S-(C₁-C₈)알킬 그룹, -SH, -NH(C₁-C₈)알킬 그룹, -N((C₁-C₈)알킬)₂ 그룹, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₈)알킬 그룹, -C(O)N((C₁-C₈)알킬)₂, -NHC(O)H, -NHC(O) (C₁-C₈)알킬 그룹, -NHC(O)(C₃-C₈)사이클로알킬 그룹, -N((C₁-C₈)알킬)C(O)H, -N((C₁-C₈)알킬)C(O)(C₁-C₈)알킬 그룹, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₈)알킬 그룹, -N((C₁-C₈)알킬)C(O)NH₂ 그룹, -NHC(O)N((C₁-C₈)알킬)₂ 그룹, -N((C₁-C₈)알킬)C(O)N((C₁-C₈)알킬)₂ 그룹, -N((C₁-C₈)알킬)C(O)NH((C₁-C₈)알킬), -C(O)H, -C(O)(C₁-C₈)알킬 그룹, -CN, -NO₂, -S(O)(C₁-C₈)알킬 그룹, -S(O)₂(C₁-C₈)알킬 그룹, -S(O)₂N((C₁-C₈)알킬)₂ 그룹, -S(O)₂NH(C₁-C₈)알킬 그룹, -S(O)₂NH(C₃-C₈)사이클로알킬 그룹, -S(O)₂NH₂ 그룹, -NHS(O)₂(C₁-C₈)알킬 그룹, -N((C₁-C₈)알킬)S(O)₂(C₁-C₈)알킬 그룹, -(C₁-C₈)알킬-O-(C₁-C₈)알킬 그룹, -O-(C₁-C₈)알킬-O-(C₁-C₈)알킬 그룹, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₈)알킬 그룹, NHOH, NHO(C₁-C₈)알킬 그룹, -O-할로젠화 (C₁-C₈)알킬 그룹(예: 이에 제한되지 않지만, -OCF₃), -S(O)₂-할로젠화 (C₁-C₈)알킬 그룹(예: 이에 제한되지 않지만, -S(O)₂CF₃), -S-할로젠화 (C₁-C₈)알킬 그룹(예: 이에 제한되지 않지만, -SCF₃), -(C₁-C₆)헤테로사이클(예: 이에 제한되지 않지만, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 피란 또는 모르폴린), -(C₁-C₆) 헤테로아릴(예: 이에 제한되지 않지만, 테트라졸, 이미다졸, 푸란, 피라진 또는 피라졸), -페닐, -NHC(O)O-(C₁-C₆)알킬 그룹, -N((C₁-C₆)알킬)C(O)O-(C₁-C₆)알킬 그룹, -C(=NH)-(C₁-C₆)알킬 그룹, -C(=NOH)-(C₁-C₆)알킬 그룹 또는 -C(=N-O-(C₁-C₆)알킬)-(C₁-C₆)알킬 그룹이다.

[0394] 화학식 I에서 "○"는 방향족 환을 나타낸다.

[0395] 본 발명의 하나 이상의 화합물은 단독으로 또는 이들이 생물학적으로 적합한 담체 또는 부형제(들)와 혼합되는 약제학적 조성물로 본원에서 기술된 질환 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 용량으로 사람 환자에게 투여될 수 있다. 이들 화합물의 혼합물은 또한 환자에게 단순한 혼합물로서 또는 적합한 제형화 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 치료학적 유효 용량은 본원에서 기술된 질환 또는 상태의 예방 또는 약화를 유도하기에 충분한 화합물 또는 화합물들의 양을 의미한다. 본원 화합물의 제형화 및 투여 기술은 당해 기술 분야의 숙련가에게 익히 공지된 참조문헌, 예를 들어, 문헌[참조: "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 최종판]에서 찾을 수 있다.

[0396] 적합한 투여 경로는, 예를 들어, 경구, 안약, 직장, 점막관통, 국소 또는 장내 투여; 근육내, 피하, 골수내 주사 뿐만 아니라 수강내, 직접 심실내, 정맥내, 복강내, 비내 또는 안내 주사를 포함하는 비경구 전달을 포함할 수 있다.

[0397] 또는, 당해 화합물을 전신 방식보다는 오히려 국소, 예를 들어, 화합물을 흔히 데포 또는 서방출 제형으로 부종 위치로 직접 주사하여 투여할 수 있다.

[0398] 또한, 약물을 표적화 약물 전달 시스템으로, 예를 들어, 내피 세포 특이적 항체로 피복된 리포솜으로 투여할 수 있다.

[0399] 본 발명의 약제학적 조성물은 그 자체로 공지된 방식으로, 예를 들어, 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 미분, 유화, 캡슐화, 포괄 또는 동결건조 공정으로 제조될 수 있다.

[0400] 따라서 본 발명에 따르는 용도를 위한 약제학적 조성물은 활성 화합물의 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로의 처리를 촉진시키는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제형화할 수 있다. 적합한 제형은 선택된 투여 경로에 좌우된다.

[0401] 주사를 위해, 본 발명의 제제는 수용액으로, 바람직하게는 생리학적으로 적합한 완충제, 예를 들어, 한스 용액, 링거 용액 또는 생리학적 식염수 완충제로 제형화될 수 있다. 점막관통 투여를 위해, 침투할 장벽에 적합한 침투물이 제형에 사용된다. 이러한 침투물은 일반적으로 당해 기술 분야에 공지되어 있다.

[0402] 경구 투여를 위해, 화합물은 활성 화합물을 당해 기술 분야에 익히 공지된 약제학적으로 허용되는 담체와 배합함으로써 쉽게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물이 치료할 환자가 경구 섭취하기 위한 정제, 환제, 당의정, 캡슐제, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화되도록 한다. 경구용 약제학적 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 배합하고, 임의로 생성되는 혼합물을 분쇄하고, 과립의 혼합물을, 경우에 따라,

적합한 보조제를 첨가한 후 처리하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득될 수 있다. 적합한 부형제는, 특히 충전제, 예를 들어, 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로스 제제, 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다. 경우에 따라, 붕해제, 예를 들어, 가교 커플링된 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들어, 나트륨 알기네이트를 첨가할 수 있다.

[0403] 당의정 코어에는 적합한 피복물이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 진한 당 용액이 사용될 수 있고, 이는 임의로 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료는 식별하기 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 배합물을 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 피복물에 첨가할 수 있다.

[0404] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 제제는 젤라틴으로 제조된 푸쉬-피트(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예를 들어, 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-피트 캡슐은 활성 성분을 충전제, 예를 들어, 락토스, 결합제, 예를 들어, 전분 및/또는 윤활제, 예를 들어, 활석 또는 마그네슘 스테아레이트 및 임의로 가용화제와의 혼합물로 함유할 수 있다. 연질 캡슐의 경우, 활성 화합물을 적합한 액체, 예를 들어, 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해시키거나 현탁시킬 수 있다. 또한, 가용화제를 첨가할 수 있다. 모든 경구 투여용 제형은 이러한 투여에 적합한 용량으로 존재해야 한다.

[0405] 구강 투여를 위해, 조성물은 통상의 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지 형태를 취할 수 있다.

[0406] 흡입 투여를 위해, 본 발명에 따르는 용도를 위한 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 사용하여 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 제시 형태로 편리하게 전달된다. 가압된 에어로졸의 경우, 용량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공하여 측정할 수 있다. 화합물의 분말 혼합물 및 적합한 분말 기체, 예를 들어, 락토스 또는 전분을 함유하는, 예를 들어, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지가 제형화될 수 있다.

[0407] 화합물은 주사에 의해, 예를 들어, 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 첨가된 방부제를 갖는 단위 용량 형태, 예를 들어, 앰플 또는 다수 용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 상기 형태를 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 유액으로서 취할 수 있거나, 제형화 제제, 예를 들어, 현탁화제, 가용화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다.

[0408] 비경구 투여용 약제학적 제형은 활성 화합물의 수용액을 수 가용성 형태로 포함한다. 추가로, 활성 화합물의 현탁액은 적합한 유성 주사 현탁액으로서 제조할 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예를 들어, 참깨유 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어, 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들어, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 적합한 가용화제 또는 화합물의 용해도를 증가시켜 매우 농축된 용액의 제조를 허용하는 제제를 함유할 수 있다.

[0409] 또는, 활성 성분은 사용 직전에 적합한 비히클, 예를 들어, 멸균성 발열원 없는 물을 갖는 구성을 위한 분말 형태로 존재할 수 있다.

[0410] 화합물은 또한 직장 조성물, 예를 들어, 좌제 또는, 예를 들어, 통상의 좌제 기체, 예를 들어, 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드를 함유하는 정제 관장제로 제형화될 수 있다.

[0411] 상기한 제형 이외에, 화합물은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장기간 작용 제형은 이식(예: 피하 또는 근육내 또는 근육내 주사)으로 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합성 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용되는 오일 중의 유액으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께 제형화될 수 있거나, 난용성 유도체로서, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0412] 본 발명의 소수성 화합물을 위한 약제학적 담체의 예는 벤질 알콜, 비극성 계면활성제, 수 혼화성 유기 중합체 및 수성 상을 포함하는 공용매 시스템이다. 공용매 시스템은 VPD 공용매 시스템일 수 있다. VPD는 무수 에탄올 중에서 용적을 구성하는 3% w/v 벤질 알콜, 8% w/v의 비극성 계면활성제 폴리소르베이트 80, 및 65% w/v 폴리에틸렌 글리콜 300의 용액이다. VPD 공용매 시스템(VPD:5W)은 수용액 중의 5% 텍스트로스로 1:1로 희석된 VPD로 이루어진다. 이 공용매 시스템은 소수성 화합물을 충분히 용해시키고, 그 자체는 전신 투여시 낮은 독성을 생성한다. 자연적으로, 공용매 시스템의 비율은 이의 용해도 및 독성 특성을 파괴하지 않고 상당히 가변적

일 수 있다. 또한, 공용매 성분의 본질은 가변적일 수 있고: 예를 들어, 기타 저독성 비극성 계면활성제가 폴리소르베이트 80 대신 사용될 수 있고, 폴리에틸렌 글리콜의 분할 크기는 가변적일 수 있고, 기타 생체적합성 중합체는 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 폴리비닐 피롤리돈을 대체할 수 있고, 기타 당 또는 폴리사카라이드가 텍스트로스를 치환할 수 있다.

[0413] 또는, 소수성 약제학적 화합물을 위한 기타 전달 시스템이 사용될 수 있다. 리포솜 및 에멀전은 소수성 약물에 대한 전달 비히클 또는 담체의 익히 공지된 예이다. 특정의 유기 용매, 예를 들어, 디메틸설폭사이드가 일반적으로 큰 독성에도 불구하고 사용될 수도 있다. 추가로, 화합물은 서방출 시스템, 예를 들어, 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 사용하여 전달할 수 있다. 각종 서방출 물질이 확립되었고, 당해 기술 분야의 숙련가에게 익히 공지되었다. 서방출 캡슐은 이들의 화학적 특성에 따라 화합물을 수주 내지 최대 100일 동안 방출할 수 있다. 치료제의 화학적 특성 및 생리학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가의 전략이 사용될 수 있다.

[0414] 약제학적 조성물은 또한 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 중합체, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0415] 본 발명의 화합물 다수는 약제학적으로 혼화성인 카운터이온과의 염으로서 제공될 수 있다. 약제학적으로 적합한 염은 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 석신산 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다수의 산과 함께 형성될 수 있다. 염은 상응하는 유리 염기 형태의 경우보다 수성 또는 기타 양성자성 용매에 더 가용성으로 되는 경향이 있다.

[0416] 본 발명에 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은 활성 성분이 이의 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 함유되는 조성물을 포함한다. 보다 구체적으로, 치료학적 유효량은 치료될 대상에게 존재하는 징후의 전개를 예방하거나 경감시키기에 효과적인 양을 의미한다. 유효량의 측정에는 당해 기술 분야의 숙련가의 능력내에서 충분한 다.

[0417] 본 발명의 방법에 사용된 화합물의 경우, 치료학적 유효 용량은 세포상 검정으로부터 초기에 추산될 수 있다. 예를 들어, 용량은 세포상 및 동물 모델에서 제형화되어 세포상 검정에서 측정된 바와 같은 IC₅₀을 포함하는 순환 농도 범위(소정의 단백질 키나제 활성의 반-최대 억제율을 달성하는 시험 화합물의 농도)를 달성할 수 있다. 몇몇 경우에, 3-5% 혈청 알부민의 존재하에 IC₅₀을 측정하는 것이 적합한데, 이는 이러한 측정이 화합물 상에서 혈장 단백질의 결합 효과에 근접하기 때문이다. 이러한 정보를 사용하여 사람에게 유용한 용량을 보다 정확하게 측정할 수 있다. 추가로, 전신 투여에 가장 바람직한 화합물은 혈장에서 안전하게 달성가능한 수준에서 순수한 세포 중에서 단백질 키나제 신호화를 효과적으로 억제한다.

[0418] 치료학적 유효 용량은 환자에게서 증상의 경감을 유도하는 화합물의 양을 의미한다. 이러한 화합물의 독성 및 치료 효능은 세포 배양물 또는 실험 동물에게서 표준 약제학적 공정에 의해, 예를 들어, 최대 허용 용량(MTD) 및 ED₅₀(50% 최대 반응을 위한 유효 용량)을 측정하여 측정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이고, 이는 MTD 및 ED₅₀ 사이의 비로서 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 이러한 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터를 사람에게 사용하기 위한 용량 범위를 제형화하는데 사용할 수 있다. 이러한 화합물의 용량은 바람직하게는 약간의 독성을 갖거나 독성을 전혀 갖지 않고 ED₅₀을 포함하는 순환 농도 범위 내에 존재한다. 용량은 사용되는 용량 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 가변적일 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 용량은 환자의 상태를 고려하여 의사 개인이 선택할 수 있다(참조: Fingl et al., 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p. 1). 병세의 고비에서의 치료에서, MTD에 근접하는 급성 볼루스 또는 주입 투여가 신속한 반응을 수득하는데 필요할 수 있다.

[0419] 용량 및 간격을 개별적으로 조정하여 키나제 조절 효과 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지하기에 충분한 활성 잔기의 혈장 수준을 제공할 수 있다. MEC는 각 화합물에 대해 가변적이지만, 시험관내 데이터로부터, 예를 들어, 본원에서 기술된 검정을 사용하여 단백질 키나제의 50-90% 억제를 달성하는데 필요한 농도로부터 추산될 수 있다. MEC를 달성하는데 필요한 용량은 개별적인 특성 및 투여 경로에 좌우된다. 그러나, HPLC 검정 또는 생검을 사용하여 혈장 농도를 측정할 수 있다.

[0420] 용량 간격은 MEC 값을 사용하여 측정할 수도 있다. 화합물은 목적하는 증상의 경감이 달성될 때까지 시간의 10-90% 동안, 바람직하게는 30-90%, 가장 바람직하게는 50-90% 동안 MEC 이상으로 혈장 수준을 유지시키는 용법

을 사용하여 투여되어야 한다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우, 약물의 효과적인 국소 농도는 혈장 농도에 관련되지 않을 수 있다.

[0421] 투여될 조성물의 양은 물론 치료할 대상, 대상의 체중, 고통의 중증도, 투여 방식 및 처방 전문의의 판단에 좌우된다.

[0422] 조성물은, 경우에 따라, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 용량 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 분배 장치에 제공될 수 있다. 팩은, 예를 들어, 금속 또는 플라스틱 호일, 예를 들어, 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 분배 장치는 투여 지침서를 동반할 수 있다. 혼화성인 약제학적 담체 중에 제형화된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 또한 제조할 수 있고, 적합한 용기에 위치시키고, 지시된 상태의 치료용으로 표지될 수 있다.

[0423] 일부 제형에서, 본 발명의 화합물을, 예를 들어, 유체 에너지 밀링에 의해 수득된 바와 같은 매우 작은 크기의 입자 형태로 사용하는 것이 유용할 수 있다.

[0424] 약제학적 조성물의 제조에 본 발명의 화합물의 사용은 다음 설명에 의해 예시된다. 당해 설명에서, 용어 "활성 화합물"은 본 발명의 임의의 화합물을 의미하고, 특히 다음 실시예 중의 하나의 최종 생성물인 화합물을 지시한다.

[0425] a) 캡슐

[0426] 캡슐 제조시, 10중량부의 활성 화합물 및 240중량부의 락토스를 탈용집시키고 배합할 수 있다. 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐에 충전시킬 수 있고, 각 캡슐은 활성 화합물의 단위 용량 또는 단위 용량의 일부를 함유한다.

[0427] b) 정제

[0428] 정제를, 예를 들어, 다음 성분으로부터 제조할 수 있다.

[0429] 중량부

[0430] 활성 화합물 10

[0431] 락토스 190

[0432] 옥수수 전분 22

[0433] 폴리비닐피롤리돈 10

[0434] 마그네슘 스테아레이트 3

[0435] 활성 화합물, 락토스 및 전분의 일부를 탈용집시키고 배합할 수 있고, 생성되는 혼합물을 에탄올 중의 폴리비닐피롤리돈의 용액과 함께 과립화할 수 있다. 무수 과립을 마그네슘 스테아레이트 및 전분의 나머지와 배합할 수 있다. 이어서, 혼합물을 타정기로 압축시켜 각각 활성 화합물의 단위 용량 또는 단위 용량의 일부를 함유하는 정제를 수득한다.

[0436] c) 장용정

[0437] 정제는 상기 (b)에서 기술된 방법으로 제조할 수 있다. 정제는 에탄올:디클로로메탄(1:1) 중의 20% 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 3% 디에틸 프탈레이트의 용액을 사용하여 통상의 방식으로 장용 제피할 수 있다.

[0438] d) 좌제

[0439] 좌제의 제조에서, 예를 들어, 100중량부의 활성 화합물을 1300중량부의 트리글리세라이드 좌제 기체에 도입할 수 있고, 좌제로 형성된 혼합물은 각각 치료학적 유효량의 활성 성분을 함유한다.

[0440] 본 발명의 조성물에서, 활성 화합물은, 경우에 따라, 기타 혼화성인 약제학적 활성 성분과 관련될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 본원에서 기술된 질환 또는 상태를 치료하는 것으로 공지된 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, VEGF 및 안지오프이오텐의 생성을 억제하거나 예방하는 하나 이상의 추가의 약제학적 제제를 사용하여, VEGF 또는 안지오프이오텐에 대한 세포내 반응을 감소시키고, 세포내 신호 전달을 차단하고, 혈관 과투과를 억제하고, 염증을 감소시키거나 부종 또는 혈관 신생을 억제하거나 예방한다. 본 발명의 화합물은 추가의 약제학적 제제에 앞서, 제제에 이어 또는 제제와 동시에 투여될 수 있고, 어떤 투여 경로도 적합하다. 추가의 약제학적 제제는 항-부종성 스테로이드, NSAIDS, ras 억제제, 항-TNF 제제, 항-IL1 제제, 항-

히스타민제, PAF-길항제, COX-1 억제제, COX-2 억제제, NO 신타제 억제제, Akt/PTB 억제제, IGF-1R 억제제, PKC 억제제, PI3 키나제 억제제, 칼시네우린 억제제 및 면역억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 화합물 및 추가의 억제학적 제제는 부가적으로 또는 상승적으로 작용한다. 따라서, 혈관신생, 혈관 과투과를 억제하고/하거나 부종의 형성을 억제하는 상기 물질의 병용물의 투여는 물질을 단독으로 투여하는 것보다 과증식성 장애, 혈관신생, 혈관 과침투 또는 부종의 해로운 효과를 크게 경감시킬 수 있다. 악성 장애의 치료에서, 항증식성 또는 세포독성 화학요법 또는 방사선과의 병용법이 본 발명의 범위에 포함된다.

[0441] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 약물로서의 용도를 포함한다.

[0442] 본 발명의 추가의 국면은 혈관 과침투, 혈관신생 의존성 장애, 증식성 질환 및/또는 포유동물, 특히 사람의 면역 시스템 장애를 치료하기 위한 약물의 제조에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 용도를 제공한다.

[0443] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물, 특히 사람에게 투여함을 포함하는, 혈관 과침투, 부적합한 혈관신생, 증식성 질환 및/또는 면역 시스템의 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0444] 약어

[0445] aa 아미노산

[0446] AcOH 빙초산

[0447] ATP 아데노신 트리포스페이트

[0448] Boc 3급-부톡시카보닐

[0449] t-BuOH 3급-부탄올

[0450] BOP-Cl 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드

[0451] BSA 소 혈청 알부민

[0452] BuOH 부탄올

[0453] Cbz 카복시벤질

[0454] CDI 1,1'-카보닐디이미다졸

[0455] CT 전산화 단층 촬영기

[0456] CyPft-Bu 1-디사이클로헥실포스피노-2-디-3급-부틸포스피노에틸페로센

[0457] d 이중선

[0458] dba 디벤질리텐아세톤

[0459] DCC 디사이클로헥실카보디이미드

[0460] DCE 디클로로에탄

[0461] DCM 디클로로메탄(메틸렌 클로라이드)

[0462] dd 이중선의 이중선

[0463] DIBAL-H 디이소부틸알루미늄 하이드라이드

[0464] DIEA N,N-디이소프로필에틸아민

[0465] DMA 디메틸아세트아미드

[0466] DMAP N,N-디메틸아미노피리딘

[0467] DME 1,2-디메톡시에탄

[0468] DMEM 둘베코 개질된 이글 배지

[0469]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[0470]	DMSO	디메틸 설펍사이드
[0471]	DNP-HSA	디니트로페닐-사람 혈청 알부민
[0472]	DTT	디티오프레이톨
[0473]	dppf	1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센
[0474]	EDC · HCl	N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드
[0475]	EDTA	에틸렌 디아민 테트라아세트산
[0476]	equiv	당량(들)
[0477]	Et ₂ NH	디에틸아민
[0478]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0479]	Et ₂ O	디에틸 에테르
[0480]	EtOH	에탄올
[0481]	FBS	소 태아 혈청
[0482]	FLAG	DYKDDDDK 펩티드 서열
[0483]	g	그램(들)
[0484]	GST	글루타티온 S-트랜스퍼라제
[0485]	h	시(들)
[0486]	HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0487]	HEPES	N-2-하이드록시에틸피페라진-N'-2-에탄설펍산
[0488]	HOBt	하이드록시벤조트리아졸
[0489]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0490]	IBCF	이소부틸클로로포르메이트
[0491]	i.d.	피내
[0492]	IFA	불완전 프룬츠 보조제
[0493]	IPA	이소프로필 알콜
[0494]	LC/MS	액체 크로마토그래피/질량 분석법
[0495]	LDA	리튬 디이소프로필아미드
[0496]	LHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
[0497]	m	다중선
[0498]	M	몰
[0499]	MeCN	아세토니트릴
[0500]	MeOH	메틸 알콜
[0501]	min	분(들)
[0502]	mmol	밀리몰
[0503]	MOPS	3-(N-모르폴리노)-2-하이드록시프로판설펍산

[0504]	MOPSO	3-(N-모르폴리노)-프로판설폰산
[0505]	MS	질량 분석법
[0506]	n-	노르말(비분지된)
[0507]	N	노르말
[0508]	NaOt-Bu	나트륨 3급-부톡사이드
[0509]	NH ₄ OAc	암모늄 아세테이트
[0510]	NMM	N-메틸모르폴린
[0511]	NMP	N-메틸피롤리디논
[0512]	NMR	핵 자기 공명
[0513]	OD	광학적 밀도
[0514]	or	광학 회전
[0515]	PBS	인산염 완충된 식염수
[0516]	pH	$-\log[\text{H}^+]$
[0517]	pNAG	니트로페닐-N-아세틸-β-D-글루코사미니드
[0518]	ppm	백만분율
[0519]	PrOH	프로판올
[0520]	psi	제곱 인치 당 파운드
[0521]	rcf	상대 원심력
[0522]	RP-HPLC	역상 고압 액체 크로마토그래피
[0523]	R _t	체류 시간
[0524]	rt	실온
[0525]	s	단일선
[0526]	SEM	2-(트리메틸실릴)에톡시메틸
[0527]	SLM	분당 표준 리터
[0528]	t	삼중선
[0529]	t-	3급
[0530]	TBAF	테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드
[0531]	TEA	트리에틸아민
[0532]	tert-	3급
[0533]	TFA	트리플루오로아세트산
[0534]	TFAA	트리플루오로아세트산 무수물
[0535]	THF	테트라하이드로퓨란
[0536]	TIPS	트라이소프로필실릴
[0537]	TLC	박층 크로마토그래피
[0538]	TMS	트리메틸실릴

- [0539] USP 미국 약전
- [0540] UV 자외선
- [0541] wt% 중량%
- [0542] 검정
- [0543] 균질한 시간 분해 형광(HTRF)에 의해 측정된 시험관내 Jak1 키나제 활성
- [0544] 정제된 Jak1 효소(aa 845-1142; GST 융합으로서 SF9 세포에서 발현되고 글루타티온 친화도 크로마토그래피로 정제됨)를 반응 완충제: 50mM MOPSO pH 6.5, 10mM MgCl₂, 2mM MnCl₂, 2.5mM DTT, 0.01% BSA, 0.1mM Na₃VO₄ 및 0.001mM ATP 중의 억제제의 가변적 농도에서 2 μM 펩티드 기질(바이오틴-TYR2, 서열: 바이오틴-(Ahx)-AEEEEYFFLFA-아미드)과 혼합하였다. 약 60분 동안 실온에서 배양 후, 반응물을 EDTA(최종 농도: 100mM)를 첨가하여 급냉시키고, 표출 시약(최종 근사 농사: 30mM HEPES pH 7.0, 0.06% BSA, 0.006% Tween-20, 0.24M KF, 80ng/mL PT66K(유로피움 표지된 항-포스포티로신 항체 cat #61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) 및 3.12 μg/mL SAXL(피코링크(Phycolink) 스트렙타비딘-알로피코시아닌 수용체, cat #PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA)을 첨가하여 전개시켰다. 전개된 반응물을 약 4℃에서 약 14시간 동안 또는 실온에서 약 60분 동안 어둠 속에서 배양한 다음, 시간 분해 형광 검출기(Rubystar, BMG)를 통해 여기 및 발광 파장 620nm 및 665nm에 대해 337nm 레이저를 사용하여 판독하였다. 선형 검정 범위 내에서, 620nm 및 665nm에서 관찰된 신호의 비는 직접 포스포릴화 생성물에 직접 관련되고, IC₅₀ 값을 계산하는데 사용된다.
- [0545] 기타 키나제 검정은 유사한 프로토콜을 사용하여 수행하였다. 추가의 정제된 효소 Tyk2(N-말단 히스티딘-tag 및 C-말단 FLAG tag를 갖는 aa 880-1185; 고정화 금속 이온 친화도 크로마토그래피에 의해 인-하우스 정제됨), RET(N-말단 히스티딘-tag를 갖는 aa 711-1072; 고정화 금속 이온 친화도 크로마토그래피로 정제됨) 및 KDR(N-말단 히스티딘-tag를 갖는 aa 792-1354; 고정화 금속 이온 친화도 및 이온 교환 크로마토그래피로 인-하우스 정제됨)을 SF9 세포에서 발현시키고, 오로라 1/B (N-말단 히스티딘-Tag를 갖고 고정화 금속 이온 친화도 크로마토그래피로 정제된 aa1-344)를 이 콜라이(E. coli)로 발현시켰다. 사용된 기타 효소는 통상의 공급원으로부터 시판된다. 효소를 상이한 반응 완충제(참조: 표 1) 중의 억제제의 가변적인 농도에서 바이오티닐화 기질과 혼합하였다. 실온에서 약 60분 배양 후, 반응물을 EDTA를 첨가하여 급냉시키고, 표출 시약(최종 근사 농도: 30mM HEPES pH 7.0, 0.06% BSA, 0.006% Tween-20, 0.24M KF, 가변량의 공여체 유로피움 표지된 항체 및 수용체 스트렙타비딘 표지된 알로피코시아닌(SAXL))을 첨가하여 전개시켰다. 전개된 반응물을 약 4℃에서 약 14시간 동안 또는 실온에서 약 60분 동안 어둠 속에서 배양한 다음, 상기한 바와 같이 시간 분해 형광 검출기(Rubystar, BMG Labtech)로 판독하였다.
- [0546] 표 1

[0547] 각종 효소에 대한 구체적인 조건(40 μ L 효소 반응물 당)은 이하 상세화된다

효소	작제	기질	검정 완충액	효소 농도 (ng/웰)	기질 농도	ATP 농도 (mM)	DMSO 농도 (%)	반응 시간 (분)	검출 조건
Jak1	aa 845-1142	바이오 틴 -TYR2	MOPSO	5	2 uM	0.001	5	60	8 ng/웰 PT66K, 0.39 ug/웰 SAXL
Jak2	밀리포어 cat# 14-640	바이오 틴 -TYR1	MOPSO	2.5	2 uM	0.001	5	60	8 ng/웰 PT66K, 0.078 ug/웰 SAXL
Jak3	밀리포어 cat# 14-629	바이오 틴 -TYR2	MOPSO	1	2 uM	0.001	5	60	8 ng/웰 PT66K, 0.078 ug/웰 SAXL
Tyk2	aa880-1185	바이오 틴 -TYR1	MOPSO	9	2 uM	0.001	5	60	8 ng/웰 PT66K, 0.078 ug/웰 SAXL

[0548]

효소	작제	기질	검정 완충액	효소 농도 (ng/웰)	기질 농도	ATP 농도 (mM)	DMSO 농도 (%)	반응 시간 (분)	검출 조건
오로라 1/B	aa1-344	KinEASE S2	MOPS	20	0.5 uM	0.1	5	60	15 ng/웰 Eu-STK- Ab, 0.34 ug/웰 SAXL
KDR	aa789-1354	바이오틴 -TYR2	HEPES	10	2 uM	0.1	5	60	8 ng/웰 PT66K, 0.078 ug/웰 SAXL
JNK1	밀리포어 cat# 14-327	바이오틴 -ATF2- pep	MOPS	10	1 uM	0.01	5	60	2.58 ng/웰 항- pATF2- Eu, 0.6 ug/웰 SAXL
JNK2	밀리포어 cat# 14-329	바이오틴 -ATF2- pep	MOPS	5	0.5 uM	0.01	5	60	2.58 ng/웰 항- pATF2- Eu, 0.6 ug/웰 SAXL

[0549]

효소	작제	기질	검정 완충액	효소 농도 (ng/웰)	기질 농도	ATP 농도 (mM)	DMSO 농도 (%)	반응 시간 (분)	검출 조건
RET	aa711-1072	바이오틴-폴리 GluTyr	HEPES	4	10 ng/웰	0.01	5	60	8 ng/웰 PT66K, 0.078 ug/웰 SAXL
P70 S6 키나제	밀리포어 cat# 14-486	KinEASE S3	MOPS	0.5	0.25 uM	0.01	5	60	15 ng/웰 Eu-STK-Ab, 0.34 ug/웰 SAXL
PKN2	인비트로젠 cat# PV3879	KinEASE S3	MOPS	0.7	0.5 uM	0.001	5	60	15 ng/웰 Eu-STK-Ab, 0.34 ug/웰 SAXL
Syk	밀리포어 cat #14-314	바이오틴-TYR1	MOPSO	3.8	4 uM	0.01	5	60	11.3 ng/웰 PT66K, 0.075 ug/웰 SAXL

[0550]

효소	작제	기질	검정 완충액	효소 농도 (ng/웰)	기질 농도	ATP 농도 (mM)	DMSO 농도 (%)	반응 시간 (분)	검출 조건
CDK2/사이클린 A	밀리포어 cat# 14-448	바이오틴-MBP	MOPS	50	2 uM	0.1	5	60	15 ng/웰 항-pMBP-Eu; 0.34 ug/웰 SAXL

[0551]

반응 완충제:

[0552]

MOPSO 완충제는 50mM MOPSO pH 6.5, 10mM MgCl₂, 2mM MnCl₂, 2.5mM DTT, 0.01% BSA, 및 0.1mM Na₃VO₄를 함유한다.

[0553]

HEPES 완충제는 50mM HEPES pH 7.1, 2.5mM DTT, 10mM MgCl₂, 2mM MnCl₂, 0.01% BSA, 및 0.1mM Na₃VO₄를 함유한다.

[0554]

MOPS 완충제는 20mM MOPS pH 7.2, 10mM MgCl₂, 5mM EGTA, 5mM β-포스포글리세롤, 1mM Na₃VO₄, 0.01% Triton-X-100 및 1mM DTT를 함유한다.

- [0555] 기질:
- [0556] 바이오틴-ATF2-펩티드 서열: 바이오틴-(Ahx)-AGAGDQTPTPTRFLKRPR-아미드
- [0557] 바이오틴-TYR1-펩티드 서열: 바이오틴-(Ahx)-GAEEIYAAFFA-COOH
- [0558] 바이오틴-TYR2-펩티드 서열: 바이오틴-(Ahx)-AEEYFLLFA-아미드
- [0559] 바이오틴-MBP-펩티드 서열: 바이오틴-(Ahx)-VHFFKNIVTPRTPPSQKGKGAEGQR-아미드
- [0560] 바이오틴-폴리GluTyr 펩티드는 시스바이오(Cisbio)(cat #61GT0BLA, Bedford, MA)로부터 구입하였다.
- [0561] KinEASE S2 및 S3 펩티드는 시스바이오(cat #62STOPEB, Bedford, MA)로부터 구입하였다.
- [0562] 검출 시약:
- [0563] 항-pATF2-Eu는 시스바이오(Bedford, MA)에 의해 맞춤 표지되었다.
- [0564] 항-pMBP-Eu는 시스바이오(Bedford, MA)에 의해 맞춤 표지되었다.
- [0565] PT66K는 시스바이오(cat #61T66KLB, Bedford, MA)로부터 구입하였다.
- [0566] SAXL은 프로자임(Prozyme)(cat #PJ25S, San Leandro, CA)으로부터 구입하였다.
- [0567] 균질한 시간 분해 형광(HTRF)에 의해 측정된 시험관내 Syk 키나제 활성
- [0568] 1nM 정제된 전장 Syk 효소(밀리포어(Millipore)로부터 구입, Billerica, MA, Cat # 14-314)를 반응 완충제: 50mM MOPSO pH 6.5, 10mM MgCl₂, 2mM MnCl₂, 2.5mM DTT, 0.01% BSA, 0.1mM Na₃VO₄ 및 0.001mM ATP 중의 억제제의 가변적인 농도에서 0.1μM 펩티드 기질(바이오틴-TYR2, 서열: 바이오틴-(Ahx)-GAEEIYAAFFA-COOH)과 혼합하였다. 약 60분 동안 실온에서 배양 후, 반응물을 EDTA(최종 농도: 100mM)를 첨가하여 급냉시키고, 표출 시약(최종 근사 농사: 30mM HEPES pH 7.0, 0.06% BSA, 0.006% Tween-20, 0.24M KF, 90ng/mL PT66K(유로피움 표지된 항-포스포티로신 항체 cat #61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) 및 0.6μg/mL SAXL(피코링크 스트렙타비딘-알로피코시아닌 수용체, cat #PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA)을 첨가하여 전개시켰다. 전개된 반응물을 약 4℃에서 약 14시간 동안 또는 실온에서 약 60분 동안 어둠 속에서 배양한 다음, 시간 분해 형광 검출기(Rubystar, BMG)를 통해 여기 및 발광 파장 620nm 및 665nm에 대해 337nm 레이저를 사용하여 판독하였다. 선형 검정 범위 내에서, 620nm 및 665nm에서 관찰된 신호의 비는 직접 포스포릴화 생성물에 직접 관련되고, IC₅₀ 값을 계산하는데 사용된다.
- [0569] 사람 T-블라스트 IL-2 pSTAT5 세포상 검정
- [0570] 물질:
- [0571] 피토헤마글루티닌 T-블라스트는 바이올로지칼 스페셜티 코퍼레이션(Biological Specialty Corporation; Colmar, PA 18915)으로부터 구입한 류코팩스(Leukopacks)로부터 제조되고, 검정 전에 5% DMSO/배지에 동결보존하였다.
- [0572] 이 검정을 위해, 세포를 다음 조성을 갖는 검정 배지에서 해동시켰다: 2mM L-글루타민(Gibco 25030-081), 10mM HEPES(Gibco 15630-080), 100μg/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122), 및 10% 열 불활성화 FBS(Gibco 10438026)를 갖는 RPMI 1640 배지(Gibco 11875093). 이 검정에 사용된 기타 물질: DMSO(Sigma D2650), 96-웰 희석 플레이트(폴리프로필렌)(Corning 3365), 96-웰 검정 플레이트(화이트, 1/2 면적, 96웰)(Corning 3642), D-PBS(Gibco 14040133), IL-2(R&D 202-IL-10(10μg)), 알파스크린(Alphascreen) pSTAT5 키트(Perkin Elmer TGRS5S10K) 및 알파스크린 단백질 A 키트(Perkin Elmer 6760617M).
- [0573] 방법:
- [0574] T-블라스트를 해동시키고, 검정 직전에 IL-2 없이 약 24시간 동안 배양하였다. 시험 화합물 또는 대조군을 용해시키고, 100% DMSO로 순차적으로 희석하였다. 이어서, DMSO 스톱을 세포 배양 배지 중에서 1:50으로 희석하여 4x 화합물 스톱(2% DMSO를 함유)을 생성하였다. 코닝 화이트 96웰, 1/2 면적 플레이트를 사용하여, 세포를

10 μ l 배지 중에서 2x10⁵/10 μ l/웰에서, 이어서 5 μ l의 4x 시험 화합물을 첨가하여 이중으로 플레이트팅하였다. 세포를 화합물로 약 37℃에서 약 0.5시간 동안 배양한다. 이어서, 5 μ l의 IL-2 스톱을 20ng/mL 최종 농도로 첨가하였다. IL-2를 제조업자에 의해 특정된 바와 같이, 약 -20℃에서 분취량으로 4 μ g/mL 스톱 용액으로서 저장하고, 사용 직전에 검정 배지를 사용하여 1:50으로 희석하였다(80ng/mL까지). 웰의 내용물을 플레이트(들)의 측면을 조심스럽게 수회 태핑하여 혼합한 다음, 약 37℃에서 약 15분 동안 배양하였다. 검정은 5 μ l의 5x 알파스크린 용해 완충제를 첨가하고, 오르비탈 진탕기 상에서 실온에서 약 10분 동안 진탕시켜 종결시킨다. 알파스크린 수용체 비드 혼합물은 퍼킨 엘머 프로토콜(Perkin Elmer's protocol)에 따라 재구성한다. 30 μ l/웰의 재구성된 알파스크린 수용체 비드 혼합물을 첨가하고, 호일로 덮은 다음, 오르비탈 진탕기에서 높은 곳에서는 약 2분 동안, 낮은 곳에서는 약 2시간 동안 진탕시켰다. 공여체 비드 혼합물을 다음 퍼킨 엘머 알파스크린 프로토콜을 재구성한다; 12 μ l/웰을 첨가하고, 호일로 덮은 다음, 높은 곳에서는 약 2분 동안, 낮은 곳에서는 약 2시간 동안 진탕시킨다. 플레이트를 퍼킨 엘머의 알파스크린 프로토콜 지침을 따르는 엔비전(EnVision) 판독기 상에서 판독한다.

[0575] TF-1 IL-6 pSTAT3 세포상 검정

[0576] 물질:

[0577] TF-1 세포(ATCC #CRL-2003). 배양 배지: 2mM L-글루타민(Gibco 25030-081), 10mM HEPES(Gibco 15630-080), 100 μ g/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122), 1.5g/L 중탄산나트륨(Gibco 25080-094), 1mM 나트륨 피루베이트(Gibco 11360-070), 10% 열 불활성화 FBS(Gibco 10437-028) 및 2ng/mL GM-CSF(R&D 215-GM-010)를 갖는 DMEM 배지(Gibco 11960-044). 이 검정에 사용된 기타 물질: DMSO (Sigma D2650), 96-웰 희석 플레이트(폴리프로필렌)(Corning 3365), 96-웰 검정 플레이트(화이트, 1/2 면적, 96웰)(Corning 3642), D-PBS(Gibco 14040133), IL-6(R&D 206-IL/CF-050(50 μ g)), 알파스크린 pSTAT3 키트(Perkin Elmer TGRS3S10K) 및 알파스크린 단백질 A 키트(Perkin Elmer 6760617M).

[0578] 방법:

[0579] 검정 전에, 세포를 약 18시간 동안 GM-CSF 없는 배양 배지 중에서 배양하였다. 시험 화합물 또는 대조군을 용해시키고, 100% DMSO로 순차적으로 희석하였다. 이어서, DMSO 스톱을 세포 배양 배지 중에서 1:50으로 희석하여 4x 화합물 스톱(2% DMSO를 함유)을 생성하였다. 코닝 화이트 96웰, 1/2 면적 플레이트를 사용하여, 세포를 10 μ l 배지 중에서 2x10⁷/10 μ l/웰에서, 이어서 5 μ l의 4x 시험 화합물 스톱을 첨가하여 이중으로 플레이트팅하였다. 세포를 화합물로 약 37℃에서 약 0.5시간 동안 배양한 다음, 5 μ l의 400ng/mL IL-6을 첨가하였다. IL-6을 약 -20℃에서 내독소 부재 D-PBS(0.1% BSA)를 사용하여 10 μ g/mL 용액에 저장하였다. 검정 직전에, IL-6을 배양 배지 중에서 400ng/mL로 희석시키고, 5 μ l/웰의 배지가 첨가된 네가티브 대조군 웰을 제외하고 모든 웰에 적용하였다(5 μ l/웰). 웰의 내용물을 플레이트(들)의 측면을 조심스럽게 수회 태핑하여 혼합한다. 플레이트를 약 37℃에서 약 30분 동안 배양한다. 세포를 모든 웰에 5 μ l의 5X 알파스크린 세포 용해 완충제를 첨가하여 용해시키고, 실온에서 약 10분 동안 진탕시킨 다음 검정하였다. 또는, 검정 플레이트를 약 -80℃에서 동결시키고, 이후 실온에서 해동시킬 수 있다. pSTAT3 SureFire 검정 키트(Perkin Elmer #TGRS3S10K)를 사용하여 퍼킨 엘머 알파스크린 프로토콜 지침에 따라 수용체 비드 혼합물을 재구성한다. 이어서, 웰당 30 μ l를 첨가하고, 플레이트를 호일로 덮고, 오르비탈 진탕기에서 실온에서 높은 곳에서는 약 2분 동안, 낮은 곳에서는 약 2시간 동안 진탕시켰다. 공여체 비드 혼합물을 퍼킨 엘머 알파스크린 프로토콜 지침에 따라 재구성한다. 웰 당 12 μ l를 첨가한 다음, 호일로 덮고, 오르비탈 진탕기에서 약 37℃에서 높은 곳에서는 약 2분 동안, 낮은 곳에서는 약 2시간 동안 진탕시킨다. 플레이트를 실온에서 퍼킨 엘머 알파스크린 프로토콜 지침에 따라 엔비전 판독기 상에서 판독한다.

[0580] UT7/EPO pSTAT5 세포상 검정

[0581] 물질:

[0582] UT7/EPO 세포를 에리트로포이에틴(EPO)으로 통과시키고, 주당 2회 분리시키고, 새로운 배양 배지를 해동시키고, 분리 시간에 첨가한다. 배양 배지: 2mM L-글루타민(Gibco 25030-081), 10mM HEPES(Gibco 15630-080), 100U/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122), 10% 열 불활성화 FBS(Gibco 10437-028), EPO(5 μ l/mL = 7.1 μ l의 7 μ g/mL 스톱/배지

mL)를 갖는 DMEM 배지(Gibco 11960-044). 검정 배지: DMEM, 2mM L-글루타민, 5% FBS, 10mM HEPES. 검정에 사용된 기타 물질: DMSO(Sigma D2650), 96-웰 희석 플레이트(폴리프로필렌)(Corning 3365), 96-웰 검정 플레이트(화이트, 1/2 면적, 96웰)(Corning 3642), D-PBS(Gibco 14040133), IL-2(R&D 202-IL-10(10 μ g)), 알파스크린 pSTAT5 키트(Perkin Elmer TGRS5S10K) 및 알파스크린 단백질 A 키트(Perkin Elmer 6760617M).

[0583] 방법:

[0584] 세포를 검정을 수행하기 직전에 EPO 없이 약 16시간 동안 배양한다. 시험 화합물 또는 대조군을 용해시키고, 100% DMSO로 순차적으로 희석한다. 이어서, DMSO 스톱을 세포 배양 배지 중에서 1:50으로 희석하여 4x 화합물 스톱(2% DMSO를 함유)을 생성한다. 코닝 화이트 96웰, 1/2 면적 플레이트를 사용하여, 세포를 10 μ L 배지 중에서 2×10^5 /10 μ L/웰에서, 이어서 5 μ L의 4x 시험 화합물 스톱을 첨가하여 이중으로 플레이트하였다. 세포를 화합물로 약 37 $^{\circ}$ C에서 약 0.5시간 동안 배양한다. 배양 후, 5 μ L의 EPO를 첨가하여 최종 농도 1nM EPO를 수득한다. 웰의 내용물을 플레이트의 측면을 조심스럽게 수회 태핑하여 혼합한 다음, 약 37 $^{\circ}$ C에서 약 20분 동안 배양한다. 5 μ L의 5x 알파스크린 용해 완충제를 첨가한 다음, 오르비탈 진탕기 상에서 실온에서 약 10분 동안 진탕시킨다. 퍼킨 엘머 알파스크린 프로토콜에 따라 재구성한 후, 30 μ L/웰의 수용체 비드 혼합물을 첨가하고, 호일로 덮은 다음, 오르비탈 진탕기에서 높은 곳에서는 약 2분 동안, 낮은 곳에서는 약 2시간 동안 진탕시켰다. 공여체 비드는 퍼킨 엘머 알파스크린 프로토콜 지침에 따라 재구성한 다음, 12 μ L/웰을 첨가하고, 호일로 덮은 다음, 오르비탈 진탕기 상에서 높은 곳에서는 약 2분 동안, 낮은 곳에서는 약 2시간 동안 진탕시킨다. 플레이트를 퍼킨 엘머의 알파스크린 프로토콜 지침에 따르는 엔비전 판독기 상에서 판독한다.

[0585] RBL-2H3 세포의 항원 유도된 탈과립화:

[0586] RBL-2H3 세포를 약 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO₂에서 T75 플라스크에서 유지시키고, 3-4일마다 통과시켰다. 세포를 채취하기 위해, 20mL의 PBS를 사용하여 플라스크에 한번 세정한 다음, 3mL의 트립신-EDTA를 첨가하고, 약 37 $^{\circ}$ C에서 약 2분 동안 배양한다. 세포를 20mL 배지와 함께 튜브로 옮기고, 실온에서 약 5분 동안 1000RPM에서 하향 회전시키고, 1×10^6 세포/mL에서 재현탁시킨다. 세포를 DNP-특이적 마우스 IgE를 첨가하여 최종 농도 0.1 μ g/mL로 감작시킨다. 50 μ L의 세포를 96 웰 편평한 바닥 플레이트의 각 웰에 첨가하고(50×10^3 세포/웰), 5% CO₂에서 약 37 $^{\circ}$ C에서 밤새 배양한다. 다음 날, 화합물을 100% DMSO에서 10mM에서 제조한다. 이어서, 각 혼합물을 100% DMSO로 순차적으로 1:4로 6회 희석시킨다. 이어서, 각 화합물 희석물을 티로드 완충제(Tyrod's buffer)로 1:20에 이어, 1:25의 두 희석물로 희석시킨다. 배지를 세포 플레이트로부터 흡인시키고, 세포를 100 μ L의 티로드 완충제(약 37 $^{\circ}$ C로 미리 가온됨)로 2회 세정한다. 티로드 완충제로 희석된 50 μ L의 화합물을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 5% CO₂ 중에서 약 37 $^{\circ}$ C에서 약 15분 동안 배양한다. 이어서, 티로드 완충제 중의 50 μ L의 0.2 μ g/mL DNP-HSA를 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 5% CO₂ 중에서 약 37 $^{\circ}$ C에서 약 30분 동안 배양한다. 배양 혼합물 중의 각 종 성분의 최종 농도는 0.002-10 μ M 화합물, 0.1% DMSO, 및 0.1 μ g/mL DNP-HSA이다. 하나의 대조군으로서, 티로드 완충제 중의 0.2% DMSO(화합물 없음)를 웰 세트에 첨가하여 최대 자극된 방출을 측정한다. 제2 대조군으로서, DNP-HSA 없는 티로드 완충제를 화합물 없이 0.2% DMSO를 함유하는 웰 세트에 첨가하여 자극되지 않은 방출을 측정한다. 각 조건(화합물 및 대조군)을 삼중으로 웰에 설정한다. 30분 배양 종결시, 50 μ L의 상청액을 새로운 96 웰 플레이트로 옮긴다. 세포 플레이트 중의 잔류하는 상청액을 흡인시키고, 티로드 완충제 중의 50 μ L의 0.1% Triton X-100으로 치환하여 세포를 용해시킨다. 이어서, 50 μ L의 새롭게 제조된 1.8mM 4-니트로페닐 N-아세틸- β -D-글루코사미나이드(pNAG)를 상청액 및 세포 용해물의 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 5% CO₂ 중에서 약 37 $^{\circ}$ C에서 약 60분 동안 배양한다. 100 μ L의 7.5mg/mL 중탄산나트륨을 각 웰에 첨가하여 반응을 중지시킨다. 이어서, 플레이트를 Molecular Devices SpectraMax 250 플레이트 판독기 상에서 405nm에서 판독한다.

[0587] 결과의 계산

[0588] 1) 티로드 완충제 및 pNAG(상청액 또는 용해물 없음)를 함유하는 웰로부터 수득된 플레이트 배경 OD₄₀₅는 상청액 또는 용해물을 함유하는 각 웰에 대한 OD₄₀₅ 판독치로부터 뺀다.

[0589] 2) 각 웰에 대한 방출은 각 웰에 대한 총 방출의 퍼센트로서 표현되고, 여기서, 총 방출은 상청액 중의 방출 +

세포 용해물 중의 방출의 2배이다. 이 계산은 각 웰 중의 가변적인 세포 수를 보정한다.

[0590] 3) 최대 반응은 DNS-HSA를 함유하지만 화합물을 함유하지 않는 웰의 평균 반응이다.

[0591] 4) 최소 반응은 DNP-HSA 및 화합물을 함유하지 않는 웰의 평균 반응이다.

[0592] 5) 각 화합물 웰에서의 반응은 최대 반응의 퍼센트로서 계산되고(대조군%로서 표현됨), 여기서, 최대 반응은 100%이고, 최소 반응은 0%이다.

[0593] 6) 용량 반응 곡선이 각 화합물에 대해 생성되고, 곡선의 IC₅₀은 프리즘 그래프패드 소프트웨어(Prism GraphPad software) 및 비선형 최소 제곱 회귀 분석을 사용하여 계산한다.

[0594] 화합물에 의한 JAK 억제제의 급성 생체내 측정은 다음을 사용하여 측정한다:

[0595] 루이스 래트에서 콘카나발린 A(Con A)-유도 사이토킨 생성

[0596] 시험 화합물은 목적하는 농도에서 불활성 비히클(예: 이에 제한되지 않지만, 물 중의 0.5% 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(Sigma, cat # H3785)/0.02% Tween 80(Sigma, cat # 4780)) 중에서 제형화하여 0.01-100mg/kg의 범위의 용량을 달성한다. 6주령 웅성 루이스 래트(125g-150g)(Charles River Laboratories)에게 화합물을 시간제로(0분)에서 경구 투여한다. 약 30분 후, 래트에게 PBS(Invitrogen, cat # 14190)에 용해된 10mg/kg 콘카나발린 A(Con A, AmershamBioscience, cat #17-0450-01)로 정맥내(i.v.) 주사한다. 약 4시간 후, 래트는 심장 출혈되고, 이들의 혈장을 IL-2(ELISA 키트: R&D Systems cat #R2000) 및 IFN- γ (ELISA 키트: R&D Systems cat #RIF00)의 수준에 대해 분석하였다.

[0597] 화합물의 Fc γ 수용체 신호화 억제제의 급성 생체내 측정은 다음을 사용하여 측정한다:

[0598] 역 수동 아르투스 모델

[0599] 0일에, OVA를, 용액이 형성될 때까지 완전히 흔들어 PBS 중에서 17.5mg/mL의 농도에서 구성한다. 이어서, 2% 에반스 블루 용액(Evans Blue solution)(Sigma Aldrich, cat# E2129)을 8.75mg/mL의 OVA 및 1% 에반스 블루 염료의 최종 농도의 용적의 2배로 첨가하였다. 항-OVA 항체(Abazyme), 스톡 농도 10mg/mL를 해동시키고, 400 μ g/100 μ L 용액을 PBS로 제조하였다. 화합물을 비히클, 0.5% HPMC를 0.02% Tween 80과 함께 첨가하고 약 15분 동안 와동시키고, 28,000rpm에서 화합물의 덩어리 없이 미립자 현탁액이 존재할 때까지 최소 약 2분 동안 균질화하여 구성하였다. 래트를 칭량하고, 약리학적 연구에 기초하는 소정의 t-max에서 화합물을 투여하였다. 이어서, 동물을 5% 이소플루오란 및 산소 혼합물을 사용하는 일반 마취하에 위치시키고, 면도한다. 1/2mL 인슐린 시린지를 사용하여, 두 위치에 피내 주사하고, 한 위치는 100 μ L의 400 μ g/100 μ L의 항-OVA 항체를, 한 위치는 100 μ L의 멸균성 PBS를 주사한다. 이어서, 각 위치를 이후 외식편을 위해 영구적인 마커로 원을 그렸다. 피내 주사 직후에 동물에 1/2mL 인슐린 시린지를 사용하여 200 μ L의 OVA(10mg/kg)/에반스 블루 혼합물을 정맥내 주사하였다. 약 4시간 주사 후 동물을 안락사시키고, 심장 천공을 통해 출혈시키고, 혈액을 혈장 분리 관을 사용하여 수집하였다. 혈액 샘플을 원심분리까지(수집 약 2시간 이내) 얼음 위에 저장하였다. 각 주사 위치를 1회용 생검 펀치(Acuderm Acu-Punch Disposable 12mm)로 제거하고, 4개의 단편으로 절단하고, 예비 표지된 2mL 에펜도르프 튜브에 위치시킨다. 1mL의 DMF를 각 생검 튜브에 첨가하고, 약 24시간 동안 약 50°C에서 열 블록에 위치시킨다. 배양 후 약 24시간에, 100 μ L의 각 샘플을 96웰 편평한 기저 플레이트에 첨가하였다. 샘플을 소프트웨어를 사용하여 플레이트 판독기 상에서 620nm에서 판독하였다. 배경은 각 개별적 동물에 대한 항-OVA 주사 위치의 OD로부터 PBS 주사 위치로부터의 OD를 빼서 제거하였다.

[0600] 혈장 샘플은 16.1 rcf에서 약 5분 동안 미세원리분리기에서 하향 회전시켰다. 200 μ L의 혈장을 약물 수준 측정용 1.7mL 에펜도르프 튜브에 위치시키고, 튜브를 평가할 때까지 -80°C에서 저장하였다.

[0601] anc 관절염 질환 모델에 대한 화합물의 만성 생체내 효과는 루이스 래트에서 보조제 유도된 관절염(AIA) 또는 루이스 래트에서 콜라겐 유도된 관절염(CIA)을 사용하여 측정한다:

[0602] 루이스 래트에서 보조제 유도된 관절염(AIA)

[0603] 자성 루이스 래트(6주령, 중량 125g-150g, Charles River Laboratories)는 200 μ g의 엠, 투베르쿨로시스(M. tuberculosis), H37RA(Difco, cat # 231141)를 함유하고 100 μ L의 광유 현탁액(Sigma, cat # M5905)을 갖는 오른쪽 뒷다리 풋패드로 피내로 면역화하였다. 염증은 초기 면역화후 7일에 반대쪽(왼쪽) 뒷다리 발에서 나타난

다. 면역화후 7일에, 화합물을 불활성 비히클(예: 이에 제한되지 않지만, 물 중의 0.5% 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(Sigma, cat # H3785)/0.02% Tween 80(Sigma, cat # 4780))에서 제형화하고, 최소한 10일 동안 하루에 한번 또는 2번 경구 투여하였다. 기준 발 용적은 물 치환 플레드스모그래프(Vgo Basile North America Inc. PA 19473, Model # 7140)를 사용하여 0일에 수집한다. 래트를 흡입 마취제(이소플루란)로 가볍게 마취하고, 반대쪽(왼쪽) 뒷다리 발을 플레드스모그래프에 침지시키고, 발 용적을 기록한다. 래트를 면역화 후 17일까지 이틀에 한번 기록하였다. 면역화 후 17일째에 모든 래트를 이소플루란 마취하에 심장 천공에 의해 방혈시키고, 왼쪽 뒷다리 발을 수집하여 화소 크기 18 μ m, 한계 400, 시그마 가우스(sigma-gauss) 0.8 및 지원 가우스 1.0에서 마이크로-CT 스캔(SCANCO Medical, Southeastern, PA, Model # μ CT 40)을 사용하여 뼈 침식에 대한 영향을 평가한다. 뼈 용적 및 밀도를 발의 발목뼈 부위를 둘러싸는 360 μ m(200 슬라이스) 종단면에 대해 측정하였다. 360 μ m 부위를 중족골의 기저부로부터 경골의 상부까지 분석하고, 낮은 참조 지점을 경골목막 접합부에 고정시켰다. 약물 노출은 LC/MS를 사용하여 혈장에서 측정하였다.

[0604] 루이스 래트에서 콜라겐 유도된 관절염(CIA)

[0605] -1일째에, 소 비강 격막(Elastin Products, cat# CN276)으로부터 가용성인 콜라겐 유형 II(CII)를 용량 600 μ g/래트에 대해 칭량하고, 0.01M 아세트산(150 μ l HOAc USP 등급, J.T.Baker, order# 9522-03, 및 250mL Milli Q Water)을 4mg/mL의 농도로 첨가하였다. 바이알을 알루미늄 호일로 덮고, 약 4°C에서 밤새 락커에 위치시켰다. 0일째에 콜라겐 스톱 용액을 불완전한 프론츠 보조제(IFA)(Difco labs, cat#263910)에 의해 유리 해밀턴 루어 락 시린지(SGE Syringe Perfection VWR cat# 007230)를 사용하여 1:1로 희석시켜 최종 농도 2mg/mL로 하였다. 약 150g으로 칭량된 면역화시에 7일 동안 순응된 자성 루이스 래트(Charles River Laboratories)를 이소플루란(5%) 및 산소를 사용하여 마취실에서 마취시켰다. 래트가 완전히 마취되면, 이들을 노즈 콘으로 옮겨 주사 동안 마취를 유지시켰다. 래트를 꼬리의 기저부에서 면도하고, 300 μ l의 콜라겐을 그룹당 n=9의 래트의 둔부에 피하 주사하였다. 500 μ l 루어 락 시린지 및 27g의 침을 사용하여 3개의 위치에 100 μ l 피하 주사하였다. IFA 대조군 래트에게 동일한 방식으로 주사하였다(n=6). IFA는 0.01M 아세트산을 갖는 1:1 에멀전이다. 부스트를 연구 6일째에 수행하였다. 이날 면도는 수행하지 않고, 면역화와 동일한 방식으로 주사하였다. 염증은 초기 면역화 후 10일에 두 뒷다리 발에서 나타난다. 면역화후 10일에, 화합물을 불활성 비히클(예: 이에 제한되지 않지만, 물 중의 0.5% 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(Sigma, cat # H3785)/0.02% Tween 80(Sigma, cat # 4780))중에서 제형화하고, 최소 9일 동안 하루에 한번 또는 2회 경구 투여하였다. 기준 발 용적은 물 치환 플레드스모그래프(Vgo Basile North America Inc. PA 19473, Model # 7140)를 사용하여 7일째에 취하였다. 래트를 흡입 마취제(이소플루란)로 가볍게 마취하고, 두 뒷다리 발을 플레드스모그래프에 침지시키고, 발 용적을 기록하였다. 래트를 면역화 후 18일까지 일주일에 2-3회 기록하였다. 면역화후 18일째에 모든 래트를 이소플루란 마취하에 심장 천공에 의해 방혈시키고, 뒷다리 발을 수집하여 화소 크기 18 μ m, 한계 400, 시그마 가우스 0.8 및 지원 가우스 1.0에서 마이크로-CT 스캔(SCANCO Medical, Southeastern, PA, Model # μ CT 40)을 사용하여 뼈 침식에 대한 영향을 평가하였다. 뼈 용적 및 밀도를 발의 발목뼈 부위를 둘러싸는 360 μ m(200 슬라이스) 종단면에 대해 측정하였다. 360 μ m 부위를 중족골의 기저부로부터 경골의 상부까지 분석하고, 낮은 참조 지점을 경골목막 접합부에 고정시켰다. 약물 노출은 LC/MS를 사용하여 혈장으로부터 측정하였다.

[0606] 논문, 특허 및 공개된 특허원을 포함하는 모든 참조문헌의 교시는 이의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

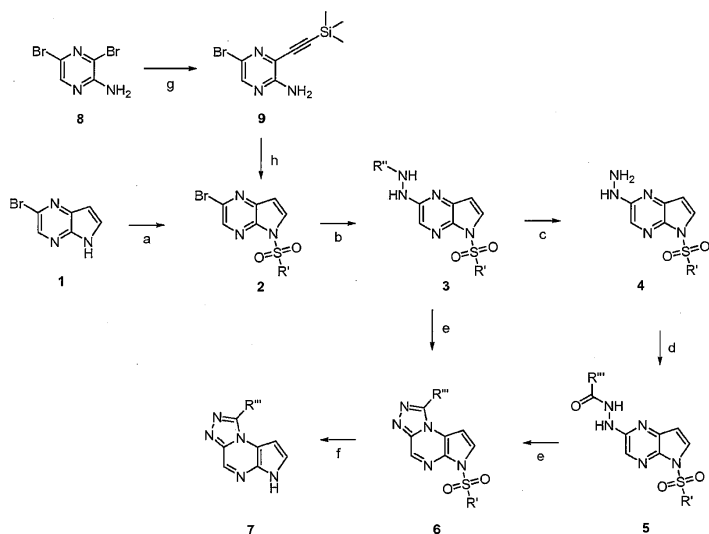
[0607] 다음 실시예는 예시 목적이므로, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0608] 일반적 합성 반응식

[0609] 본 발명의 화합물은 반응식 I 내지 XII에 도시된 합성 변환을 사용하여 제조할 수 있다. 출발 물질은 시판되고, 본원에 기술된 공정에 의해, 문헌의 공정에 의해 또는 유기 화학 분야의 숙련자에게 익히 공지된 공정에 의해 제조할 수 있다. 본 발명의 피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 화합물의 제조방법은 반응식 I에 도시된다. 반응식 1, 단계 a에서, 시판되는 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진(또한, 아크 팜, 인크(Ark Pharm, Inc)로부터 5-브로모-4,7-디아자인돌로 칭명됨)은 조건, 예를 들어, 제조 #1에 기술된 조건 또는 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(예: Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH 또는 Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience)에 의해 설포아미드로서 보호된다. 또는, 보호된 피롤로[2,3-b]피라진(2)은 시판되는 3,5-디브로모피라진-2-아민으로부터 소노

가시라 가교 커플링(Sonogashira cross coupling)(반응식 1, 단계 G)을 통해 알킨(9)을 수득하고, 이를 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 제조 #7, 방법 B)을 사용하여 사이클릭화하여 (반응식 1, 단계 h) 피롤로피라진(2)을 제공하여 제조할 수 있다. 반응식 I, 단계 b에서, 치환된 하이드라진은 부호발트-하르트빅 아민화 조건하(예: 제조 #2 또는 문헌(참조: Advanced Synthesis & Catalysis 2004, 346, 1599-1626))에 피롤로피라진(2)와의 반응으로 도입하여 피롤로피라진(3)을 수득한다. R"가 피롤로피라진(3)이 하이드라지드(R" = -C(O)R') 또는 하이드라존을 함유할 정도일 경우, 물질을 일반적 방법 C, 실시예 #1의 초기 단계, 일반적 방법 G에 기술된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야에 공지된 방법(예: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(12), 3373-3377 또는 Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(9), 2326-34)에 의해 피롤로트리아졸로피라진(6)으로 직접 사이클릭화할 수 있다. 몇몇 경우에, 피롤로트리아졸로피라진(6)을 동일반응계로 반응시켜 피롤로트리아졸로피라진(7)(예: 실시예 #1 또는 일반적 방법 B 및 E)을 수득할 수 있다. 추가의 반응이 또한 일반적 방법 D 및 F에서 제시된 바와 같이 초기 피롤로트리아졸로피라진(6) 또는 (7)의 분리 없이 일어날 수 있다. R"가 보호 그룹일 경우, 하이드라지닐피롤로피라진(4)을 수득하기 위한 화합물(3)의 탈보호는 일반적 방법 I, 일반적 방법 J 또는 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience)에 기술된 것과 같은 조건을 사용하여 수행할 수 있다. 예를 들어, 보호 그룹, 예를 들어, 3급-부톡시카보닐 그룹은 제조 #3, 일반적 방법 I에 기술된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 상기 참조된 Larock, R.C. 또는 Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.으로부터의 저서)에 의해 산을 사용하여 제거할 수 있다. 또는, 상기한 부호발트-하르트빅 아민화 조건하에 피롤로피라진(2)과 하이드라진의 반응은 하이드라지닐피롤로피라진(4)을 직접 수득할 수 있다. 하이드라지닐피롤로피라진(4)로부터 하이드라지드(5)의 형성(반응식 I, 단계 d)은 동일반응계 조건, 예를 들어, 실시예 #1, 일반적 방법 A에 기술된 조건 또는 상기 참조된 문헌(참조: Larock, R.C.)에서 찾을 수 있는 방법과 같은 표준 펩티드 커플링 방법을 포함하는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 각종 방법으로 달성될 수 있다. 하이드라지드(5)는 실시예 #1, 일반적 방법 C에 기술된 것들과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(12), 3373-3377 또는 Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(9), 2326-34)에 의해 피롤로트리아졸로피라진(6)으로 사이클릭화할 수 있다. 피롤로트리아졸로피라진(6)의 추가의 작용화는, 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(예: 상기 참조된 Larock, R.C.)을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 아미드, 우레아, 설펜아미드, 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민의 형성은 1급 또는 2급 아민(예: 실시예 #3 및 #4 또는 일반적 방법 L, M, N 또는 O)을 함유하는 피롤로트리아졸로피라진(6)으로부터 제조할 수 있다. 또한, 피롤로트리아졸로피라진(6)의 탈보호는 상기 참조된 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 방법 I 또는 J에 기술된 조건과 같은 조건을 사용하여 수행할 수 있다. 예를 들어, 보호 그룹, 예를 들어, 벤질옥시카보닐 그룹은 보호된 아민으로부터 제거하여 비보호된 아민(예: 실시예 #2)을 수득한 다음, 탈보호된 화합물(6)을 상기한 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다. 피롤로트리아졸로피라진(6)의 설펜아미드 보호 그룹의 제거는 실시예 #1, 일반적 방법 H에 기술된 것들과 같은 조건을 사용하거나, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 상기 참조된 Larock, R.C. 또는 Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.의 저서)에 의해 달성하여 피롤로트리아졸로피라진(7)을 수득할 수 있다(반응식 I, 단계 f). 피롤로트리아졸로피라진(7) 중의 R'" 그룹의 추가의 작용화는 경우에 따라 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(예: 상기 참조된 Larock, R.C.)을 사용하여 수행할 수 있다. 예를 들어, 아미드, 우레아, 설펜아미드, 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민의 형성은 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R'"를 갖는 피롤로트리아졸로피라진(7)으로부터 제조할 수 있다(예: 실시예 #3 및 #4 또는 일반적 방법 L, M, N 또는 O). 또한, 비보호된 화합물을 수득하기 위한 피롤로트리아졸로피라진(7) 중의 R'" 그룹의 탈보호는 상기 참조된 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 방법 I 또는 J에 기술된 것과 같은 조건을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 보호 그룹, 예를 들어, 벤질옥시카보닐 그룹은 보호된 아민으로부터 제거하여 비보호된 아민(예: 실시예 #2 또는 일반적 방법 J)을 수득할 수 있고, 이어서, 탈보호된 화합물(7)을 상기한 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다.

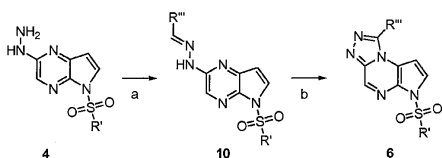
[0610] 반응식 I



[0611]

[0612] 하이드라지닐피롤로피라진(4)으로부터 하이드라존(10)의 형성(반응식 II, 단계 a)은 동일반응계 조건, 예를 들어, 일반적 방법 G에 기술된 것들을 포함하는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 각종 방법에 의해 달성될 수 있다. 하이드라존(10)은 일반적 방법 G에 기술된 것들과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 피롤로트리아졸로피라진(6)으로 사이클릭화될 수 있다. 피롤로트리아졸로피라진(6)의 추가의 작용화는, 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(예: 상기 참조된 Larock, R.C.)을 사용하여 수행할 수 있다. 피롤로트리아졸로피라진(7)을 수득하기 위한 설폰아미드 가수분해(반응식 I, 단계 f)를 포함하는 피롤로트리아졸로피라진(6)의 추가의 작용화가 상기 기술된다.

[0613] 반응식 II

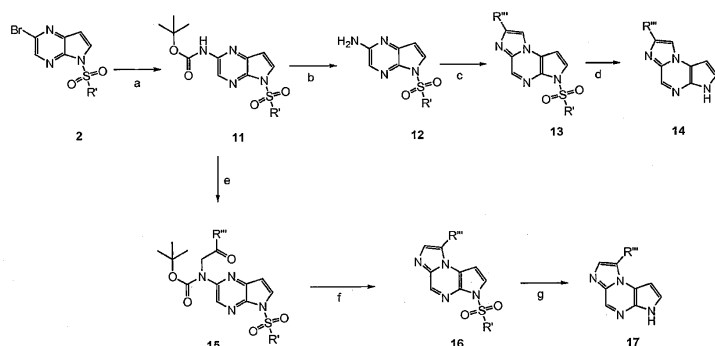


[0614]

[0615] 본 발명의 이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 화합물의 제조방법은 반응식 III에 예시된다. 단계 a에서, 카바메이트는 피롤로피라진(2)을 부흐발트-하르트빅 아민화 조건하(예: 실시예 #8, 단계 A; 제조 #2 또는 Advanced Synthesis & Catalysis 2004, 346, 1599-1626)에 3급-부틸 카바메이트와 반응시켜 피롤로피라진-2-일 카바메이트(11)를 수득함으로써 도입된다. 2-아미노피롤로피라진 설폰아미드(12)를 수득하기 위한 화합물(11)의 탈보호는 실시예 #8, 단계 B; 일반적 방법 I 또는 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience)에 기술된 것과 같은 조건을 사용하여 수행할 수 있다. 7-위치에서 치환된 이미다조피롤로피라진(13)의 형성은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: Journal of Medicinal Chemistry, 1987, 30(11), 2031-2046 또는 실시예 #8, 단계 C)에 의해 2-아미노피롤로피라진 설폰아미드(12)를 적합하게 치환된 2-할로메틸 케톤과 반응시켜 달성할 수 있다. 이미다조피롤로피라진(13)의 추가의 작용화는, 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(예: 상기 참조된 Larock, R.C.)을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 아미드, 우레아, 설폰아미드, 아릴 아민 또는 헥테로아릴 아민의 형성은 1급 또는 2급 아민을 함유하는 이미다조피롤로피라진(13)으로부터 제조될 수 있다(예: 실시예 #3 및 #4 또는 일반적 방법 L, M, N 또는 O). 또한, 이미다조피롤로피라진(13)의 탈보호는 상기 참조된 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 방법 I 또는 J에 기술된 것과 같은 조건을 사용하여 수행될 수 있고, 이어서, 탈보호된 화합물(13)은 상기한 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다. 이미다조피롤로피라진(13)의 설폰아미드 보호 그룹의 제거는 실시예 #8, 단계 D; 일반적 방법 H에 기술된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 상기 참조된 Larock, R.C. 또는 Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.으로부터의 저서)에 의해 달성되어 이미다조피롤로피라진(14)를 수득할 수 있다. 또는, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 실시예 #9, 단계 A; Tetrahedron Letters, 2006, 47(34), 6113-6115; 또는 Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48(14), 4535-4546)에 의한 피롤로피라진-2-일카바메이트(11)와 적합

하게 치환된 2-할로메틸 케톤의 알킬화는 피롤로피라진(15)을 수득한다. 피롤로피라진(15)의 이미다조피롤로피라진(16)으로의 사이클릭화는 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(예: 실시예 #9, 단계 B; European Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 36(3), 255-264; 또는 Bioorganic 및 Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17(5), 1233-1237)에 의해 달성할 수 있다. 이미다조피롤로피라진(16) 중의 R'" 그룹의 추가의 작용화는, 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 반응(예: 상기 참조된 Larock, R.C.)을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 아미드, 우레아, 설폰아미드, 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민의 형성은 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R'" 그룹을 함유하는 이미다조피롤로피라진(16)으로부터 제조할 수 있다(예: 실시예 #3 및 #4 또는 일반적 방법 L, M, N 또는 O). 또한, 비보호된 화합물(17)을 수득하기 위한 이미다조피롤로피라진(16) 중의 R'" 그룹의 탈보호는 상기 참조된 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 방법 I 또는 J에 기술된 것과 같은 조건을 사용하여 수행될 수 있고, 이어서, 탈보호된 화합물(17)은 상기한 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다. 이미다조피롤로피라진(16)의 설폰아미드 보호 그룹의 제거는 실시예 #9, 단계 C; 일반적 방법 H에 기술된 것과 같은 조건을 사용하거나 또는 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(예: 상기 참조된 Larock, R.C 또는 Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.의 저서)에 의해 달성하여 이미다조피롤로피라진(17)을 수득할 수 있다.

[0616] 반응식 III

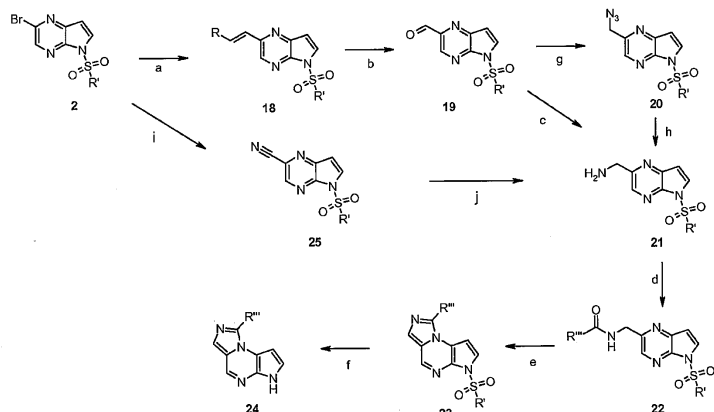


[0617]

[0618]

본 발명의 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 화합물의 제조방법은 반응식 IV에 예시된다. 단계 a에서, 비닐 그룹은 피롤로피라진(2)를 스즈키 가교 커플링 조건하(예: 실시예 #10, 단계 A)에 보론산과 반응시켜 도입한다. 알칸(18)의 산화성 분리는 알데히드(19)를 제공한다(예: 실시예 #10, 단계 B). 상응하는 1급 아민으로의 전환은 하이드록실 아민과의 제1 축합에 이어, 아연에 의한 환원으로 아민(21)을 제공하여 달성할 수 있다(예: 실시예 #10, 단계 C). 또는, 아민(21)은 알데히드(19)의 상응하는 알콜로의 환원(예: 실시예 #13, 단계 D), 알콜의 클로라이드로의 전환 및 아지드에 의한 변환에 의해 아지드(20)(예: 실시예 #13, 단계 E)를 제공함으로써 제조할 수 있다. 아지드의 환원은 아민(21)(예: 실시예 #13, 단계 F)을 제공한다. 또는, 아민(21)은 브로마이드(2)의 상응하는 니트릴(25)로의 전환(예: 제28)에 이어, 아민(21)으로의 환원(예: 제28)에 의해 제조할 수 있다. 아민(21)과 산의 커플링은 아미드(22)를 제공한다(예: 실시예 #10, 단계 C). 아미드(22)의 사이클릭화는 티오아미드로의 전환에 이어 활성화제(예: 수은 염, 은 염 또는 구리 염)에 의해 처리하여 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(23)(예: 실시예 #10, 단계 D)을 제공함으로써 달성될 수 있다. 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(24)을 수득하기 위한 화합물(23)의 탈보호는 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience, 일반적 방법 H 또는 실시예 #10, 단계 E)에 기술된 것과 같은 조건을 사용하여 수행될 수 있다. 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(23) 또는 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(24) 중의 R'" 그룹의 추가의 작용화는, 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 반응(예: 상기 참조된 Larock, R.C.)을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 아미드, 우레아, 설폰아미드, 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민의 형성은 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R'" 그룹을 갖는 화합물(23) 또는 (24)로부터 제조할 수 있다(예: 일반적 방법 L, M, N 또는 O). 또한, 비보호된 화합물을 수득하기 위한 화합물(23) 또는 (24) 중의 R'" 그룹의 탈보호는 상기 참조된 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 방법 I 또는 J에 기술된 것과 같은 조건을 사용하여 수행될 수 있고, 이어서, 탈보호된 화합물은 상기한 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다.

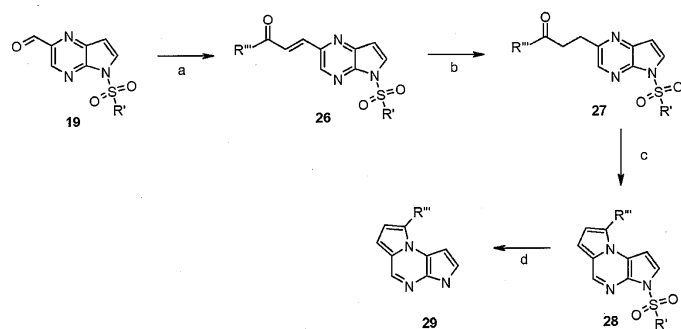
[0619] 반응식 IV



[0620]

[0621] 본 발명의 3H-디피롤로[1,2-a:2',3'-e]피라진 화합물의 제조방법은 반응식 V에 예시된다. 단계 a에서, 알데히드(19)를 호너-에몬스 조건(Horner-Emmons conditions)하에 반응시켜 α, β -불포화 케톤(26)(예: 실시예 #11, 단계 A)을 제공한다. 이중 결합의 환원은 포화된 케톤(27)(예: 실시예 #11, 단계 B)을 제공한다. 트리사이클(28)로의 사이클릭화는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 실시예 #11, 단계 C)에 의해 화합물 27을 활성화제로 처리하여 달성할 수 있다. 3H-디피롤로[1,2-a:2',3'-e]피라진(29)을 수득하기 위한 화합물(28)의 탈보호는 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience; 일반적 방법 H 또는 실시예 #11, 단계 D)에 기술된 바와 같은 조건을 사용하여 수행될 수 있다. 3H-디피롤로[1,2-a:2',3'-e]피라진(28) 또는 (29) 중의 R''' 그룹의 추가의 작용화는, 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(예: 상기 참조된 Larock, R.C.)을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 아마이드, 우레아, 설포아미드, 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민의 형성은 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R''' 그룹을 갖는 화합물(28) 또는 (29)로부터 제조할 수 있다(예: 일반적 방법 L, M, N 또는 O). 또한, 비보호된 화합물을 수득하기 위한 화합물(28) 또는 (29) 중의 R''' 그룹의 탈보호는 상기 참조된 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 방법 I 또는 J에 기술된 것과 같은 조건을 사용하여 수행할 수 있고, 이어서 탈보호된 화합물은 상기한 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다.

[0622] 반응식 V

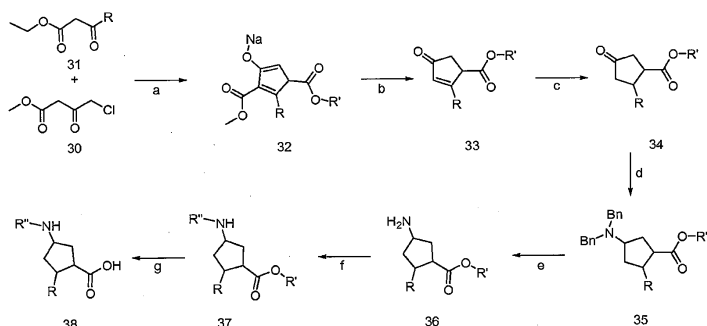


[0623]

[0624] 본 발명의 화합물의 제조에 사용하기 위한 치환된 사이클로펜틸 카복실산(38)의 제조방법은 반응식 VI에 예시된다. 단계 a에서, β -케토에스테르(31)를 메틸 4-클로로아세토아세테이트(30)로 축합시켜 사이클릭 β -케토에스테르 에놀레이트 염(32)(예: 일반적 방법 BB)을 수득할 수 있다. α, β -불포화 케톤(33)을 수득하기 위한 화합물(32)의 탈카복실화는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 표준 방법(예: 일반적 방법 CC)으로 달성될 수 있다. 단계 c에 제시된 바와 같이, α, β -불포화 케톤(33)의 수소화는 포화된 케톤(34)을 제공한다(예: 일반적 방법 DD). 케톤(34)의 디벤질아민에 의한 환원성 아민화는 일반적 방법 EE에 기술된 바와 같은 조건을 사용하여 화합물(35)을 수득한다. 화합물(35)의 탈벤질화는 일반적 방법 FF에 기술된 바와 같은 수소화를 통해 달성하여 아민(36)을 수득할 수 있다. 다른 조건을 사용하여, 예를 들어, 문헌(참조: Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH)에 기재된 바와 같이, 케톤(34)으로부터 아민(36)에 접근할 수 있다. 아민(36)은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(예: 상기 참조된 Larock, R.C.)을 사용하여 추가의 작용화를 경험할 수 있다. 예를 들

어, 아마이드, 우레아, 설펜아미드, 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민의 형성은 아민(36)(예: 일반적 방법 L, M, N 또는 O)으로부터 제조하여 화합물(37)을 수득할 수 있다. 화합물(37)의 에스테르는 수성 염기 또는 산 조건하에 가수분해하여 목적하는 카복실산(38)을 수득할 수 있다(예: 일반적 방법 GG 또는 상기 참조된 Larock, R.C.). 경우에 따라, 화합물(33, 34, 35, 36, 37 또는 38)의 키랄성 분리는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법, 예를 들어, 키랄성 예비 HPLC(예: 일반적 방법 II)를 사용하여 수행될 수 있다.

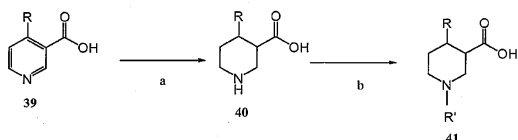
[0625] 반응식 VI



[0626]

[0627] 본 발명의 4-치환된 피페리딘-3-카복실산 화합물의 제조방법은 반응식 VII에 예시된다. 단계 a에서, 4-치환된 또는 치환되지 않은 니코틴산(39)은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 실시예 #13, 단계 G)을 사용하여 완전 포화될 수 있다. 생성되는 피페리딘 카복실산(40)은 적합한 아민 보호 그룹, 예를 들어, 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH; 또는 실시예 #13, 단계 G)에 기재된 것들로 보호하여 피페리딘 카복실산(41)을 수득할 수 있다.

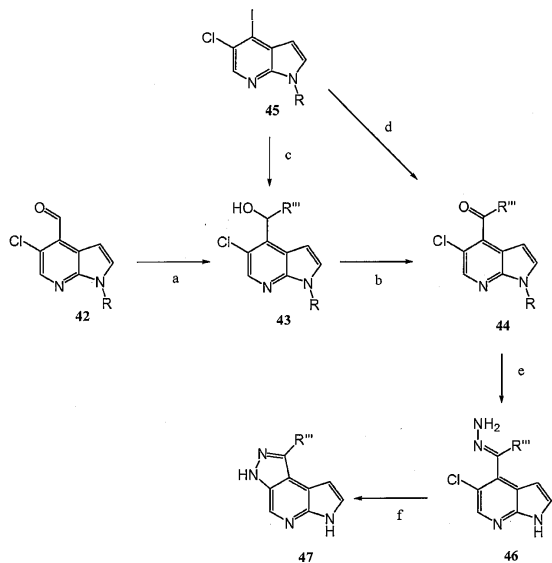
[0628] 반응식 VII



[0629]

[0630] 본 발명의 디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘 화합물의 제조방법은 반응식 VIII에 예시된다. 단계 a에서, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 실시예 # 23, 단계 A)을 사용하는 알데히드(42)와 그리나드 시약의 반응으로 알콜(43)을 제공한다. 케톤(44)의 제조(단계 b)는 알콜(43)을 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 실시예 #23, 단계 B)을 사용하여 산화제로 처리함으로써 달성될 수 있다. 또는, 케톤(44)은 헤테로아릴 요오디드(45)와 알데히드의 반응(단계 c)으로 알콜(43)을 제공하고(예: 실시예 #24, 단계 A), 이어서 상기한 바와 같이 산화시켜 제조할 수 있다. 케톤(44)의 제조는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: Heterocycles, 2003, 59(1), 369-385)에 의해 헤테로아릴 요오디드(45)와 적합하게 치환된 산 클로라이드의 반응에 의해 직접 달성될 수 있다. 이어서, 케톤(44)은 실시예 #24, 단계 C에 기술된 바와 같은 조건을 사용하여 하이드라진과의 반응을 통해 하이드라존(46)으로 전환시킬 수 있다. 디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(47)을 제공하기 위한 하이드라존(46)의 사이클릭화는 분자간 부호발트-하르트빅 사이클릭화(예: 실시예 #24, 단계 B 또는 Organic Letters, 2008, 10(18), 4109-4112)를 통해 달성될 수 있다. 디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(47) 중의 R' 그룹의 추가의 작용화는, 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(예: 상기 참조된 Larock, R.C.)을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 아마이드, 우레아, 설펜아미드, 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민의 형성은 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R' 그룹을 갖는 화합물(47)로부터 제조될 수 있다(예: 일반적 방법 L, M, N 또는 O). 또한, 비보호된 화합물을 수득하기 위한 화합물(47) 중의 R' 그룹의 탈보호는 상기 참조된 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 방법 I 또는 J에 기술된 것과 같은 조건을 사용하여 수행될 수 있고, 이어서 탈보호된 화합물은 상기한 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다.

[0631] 반응식 VIII



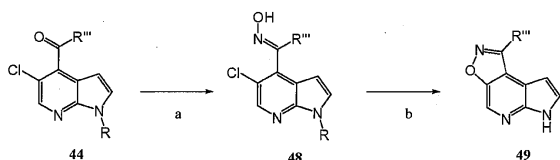
[0632]

[0633]

본 발명의 이속사졸로[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘 화합물의 제조방법은 반응식 IX에 예시된다. 케톤(44)은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 실시예 #28, 단계 A)에 의해 하이드록실아민 하이드로클로라이드(단계 a)와 반응시켜 옥심(48)을 제공할 수 있다. 목적하는 이속사졸로[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘(49)을 제공하기 위한 옥심(48)의 사이클리화(단계 b)는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 실시예 #28, 단계 B 또는 Tetrahedron, 2007, 63(12), 2695-2711)을 사용하여 달성된다. 이속사졸로[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘(49) 중의 R''' 그룹의 추가의 작용화는, 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(예: 상기 참조된 Larock, R.C.)을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 아마이드, 우레아, 설폰아미드, 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민의 형성은 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R''' 그룹을 갖는 화합물(49)로부터 제조될 수 있다(예: 일반적 방법 L, M, N 또는 O). 또한, 비보호된 화합물을 수득하기 위한 화합물(49) 중의 R''' 그룹의 탈보호는 상기 참조된 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 방법 I 또는 J에 기술된 바와 같은 조건을 사용하여 수행될 수 있고, 이어서 탈보호된 화합물은 상기한 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다.

[0634]

반응식 IX



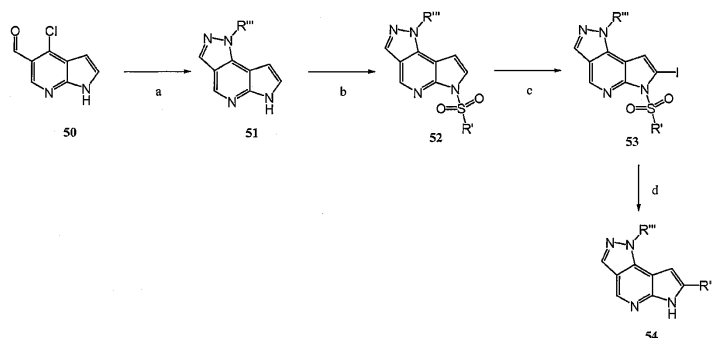
[0635]

[0636]

본 발명의 1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘 화합물의 제조방법은 반응식 X에 예시된다. 시판되는 4-클로로-1H-피롤로-[2,3-b]피리딘-5-카르보알데히드(50)를 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 실시예 #27)을 사용하여 적합하게 치환된 하이드라진 또는 하이드라진 하이드로클로라이드와 반응시켜 (반응식 X, 단계 a) 목적하는 1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(51)을 제공한다. 추가로, 1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(51)은 제조 #1에 기재된 바와 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH 또는 Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience)에 의해 설폰아미드(반응식 X, 단계 b)로서 보호될 수 있다. 보호된 화합물(52)은 당해 기술 분야에 공지된 방법(예: 실시예 #42, 단계 C)에 의해 요오드화될 수 있다. 할로젠화 트리사이클(53)을 스즈키 가교 커플링 조건하에 적합하게 치환된 보론산 또는 에스테르와 반응시킨 후, 실시예 #42, 단계 D에 기술된 바와 같은 조건을 사용하여 탈보호하여 디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(54)을 수득한다. 디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(54) 중의 R''' 그룹의 추가의 작용화는, 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(예: 상기 참조된 Larock, R.C.)을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 아마이드, 우레아, 설폰아미드, 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민의 형성은 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R''' 그룹을 갖는 화합물(54)로부터 제조될 수 있다(예: 일반적

방법 L, M, N 또는 O). 또한, 비보호된 화합물을 수득하기 위한 화합물(54) 중의 R''' 그룹의 탈보호는 상기 참조된 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 방법 I 또는 J에 기재된 바와 같은 조건을 사용하여 수행할 수 있고, 이어서 탈보호된 화합물은 상기한 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다.

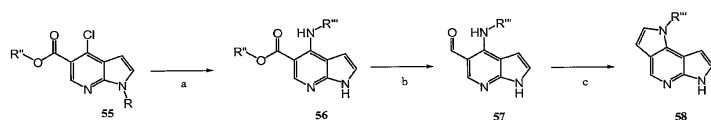
[0637] 반응식 X



[0638]

[0639] 본 발명의 1,6-디하이드로디피콜로[2,3-b:2',3'-d]피리딘 화합물의 제조방법은 반응식 XI에 예시된다. 단계 a에 제시된 바와 같이, 헤테로아릴 클로라이드(55)를 문헌(참조: Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH)에 기술된 바와 같은 방법을 사용하여 적합하게 치환된 아민과 반응시켜 동시 탈보호와 함께 에스테르(56)를 수득한다. 에스테르(56)를 상응하는 알데히드(57)로 전환시킨(단계 b) 다음, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 상기 참조된 Larock, R.C.)을 사용하여 사이클리화하여 목적하는 1,6-디하이드로디피콜로[2,3-b:2',3'-d]피리딘(58)을 수득할 수 있다. 1,6-디하이드로디피콜로[2,3-b:2',3'-d]피리딘(58) 중의 R''' 그룹의 추가의 작용화는, 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(예: 상기 참조된 Larock, R.C.)을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 아마이드, 우레아, 설포아미드, 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민의 형성은 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R''' 그룹을 갖는 화합물(58)로부터 제조될 수 있다(예: 일반적 방법 L, M, N 또는 O). 또한, 비보호된 화합물을 수득하기 위한 화합물(58) 중의 R''' 그룹의 탈보호는 상기 참조된 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 방법 I 또는 J에 기재된 바와 같은 조건을 사용하여 수행될 수 있고, 이어서, 탈보호된 화합물은 상기한 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다.

[0640] 반응식 XI

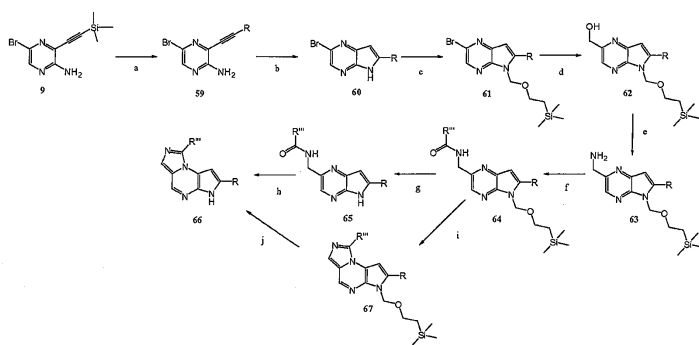


[0641]

[0642] 본 발명의 이미다조[1,5-a]피콜로[2,3-e]피라진(66)의 제조방법은 반응식 XII에 예시된다. 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸)피라진-2-아민(9)은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 실시예 #20, 단계 B)에 의해 적합하게 작용화된 할라이드와 반응시켜 치환된 알킨(59)을 수득할 수 있다(반응식 XII, 단계 a). 알킨(59)을 염기성 조건하에 반응시켜 피콜로[2,3-b]피라진(60)(실시예 #20, 단계 C에서와 같이)을 수득할 수 있다. 피콜로[2,3-b]피라진(60)을 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience 또는 실시예 #20, 단계 D)에 의해 적합한 보호 그룹, 예를 들어, (2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸로 작용화시킬 수 있다. 피콜로[2,3-b]피라진(61)을 스즈키 가고 커플링을 통해 알켄의 도입에 이어, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH 또는 실시예 #20, 단계 E)을 사용하여 중간체 알데히드의 산화성 분리 및 환원에 의해 상응하는 하이드록시메틸 유도체(62)로 전환시킬 수 있다. 메탄아민(63)은 아지드로의 전환(예: 실시예 #20, 단계 F)에 이어, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 상기 참조된 Larock, R.C. 또는 실시예 #20, 단계 G)을 사용하는 스타우딩거 환원(Staudinger reduction)에 의해 하이드록시메틸 화합물(62)로부터 제조할 수 있다(단계 e). 메탄아민(63)은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 실시예 #20, 단계 H)을 사용하여 적합하게 작용화된 아마이드(64)로 전환시킬 수 있다. 아마이드(64)는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지

된 방법(예: 상기 참조된 Greene, T.W. and Wuts 또는 실시예 #20, 단계 I)을 사용하여 탈보호하여 작용화된 피롤로[2,3-b]피라진(65)을 제공할 수 있다(단계 g). 반응식 XII, 단계 h에서, 아미드(65)의 사이클릭화는 티오아미드로 전환시킨 다음, 활성화제로 처리하여 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(66)을 제공함으로써 달성될 수 있다(예: 실시예 #20, 단계 J). 또는, 아미드(64)의 사이클릭화는 상기한 조건(반응식 XII, 단계 i)(예: 실시예 #22, 단계 B)의 사용에 이어, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예: 상기 참조된 Greene, T.W. and Wuts 또는 실시예 #22, 단계 C)을 사용하여 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(67)의 탈보호(반응식 XII, 단계 j)로 달성할 수 있다. 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(66 또는 67) 중의 R''' 그룹의 추가의 작용화는, 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(예: 상기 참조된 Larock, R.C.)을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 아미드, 우레아, 설폰아미드, 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민의 형성은 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R''' 그룹을 갖는 화합물(66) 또는 (67)로부터 제조될 수 있다(예: 일반적 방법 L, M, N 또는 O). 또한, 비보호된 화합물을 수득하기 위한 화합물(66) 또는 (67) 중의 R''' 그룹의 탈보호는 상기 참조된 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 방법 I 또는 J에 기술된 바와 같은 조건을 사용하여 수행될 수 있고, 이어서, 탈보호된 화합물은 상기한 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다.

[0643] 반응식 XII



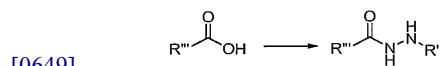
[0644]

[0645] 일반적 방법 및 실시예

[0646] 본원에 기술된 화합물의 대부분을 조성하는데 사용된 일반적 합성 반응식은 반응식 1 내지 39에서 이하 기술된다. 이들 반응식들은 단지 예시 목적으로 제공되고, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

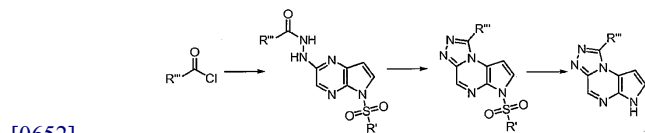
[0647] 반응식 1

[0648] 카복실산으로부터 하이드라지드의 형성(일반적 방법 A)



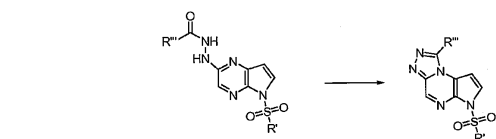
[0650] 반응식 2

[0651] 산 클로라이드로부터 하이드라지드의 형성에 이은 사이클릭화 및 설폰아미드 가수분해(일반적 방법 B)



[0653] 반응식 3

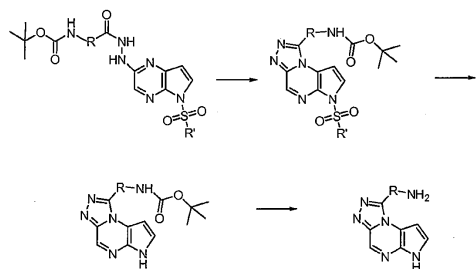
[0654] 하이드라지드의 사이클릭화(일반적 방법 C)



[0656]

[0656] 반응식 4

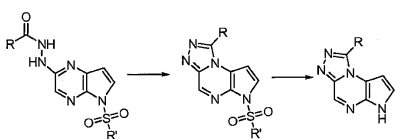
[0657] 설폰아미드 가수분해 및 Boc-탈보호에 따르는 하이드라지드의 사이클릭화(일반적 방법 D)



[0658]

[0659] 반응식 5

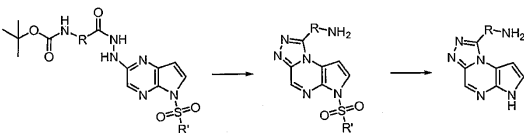
[0660] 하이드라지드의 사이클릭화에 이은 설폰아미드 가수분해(일반적 방법 E)



[0661]

[0662] 반응식 6

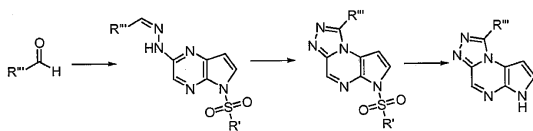
[0663] Boc-보호 그룹의 손실 후, 설폰아미드 가수분해를 갖는 하이드라지드의 사이클릭화(일반적 방법 F)



[0664]

[0665] 반응식 7

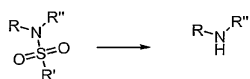
[0666] 하이드라존의 형성에 이은 사이클릭화 및 설폰아미드 가수분해(일반적 방법 G)



[0667]

[0668] 반응식 8

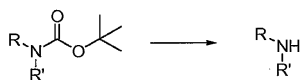
[0669] 설폰아미드의 가수분해(일반적 방법 H)



[0670]

[0671] 반응식 9

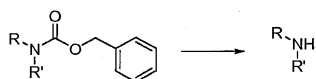
[0672] Boc-보호된 아민의 산성 분해(일반적 방법 I)



[0673]

[0674] 반응식 10

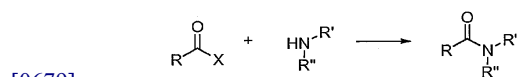
[0675] Cbz-보호된 아민의 탈보호(일반적 방법 J)



[0676]

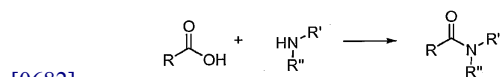
[0677] 반응식 11

[0678] 활성화 산 및 아민으로부터 아미드의 형성(일반적 방법 K)



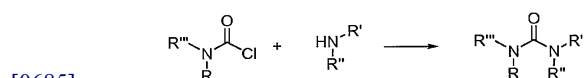
[0680] 반응식 12

[0681] 카복실산 및 아민으로부터 아미드의 형성(일반적 방법 L)



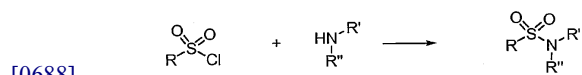
[0683] 반응식 13

[0684] 아민 및 카바모일 클로라이드로부터 우레아의 형성(일반적 방법 M)



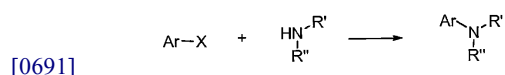
[0686] 반응식 14

[0687] 아민으로부터 설포아미드의 형성(일반적 방법 N)



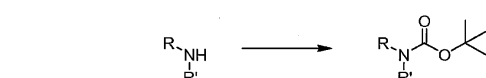
[0689] 반응식 15

[0690] 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드의 아민으로의 치환(일반적 방법 O 및 O.1)



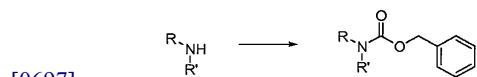
[0692] 반응식 16

[0693] 아민의 Boc-보호(일반적 방법 P)



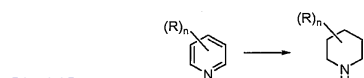
[0695] 반응식 17

[0696] 아민의 Cbz-보호(일반적 방법 Q)



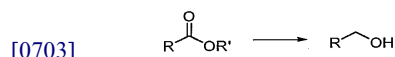
[0698] 반응식 18

[0699] 피리딘의 환원(일반적 방법 R)



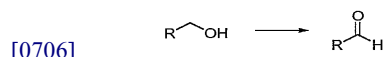
[0701] 반응식 19

[0702] 에스테르의 알콜로의 환원(일반적 방법 S)



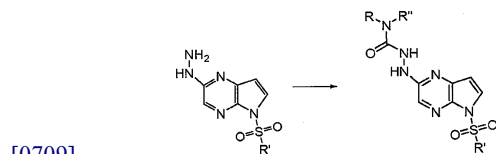
[0704] 반응식 20

[0705] 알콜의 알데히드로의 산화(일반적 방법 T)



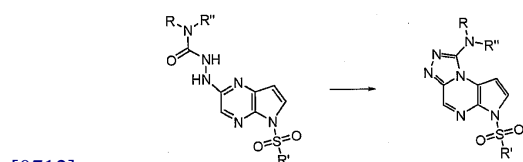
[0707] 반응식 21

[0708] 세미카바지드의 형성(일반적 방법 U)



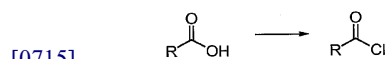
[0710] 반응식 22

[0711] 세미카바지드의 사이클릭화(일반적 방법 V)



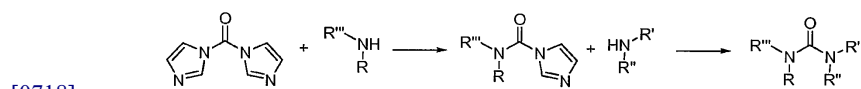
[0713] 반응식 23

[0714] 산 클로라이드의 형성(일반적 방법 W)



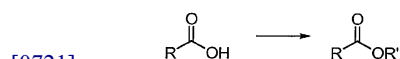
[0716] 반응식 24

[0717] CDI를 사용하는 우레아의 형성(일반적 방법 X)



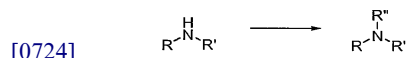
[0719] 반응식 25

[0720] 카복실산으로부터 에스테르의 형성(일반적 방법 Y)



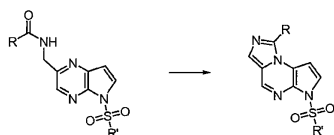
[0722] 반응식 26

[0723] 알킬 할라이드 또는 α-할로케톤을 사용하는 N-알킬화(일반적 방법 Z)



[0725] 반응식 27

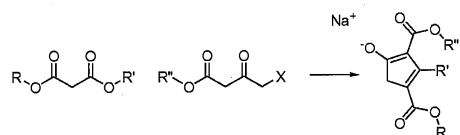
[0726] 디티아포스페탄 시약을 사용하는 아미드의 사이클릭화(일반적 방법 AA)



[0727]

[0728] 반응식 28

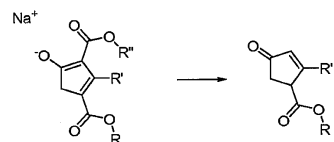
[0729] 치환된 사이클로펜타디엔을 형성하는 노베나겔 축합 반응(Knoevenagel condensation)(일반적 방법 BB)



[0730]

[0731] 반응식 29

[0732] β-케토에스테르 에놀레이트의 탈카복실화(일반적 방법 CC)



[0733]

[0734] 반응식 30

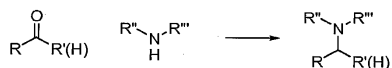
[0735] 알켄의 수소화(일반적 방법 DD)



[0736]

[0737] 반응식 31

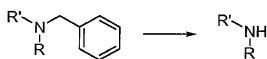
[0738] 케톤 또는 알데히드의 환원적 아민화(일반적 방법 EE)



[0739]

[0740] 반응식 32

[0741] 아민의 탈벤질화(일반적 방법 FF)



[0742]

[0743] 반응식 33

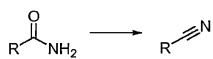
[0744] 에스테르의 카복실산으로의 가수분해(일반적 방법 GG)



[0745]

[0746] 반응식 34

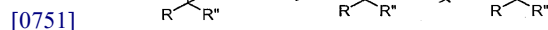
[0747] 아미드의 니트릴로의 탈수(일반적 방법 HH)



[0748]

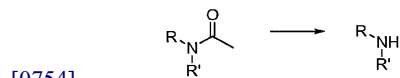
[0749] 반응식 35

[0750] 입체이성체의 키랄성 예비 HPLC 분리(일반적 방법 II)



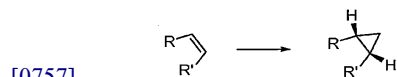
[0752] 반응식 36

[0753] 아세틸 보호된 아민의 산성 가수분해(일반적 방법 JJ)



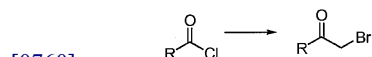
[0755] 반응식 37

[0756] 클로로요오도메탄을 사용하는 사이클로프로판화(일반적 방법 KK)



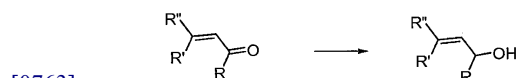
[0758] 반응식 38

[0759] 산 클로라이드로부터 브로모메틸 케톤의 형성(일반적 방법 LL)



[0761] 반응식 39

[0762] α, β -불포화 케톤의 알릴 알콜로의 환원(일반적 방법 MM)



[0764] 일반적 방법의 목록

[0765] 일반적 방법 A: 카복실산으로부터 하이드라지드의 형성

[0766] 일반적 방법 B: 산 클로라이드로부터 하이드라지드의 형성에 이은 사이클릭화 및 설포아미드 가수분해

[0767] 일반적 방법 C: 하이드라지드의 사이클릭화

[0768] 일반적 방법 D: 설포아미드 가수분해 및 Boc-탈보호에 따르는 하이드라지드의 사이클릭화

[0769] 일반적 방법 E: 하이드라지드의 사이클릭화에 이은 설포아미드 가수분해

[0770] 일반적 방법 F: Boc-보호 그룹의 손실에 이어, 설포아미드 가수분해에 의한 하이드라지드의 사이클릭화

[0771] 일반적 방법 G: 하이드라존의 형성에 이은 사이클릭화 및 설포아미드 가수분해

[0772] 일반적 방법 H: 설포아미드의 가수분해

[0773] 일반적 방법 I: Boc-보호된 아민의 산성 분리

[0774] 일반적 방법 J: Cbz-보호된 아민의 탈보호

[0775] 일반적 방법 K: 활성화 산 및 아민으로부터 아미드의 형성

[0776] 일반적 방법 L: 카복실산 및 아민으로부터 아미드의 형성

[0777] 일반적 방법 M: 아민 및 카바모일 클로라이드로부터 우레아의 형성

[0778] 일반적 방법 N: 아민으로부터 설포아미드의 형성

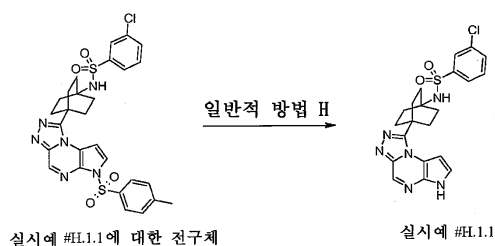
[0779] 일반적 방법 O: 알릴 또는 헤테로알릴 할라이드의 아민으로의 치환

[0780] 일반적 방법 P: 아민의 Boc-보호

- [0781] 일반적 방법 Q: 아민의 Cbz-보호
- [0782] 일반적 방법 R: 피리딘의 환원
- [0783] 일반적 방법 S: 에스테르의 알콜로의 환원
- [0784] 일반적 방법 T: 알콜의 알데히드로의 산화
- [0785] 일반적 방법 U: 세미카바지드의 형성
- [0786] 일반적 방법 V: 세미카바지드의 사이클릭화
- [0787] 일반적 방법 W: 산 클로라이드의 형성
- [0788] 일반적 방법 X: CDI를 사용하는 우레아의 형성
- [0789] 일반적 방법 Y: 카복실산으로부터 에스테르의 형성
- [0790] 일반적 방법 Z: 알킬 할라이드 또는 α -할로케톤을 사용하는 N-알킬화
- [0791] 일반적 방법 AA: 디티아포스페탄 시약을 사용하는 아미드의 사이클릭화
- [0792] 일반적 방법 BB: 치환된 사이클로펜타디엔을 형성하기 위한 노베나겔 축합 반응
- [0793] 일반적 방법 CC: β -케토에스테르 에놀레이트의 탈카복실화
- [0794] 일반적 방법 DD: 알켄의 수소화
- [0795] 일반적 방법 EE: 케톤 또는 알데히드의 환원적 아민화
- [0796] 일반적 방법 FF: 아민의 탈벤질화
- [0797] 일반적 방법 GG: 에스테르의 카복실산으로의 가수분해
- [0798] 일반적 방법 HH: 아미드의 니트릴로의 탈수
- [0799] 일반적 방법 II: 입체이성체의 키랄성 예비 HPLC 분리
- [0800] 일반적 방법 JJ: 아세틸 보호된 아민의 산성 가수분해
- [0801] 일반적 방법 KK: 클로로요오도메탄을 사용하는 사이클로프로판화
- [0802] 일반적 방법 LL: 산 클로라이드로부터 브로모메틸 케톤의 형성
- [0803] 일반적 방법 MM: α, β -불포화 케톤의 알릴 알콜로의 환원

[0804] 다음 실시예는 이들의 제조에 사용된 최종 일반적 방법에 따라 배열된다. 임의의 신규 중간체로의 합성 경로는 경우에 따라 추가의 반응물 또는 시약을 사용하여 명칭 다음에 괄호로 일반적 방법(문자 코드)을 순차적으로 나열하여 상세화한다. 이 프로토콜의 작용 실시예는 비제한적인 예시로서 실시예 #H.1.1을 사용하여 이하 제시된다. 실시예 #H.1.1은 N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-3-클로로벤젠설폰아미드이고, 이는 반응식 A에 제시된 바와 같이, 일반적 방법 H를 사용하여 3-클로로-N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤젠설폰아미드로부터 제조된다.

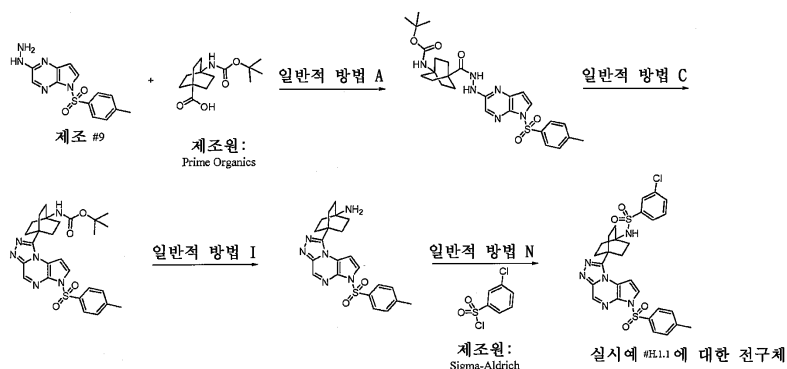
[0805] 반응식 A



[0806]

[0807] 실시예 #H.1.1에 대한 전구체, 3-클로로-N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤젠설포나미드는 반응식 B에 제시된 바와 같이 제조되었다. 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(제조 #9) 및 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로-[2.2.2]옥탄-1-카복실산을 일반적 방법 A에 제시된 조건에 따라 반응시켜 3급-부틸 4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트를 수득한다. 이 하이드라지드를 일반적 방법 C에 제시된 조건을 사용하여 사이클릭화하여 3급-부틸 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트를 수득한다. 이 카바메이트를 일반적 방법 I를 사용하여 탈보호하여 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민을 수득한다. 이 아민을 일반적 방법 N에 기술된 조건을 사용하여 설포화하여 실시예 #H.1.1에 대한 전구체를 수득한다. 상기 상세화된 반응 순서는 "제조 #9 및 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로-[2.2.2]옥탄-1-카복실산[Prime Organics]으로부터 A, TEA를 사용하는 C, I 및 3-클로로벤젠설포닐 클로라이드로부터 N을 사용하는"에 대한 제조에 및 실시예 단락에서 변형된다.

[0808] 반응식 B



[0809]

[0810] 분석 방법

[0811] 분석 데이터는 이하 공정내, 일반적 방법의 예시 또는 실시예의 표들에 포함된다. 다르게 기술되지 않는 한, 모든 ^1H NMR 데이터는 배리언 수는 플러스(Varian Mercury Plus) 400MHz 또는 배리언 이노바(Varian Inova) 600MHz 기기 상에서 수집하였고, 화학적 이동은 백만분율(ppm)로 인용된다. LC/MS 및 HPLC 데이터는 표 2에 제시된 소문자 방법 문자를 사용하는 LC/MS 및 HPLC 조건의 표를 참조한다.

[0812] 표 2

[0813] LC/MS 및 HPLC 방법

방법	조건
a	LC/MS: 구배는 1.5분 동안 5-60% B에 이어, 2.5분까지 60-95% B이고, 1.2분 동안 95% B에서 유지시켰다(1.3mL/분 유속). 이동상 A는 10mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 4.6 x 50mm MAC-MOD Halo C8 컬럼(2.7 μ m 입자)이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 증발 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 포지티브/네가티브 전하분무 이온화이다.
b	HPLC: 구배는 40분 동안 10-60% B였다(25mL/분 유속). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, λ = 254nm이다.
c	HPLC: 구배는 40분 동안 10-100% B이고, 100% B에 5분 유지시키고, 10% B로 2분 되돌리고 10% B에서 4분 유지시켰다(21mL/분 유속). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8 μ m 입자)이다. 검출 방법은 UV, λ = 344nm이다.
d	LC/MS: 구배는 0.75분 동안 5-60% B에 이어, 1.15분까지 60-95% B이고, 0.75분 동안 95% B에서 유지시켰다(1.3mL/분 유속). 이동상 A는 10mM NH ₄ OAc이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 4.6 x 50mm MAC-MOD Halo C8 컬럼(2.7 μ m 입자)이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 증발 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 포지티브/네가티브 전하분무 이온화이다.
e	HPLC: 구배는 20분 동안 5-95% B였다(21mL/분 유속). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, λ = 254nm이다.
f	HPLC: 구배는 20분 동안 0-30% B였다(21mL/분 유속). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, λ = 254nm이다.
g	HPLC: 구배는 20분 동안 0-50% B였다(21mL/분 유속). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, λ = 254nm이다.
h	HPLC: 구배는 40분 동안 20-60% B였다(81mL/분 유속). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이고, 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 25 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8 μ m 입자)이고, 검출 방법은 UV, λ = 315nm이다.
i	HPLC: 구배는 9분 동안 10-80% B에 이어, 0.10분 동안 80-100% B이고, 1.50분 동안 100% B에서 유지시켰다(22.5mL/분 유속). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이고, 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 19 x 50mm Waters Atlantis T3 OBD C18 컬럼(5 μ m 입자)이고, 검출 방법은 펄스다이오드 어레이 DAD 및 Waters ZQ 2000 질량 분광계이다.
j	HPLC: 구배는 30분 동안 0-40% B였다(21mL/분 유속). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, λ = 254nm이다.
k	HPLC: 구배는 25분 동안 25-100% B였다(21mL/분 유속). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, λ = 380nm이다.
l	LC/MS: 구배는 0.1분 동안 10% B, 2.5분 동안 10-100% B이고, 0.3분 동안 100% B에서 유지시킨 다음, 0.1분 동안 10% B였다. 이동상 A는 물 중의 0.1% TFA이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 2.1mm x 30mm Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2)(5 μ m 입자)였다. 검출 방법은 Waters 996 다이오드-어레이 검출기 및 Sedere Sedex-75 ELSD이다. ZMD 질량 분광계는 포지티브 APCI 이온화 조건하에 작동시켰다.

[0814]

방법	조건
m	HPLC: 구배는 50분 동안 10-100% B였다(21mL/분 유속). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, λ =341nm이다.
n	LC/MS: 구배는 1.50분 동안 30-60% B에 이어, 2.5분까지 60-95% B이고, 1.2분 동안 95% B에서 유지시켰다(1.3mL/분 유속). 이동상 A는 10mM 암모늄 아세테이트이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 4.6 x 50mm MAC-MOD Halo C8 컬럼(2.7 μ m 입자)이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 증발 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 포지티브/네가티브 전자분무 이온화이다.
o	LC/MS: 구배는 1.50분 동안 5-60% B에 이어, 2.5분까지 60-95% B이고, 1.2분 동안 95% B에서 유지시켰다(1.3mL/분 유속). 이동상 A는 10mM 암모늄 아세테이트이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 4.6 x 30mm Vydac Genesis C8 컬럼(4 μ m 입자)이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 뿐만 아니라 포지티브/네가티브 전자분무 이온화 및 포지티브 이온 스캔 상의 MS ² 데이터 의존 스케닝(45eV 충돌 에너지)이다.
p	HPLC: 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8 μ m 입자)이다. 구배는 50분 동안 5-95% B였다(21mL/분 유속). 이동상 A는 0.05N 수성 암모늄 아세테이트 완충제(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 검출 방법은 UV, λ = 254nm이다.
q	HPLC: 구배는 40분 동안 10-50% B였다(81mL/분 유속). 이동상 A는 물 중의 50mM 암모늄 아세테이트이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 Microsorb C18, 100Å, 5 μ m, 46 x 250mm 컬럼이었다. 검출 방법은 UV, λ = 310nm이다.
r	HPLC: 구배는 40분 동안 30-70% B였다(81mL/분 유속). 이동상 A는 물 중의 50mM 암모늄 아세테이트이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 Microsorb C18, 100Å, 5 μ m, 46 x 250mm 컬럼이었다. 검출 방법은 UV, λ = 254nm이다.
s	HPLC: 구배는 50분 동안 10-40% B, 3분 동안 40-100% B, 5분 동안 100% B에서 유지시키고, 10% B로 2분 반환시키고, 10% B에서 3분 유지시켰다(21mL/분 유속). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, λ = 326nm이다.
t	HPLC: 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 19 x 50mm Waters Atlantis T-3 컬럼(5 μ m 입자)이다. 구배는 3.0분 동안 20-25% B에 이어, 9.00분까지 25-95%이고, 0.10분 동안 95% B에서 유지시켰다(25mL/분 유속). 이동상 A는 50mM 암모늄 아세테이트이고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 검출 방법은 Waters 2996 PDA이고, Mass Spec은 Waters ZQ 2000이었다 질량 스펙트럼 검출은 APCI 이온화하에 pos/neg 스위칭을 모두 사용한다.
u	HPLC: 구배는 20분 동안 5-100% B였다(21mL/분 유속). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, λ = 254nm이다.

[0815]

[0816] 표 3

[0817] 키랄성 HPLC 방법

방법	조건
1	구배는 19분 동안 5-60% A이고, 60% A에서 2분 동안 유지시켰다(20mL/분 유속). 이동상 A는 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증발 광 산란(ELSD) 검출 및 광학 회전이었다.
2	구배는 12분 동안 30-58% A였다(20mL/분 유속). 이동상 A는 HPLC 등급 이소프로판올이고, 이동상 B는 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, λ = 280nm, 증발 광 산란(ELSD) 검출 및 광학 회전이었다.
3	25분 동안 등용매 30% A(20mL/분 유속). 이동상 A는 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증발 광 산란(ELSD) 검출 및 광학 회전이었다.
4	40분 동안 등용매 20% A(20mL/분 유속). 이동상 A는 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증발 광 산란(ELSD) 검출 및 광학 회전이었다.
5	구배는 18분 동안 30-65% A였다(20mL/분 유속). 이동상 A는 HPLC 등급 이소프로판올이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, λ = 280nm, 증발 광 산란(ELSD) 검출 및 광학 회전이었다.
6	구배는 19분 동안 10-55% A이고, 55%에서 0.5분 동안 유지시켰다(20mL/분 유속). 이동상 A는 HPLC 등급 메탄올 및 에탄올(200프루프)의 50:50 혼합물이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증발 광 산란(ELSD) 검출 및 광학 회전이었다.
7	구배는 18분 동안 30-70% A였다(20mL/분 유속). 이동상 A는 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, λ = 280nm, 증발 광 산란(ELSD) 검출 및 광학 회전이었다.
8	30분 동안 등용매 20% A(20mL/분 유속). 이동상 A는 HPLC 등급 이소프로판올이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증발 광 산란(ELSD) 검출 및 광학 회전이었다.
9	25분 동안 등용매 50% A(20mL/분 유속). 이동상 A는 HPLC 등급 메탄올 및 에탄올(200프루프)의 50:50 혼합물이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증발 광 산란(ELSD) 검출 및 광학 회전이었다.
10	25분 동안 등용매 70% A(20mL/분 유속). 이동상 A는 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피용으로 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증발 광 산란(ELSD) 검출 및 광학 회전이었다.

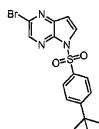
[0818]

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0819] 제조 및 실시예

[0820] 각각의 일반적 방법에 사용된 일반적 합성 방법이 따르고, 지정된 일반적 방법을 사용하여 합성된 화합물의 예시를 포함한다. 본원에서 언급된 특정 조건 및 시약 어떤 것도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하고, 단지 예시 목적으로 제공된다. 모든 출발 물질들은 화학적 명칭 다음에 다르게 언급되지 않는 한 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)(플루카 앤드 디스커버리 씨피알(Fluka and Discovery CPR) 포함)로부터 시판된다. 소정의 시약/반응물 명칭은 상업적 병 위에 명명되거나 IUPAC 규약, CambridgeSoft Chemdraw Ultra 9.0.7 또는 AutoNom 2000에 의해 생성된다. 염으로서 지정된 화합물(예: 하이드로클로라이드, 아세테이트)은 1몰 당량 이상의 염을 함유할 수 있다.

[0821] 제조 #1: 2-브로모-5-(4-3급-부틸페닐설폰닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진



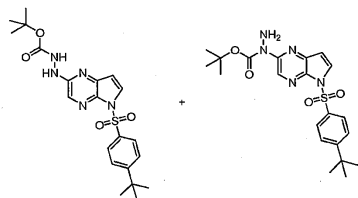
[0822]

[0823] DMF(150mL) 중의 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진(5.00g, 25.2mmol, Ark Pharm)의 용액을 빙욕에서 약 0℃로 냉각시킨 다음, NaH(광유 중의 60% 분산액, 1.21g, 30.3mmol)를 첨가하였다. 약 15분 후, 4-3급-부틸벤젠-1-설폰닐 클로라이드(6.46g, 27.8mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 2시간 동안 약 0-10℃에서 유지시켰다. 이어서, 반응물을 물(200mL)로 희석시켜 황색 현탁액을 수득하였다. 고체를 진공 여과로 수집하면서 추가의 물(100mL)로 세척하고, 약 70℃에서 진공 오븐에서 건조시켜 2-브로모-5-(4-3급-부틸페닐설폰닐)-5H-피롤로[2,3-

b) 피라진(9.05g, 91%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 3.05$ 분; MS m/z : 394/396 ($M+H$)⁺.

[0824]

제조 #2: 3급-부틸 2-(5-(4-3급-부틸페닐설폰닐)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-(4-3급-부틸페닐설폰닐)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트



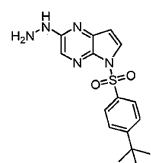
[0825]

[0826]

플라스크에 $Pd_2(dba)_3$ (5.06g, 5.53mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6'-트리이소프로필-비페닐-2-일)-포스판(4.70g, 11.06mmol) 및 1,4-디옥산(350mL)을 첨가하였다. 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 10분 동안 약 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 오일 욕으로부터 간단하게 제거한 다음, 2-브로모-5-(4-3급-부틸페닐설폰닐)-5H-피콜로[2,3-b]피라진(21.8g, 55.3mmol, 제조 #1), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(36.5g, 276mmol) 및 NaOt-Bu(7.97g, 83mmol)를 첨가하였다. 추가의 진공/질소 퍼징 후, 반응물을 약 80℃에서 약 5.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트(Celite[®])를 통해 여과하면서 EtOAc(500mL)로 세척하였다. 여액을 포화된 수성 NH_4Cl (3 x 500mL), 포화된 수성 $NaHCO_3$ (500mL) 및 염수(500mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과한 다음, 감압하에 농축시켜 약 55g의 조악한 갈색 오일을 수득하였다. 갈색 오일을 실리카 상에 흡수시키고, 헵탄 중의 10-50% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 2-(5-(4-3급-부틸페닐설폰닐)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(4.51g, 18% 수율) 및 3급-부틸 1-(5-(4-3급-부틸페닐설폰닐)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[주요 위치이성체] 및 3급-부틸 1-(5-(4-3급-부틸페닐설폰닐)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[소량 위치이성체]의 혼합물 4.68g을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.68$ 분; MS m/z : 446 ($M+H$)⁺[주요 위치이성체]; $R_t = 2.77$ 분; MS m/z : 446 ($M+H$)⁺[소량 위치이성체].

[0827]

제조 #3: 5-(4-3급-부틸페닐설폰닐)-2-하이드라지닐-5H-피콜로[2,3-b]피라진



[0828]

[0829]

1,4-디옥산(125mL) 중의 3급-부틸 2-(5-(4-3급-부틸페닐설폰닐)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-(4-3급-부틸페닐설폰닐)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(11.24g, 25.2mmol, 제조 #2)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중의 4M, 125mL, 500mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 60℃에서 약 1시간 동안 가열한 다음, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 혼합물을 여과시키면서 Et₂O(150mL)로 세척하고, 고체를 EtOAc(500mL) 및 포화된 수성 $NaHCO_3$ (500mL)에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 포화된 수성 $NaHCO_3$ 및 염수(각각 200mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시키고, 진공 오븐에서 약 70℃에서 건조시켜 5-(4-3급-부틸페닐설폰닐)-2-하이드라지닐-5H-피콜로[2,3-b]피라진을 황갈색 고체(7.54g, 87%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.20$ 분; MS m/z : 346 ($M+H$)⁺.

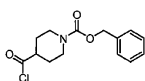
[0830] 제조 #4: 2-메틸사이클로헥산카보닐 클로라이드



[0831]

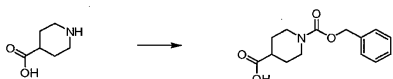
[0832] DCM(60mL) 중의 2-메틸사이클로헥산카복실산(6.00mL, 42.6mmol, 시스 및 트랜스의 혼합물)의 용액에 옥살릴 클로라이드(4.80mL, 55.3mmol)에 이어, DMF(0.03mL, 0.4mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 4 시간 동안 교반한 다음, 감압하에 일정 중량으로 농축시켜 2-메틸사이클로헥산카보닐 클로라이드(부분입체이성체의 혼합물)를 황색 오일(7.0g, 97%)로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.98-2.94 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 3H).

[0833] 제조 #5: 벤질 4-(클로로카보닐)피페리딘-1-카복실레이트



[0834]

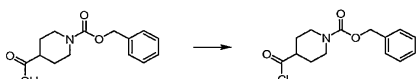
[0835] 단계 A: 1-(벤질옥시카보닐)피페리딘-4-카복실산



[0836]

[0837] 물(100mL) 중의 피페리딘-4-카복실산(10.0g, 77.4mmol) 및 Na_2CO_3 (8.21g, 77.4mmol)의 용액에 MeCN(100mL) 중의 벤질 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 카보네이트(19.3g, 77.4mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반시킨 다음, 감압하에 농축시켰다. 생성되는 수용액을 NH_4Cl 로 급냉시킨 다음, EtOAc(2 x 100mL)로 추출시켰다. 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 1-(벤질옥시카보닐)피페리딘-4-카복실산을 백색 고체(4.56g, 22%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.93분; MS m/z : 262 (M-H^-).

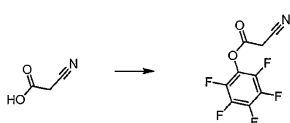
[0838] 단계 B: 벤질 4-(클로로카보닐)피페리딘-1-카복실레이트



[0839]

[0840] DCM(40mL) 중의 1-(벤질옥시카보닐)피페리딘-4-카복실산(4.50g, 17.1mmol, 제조 #5, 단계 A)의 용액에 옥살릴 클로라이드(3.00mL, 34.2mmol)에 이어 DMF(0.10mL, 1.3mmol)를 첨가하였다. 약 3시간 후, 반응물을 감압하에 일정한 중량으로 농축시켜 벤질 4-(클로로카보닐)피페리딘-1-카복실레이트를 황색 오일(3.88g, 81%)로서 수득하였다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44-7.35 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.03-2.89 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H).

[0841] 제조 #6: 퍼플루오로페닐 2-시아노아세트레이트



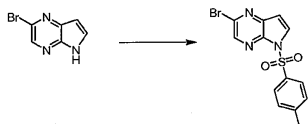
[0842]

[0843] DCM(20mL) 중의 2,3,4,5,6-펜타플루오로페놀(1.08g, 5.88mmol) 및 2-시아노아세트산(0.50g, 5.9mmol)의 용액에

DCC(1.21g, 5.88mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압하에 농축시킨 다음, 용출제로서 DCM을 사용하여 실리카 겔(20g) 상에서 정제시켜 퍼플루오로페닐 2-시아노아세테이트를 백색 고체(1.39g, 94%)로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (s, 2H).

[0844] 제조 #7: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[0845] (방법 A)



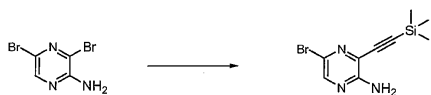
[0846]

[0847] 무수 DMF(272mL) 중의 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진(78.0g, 394mmol, Ark Pharm)의 용액을 약 0-5℃에서 약 60분 동안 무수 DMF(543mL) 중의 NaH(12.8g, 532mmol)의 교반된 현탁액에 적가하였다. 갈색 반응 용액을 약 0-5℃에서 약 30분 동안 교반시킨 다음, 무수 DMF(272mL) 중의 p-톨루엔설폰일 클로라이드(94.0g, 492mmol)의 용액을 약 0-5℃에서 약 60분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 약 0-5℃에서 약 1시간 동안 교반시킨 다음, 주위 온도로 가온시키고 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 천치히 빙수(6L)에 부은 후, 수성 2.5N NaOH(50.0mL, 125mmol)를 첨가하였다. 침전물을 여과 수집하고, 냉수(3 x 200mL)와 함께 교반하였다. 고체를 여과 수집하고, 진공 오븐에서 약 55℃에서 일정 중량으로 건조시켜 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(134.6g, 97%)을 연베이지색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.58분; MS m/z : 352/354 ($M+H$) $^+$.

[0848] 제조 #7: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[0849] (방법 B)

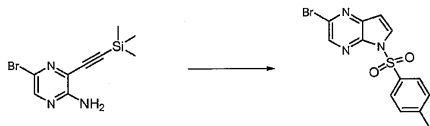
[0850] 단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민



[0851]

[0852] THF(1172mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(40.0g, 158mmol), TEA(66.1mL, 475mmol) 및 요오드화구리(I)(0.301g, 1.58mmol)의 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.11g, 1.58mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 0℃에서 냉각시키고, THF(146mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(20.8mL, 150mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 약 0-10℃에서 약 7시간 동안 교반시킨 다음, 감압하에 농축시켰다. 암갈색 잔사를 DCM(600mL)에 용해시키고, DCM(300mL)으로 용출시키면서 셀라이트 패드(높이 3cm x 직경 9cm)를 통해 여과시켰다. 여액을 물(2 x 500mL) 및 염수(500mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, DCM/MeOH(9:1, 200mL)로 세척하면서 플로리실(Florisisil^R) 패드(높이 1cm x 직경 9cm)를 통해 여과시키고, 감압하에 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다. 고체를 연마하고, 따뜻한 석유 에테르(비점 30-60℃, 250mL)로 초음파처리하고, 냉동시키고, 수집하고, 석유 에테르(비점 30-60℃; 2 x 100mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 약 70℃에서 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민(34.6g, 70%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.59분; MS m/z : 272 ($M+H$) $^+$.

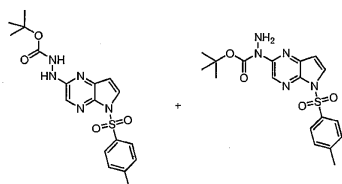
[0853] 단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[0854]

[0855] 약 0℃에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH (광유 중의 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 세 분획으로 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드(2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도로 서서히 가온시켰다. 약 16시간 후, 반응 혼합물을 빙-냉수(120mL)에 붓고, 침전물을 진공 여과 수집하였다. 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해시키고, DCM으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켰다. 생성물 함유 분획을 감압하에 농축시켜 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.58분; MS m/z: 352/354 (M+H)⁺.

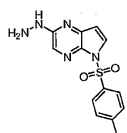
[0856] 제조 #8: 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트



[0857]

[0858] 플라스크에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90g, 4.26mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스판(3.62g, 8.52mmol) 및 무수 1,4-디옥산(453mL)을 첨가하였다. 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 80℃에서 약 10분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 오일 욕으로부터 간단히 제거한 다음, 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(30.0g, 85mmol, 제조 #7), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(16.9g, 128mmol) 및 NaOt-Bu(12.28g, 128mmol)를 첨가하였다. 추가의 진공/질소 퍼징하에, 반응물을 약 80℃에서 가열하였다. 약 50분 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 실리카 겔의 패드(6cm 높이 x 6cm 직경)를 통해 여과하고, 셀라이트(1cm 높이 x 6cm 직경)로 토핑하고 EtOAc(3 x 150mL)로 세척하였다. 물(300mL)을 여액에 첨가하고, 유기 층을 분리시켰다. 수성 층을 추가의 EtOAc(3 x 200mL)로 추출시켰다. 합한 유기 추출물을 포화된 수성 NH_4Cl , 포화된 수성 NaHCO_3 및 염수(각각 400mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 암갈색 오일(45g)을 수득하였다. 갈색 오일을 DCM(250mL)에 용해시키고, 실리카 겔(200g)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성되는 실리카 혼합물을 헵탄 중의 25-65% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[주요 위치이성체] 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[소량 위치이성체]의 혼합물(18.8g, 50%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.47분; MS m/z: 404 (M+H)⁺.

[0859] 제조 #9: 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진

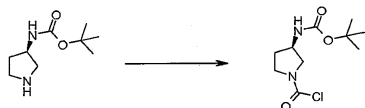


[0860]

[0861] 1,4-디옥산(239mL) 중의 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(18.8g, 46.6mmol, 제조 #8)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중의 4M, 86mL, 345mmol)을 첨가하였다. 반응물을 약 60℃에서 약 1시간 동안 가열한 다음, 약 15-20℃로 냉각시켰다. 고체를 진공 여과 수집하고, 차가운 1,4-디옥산(2 x 20mL)으로 세척한 다음, 포화된 NaHCO_3 및 물의 용액(1:1, 150mL)으로 교반시켰다. 약 1시간 후, 거품을 가라 앉히고, 고체를 진공 여과 수집

하고, 빙냉수(3 x 20mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로 [2,3-b]피라진을 얻은 황갈색 고체(8.01g, 50%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.28분; MS m/z : 304 (M+H)⁺.

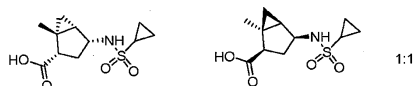
[0862] 제조 #10: (R)-3급-부틸 1-(클로로카보닐)피롤리딘-3-일카바메이트



[0863]

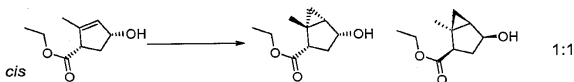
[0864] 플라스크에 DCM(15mL) 중의 (R)-3급-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(1.0g, 5.4mmol, Lancaster)를 충전시켜 무색 용액을 수득하였다. 피리딘(0.89mL, 10.8mmol)을 첨가하고, 용액을 약 0℃로 냉각시킨 다음, 트리포스겐(0.64g, 2.1mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 1시간 동안 교반하면서 주위 온도로 서서히 가온시켰다. 반응 용액에 DCM(50mL)을 첨가하고, 용액을 물(20mL) 및 HCl(1N, 10mL)로 세척하였다. 유기 부분을 분리시키고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 (R)-3급-부틸 1-(클로로카보닐)피롤리딘-3-일카바메이트(1.3g, 98%)를 황색 오일로서 수득하였다: 1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.28 (s, 1 H), 4.03 (m, 1 H), 3.73-3.20 (m, 4 H), 2.05 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H).

[0865] 제조 #11: (1R,2S,4R,5S)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산 및 (1S,2R,4S,5R)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산



[0866]

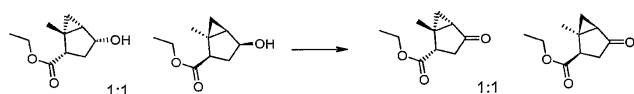
[0867] 단계 A: (1R,2S,4R,5S)-에틸 4-하이드록시-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 및 (1S,2R,4S,5R)-에틸 4-하이드록시-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트



[0868]

[0869] 시스-에틸-4-하이드록시-2-메틸사이클로펜트-2-엔카복실레이트(0.96g, 5.64mmol, 제조 #MM.1) 및 클로로요오도 메탄(4.97g, 28.2mmol)을 일반적 방법 KK에 따라 반응시켜 30-60% EtOAc/헵탄의 구배로 용출시키는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한 후 (1R,2S,4R,5S)-에틸 4-하이드록시-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 및 (1S,2R,4S,5R)-에틸 4-하이드록시-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(0.59g, 57%)를 수득하였다: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.60-4.51 (m, 1H), 4.23-4.10 (m, 2H), 2.74 (dd, J=8.0, 10.9 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 1H), 1.28 (m, 6H), 1.09-1.04 (m, 1H), 0.37 (dd, J=5.7, 7.9 Hz, 1H).

[0870] 단계 B: (1R,2S,5S)-에틸 1-메틸-4-옥소바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 및 (1S,2R,5R)-에틸 1-메틸-4-옥소바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트



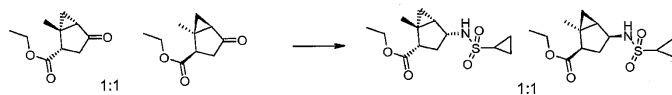
[0871]

[0872] (1R,2S,4R,5S)-에틸 4-하이드록시-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 및 (1S,2R,4S,5R)-에틸 4-하이드록시-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(0.59g, 3.2mmol)의 혼합물을 일반적 방법 T에 적용하여 20-50% EtOAc/헵탄의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제 후 (1R,2S,5S)-에틸 1-메틸-4-옥소바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 및 (1S,2R,5R)-에틸 1-메틸-4-옥소바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복

실레이트(0.38g, 65%)를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.35-4.15 (m, 2H), 3.12 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J=9.2, 18.3$ Hz, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.68 (dd, $J=3.4, 9.2$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (dd, $J=3.4, 5.2$ Hz, 1H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.14 (dd, $J=5.3, 9.2$ Hz, 1H).

[0873]

단계 C: (1R,2S,4R,5S)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 및 (1S,2R,4S,5R)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트



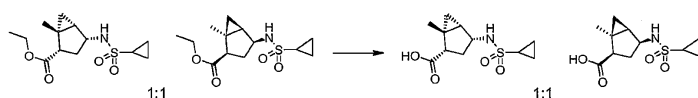
[0874]

[0875]

(1R,2S,5S)-에틸 1-메틸-4-옥소바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 및 (1S,2R,5R)-에틸 1-메틸-4-옥소바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(0.305g, 1.67mmol)를 함유하는 바이알에 암모니아의 용액(EtOH 중의 2 N)에 이어, 티탄(IV) 이소프로폭사이드(0.54mL, 1.8mmol)를 첨가하였다. 바이알의 마개를 덮고, 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 수소화붕소나트륨(0.095g, 2.5mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 5시간 동안 교반시켰다. 진한 NH_4OH (5mL)를 첨가하고, 생성되는 혼합물을 약 5분 동안 교반시켰다. 생성되는 현탁액을 여과시키고, 여과 케이크를 EtOAc(60mL)로 세척하였다. 여액을 분배하고, 수성 층을 EtOAc(30mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (1R,2S,4R,5S)-에틸 4-아미노-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 및 (1S,2R,4S,5R)-에틸 4-아미노-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(0.21g, 69%)를 수득하였다. 이 아민(0.212g, 1.16mmol)을 일반적 방법 N을 사용하여 사이클로프로판설폰일 클로라이드(0.244g, 1.74mmol)와 반응시켜 (1R,2S,4R,5S)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 및 (1S,2R,4S,5R)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(0.11g, 33%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.06분; MS m/z : 286 (M-H) $^-$.

[0876]

단계 D: (1R,2S,4R,5S)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산 및 (1S,2R,4S,5R)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산.



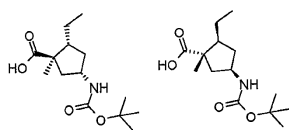
[0877]

[0878]

(1R,2S,4R,5S)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 및 (1S,2R,4S,5R)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트의 혼합물(0.109g, 0.379mmol)을 일반적 방법 GG를 사용하여 가수분해시켜 (1R,2S,4R,5S)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산 및 (1S,2R,4S,5R)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-1-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(0.113g, 100%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.57분; MS m/z : 258 (M-H) $^-$.

[0879]

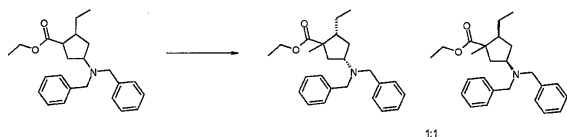
제조 #12: (1R,2R,4S)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실산 및 (1S,2S,4R)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실산



[0880]

[0881]

단계 A: (2R,4S)-에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트 및 (2S,4R)-에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트



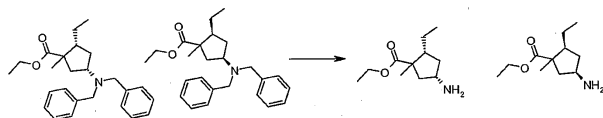
[0882]

[0883]

약 -78°C 에서 LDA(THF 중의 1.8M, 3.04mL, 5.47mmol) 및 THF(40mL)의 용액에 THF(4mL) 중의 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(1.0g, 2.7mmol, 제조 #EE.1)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 -78°C 에서 약 1시간 동안 교반시켰다. MeI(2.57mL, 41.0mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 약 -78°C 에서 약 1시간 동안 교반시킨 다음, 약 -40°C 로 가온시켰다. DCM(150mL)을 첨가한 다음, 포화된 NH_4Cl 수용액(50mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(2 x 30mL)으로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켰다. 잔사를 DCM 중의 0-10% EtOAc의 구배로 용출시키는 플래스티컬 크로마토그래피로 정제시켜 (2R,4S)-에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트 및 (2S,4R)-에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트(0.864g, 84%)를 수득하였다. LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.25$ 분; MS m/z : 380 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0884]

단계 B: (2R,4S)-에틸 4-아미노-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트 및 (2S,4R)-에틸 4-아미노-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트



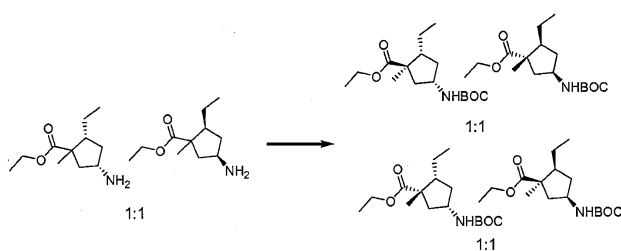
[0885]

[0886]

(2R,4S)-에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트 및 (2S,4R)-에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트의 혼합물(0.864g, 2.28mmol)을 일반적 방법 FF를 사용하여 탈벤질화시켜 (2R,4S)-에틸 4-아미노-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트 및 (2S,4R)-에틸 4-아미노-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트(0.45g, 100%)를 수득하였다. LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.55$ 분; MS m/z : 200 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0887]

단계 C: (1S,2R,4S) 및 (1R,2S,4R)-에틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트, (1R,2R,4S) 및 (1S,2S,4R)-에틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트



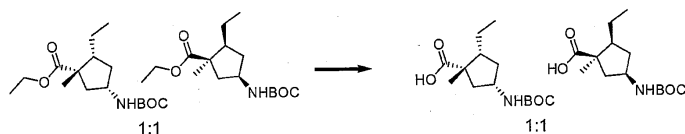
[0888]

[0889]

(2R,4S)-에틸 4-아미노-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트 및 (2S,4R)-에틸 4-아미노-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트의 혼합물(0.454g, 2.28mmol)을 일반적 방법 P를 사용하여 보호시켰다. 조약한 반응 혼합물을 0-25% EtOAc/헵탄의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켜 (1S,2R,4S) 및 (1R,2S,4R)-에틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트(0.180g, 26%)를 수득하였다: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.46 (s, 1H), 4.12 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.07-3.93 (m, 1H), 2.65 (dd, $J=9.2, 13.8$ Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.24-2.08 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.54-1.39 (m, 10H), 1.34-1.17 (m, 4H), 1.17-1.05 (m, 4H), 0.87 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), (1R,2R,4S) 및 (1S,2S,4R)-에틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트(0.430g, 63%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.18 (s, 1H), 4.24-4.04 (m, 3H), 2.46-2.33 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 9H), 1.3-1.17 (m, 7H), 1.04-0.92 (m,

1H), 0.89 (t, J=7.1 Hz, 3H).

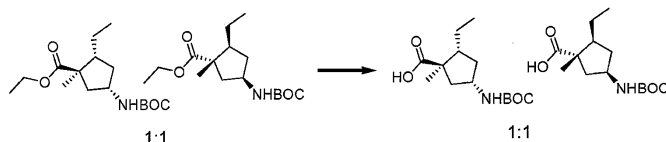
[0890] 단계 D: (1R,2R,4S) 및 (1S,2S,4R)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실산



[0891]

[0892] (1R,2R,4S) 및 (1S,2S,4R)-에틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트의 혼합물 (0.430g, 1.44mmol)을 일반적 방법 GG에 따라 가수분해시켜 (1R,2R,4S) 및 (1S,2S,4R)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실산(0.256g, 86%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.22분; MS m/z : 270 (M-H)⁻.

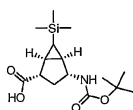
[0893] 제조 #13: (1S,2R,4S) 및 (1R,2S,4R)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실산



[0894]

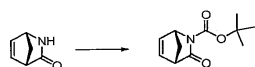
[0895] (1S,2R,4S) 및 (1R,2S,4R)-에틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트의 혼합물 (0.180g, 0.600mmol)을 일반적 방법 GG에 따라 가수분해시켜 (1S,2R,4S)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸-1-메틸사이클로펜탄카복실산 및 (1S,2R,4S)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸-1-메틸-사이클로펜탄카복실산 (0.083g, 51%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.23분; MS m/z : 270 (M-H)⁻.

[0896] 제조 #14: (1R,2S,4R,5R)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-6-(트리메틸실릴)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산



[0897]

[0898] 단계 A: (1R,4S)-3급-부틸 3-옥소-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실레이트

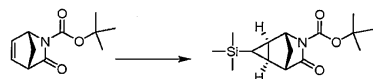


[0899]

[0900] THF(100mL) 중의 (1R,4S)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-3-온(1.50g, 13.7mmol)의 용액에 TEA(1.90mL, 13.7mmol) 및 DMAP(0.27g, 2.2mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 0℃에서 약 5분 동안 교반시킨 다음, THF(15mL) 중의 디-3급-부틸 디카보네이트(3.40mL, 14.4mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 24시간 동안 주위 온도에서 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 조악한 잔사를 DCM(50mL)에 용해시키고, 물(25mL) 및 염수(25mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 0-30% EtOAc/헵탄의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켜 (1R,4S)-3급-부틸 3-옥소-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실레이트(2.7g, 93%)를 백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.26-6.86 (dd, 1H), 6.86-6.64 (m, 1H), 5.08-4.78 (d, 1H), 3.52-3.21 (dd, 1H), 2.32-2.24 (d, 1H), 2.09-2.02 (d, 1H), 1.05-1.36 (s, 9H).

[0901] 단계 B: (1S,2R,4R,5R)-7-옥소-3-트리메틸실라닐-6-아자-트리사이클로[3.2.1.0(2,4)]옥탄-6-카복실산 3급-부틸

에스테르



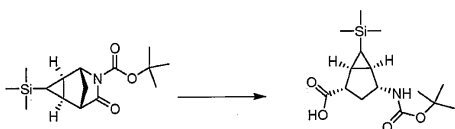
[0902]

[0903]

Et₂O(62mL) 중의 (1R,4S)-3급-부틸 3-옥소-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실레이트(1.3g, 6.2mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(0.070g, 0.31mmol)의 용액에 주위 온도에서 1시간 동안 트리메틸실릴디아조메탄(헥산 중의 2M, 3.00mL, 11.5mmol)을 적가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 셀라이트 패드를 Et₂O(50mL)로 세척하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 조약한 물질을 0-30% EtOAc/헵탄의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켜 (1S,2R,4R,5R)-7-옥소-3-트리메틸실라닐-6-아자-트리사이클로[3.2.1.0(2,4)]옥탄-6-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.7g, 92%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.37 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 1.45 (m, 10H), 1.23 (t, 1H), 0.76 (t, 1H), 0.10 (s, 2H), -0.03 (s, 9H).

[0904]

단계 C: (1R,2S,4R,5R)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-6-(트리메틸실릴)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산



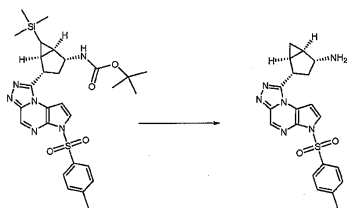
[0905]

[0906]

THF(38mL) 중의 (1S,2R,4R,5R)-7-옥소-3-트리메틸실라닐-6-아자-트리사이클로[3.2.1.0(2,4)]옥탄-6-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.7g, 5.7mmol) 및 알루미늄산 불소화칼륨(2.10g, 14.1mmol)의 혼합물을 약 60℃에서 약 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 셀라이트 패드를 EtOAc(50mL)로 세정하고, 여액을 감압하에 농축시켜 (1R,2S,4R,5R)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)-6-(트리메틸실릴)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(1.82g, 100%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.62분; MS m/z: 312 (M-H)⁻.

[0907]

제조 #15: (1R,2R,4S,5S)-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-아민

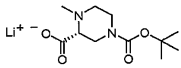



[0908]

[0909]

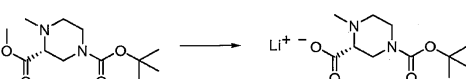
DCM(20mL) 중의 3급-부틸 (1R,2R,4S,5R)-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-6-(트리메틸실릴)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일카바메이트(0.780g, 1.34mmol, 제조 #9 및 제조 #14로부터 HATU를 사용하는 A, TEA를 사용하는 C를 사용하여 제조됨)의 용액에 트리플루오로메탄설포산(0.48mL, 5.4mmol)을 첨가하였다. 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반시킨 후, 추가의 트리플루오로메탄설포산(0.48mL, 5.4mmol)을 첨가하고, 혼합물을 약 추가의 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM(40mL)으로 희석시키고, 격렬하게 교반된 빙수의 슬러리(30mL)에 서서히 부었다. 약 5분 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃로 중화시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(40mL)으로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 (1R,2R,4S,5S)-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-아민을 담갈색 고체(0.55g, 87%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.75분; MS m/z: 409 (M+H)⁺.

[0910] 제조 #16: 리튬 (R)-4-(3급-부톡시카보닐)-1-메틸피페라진-2-카복실레이트

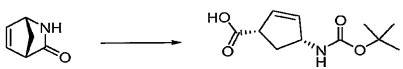
[0911] 
[0912] 단계 A: (R)-1-3급-부틸 3-메틸 4-메틸피페라진-1,3-디카복실레이트

[0913] 
[0914] MeCN 및 MeOH(1:1, 100mL) 중의 (R)-1-3급-부틸 3-메틸피페라진-1,3-디카복실레이트(1.2g, 4.9mmol, ASW Med Chem Inc)에 포름알데히드(37% 수성, 13.2mL, 177mmol)를 첨가한 다음, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드(5.20g, 24.5mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 약 15분 동안 교반시켰다. AcOH(5.6mL, 98mmol)를 적가하고, 혼합물을 약 1시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 DCM(100mL)에 용해시키고, 수성 2N NaOH를 사용하여 중화시켰다. 포화된 수성 NaHCO₃(50mL)를 첨가하고, 층을 분리시켰다. 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 20-80% EtOAc/헥탄의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (R)-1-3급-부틸 3-메틸 4-메틸피페라진-1,3-디카복실레이트(1.1g, 85%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.91분; MS m/z: 259 (M+H)⁺.

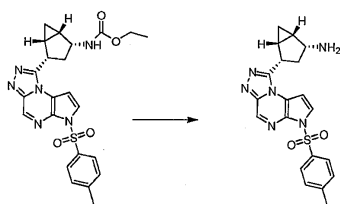
[0915] 단계 B: 리튬 (R)-4-(3급-부톡시카보닐)-1-메틸피페라진-2-카복실레이트

[0916] 
[0917] 1,4-디옥산(18mL) 및 물(18mL) 중의 (R)-1-3급-부틸 3-메틸 4-메틸피페라진-1,3-디카복실레이트(1.2g, 4.6mmol)의 용액에 LiOH·H₂O(0.290g, 6.91mmol)를 첨가하였다. 약 80℃에서 약 1시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 고체를 진공 오븐에서 약 65℃에서 약 18시간 동안 건조시켜 리튬 (R)-4-(3급-부톡시카보닐)-1-메틸피페라진-2-카복실레이트(1.46g, 정량적)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.17분; MS m/z: 245 (M+H)⁺.

[0918] 제조 #17: (1S,4R)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)사이클로펜트-2-엔카복실산

[0919] 
[0920] 물(30.5mL) 중의 (1R,4S)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-3-온(5.0g, 46mmol)의 용액에 수성 HCl(2M, 23.0mL, 46.0mmol)을 첨가하였다. 약 80℃에서 약 2시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 고체를 진공 오븐에서 약 70℃에서 건조시키고, 추가로 정제하지 않고 사용하였다. 약 0℃에서 1,4-디옥산(15mL) 및 물(18.3mL) 중의 (1S,4R)-4-아미노사이클로펜트-2-엔카복실산 하이드로클로라이드(9.20g, 45.8mmol)의 용액에 DIEA(32.0mL, 183mmol)를 첨가하였다. 약 5분 동안 교반한 후, 1,4-디옥산(5mL) 중의 디-3급-부틸 디카보네이트(11.7mL, 50.4mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 약 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조악한 오일을 진공 오븐에서 약 65℃에서 약 3시간 동안 건조시켰다. 조악한 생성물을 80-100% EtOAc/헥탄의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (1S,4R)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)사이클로펜트-2-엔카복실산(5.2g, 2단계에 걸쳐 50%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.81분; MS m/z: 226 (M-H)⁻.

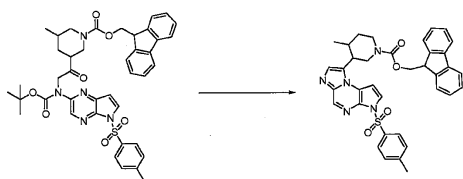
[0921] 제조 #18: (1S,2R,4S,5R)-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-아민



[0922]

[0923] DCM(2.3mL) 중의 에틸 (1S,2R,4S,5R)-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일카바메이트(0.16g, 0.34mmol, 제조 #KK.1로부터 GG, HATU 및 TEA를 사용하는 제조 #9로부터 A, TEA를 사용하는 C를 사용하여 제조됨)의 용액에 트리메틸실릴 요오디드(0.11mL, 0.75mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 24시간 동안 교반한 후, 추가의 트리메틸실릴 요오디드(0.11mL, 0.75mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 약 4일 동안 약 40℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 포화된 수성 NaHCO₃(20mL)를 첨가하였다. 혼합물을 약 5분 동안 교반시키고, 층을 분리시켰다. 수성 층을 추가로 DCM(20mL)으로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 1mol 당량의 DCM을 함유하는 (1S,2R,4S,5R)-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-아민(0.17g, 100%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.76분; MS m/z: 409 (M+H)⁺.

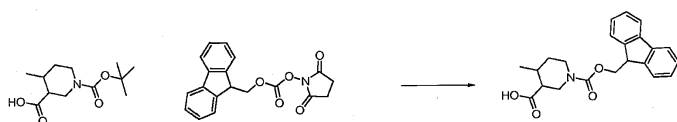
[0924] 제조 #19: (9H-플루오렌-9-일)메틸 4-메틸-3-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카복실레이트



[0925]

[0926] DCM(10mL) 중의 (9H-플루오렌-9-일)메틸 3-(2-(3급-부톡시카보닐(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)아세틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(0.627g, 0.836mmol, 제조 #20으로부터 W, LL, 실시예 #8, 단계 A로부터 Z를 사용하여 제조됨)의 용액에 TFA(1.50mL, 19.5mmol)를 첨가하고, 생성되는 혼합물을 질소하에 약 1시간 동안 주위 온도에서 교반시켰다. 용액을 농축시키고, 잔사를 포화된 수성 NaHCO₃(25mL) 및 EtOAc(25mL)에 분배하였다. 유기 상을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조악한 (9H-플루오렌-9-일)메틸 4-메틸-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)아세틸)-피페리딘-1-카복실레이트를 무정형 갈색 고체로서 수득하였다. 조악한 물질을 1,4-디옥산(5mL)에 첨가하고, 라웨손 시약(0.203g, 0.502mmol)을 첨가하고, 생성되는 현탁액을 약 80℃에서 약 20분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 0 내지 1.5% MeOH/DCM의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸 4-메틸-3-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카복실레이트를 회백색 고체(0.21g, 40%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.68분; MS m/z: 632 (M+H)⁺.

[0927] 제조 #20: 1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산



[0928]

[0929] 1,4-디옥산(10mL) 중의 1-(3급-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산(1.50g, 6.17mmol, 실시예 #13, 단계

G)의 용액에 수성 HCl(1,4-디옥산 중의 4N, 4.62mL, 18.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 60℃에서 약 16시간 동안 가열한 후, 주위 온도로 냉각시켰다. 혼합물에 NaHCO₃(2.07g, 24.7mmol) 및 물(10.0mL)을 첨가한 다음, (9H-플루오렌-9-일)메틸 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 카보네이트(4.16g, 12.3mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 25℃에서 약 16시간 동안 교반시켰다. 반응물을 수성 1N HCl을 사용하여 약 pH 1로 산성화시키고, EtOAc(75mL)로 추출시켰다. 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성물을 DCM 중의 1-5% MeOH의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(40g 컬럼)로 정제하여 1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산(0.72g, 31%)을 투명한 오일로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.44분; MS m/z: 366 (M+H)⁺.

[0930]

제조 #21: 5-시아노-N-((1R,3S)-2,2-디메틸-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부틸)피리딘-2-설폰아미드



[0931]

[0932]

탈기된 DMF(1.5mL) 중의 5-브로모-N-((1R,3S)-2,2-디메틸-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부틸)피리딘-2-설폰아미드(0.69g, 1.1mmol, (1S,3R)-3-아세트아미도-2,2-디메틸사이클로부탄카복실산[Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302-308] 및 제조 #9로부터 EDC를 사용하는 A, DIEA를 사용하는 C, JJ, 5-브로모피리딘-2-설포닐 클로라이드[Chem Impex]로부터 N을 사용하여 제조됨)의 용액에 디시아노아연(0.321g, 2.74mmol)에 이어, Pd(Ph₃P)₄(0.063g, 0.055mmol, Strem)를 첨가하였다. 반응물을 질소 대기하에 약 80℃에서 약 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 이를 수성 NaOH(1N, 10mL)로 희석시키고, EtOAc(25mL)로 추출시켰다. 유기 층을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성물을 DCM 중의 1-10% MeOH의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(12g)로 정제하여 5-시아노-N-((1R,3S)-2,2-디메틸-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부틸)피리딘-2-설폰아미드(0.09g, 14%)를 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.14분; MS m/z: 577 (M+H)⁺.

[0933]

제조 #22: 2-아세틸아미노-5-카복시아다만탄

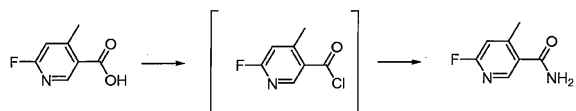


[0934]

[0935]

1,4-디옥산(15mL) 중의 E-2-아미노-5-카복시아다만탄 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(1.0g, 4.1mmol, 문헌(참조: Org. Process Res. Dev., 2008, 12 (6), 1114-1118)에서와 같이 제조됨) 및 DIEA(2.13mL, 12.2mmol)에 Ac₂O(0.576mL, 6.10mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 25℃에서 약 3시간 동안 교반한 다음, 수성 NaOH(2N, 8.14mL, 16.3mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 25℃에서 약 16시간 동안 교반시킨 후, 이를 EtOAc(100mL) 및 수성 1N HCl(50mL)에 분배하였다. 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 2-아세틸아미노-5-카복시아다만탄(0.47g, 49%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.43분; MS m/z: 236 (M-H)⁻.

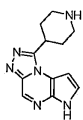
[0936] 제조 #23: 6-플루오로-4-메틸니코틴아미드



[0937]

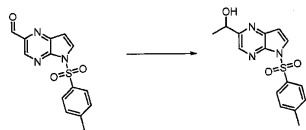
[0938] 환저 플라스크에 6-플루오로-4-메틸니코틴산(1.13g, 7.28mmol, Frontier) 및 DCM(73mL)을 충전시켜 투명한 용액을 수득하였다. 티오닐 클로라이드(5.32mL, 72.8mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축 건조시키고, 잔사를 EtOAc(10mL)에 용해시키고, EtOAc(40mL) 및 진한 수성 NH₄OH(36.9mL, 947mmol)의 신속하게 교반된 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 약 1시간 동안 교반시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 추가로 EtOAc(50mL)로 추출시키고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 6-플루오로-4-메틸니코틴아미드(0.69g, 61%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.03분; MS m/z 153 (M-H)⁻.

[0939] 제조 #24: 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)에탄아민 하이드로클로라이드



[0940]

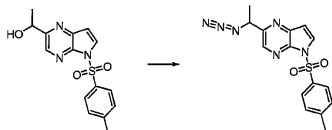
[0941] 단계 A: 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)에탄올



[0942]

[0943] THF(10mL) 중의 메틸마그네슘 클로라이드의 용액(0.232mL, 0.697mmol)에 약 -78℃에서 DCM(10.0mL) 중의 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카브알데히드의 용액(0.210g, 0.697mmol, 실시예 #10, 단계 B)을 첨가하였다. 약 10분 후, 포화된 수성 NH₄Cl을 반응 혼합물에 첨가하였다. 실온으로 가온시킨 후, EtOAc(30mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 유기 층을 분리시키고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 20-80% EtOAc/헵탄으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)에탄올(0.050g, 23%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.04분; MS m/z: 318 (M+H)⁺.

[0944] 단계 B: 2-(1-아지도에틸)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진

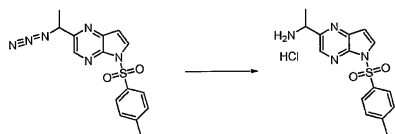


[0945]

[0946] DCM(10mL) 중의 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)에탄올의 용액(0.600g, 1.89mmol)에 주위 온도에서 SOCl₂(0.690mL, 9.45mmol)를 첨가하였다. 약 4시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석시키고, 포화된 수성 NaHCO₃(50mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 기체 방출이 중단된 후, 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DMF(10mL)에 용해시키고, 나트륨 아지드(0.615g, 9.45mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 약 15시간 후, EtOAc(50mL) 및 물(50mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 감압하에 농축시키고, 20-80% EtOAc/헵탄으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(1-아지도에틸)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.65g, 100%)을 무색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법

a) $R_t = 2.67$ 분; MS m/z : 343 ($M+H$)⁺.

[0947] 단계 C: 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)에탄아민 하이드로클로라이드



[0948]

[0949] THF(10mL) 및 물(5mL) 중의 2-(1-아지도에틸)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.65g, 1.9mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(0.598g, 2.28mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 45℃로 가열하고, 약 12시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(40mL)에 용해시키고, HCl 기체를 용액을 통해 pH 1까지 통과시켰다. Et₂O(40mL)를 서서히 첨가하고, 생성되는 고체로부터 용매를 경사 제거하였다. 고체를 진공하에 건조시켜 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)에탄아민 하이드로클로라이드(0.65g, 97%)를 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.56$ 분; MS m/z : 317 ($M+H$)⁺.

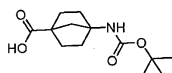
[0950] 제조 #25: 2,2-디메틸-4-옥소사이클로펜탄카복실산



[0951]

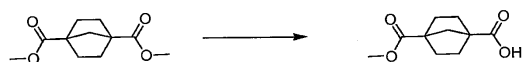
[0952] EtOH(50mL), 물(7.5mL) 및 AcOH(1.5mL) 중의 4,4-디메틸사이클로펜텐-2-에논(2.0g, 18mmol)의 용액에 칼륨 시아나이드(2.36g, 36.3mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40℃로 가열한 후, 약 15시간 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(50mL)로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 수성 HCl(6N, 50mL)에 용해시키고, 환류 가열하였다. 약 3일 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시켜 2,2-디메틸-4-옥소사이클로펜탄카복실산(3.7g, 90%, ¹H NMR에 의한 순도 약 70%)를 제공하고, 추가로 정제하지 않고 제공하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.30$ 분; MS m/z : 155 ($M-H$)⁻.

[0953] 제조 #26: 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0954]

[0955] 단계 A: 4-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산

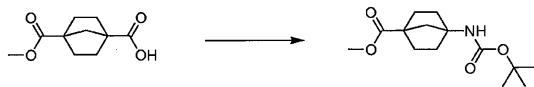


[0956]

[0957] MeOH(47mL) 중의 디메틸 바이사이클로[2.2.1]헵탄-1,4-디카복실레이트(2.00g, 9.44mmol, 문헌(참조: Aust. J. Chem., 1985, 38, 1705-18)에서와 같이 제조됨)의 용액에 KOH(0.475g, 8.46mmol) 및 물(2.5mL)을 첨가하였다. 반응물을 약 16시간 동안 환류 교반한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축 건조시켰다. 물(25mL)을 잔류하는 잔사에 첨가하고, 혼합물을 Et₂O(2 x 25mL)로 추출시켰다. 수성 층을 수성 6N HCl을 사용하여 약 pH 4로 산성화시키고, DCM(3 x 20mL)으로 추출시켰다. 합한 DCM 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 4-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산을 회백색 고체(1.19g, 71%)로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.92 (d, J=6.6 Hz, 4H), 1.76 (s, 2H), 1.65-1.54

(m, 4H).

[0958] 단계 B: 메틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트



[0959]

[0960] 톨루엔(30mL) 중의 4-(메톡시카보닐)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산(2.01g, 10.1mmol)의 용액에 디페닐 포스포릴 아지드(2.20mL, 10.2mmol) 및 TEA(1.60mL, 11.5mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 약 3시간 동안 약 50℃에서 가열하고, 약 2시간 동안 약 70℃에서 추가로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축 건조시켰다. 잔사를 3급-부탄올(10.0mL, 105mmol)로 희석시키고, 혼합물을 약 80℃에서 약 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Et₂O(50mL)에 용해시켰다. 유기 층을 물, 수성 1M NaOH, 물 및 염수(각각 25mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.1]-헵탄-1-카복실레이트를 회백색 고체(2.22g, 81%)로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.03 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.95-1.74 (m, 6H), 1.60 (s, 4H), 1.37 (s, 9H).

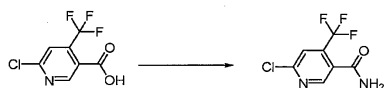
[0961] 단계 C: 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산



[0962]

[0963] THF(27mL) 및 MeOH(14mL) 중의 메틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실레이트(2.21g, 8.20mmol)의 용액에 수성 NaOH(1N, 20.0mL, 20.0mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 약 16시간 동안 교반시키고, 감압하에 농축 건조시켰다. 물(25mL)을 잔류하는 잔사에 첨가하고, 혼합물을 Et₂O(2 x 25mL)로 추출시키고, Et₂O 추출물을 폐기하였다. 수성 층을 수성 6N HCl을 사용하여 약 pH 4로 산성화시키고, Et₂O(3 x 10mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축 건조시켜 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-카복실산을 회백색 고체(1.69g, 81%)로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.00-1.69 (m, 6H), 1.67-1.45 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

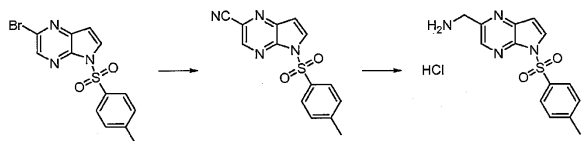
[0964] 제조 #27: 6-클로로-4-(트리플루오로메틸)니코틴아미드



[0965]

[0966] 6-클로로-4-(트리플루오로메틸)니코틴산(1.0g, 4.4mmol, Oakwood)을 DCM(44mL)에 용해시켜 투명한 용액을 수득하였다. SOCl₂(3.2mL, 44mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 다음, 약 16시간 동안 환류 교반시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 황색 오일을 수득하고, 이를 EtOAc(10mL)에 용해시켰다. 용액을 EtOAc(20mL) 및 진한 수성 NH₄OH(22mL, 580mmol)의 신속하게 교반된 혼합물에 적가하였다. 생성되는 혼탁한 혼합물을 약 2시간 동안 교반시키고, 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(30mL)로 추가로 추출시켰다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 6-클로로-4-(트리플루오로메틸)니코틴아미드(0.85g, 85%)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.62분; MS m/z: 223 (M+H)⁺.

[0967] 제조 #28: (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드



[0968]

[0969] 5L 반응기에 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(98.8g, 281mmol, 제조 #7), 아연 분진(3.50g, 53.3mmol), 팔라듐(II) 트리플루오로아세테이트(4.0g, 12mmol) 및 라세미-2-(디-*t*-부틸포스포노)-1,1'-비나틸(9.8g, 24.7mmol)을 충전시켰다. 플라스크에 아연 시아나이드(10.0g, 157mmol)가 최종 단계에 첨가되도록 위치되는 분말 첨가 장치를 장착시켰다. 용기를 약 30분 이하 동안 아르곤으로 퍼징시킨 다음, 아르곤 살포된 DMA(2L)를 반응기에 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 약 50℃로 가열하면서 아르곤 살포를 유지시켰다. 생성되는 암갈색 용액을 추가로 약 95℃로 가열하면서 아연 시아나이드를 약 15분 동안 분말 첨가 장치로부터 분획으로 첨가하였다. 약 95℃로 도달하면, 갈색 혼합물을 약 추가의 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜 염의 침전을 야기하였다. 혼합물을 여과 보조제를 함유하는 부호너 깔때기를 통해 여과하고, 여과 케이크를 DMA(20mL)로 세척하였다. DMA 중의 조악한 생성물의 용액을 차가운(10℃ 미만) 물(16L)에 첨가하고, 약 30분 동안 교반시켰다. 생성되는 현탁액을 여과시키고, 여과 케이크를 물(1L)로 다시 세정하였다. 생성되는 습식 케이크를 진공 오븐에서 약 50℃에서 건조시켰다. 조악한 고체를 DCM(1.5L)에 용해시키고, 무수 MgSO₄로 추가로 건조시켰다. 여과 후, 용액을 실리카 패드(140g)를 통해 통과시키고, 단지 우세하게 불순물이 패드를 용출 제거하여 검출될 때까지 추가의 용매로 세척하였다. 용매를 제거하고, 조악한 고체를 주위 온도에서 약 5시간 동안 MeOH/DCM(4:1, 조악한 고체 1g당 10용적의 용매)으로 연마하였다. 고체를 여과시키고, MeOH(300mL)로 세척하였다. 생성물을 진공 오븐에서 건조시켜 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보니트릴(58.8g, 70%)을 무색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J=4.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). 2L 316-스테인레스 스틸 압력 반응기에 5% Pd/C(15.4g의 63.6중량% 수 흡윤 물질, 5.6g 무수 기준, Johnson Matthey A503032-5), 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보니트릴(55g, 184mmol), THF(1.1L), 탈이온수(165mL), 수성 HCl(37중량%, 30mL, 369mmol) 및 퀴놀린(1.1mL, 9.0mmol)을 충전시켰다. 용기를 퍼징시키고, 압축시키고, 고압 저장소로부터 공급된 수소로 40psi에서 유지시켰다. 혼합물을 약 25℃에서 격렬하게 진탕시켰다. 약 5시간 후, 반응기를 배출시키고, 질소로 퍼징하여 대부분의 용해된 수소를 제거하고, 반응 혼합물을 여과시켜 촉매를 제거하였다. 반응기 및 촉매 케이크를 THF:H₂O(1:1, 2 x 40mL)로 세정하였다. 합한 여액 및 세정물을 농축시키고, EtOH(500mL)를 첨가하였다. 2개의 추가의 용매를 EtOH(2 x 500mL)로 교체하고, 조악한 잔사를 농축시켜 잔사(76g)를 수득하고, 이를 EtOH(550mL)에 현탁시키고, 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과 수집하고, 차가운 EtOH(50mL)로 세척하였다. 습식 케이크를 진공 오븐에서 건조시켜 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(51.2g, 82%)를 무색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.44분; MS m/z: 303 (M+H)⁺.

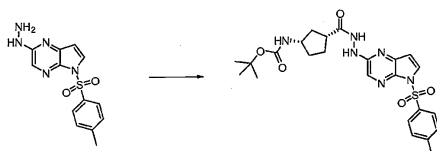
[0970] 일반적 방법 A: 카복실산으로부터 하이드라지드의 형성

[0971] 용매, 예를 들어, DCM 또는 THF, 바람직하게는 DCM 중의 2-하이드라지닐피롤로[2,3-b]피라진(바람직하게는 1당량) 및 카복실산(1-2당량, 바람직하게는 1.1-1.3당량)의 혼합물에 커플링제, 예를 들어, EDC·HCl 또는 HATU(1.0-2.0당량, 바람직하게는 1.2-1.6당량)를 유기 염기, 예를 들어, TEA 또는 DIEA(2-5당량, 바람직하게는 3-4당량)를 사용하거나 사용하지 않고 첨가하였다. 약 20-60℃(바람직하게는 약 실온)에서 약 1-72시간(바람직하게는 2-6시간) 후, 반응물을 다음 방법 중의 하나로 후처리하였다. 방법 1: 물을 첨가하고, 층을 분리하였다. 임의로, 혼합물을 층을 분리하기 전에 셀라이트를 통해 여과시킬 수 있다. 이어서, 수성 층을 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM으로 추출시켰다. 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시켰다. 방법 2: 반응물을 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM으로 희석시키고, 물 또는 염수 또는 이들 둘 다로 세척하였다. 수성 층을 임의로 유기 용

때, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM으로 추가로 추출하였다. 이어서, 유기 층 또는 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시켰다. 방법 3: 반응물을 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM으로 희석시키고, 물을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 크로마토그래피로 직접 정제하였다. 모든 경우에, 조악한 물질을 임의로 적합한 용매 또는 용매들로부터 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[0972] 일반적 방법 A의 예시

[0973] 제조 #A.1: 3급-부틸 (1S,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸카바메이트



[0974]

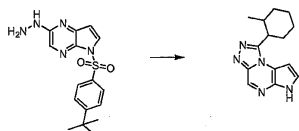
[0975] DCM(30mL) 중의 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.50g, 8.24mmol, 제조 #9) 및 (1R,3S)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)사이클로펜탄카복실산(2.08g, 9.07mmol, Peptech)의 혼합물에 EDC·HCl(1.90g, 9.89mmol)을 첨가하였다. 주위 온도에서 약 4.5시간 후, 물(30mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 이어서, 수성 층을 EtOAc(15mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 DCM(15mL)에 용해시키고, 헵탄 중의 40-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 (1S,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸카바메이트(4.20g, 97%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.27$ 분; MS m/z : 515 (M+H)⁺.

[0976] 일반적 방법 B: 산 클로라이드로부터 하이드라지드의 형성에 이은 사이클릭화 및 설포아미드 가수분해

[0977] 약 0-25℃(바람직하게는 주위 온도)에서 1,4-디옥산 중의 5-설포닐-2-하이드라지닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진(바람직하게는 1당량) 및 TEA 또는 DIEA(1-10당량, 바람직하게는 4당량)의 용액에 산 클로라이드(1-1.5당량, 바람직하게는 1당량)를 첨가하였다. 완전한 첨가 후, 반응물을, 초기에 냉각될 경우, 주위 온도로 가온시켰다. 약 0.5-2시간(바람직하게는 약 1시간) 후, SOCl_2 (1-10당량, 바람직하게는 3당량)를 첨가하고, 반응물을 약 60-100℃(바람직하게는 약 80-90℃)에서 약 0.25-8시간 동안(바람직하게는 약 1시간) 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 수성 염기(예: Na_2CO_3 또는 수성 NaOH, 바람직하게는 수성 NaOH)를 첨가한 다음, 임의로, 그러나 바람직하지 않지만, 추가의 MeOH(5-50%의 반응 용적, 바람직하게는 50%)를 첨가하였다. 반응물을 약 50-90℃에서 약 1-96시간 동안(바람직하게는 수성 NaOH를 사용할 경우, 약 60℃에서 약 3시간 동안 또는 수성 Na_2CO_3 를 사용할 경우 약 90℃에서 약 3일 동안) 가열하였다. 반응물을 감압하에 농축시킨 다음, 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM, 바람직하게는 EtOAc) 및 물, 포화된 수성 NaHCO_3 및/또는 염수, 바람직하게는 포화된 수성 NaHCO_3 에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 임의로 물 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피로 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득한다.

[0978] 일반적 방법 B의 예시

[0979] 실시예 #B.1.1: 1-(2-메틸사이클로헥실)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[0980]

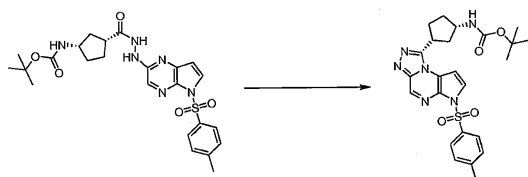
[0981] 약 0℃에서 1,4-디옥산(12mL) 중의 5-(4-3급-부틸페닐설폰닐)-2-하이드라지닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.40g, 1.2mmol, 제조 #3) 및 DIEA(0.20mL, 1.2mmol)의 용액에 2-메틸사이클로헥산카보닐 클로라이드(0.19g, 1.2mmol, 제조 #4)를 첨가하였다. 완전한 첨가 후, 빙욕을 제거하고, 반응물을 주위 온도로 가온시켰다. 약 1시간 후, SOCl₂(0.42mL, 5.8mmol)를 첨가하고, 반응물을 약 90℃에서 약 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 2M 수성 Na₂CO₃(2N, 11.6mL, 23.2mmol) 및 MeOH(12mL)를 첨가하였다. 반응물을 약 90℃에서 약 3일 동안 가열하였다. 반응물을 감압하에 농축시킨 다음, EtOAc(50mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃(40mL)에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 농축시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc를 사용하여 실리카 겔(12g) 상에서 정제시킨 다음, RP-HPLC(표 2, 방법 b)로 추가로 정제시켰다. 합한 생성물 함유 분획을 감압하에 농축시켜 MeCN을 제거하고, 생성되는 침전물을 진공 여과 수집하여 1-(2-메틸사이클로헥실)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진을 백색 고체(0.10g, 35%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.84분; MS m/z: 256 (M+H)⁺.

[0982] 일반적 방법 C: 하이드라지드의 사이클릭화

[0983] 유기 용매(예: 1,4-디옥산) 중의 2-하이드라지닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진(바람직하게는 1당량)의 용액에 염기, 예를 들어, TEA 또는 DIEA(1-5당량, 바람직하게는 2-4당량) 및 SOCl₂(1-5당량, 바람직하게는 1-2당량)를 첨가하였다. 혼합물을 약 60-100℃(바람직하게는 약 80℃)에서 약 1-16시간 동안(바람직하게는 약 1-2시간) 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 다음 방법 중의 하나를 사용하여 후처리하였다. 방법 1: 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가한다. 층을 분리하고, 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매로 추출시켰다. 합한 유기 층을 임의로 수성 염기(예: NaHCO₃) 및/또는 염기로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리하거나 여과한 후, 감압하에 농축시켰다. 방법 2: 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 첨가하고, 유기 층을 임의로 염수 또는 물로 세척하고, 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시켰다. 방법 3: 반응 혼합물을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 포화된 수성 NaHCO₃ 또는 염수에 분배하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리하거나 여과한 후, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피로 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득한다.

[0984] 일반적 방법 C의 예시

[0985] 제조 #C.1: 3급-부틸-(1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트



[0986]

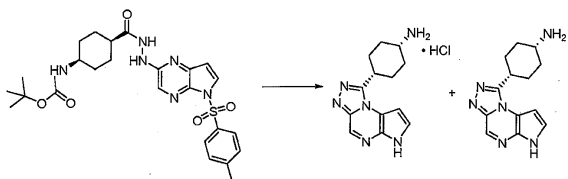
[0987] 1,4-디옥산(100mL) 중의 3급-부틸 (1S,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸카바메이트(9.30g, 18.1mmol, 제조 #A.1)의 용액에 TEA(10.0mL, 72.3mmol) 및 SOCl₂(2.11mL, 28.9mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 80℃에서 약 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc 및 물(각각 200mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수용액을 EtOAc(2 x 100mL)로 추출시키고, 합한 유기 층을 포화된 수성 NaHCO₃ 및 염수(각각 100mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 DCM 중의 25-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸-(1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트(7.65g, 85%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.37분; MS m/z: 497 (M+H)⁺.

[0988] 일반적 방법 D: 하이드라지드의 사이클릭화에 이은 설폰아미드 가수분해 및 Boc-탈보호

[0989] 환저 플라스크에 5-설포닐-2-하이드라지닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진(바람직하게는 1당량), 유기 용매(예: 1,4-디옥산 또는 THF, 바람직하게는 1,4-디옥산), SOCl_2 (2-5당량, 바람직하게는 2당량) 및 유기 염기, 예를 들어, DIEA 또는 TEA(0-5당량, 바람직하게는 3당량)를 충전시킨다. 생성되는 혼합물을 약 25-120℃(바람직하게는 약 90℃)에서 약 0.25-5시간 동안(바람직하게는 약 1시간) 교반시킨 다음, 주위 온도로 냉각시킨다. 반응 혼합물에 수성 염기(예: 수성 Na_2CO_3 또는 수성 NaOH 1-30당량, 바람직하게는 수성 NaOH의 경우 1-2당량, 바람직하게는 수성 Na_2CO_3 의 경우 15-20당량)를 첨가하고, 생성되는 혼합물을 약 60-120℃(바람직하게는 약 90℃)에서 약 1-10시간 동안(바람직하게는 약 5시간) 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. MeOH(반응 용적의 5-50%, 바람직하게는 20-30%)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 용액을 약 60-120℃(바람직하게는 약 90℃)에서 약 5-24시간 동안(바람직하게는 약 16시간) 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 층을 분리하고, 유기 용매를 감압하에 농축시켰다. 잔사에 유기 용매(예: 1,4-디옥산 또는 THF, 바람직하게는 1,4-디옥산)에 이어, HCl의 용액, 예를 들어, 1,4-디옥산 중의 4M HCl(20-40당량, 바람직하게는 25당량)을 첨가하였다. 생성되는 현탁액을 약 20-80℃(바람직하게는 약 60℃)에서 약 1-16시간 동안(바람직하게는 약 1시간) 교반한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 고체를 진공 여과 수집하고, 유기 용매(예: 1,4-디옥산, EtOAc 및/또는 Et_2O , 바람직하게는 1,4-디옥산에 이어 Et_2O)로 세척하여 조악한 생성물을 HCl 염으로서 수득하였다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터 침전, 결정화 또는 연마로 또는 크로마토그래피로 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득한다.

[0990] 일반적 방법 D의 예시

[0991] 실시예 #D.1.1: 시스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민 하이드로클로라이드 및 시스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민



[0992]

[0993] 환저 플라스크에 시스-3급-부틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로헥실카바메이트(0.415g, 0.785mmol), 시스-4-(3급-부톡시카보닐아미노)사이클로헥산카복실산[AMRI] 및 제조 #9로부터 A를 사용하여 제조됨), 1,4-디옥산(9mL) 및 SOCl_2 (0.115mL, 1.57mmol)를 충전시켰다. 생성되는 혼합물을 약 90℃에서 약 1시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 반응 혼합물에 수성 Na_2CO_3 (5N, 7.85mL, 15.7mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 약 90℃에서 약 5시간 동안 가열하였다. MeOH(5mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 생성되는 혼합물을 약 90℃에서 약 16시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 감압하에 농축시켰다. 잔사에 1,4-디옥산(10mL)에 이어, HCl(1,4-디옥산 중의 4M, 5mL, 20.0mmol)을 첨가하였다. 생성되는 현탁액을 약 60℃에서 약 1시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 고체를 진공 여과 수집하고, 먼저 1,4-디옥산(1mL)에 이어, Et_2O (50mL)로 세척하여 조악한 생성물 시스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민 하이드로클로라이드(0.42g, 98%, 84% 순도)를 수득하였다. 조악한 HCl 염의 일부(0.075g)를 추가로 RP-HPLC(표 2, 방법g)로 정제하여 부형제로서 3당량의 NH_4OAc 를 갖는 시스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민(0.044g)을 수득하였다. LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 0.92분; MS m/z: 257 (M+H)⁺.

[0994] 표 D.1

일반적 방법 D를 사용하여 제조된 실시예

하이드라지드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3- β -부틸 (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(2-(5-토실-5 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로헥실카바메이트 ((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3- β -부톡시카보닐아미노)사이클로헥탄카복실산 [PepTech] 및 제조 #9로부터 A를 사용하여 제조함)	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로헥탄아민 하이드로클로라이드	D.1.2	0.47 (d)	243
3- β -부틸 트랜스-4-(2-(5-토실-5 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로헥실카바메이트 (트랜스-4-(3- β -부톡시카보닐아미노)사이클로헥산카복실산 [AMRI] 및 제조 #9로부터 A를 사용하여 제조함)	트랜스-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로헥산아민 하이드로클로라이드	D.1.3	0.44 (d)	257
3- β -부틸 (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(2-(5-(4-3- β -부틸페닐설폰닐)-5 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로헥실카바메이트 ((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3- β -부톡시카보닐아미노)사이클로헥탄카복실산 [Acros] 및 제조 #3으로부터 A를 사용하여	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로헥탄아민 하이드로클로라이드	D.1.4	0.46 (d)	243

[0995]

하이드라지드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
제조함)				

[0996]

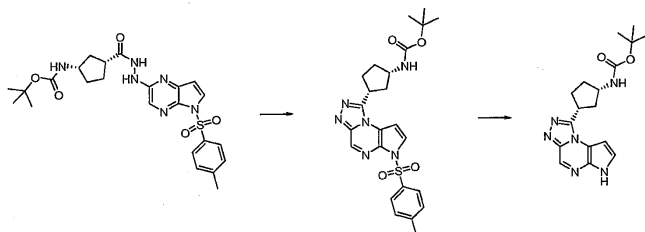
[0997] 일반적 방법 E: 하이드라지드의 사이클릭화에 이은 설포아미드 가수분해

[0998] 용매, 예를 들어, 1,4-디옥산 중의 5-설폰닐-2-하이드라지닐-5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진(바람직하게는 1당량)의 용액에 SOCl₂(1-5당량, 바람직하게는 1-2당량)를 첨가한다. 임의로, 유기 용매, 예를 들어, TEA 또는 DIEA(1-5당량, 바람직하게는 2-4당량)를 특히 Boc-보호된 기질을 위해 첨가한 다음, SOCl₂를 첨가한다. 반응물을 약 60-

100℃(바람직하게는 약 80℃)에서 가열한다. 약 0.5-6시간(바람직하게는 약 1-2시간) 후, 수성 염기(예: 수성 Na_2CO_3 또는 수성 NaOH 1-90당량, 바람직하게는 수성 Na_2CO_3 의 경우 15-20당량 또는 수성 NaOH 의 경우 1-2당량)를 첨가하고, 약 60-90℃(바람직하게는 약 80℃)에서 약 1-72시간(바람직하게는 약 1-16시간) 동안 계속 가열한다. 임의로, 바람직하지 않지만, 반응물을 주위 온도로 소정의 시간 동안(5분-72시간) 냉각시키고, 그 시간 동안 MeOH 및/또는 추가의 수성 염기(예: 포화된 Na_2CO_3 또는 1N NaOH)를 첨가할 수 있고, 임의로 약 60-90℃(바람직하게는 약 80℃)에서 약 1-72시간(바람직하게는 약 1-16시간) 동안 다시 가열한다. 주위 온도로의 임의의 냉각 및 염기를 첨가하는 이 주기는 4회 이하로 발생할 수 있다. 반응물을 다음 방법 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM을 물, 염수 또는 포화된 수성 NH_4Cl (바람직하게는 물)을 임의로 첨가하면서 첨가하고, 층을 분리한다. 이어서, 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM으로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수 또는 물로 임의로 세척하고, 무수 MgSO_4 또는 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시킨다. 방법 2: 반응 혼합물을 경사분리하고, 불용성 물질을 유기 용매, 예를 들어, EtOAc로 세척한다. 합한 유기 층을 감압하에 농축시킨다. 방법 3: 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 용매를 제거한다. 물을 첨가하고, 수성 층을 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM으로 추출시킨다. 합한 유기 층을 임의로 염수 또는 물로 세척하고, 무수 MgSO_4 또는 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시킨다. 방법 4: 침전물을 함유하는 반응 혼합물을 여과시켜 표적 화합물을 수집하면서 임의로 물로 세척할 수 있다. 여액을 임의로 농축시키고, 정제하여 추가의 표적 화합물을 수득할 수 있다. 방법 5: 반응 혼합물을 적합한 수성 산(예: 수성 HCl)을 첨가하여 중성 pH로 조정된 직후 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM으로 추출시킨다. 합한 유기 층을 임의로 염수 또는 물로 세척하고, 무수 MgSO_4 또는 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시킨다. 모든 경우에, 조악한 물질은 적합한 용매 또는 용매들로부터 침전, 결정화 및/또는 연마로 및/또는 크로마토그래피로 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득한다.

[0999] 일반적 방법 E의 예시

[1000] 실시예 #E.1: 3급-부틸 (1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트



[1001]

[1002] 1,4-디옥산(50mL) 중의 3급-부틸 (1S,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸카바메이트(4.73g, 9.19mmol, 제조 #A.1)의 용액에 TEA(5.10mL, 36.8mmol) 및 SOCl_2 (1.34mL, 18.4mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 80℃에서 가열하였다. 약 1.5시간 후, 포화된 수성 Na_2CO_3 (100mL)를 첨가하고, 약 80℃에서 약 6시간 동안 다시 가열하였다. 반응물을 약 3일 동안 주위 온도로 냉각시킨 후, 약 80℃에서 약 16시간 동안 가열하였다. 물 및 EtOAc(각각 100mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 이어서, 수성 층을 추가의 EtOAc(2 x 100mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 조악한 고체를 석유 에테르(비점: 30-60℃; 30mL)로 연마하고, 진공 여과 수집하면서 추가의 석유 에테르(비점: 30-60℃; 20mL)로 세척하여 3급-부틸 (1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트를 담갈색 고체(2.86g, 86%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.75$ 분; MS m/z : 343 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1003] 표 E.1

일반적 방법 E를 사용하여 제조된 실시예

하이드라지드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
아다만탄-2-카복실산 N'-[5-(4-3 굽-부틸-벤젠설포닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]-하이드라지드 (제조 #3 및 아다만탄-2-카복실산 [엔아민]으로부터 A를 사용하여 제조함)	1-아다만탄-2-일-6H-피롤로 [2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	E.1.1	2.09 (a)	294
아다만탄-1-카복실산 N'-[5-(4-3 굽-부틸-벤젠설포닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]-하이드라지드 (제조 #3 및 아다만탄-1-카복실산, EDC·HCl, 및 TEA로부터 A를 사용하여 제조함)	1-아다만탄-1-일-6H-피롤로 [2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	E.1.2	2.01 (a)	294
벤질 (1S,3S)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로부틸카바메이트, (3-아미노사이클로부탄카복실산 하이드로클로라이드 (엔아민)으로부터 Q 및 제조 #9로부터 A를 사용하여 제조함)	벤질 (1S,3S)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부틸카바메이트	E.1.3	1.85 (a)	363
4-메톡시-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로헥산카보하이드라지드, (4-메톡시사이클로헥산카복실산 및	1-(4-메톡시사이클로헥실)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	E.1.4	1.56 (a)	272

[1004]

하이드라지드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
제조 #9로부터 A를 사용하여 제조함)				

[1005]

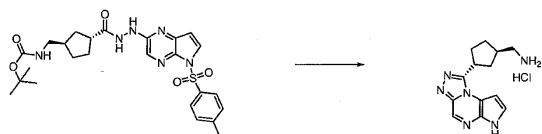
[1006] 일반적 방법 F: Boc-보호 그룹의 손실에 의한 하이드라지드의 사이클릭화에 이은 설포아미드 가수분해

[1007] 1,4-디옥산 중의 5-설포닐-2-하이드라지닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진(바람직하게는 1당량) 및 TEA 또는 DIEA(0-6당량, 바람직하게는 1당량)의 용액에 SOCl₂(2.0-6.0당량, 바람직하게는 3당량)를 첨가한다. 반응물을 약 60-

120℃(바람직하게는 약 80-90℃)에서 약 1-8시간(바람직하게는 약 1-4시간) 동안 가열한다. 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 임의로, 바람직하지는 않지만, 공용매(예: MeOH 또는 EtOH, 바람직하게는 MeOH)로 반응 용적의 5-50%(바람직하게는 50%)까지 희석한다. 수성 염기(예: 수성 Na₂CO₃ 또는 수성 NaOH 1-30당량, 바람직하게는 수성 NaOH의 경우 1-2 당량, 바람직하게는 수성 Na₂CO₃의 경우 15-20당량)를 첨가하고, 반응물을 약 40-90℃(바람직하게는 약 60℃)에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 2시간)동안 가열한 후, 이를 감압하에 농축시킨다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터 침전, 염 형성에 의한 침전, 결정화 및/또는 연마로 및/또는 크로마토그래피로 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득한다.

[1008] 일반적 방법 F의 예시

[1009] 실시예 #F.1.1 ((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄아민 하이드로클로라이드



[1010]

[1011] 1,4-디옥산(5mL) 중의 3급-부틸 ((1R,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸)메틸카바메이트(0.60g, 1.1mmol, (1R,3R)-3-((3급-부톡시카보닐아미노)메틸)사이클로펜탄카복실산[AFID] 및 제조 #9로부터 A를 사용하여 제조됨) 및 DIEA(0.79mL, 4.5mmol)의 용액에 SOCl₂(0.166mL, 2.27mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 80℃에서 약 1시간 동안 가열한 후, 이를 주위 온도로 냉각시켰다. 수성 NaOH(2N, 4mL, 8mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 약 60℃에서 약 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 감압하에 농축시켰다. 잔사에 HCl(1,4-디옥산(20mL) 중의 4N)을 첨가하였다. 유기 용액을 생성되는 침전물로부터 경사 제거하여 ((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄아민 하이드로클로라이드를 황색 고체(0.11g, 33%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.01분; MS m/z: 257 (M+H)⁺.

[1012] 표 F.1

일반적 방법 F를 사용하여 제조된 실시예

하이드라지드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3- β -부틸-트랜스-3-(2-(5-(4-3- β -부틸페닐설폰닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로헥실카바메이트 (제조 #3 및 트랜스-3-(3- β -부톡시카보닐-아미노)사이클로헥산카복실산 [AMRI], EDC·HCl, 및 TEA로부터 A를 사용하여 제조함)	트랜스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민아세테이트	F.1.2	1.07 (a)	257
3- β -부틸-시스-3-(2-(5-(4-3- β -부틸페닐설폰닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로헥실카바메이트 (제조 #3 및 시스-3-(3- β -부톡시카보닐-아미노)사이클로헥산카복실산 [AMRI], EDC·HCl, 및 TEA로부터 A를 사용하여 제조함)	시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민하이드로클로라이드	F.1.3	1.18 (a)	257

[1013]

[1014] 일반적 방법 G: 하이드라존의 형성에 이은 사이클릭화 및 설포나미드 가수분해

[1015] 유기 용매 또는 용매들, 예를 들어, MeOH 또는 MeOH/DCM(바람직하게는 MeOH) 중의 2-하이드라지닐-5-설폰닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진(바람직하게는 1당량)의 용액에 유기 용매, 예를 들어, DCM 중의 알데히드의 용액(1.0-1.3당량, 바람직하게는 1.0당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 약 15-30℃(바람직하게는 주위 온도)에서 약 1-8시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 교반한 후, 요오도벤젠 디아세테이트(1-3당량, 바람직하게는 1당량)를 첨가한다. 반응물을 약 15-30℃(바람직하게는 주위 온도)에서 약 15-60분(바람직하게는 약 30분) 동안 교반한 후, 이를 일정 중량으로 농축시킨다. 잔사에 유기 용매, 예를 들어, 1,4-디옥산, THF, MeOH 또는 EtOH(바람직하게는 1,4-디옥산)에 이어, 수성 염기, 예를 들어, 수성 Na₂CO₃ 또는 NaOH(2-50당량), 바람직하게는 NaOH(2당량)를 첨가한다. 반응물을 약 40-80℃(바람직하게는 약 60℃)에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 가열하였다. 조약한 생성물을 적합한 용매 또는 용매들로부터 침전, 결정화 및/또는 연마로 및/또는 크로마토그래피로 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득한다.

[1016] 일반적 방법 G의 예시

[1017] 실시예 #G.1.1: 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[1018]

[1019] MeOH(2mL) 중의 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.100g, 0.330mmol, 제조 #9)의 용액에 DCM(1mL) 중의 테트라하이드로-2H-피란-4-카르보알데히드(0.038g, 0.330mmol, J&W PharmLab)를 첨가하였다. 반

응 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반시킨 후, 요오도벤젠 디아세테이트(0.106g, 0.330mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 15분 동안 교반한 후, 이를 일정 중량으로 농축시켰다. 잔사에 MeOH(2mL)에 이어, 수성 NaOH(2N, 0.330mL, 0.659mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 60℃에서 약 1시간 동안 가열하였다. 조악한 반응 혼합물을 RP-HPLC(표 2, 방법 f)로 정제하였다. 합한 생성물 함유 분획을 감압 하에 농축시켜 MeCN을 제거한 다음, 동결건조시켜 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진을 백색 고체(0.028g, 35%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.25분; MS m/z : 244 (M+H)⁺.

표 G.1

일반적 방법 G를 사용하여 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로 [2,3-b]피라진(제조 #9)으로부터 제조한 예

알데히드	생성물	실시예 번호	R_t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2,6-디메틸사이클로헥스- 2-엔카브알데히드	1-(2,6-디메틸사이클로헥스-2- 에닐)-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	G.1.2	1.97 (a)	268
4-(4-하이드록시-4- 메틸펜틸)사이클로헥스- 3-엔카브알데히드	5-(4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-일)사이클로헥스-1- 에닐)-2-메틸펜탄-2-올	G.1.3	1.82 (a)	340
바이사이클로[2.2.1]헵트- 5-엔-2-카브알데히드	1-(바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔- 2-일)-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	G.1.4	1.72 (a)	252
사이클로옥탄카브알데히 드 (Oakwood)	1-사이클로옥틸-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	G.1.5	2.02 (a)	270
4- <i>o</i> -톨릴 테트라하이드로- 2H-피란-4-카브알데히드 (ASDI)	1-(3- <i>o</i> -톨릴 테트라하이드로-2H- 피란-4-일)-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	G.1.6	1.84 (a)	334
벤즈알데히드	1-페닐-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	G.1.7	1.83 (a)	236
6-메틸사이클로헥스-3- 엔카브알데히드 (ASDI)	1-(6-메틸사이클로헥스-3-에닐)- 6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	G.1.8	1.83 (a)	254
4-(티오펜-2- 일)테트라하이드로-2H- 피란-4-카브알데히드 (ASDI)	1-(4-(티오펜-2- 일)테트라하이드로-2H-피란-4- 일)-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	G.1.9	1.31 (a)	326
2-(피리딘-4- 일)사이클로프로판카브	1-(2-(피리딘-4- 일)사이클로프로필)-6H- 피롤로[2,3-	G.1.10	1.04 (d)	277

알데히드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
알데히드 (ASDI)	e[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진			
p-톨루알데히드	1-p-톨릴-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.11	1.28 (d)	250
사이클로헥탄카브알데히드	1-사이클로헥틸-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.12	1.32 (d)	256
2-사이클로프로필아세트알데히드	1-(사이클로프로필메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.13	1.19 (d)	214
2-사이클로펜틸아세트알데히드	1-(사이클로펜틸메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.14	1.29 (d)	242
사이클로펜탄카복스알데히드	1-사이클로펜틸-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.15	1.24 (d)	228
3-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드	1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.16	1.34 (d)	320
3,5-비스(트리플루오로메틸)벤즈알데히드	1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	G.1.17	1.73 (l)	372

[1022]

알데히드	생성물	실시예 번호	R _f 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
	트리플루오로아세테이트			
<i>o</i> -톨루알데히드	1- <i>o</i> -톨릴-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.18	1.26 (d)	250
2-퀴놀린카복스알데히드	1-(퀴놀린-2-일)-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진 비스트리플루오로아세테이트	G.1.19	1.41 (l)	287
5-메틸-2-티오펜카복스알데히드	1-(5-메틸티오펜-2-일)-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.20	1.27 (d)	256
4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드	1-(4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.21	1.31 (d)	322
3,4-디메틸벤즈알데히드	1-(3,4-디메틸페닐)-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.22	1.31 (d)	264
4- <i>N</i> -부톡시벤즈알데히드	1-(4-부톡시페닐)-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.23	1.40 (d)	308

알데히드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-메톡시벤즈알데히드	1-(3-메톡시페닐)-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.24	1.25 (d)	266
트리메틸아세트알데히드	1-3- <i>tert</i> -부틸-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.25	1.22 (d)	216
4-메톡시벤즈알데히드	1-(4-메톡시페닐)-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.26	1.24 (d)	266
4-벤질옥시벤즈알데히드	1-(4-(벤질옥시)페닐)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.27	1.38 (d)	342
4- (트리플루오로메틸)벤즈 알데히드	1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)- 6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.28	1.34 (d)	304
4-페녹시벤즈알데히드	1-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.29	1.38 (d)	328
<i>m</i> -톨루알데히드	1- <i>m</i> -톨릴-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.30	1.28 (d)	250
4-에톡시벤즈알데히드	1-(4-에톡시페닐)-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	G.1.31	1.29 (d)	280

알데히드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
	트리플루오로아세테이트			
4-N- 프로폭시벤즈알데히드	1-(4-프로폭시페닐)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.32	1.35 (d)	294
4- 이소프로필벤즈알데히드	1-(4-이소프로필페닐)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.33	1.56 (l)	278
4- 아세트아미도벤즈알데히드	N-(4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)페닐)아세트아미드 트리플루오로아세테이트	G.1.34	1.16 (d)	293
3- (트리플루오로메틸)벤즈 알데히드	1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)- 6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.35	1.33 (d)	304
3-메틸티오펜-2- 카복살데히드	1-(3-메틸티오펜-2-일)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.36	1.24 (d)	256
사이클로프로필카복살 데히드	1-사이클로프로필-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	G.1.37	1.17 (d)	200

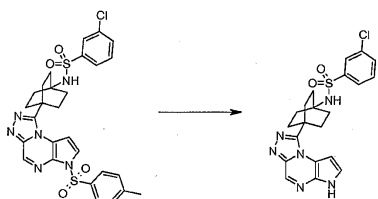
알데히드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
	트리플루오로아세테이트			
3,3- 디메틸부티르알데히드	1-네오펜틸-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.38	1.26 (l)	230
2,3-디메틸벤즈알데히드	1-(2,3-디메틸페닐)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 트리플루오로아세테이트	G.1.39	1.29 (d)	264

[1023] 일반적 방법 H: 설폰아미드의 가수분해

[1024] 유기 용매(예: 1,4-디옥산, MeOH 또는 THF/MeOH, 바람직하게는 1,4-디옥산) 중의 설폰아미드, 예를 들어, 설폰닐-보호된 피롤(바람직하게는 1당량)을 함유하는 플라스크에 수성 염기(예: 수성 Na_2CO_3 또는 수성 NaOH 1-30당량, 바람직하게는 수성 NaOH의 경우 1-2당량, 바람직하게는 수성 Na_2CO_3 의 경우 15-20당량)를 첨가한다. 혼합물을 약 25-100°C(바람직하게는 약 60°C)에서 약 1-72시간(바람직하게는 약 1-16시간) 동안 교반한다. 반응이 TLC, LC/MS 또는 HPLC로 모니터링 바와 같이, 완료까지 진행되지 않는 경우, 추가의 수성 염기(예: 수성 Na_2CO_3 , 10-20당량, 바람직하게는 10당량 또는 수성 NaOH 1-5당량, 바람직하게는 1-2당량)를 첨가하고, 반응을 약 25-100°C(바람직하게는 약 60°C)에서 약 0.25-3시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 계속한다. 반응물은 다음 방법 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1. 유기 용매를 감압하에 임의로 제거하고, 수용액을 적합한 수성 산(예: 수성 HCl)을 첨가하여 중화시킨다. 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가하고, 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축 건조시켜 표적 화합물을 수득한다. 방법 2. 유기 용매를 감압하에 임의로 제거하고, 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가하고, 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축 건조시켜 표적 화합물을 수득한다. 방법 3. 반응 혼합물을 농축시키고, 후속되는 방법 중의 하나로 직접 정제한다. 임의의 선행 방법으로부터 수득된 조악한 물질은 적합한 용매 또는 용매들로부터 침전, 결정화 및/또는 연마로 및/또는 크로마토그래피로 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득한다.

[1025] 일반적 방법 H의 예시

[1026] 실시예 #H.1.1: N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-3-클로로벤젠설폰아미드



[1027]

[1028] 100mL 환저 플라스크에 3-클로로-N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤젠설폰아미드(0.14g, 0.22mmol, 제조 #9 및 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산[Prime Organics]로부터의 A, TEA를 사용하는 C, I, 및 3-클로로벤젠설폰닐 클로라이드로부터의 N을 사용하여 제조) 및 1,4-디옥산(5mL)을 충전시켜 황갈색 현탁액을 수득한 다음, 수성 NaOH(1N, 0.45mL, 0.45mmol, J.T. Baker)를 첨가하였다. 현탁액을 약 60°C에서 약 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. NH_4OAc (50mM 완충제 수용액)를 첨가하고, 침전된 고체를 진공 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-3-클로로벤젠설폰아미드를 백색 고체(0.088g, 86%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.88$ 분; MS m/z : 457($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1029]

표 H.1

일반적 방법 H를 사용하여 제조된 실시예

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(피페리딘-1-일)-6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (제조 #V.1)	1-(피페리딘-1-일)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진	H.1.2	1.64 (a)	243
N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일)벤젠설펜아미드 (제조 #9, 4- (3-글-부톡시카보닐아미노) 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 카복실산 (Prime Organics), HATU, 및 TEA로부터 A; TEA를 사용한 C; I; 및 벤젠설펜아미드 클로라이드 및 TEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-(4-(6H-피롤로[2,3-e] [1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)바이사이클로[2.2.2]옥 탄-1-일) 벤젠설펜아미드	H.1.3	1.73 (a)	423
2-시아노-N-(4-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일)아세트아미드 (제조 #9, 4- (3-글- 부톡시카보닐아미노)바이사이클 로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 (Prime Organics), HATU, 및 TEA로부터 A; TEA를 사용한 C; I; 및 2- 시아노아세트산, HATU 및 TEA를 사용한 L을 사용하여	N-(4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)바이사이클로[2.2.2]옥 탄-1-일)-2- 시아노아세트아미드	H.1.4	1.40 (a)	350

[1030]

설존아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
제조합)				
1-시아노-N-(4-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일)사이클로프로판카복스아미드 (제조 #9, 4-(3- 부톡시카보닐아미노)바이사이클 로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 (Prime Organics), HATU, 및 TEA로부터 A; TEA를 사용한 C; I; 및 1- 시아노사이클로프로판카복실산, HATU 및 TEA를 사용한 L을 사용하여 제조합)	N-(4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)바이사이클로[2.2.2]옥 탄-1-일)-1- 시아노사이클로프로판카 복스아미드	H.1.5	1.60 (a)	376
N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일)사이클로프로판카복스아미드 (제조 #9, 4-(3- 부톡시카보닐아미노)바이사이클 로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 (Prime Organics), HATU, 및 TEA로부터 A; TEA를 사용한 C; I; 및 사이클로프로판카보닐 클로라이드 및 TEA를 사용한	N-(4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)바이사이클로[2.2.2]옥 탄-1- 일)사이클로프로판카복스 아미드	H.1.6	1.52 (a)	351

[1031]

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
K를 사용하여 제조함)				
N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄설펜아미드 (제조 #9, 4- (3- 부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 (Prime Organics), HATU, 및 TEA로부터 A; TEA를 사용한 C; I; 및 메탄설펜올 클로라이드 및 TEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄설펜아미드	H.1.7	1.44 (a)	361
3-시아노-N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤젠설펜아미드 (제조 #9, 4- (3- 부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 (Prime Organics), HATU, 및 TEA로부터 A; TEA를 사용한 C; I; 및 3-시아노벤젠-1-설펜올 클로라이드 및 TEA를 사용한 N을 사용하여	N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-3-시아노-벤젠설펜아미드	H.1.8	1.71 (a)	448

설폰아미드	생성물	실시예 번호	R _f 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
제조함)				
N-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸)메틸)- 사이클로프로판설폰아미드 (제조 #9, 제조 #P.1 및 EDC·HCl로부터 A; TEA를 사용한 C; I; 및 사이클로프로판설폰닐 클로라이드 [Matrix]를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)메틸)사 이클로프로판설폰아미드	H.1.9	1.56 (a)	361
6-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- 1-일)사이클로펜틸)메틸- 아미노)니코티노니트릴 (제조 #9, 제조 #P.1 및 EDC·HCl로부터 A, TEA를 사용한 C; I; 및 6- 클로로니코티노니트릴을 사용한 O를 사용하여 제조함)	6-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)메틸아 미노)니코티노니트릴	H.1.10	1.72 (a)	359
6-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- 1-일)사이클로펜틸아미노)- 니코티노니트릴 (제조 #9,	6-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸아미노) 니코티노니트릴	H.1.11	1.67 (a)	345

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3- <i>β</i> -부톡시- 카보닐아미노)사이클로펜탄- 카복실산 [Peptech] 및 EDC·HCl로부터 A, TEA 를 사용한 C, I, 및 6- 클로로니코티노니트릴을 사용한 O 를 사용하여 제조함)				
6-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸)메틸- 아미노)니코티노니트릴 (제조 #9, (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3- <i>β</i> -부톡시- 카보닐아미노)사이클로펜탄- 카복실산 [Peptech] 및 EDC·HCl로부터 A, TEA 를 사용한 C, I, 및 피롤리딘-1- 카보닐 클로라이드를 사용한 M 을 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)피롤리 딘-1-카복스아미드	H.1.12	1.51 (a)	340
4-클로로- <i>N</i> -(4-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일)벤젠설펜아미드 (제조 #9, 4- (3- <i>β</i> - 부톡시카보닐아미노)바이사이클 로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 [Prime Organics], HATU, 및 TEA로부터	<i>N</i> -(4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)바이사이클로[2.2.2]옥 탄-1-일)-4- 클로로벤젠설펜아미드	H.1.13	1.87 (a)	457

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
A, TEA 를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl 을 사용한 I, 4- 클로로벤젠-1-설폰닐 클로라이드 및 TEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)				
4-시아노-N-(4-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일)벤젠설펜아미드 (제조 #9, 4- (3 μ - 부톡시카보닐아미노)바이사이클 로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 [Prime Organics], HATU, 및 TEA 로부터 A, TEA 를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl 을 사용한 I, 4- 시아노벤젠-1-설폰닐 클로라이드 [Maybridge] 및 TEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-(4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)바이사이클로[2.2.2]옥 탄-1-일)-4- 시아노벤젠설펜아미드	H.1.14	1.73 (a)	448
3-클로로-4-플루오로-N-(4-(6- 토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일)벤젠설펜아미드 (제조 #9, 4- (3 μ - 부톡시카보닐아미노)바이사이클 로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 [Prime Organics], HATU, 및 TEA 로부터	N-(4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)바이사이클로[2.2.2]옥 탄-1-일)-3-클로로-4- 플루오로벤젠설펜아미드	H.1.15	1.90 (a)	475

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
A, TEA 를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl 을 사용한 I, 3-클로로- 4-플루오로벤젠-1-설포닐 클로라이드 [Lancaster] 및 TEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)				
3,4-디플루오로-N-(4-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일)벤젠설펜아미드 (제조 #9, 4- (3- 부톡시카보닐아미노)바이사이클 로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 [Prime Organics], HATU, 및 TEA 로부터 A, TEA 를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl 을 사용한 I, 3,4- 디플루오로벤젠-1-설포닐 클로라이드 [Maybridge] 및 TEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-(4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)바이사이클로[2.2.2]옥 탄-1-일)-3,4- 디플루오로벤젠설펜아미 드	H.1.16	1.83 (a)	459
N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일)벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4- 설펜아미드 (제조 #9, 4-(3- 부톡시카보닐아미노)바이사이클 로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 [Prime Organics], HATU, 및 TEA 로부터	N-(4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)바이사이클로[2.2.2]옥 탄-1- 일)벤조[c][1,2,5]옥사디아 졸-4-설펜아미드	H.1.17	1.78 (a)	465

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
A, TEA 를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl 을 사용한 I, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4- 설폰닐 클로라이드 [Maybridge] 및 TEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)				
N-메틸-N-(4-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #9, 4-(3- 부톡시카보닐아미노)바이사이클 로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 [Prime Organics], HATU, 및 TEA 로부터 A, TEA 를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl 을 사용한 I, 사이클로프로판설폰닐 클로라이드 [Matrix] 및 TEA 를 사용한 N, 메틸 요오다이드를 사용한 Z 를 사용하여 제조함)	N-(4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)바이사이클로[2.2.2]옥 탄-1-일)-N- 메틸사이클로프로판설폰 아미드	H.1.18	1.70 (a)	401
N-(3-에틸-4-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)사이클로부탄설폰 아미드 (제조 #FF.1 및 사이클로부탄설폰닐 클로라이드 [Hande]로부터 N, NaOH 를 사용한 GG, 제조 #9, HATU, 및 TEA 를 사용한 A, TEA 를 사용한 C 를 사용하여 제조함)	N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4- (6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로부탄설폰아미드 및 N- ((1R,3S,4R)-3-에틸-4-(6H-	H.1.19	1.75 (a)	389

설폰아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
	피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로부탄설폰아미드 (1:1)			
N-3-에틸-4-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)사이클로펜탄설 폰아미드 (제조 #FF.1 및 사이클로펜탄설폰닐 클로라이드로부터 N, NaOH 를 사용한 GG, 제조 #9, HATU, 및 TEA 를 사용한 A, TEA 를 사용한 C 를 사용하여 제조함)	N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4- (6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로펜탄설폰아미드 및 N- ((1R,3S,4R)-3-에틸-4-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로펜탄설폰아미드 (1:1)	H.1.20	1.82 (a)	403
6-(3-에틸-4-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸아미노)니코티노 니트릴 (제조 #FF.1 및 다-3 글- 부틸 디카보네이트로부터 P, NaOH 를 사용한 GG, 제조 #9, HATU, 및 TEA 를 사용한 A, TEA 를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl 을 사용한 I, 6- 플루오로니코티노니트릴	6-((1S,3R,4S)-3-에틸-4- (6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸아미노) 니코티노니트릴 및 6- ((1R,3S,4R)-3-에틸-4-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸아미노)	H.1.21	1.85 (a)	373

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
[Matrix]을 사용한 O 를 사용하여 제조함)	니코티노니트릴 (1:1)			
<i>N</i> -(3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)사이클로부탄설펜아미드 (제조 #FF.1 및 사이클로부탄설펜아미드 클로라이드 [Hande]로부터 N , NaOH 를 사용한 GG , 제조 #9, HATU, 및 TEA 를 사용한 A , TEA 를 사용한 C 를 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-에틸-4- (6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로부탄설펜아미드 및 <i>N</i> - ((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로부탄설펜아미드 (1:1)	H.1.22	1.75 (a)	389
6-(3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1- 일)사이클로펜틸아미노)니코티노 니트릴 (제조 #FF.1 및 다-3- 부틸 디카보네이트로부터 P , NaOH 를 사용한 GG , 제조 #9, HATU, 및 TEA 를 사용한 A , TEA 를 사용한 C , 1,4-디옥산 중 4 <i>N</i> HCl 을 사용한 I , 6- 플루오로니코티노니트릴 [Matrix]을 사용한 O 를 사용하여	6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-에틸-4- (6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸아미노) 니코티노니트릴 및 6- ((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸아미노) 니코티노니트릴 (1:1)	H.1.23	1.79 (a)	373

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
제조함)				
5-클로로-6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸아미노)니코티노 니트릴 (제조 #A.1로부터 TEA를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4 N HCl을 사용한 I, 5,6- 디클로로니코티노니트릴을 사용한 O를 사용하여 제조함)	6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸아미노)- 5-클로로니코티노니트릴	H.1.24	1.96 (a)	379
6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-4- (트리플루오로메틸)니코티노니트 릴 (제조 #A.1로부터 C, 1,4- 디옥산 중 4 N HCl을 사용한 I, 제조 #HH.1을 사용한 O를 사용하여 제조함)	6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸아미노)- 4- (트리플루오로메틸)니코 티노니트릴	H.1.25	2.05 (a)	413
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-메틸-4-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2- 일)사이클로프로판설펜아미드 벤젠설펜아미드 및 <i>N</i> - ((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-메틸-4-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2- 일)사이클로프로판설펜아미드 벤젠설펜아미드 (제조 #9 및 제조 #11, HATU, 및 TEA로부터 A,	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-메틸-4- (6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)바이사이클로[3.1.0]헥 산-2- 일)사이클로프로판설펜아 미드 및 <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 5-메틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)바이사이클로[3.1.0]헥 산-2-	H.1.26	1.51 (a)	373

설폰아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
TEA 를 사용한 C 를 사용하여 제조함)	일)사이클로프로판설폰아 미드			
N-((1S,3S,4R)-4-에틸-3-메틸-3-(6- 토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)사이클로프로판 설폰아미드 및 N-((1R,3R,4S)-4- 에틸-3-메틸-3-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)사이클로프로판 설폰아미드 벤젠설폰아미드 (제조 #9 및 제조 #13, HATU, 및 TEA 로부터 A, TEA 를 사용한 C 를 사용하여 제조함)	N-((1S,3S,4R)-4-에틸-3- 메틸-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로프로판설폰아미드 및 N-((1R,3R,4S)-4-에틸-3- 메틸-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로프로판설폰아미드	H.1.27	1.74 (a)	387
4-메톡시-N-((1S,3R)-3-(6-토실- 6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #9, (1R,3S)-3-(3- 부톡시카보닐아미노)사이클로펜 탄카복실산 [Chem-Impex], EDC- HCl 로부터 A, TEA 를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl 을 사용한 I, 4-메톡시벤젠-1-설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-4- 메톡시벤젠설폰아미드	H.1.28	1.75 (a)	413

설폰아미드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-메틸-N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설포나미드 (제조 #9, (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3- <i>β</i> -부톡시카보닐아미노)사이클로펜탄카복실산 [Chem-Impex], EDC-HCl로부터 A, TEA를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl을 사용한 I, 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-4-메틸벤젠설포나미드	H.1.29	1.82 (a)	397
2-클로로-N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설포나미드 (제조 #9, (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3- <i>β</i> -부톡시카보닐아미노)사이클로펜탄카복실산 [Chem-Impex], EDC-HCl로부터 A, TEA를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl을 사용한 I, 2-클로로벤젠-1-설포닐 클로라이드 [Lancaster] 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-클로로벤젠설포나미드	H.1.30	1.82 (a)	417
2,3-디클로로-N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설포나미드 (제조 #9, (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3- <i>β</i> -부톡시카보닐아미노)사이클로펜탄카복실산 [Chem-Impex], 및 EDC-HCl로부터 A, TEA를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl을 사용한 I, 2,3-디클로로벤젠-1-설포닐 클로라이드 [Lancaster] 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2,3-디클로로벤젠설포나미드	H.1.31	1.93 (a)	450

설폰아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-시아노-N-(((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)사이클로프로판카복사아미드 (제조 #9, 제조 #P.1, 및 EDC·HCl로부터 A, TEA를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl을 사용한 I, 1-시아노사이클로프로판카복실산 및 DIEA를 사용한 L을 사용하여 제조함)	N-(((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)-1-시아노사이클로프로판카복사아미드	H.1.32	1.57 (a)	350
3-시아노-4-플루오로-N-(((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #9, (1R,3S)-3-(3-부톡시카보닐아미노)사이클로펜탄카복실산 [Chem-Impex], EDC·HCl로부터 A, TEA를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl을 사용한 I, 3-시아노-4-플루오로벤젠-1-설폰닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-(((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3-시아노-4-플루오로벤젠설폰아미드	H.1.33	1.84 (a)	426
3,4-디플루오로-N-(((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #9, (1R,3S)-3-(3-부톡시카보닐아미노)사이클로펜탄카복실산 [Chem-Impex], EDC·HCl로부터 A, TEA를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl을 사용한 I, 3,4-디플루오로벤젠-1-설폰닐 클로라이드 [Maybridge] 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-(((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3,4-디플루오로벤젠설폰아미드	H.1.34	1.86 (a)	419
5-(-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-	5-(((1S,3R,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-	H.1.35	1.76 (a)	374

설폰아미드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1- 일)사이클로펜틸아미노)피라진- 2-카보니트릴 (실시예 #18, 단계 M 및 5-클로로피라진-2- 카보니트릴 [Ark Pharm]로부터 O 를 사용하여 제조함)	a)피라진-1- 일)사이클로펜틸아미노) 피라진-2-카보니트릴 및 5-((1R,3S,4S)-3-에틸-4- (6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a)피라진-1- 일)사이클로펜틸아미노) 피라진-2-카보니트릴			
N-메틸-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a)피라진- 1- 일)사이클로펜틸)사이클로프로판 설폰아미드 (제조 #9, 4-(3- 부톡시카보닐아미노)바이사이클 로[2.2.2]옥탄-1-카복실산 [Prime Organics], HATU, 및 TEA로부터 A, TEA 를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl 을 사용한 I, 및 사이클로프로판설폰닐 클로라이드 [Matrix] 및 TEA 를 사용한 N, 메틸 요오다이드를 사용한 Z 를 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a)피라진-1- 일)사이클로펜틸)-N- 메틸사이클로프로판설폰 아미드	H.1.36	1.64 (a)	361
N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a)피라진- 1-일)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1- 일)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #9, 제조 #26, 및 HATU로부터 A, TEA 를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl 을 사용한 I, 사이클로프로판설폰닐 클로라이드 [Matrix] 및 TEA 를 갖는 N 을 사용하여 제조함)	N-(4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a)피라진-1- 일)바이사이클로[2.2.1]헵 탄-1- 일)사이클로프로판설폰아 미드	H.1.37	1.56 (a)	373
6-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a)피라진- 1-일)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1- 일아미노)니코티노니트릴 (제조 #9, 제조 #26, 및 HATU로부터 A, TEA 를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4N HCl 을 사용한 I, 6-	6-(4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a)피라진-1- 일)바이사이클로[2.2.1]헵 탄-1- 일아미노)니코티노니트릴	H.1.38	1.86 (a)	371

선펜아미드	생성물	실시예 번호	R _t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
플루오로니코티노니트릴 [Matrix] 및 DIEA 를 사용한 O 를 사용하여 제조함)				
<i>N</i> -(4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[<i>d</i>]옥사졸-2-아민 (실시예 #7, 단계 B 및 2-클로로벤조[<i>d</i>]옥사졸 [TCI]로부터 O.1 을 사용하여 제조함)	<i>N</i> -(4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[<i>d</i>]옥사졸-2-아민	H.1.39	1.82 (a)	400
<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)사이클로프로판설펜아미드 (제조 #15로부터 사이클로프로필설펜아미드 클로라이드 및 TEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)사이클로프로판설펜아미드	H.1.40	1.72 (a)	359
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)사이클로프로판설펜아미드 (제조 #18로부터 사이클로프로필설펜아미드 클로라이드 및 TEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)사이클로프로판설펜아미드	H.1.41	1.58 (a)	359

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3,4-디클로로-N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6- 토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (실시예 #6, 단계 A로부터 TEA 를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4 N HCl 을 사용한 I, 3,4- 디클로로벤젠-1-설폰닐 클로라이드로부터 N 을 사용하여 제조함)	N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-3,4- 디클로로벤젠설펜아미드	H.1.42	2.00 (a)	451
3,5-디클로로-N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6- 토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (실시예 #6, 단계 A로부터 TEA 를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4 N HCl 을 사용한 I, 3,5- 디클로로벤젠-1-설폰닐 클로라이드로부터 N 을 사용하여 제조함)	N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-3,5- 디클로로벤젠설펜아미드	H.1.43	2.03 (a)	451
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸)피페리딘-1- 설펜아미드 (실시예 #6, 단계 A로부터 TEA 를 사용한 C, 1,4- 디옥산 중 4 N HCl 을 사용한 I,	N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)피페리 딘-1-설펜아미드	H.1.44	1.75 (a)	390

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
피페리딘-1-설폰닐 클로라이드로부터 N 을 사용하여 제조함)				
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸)모르폴린-4- 설펜아미드 (실시예 #6, 단계 A 로부터 TEA 를 사용한 C, 1,4- 디옥산 중 4 N HCl 을 사용한 I, 모르폴린-4-설폰닐 클로라이드로부터 N 을 사용하여 제조함)	N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)모르폴 린-4-설펜아미드	H.1.45	1.53 (a)	392
6-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> - 이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- e]피라진-1- 일)사이클로펜틸아미노)니코티노 니트릴 (실시예 #6, 단계 A 로부터 TEA 를 사용한 C, 1,4-디옥산 중 4 N HCl 을 사용한 I, 5-시아노-2- 플루오로피리딘 [Matrix] 으로부터 O 를 사용하여 제조함)	6-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> - 이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸아미노) 니코티노니트릴	H.1.46	1.82 (a)	344
N-(<i>시스</i> -3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)사이클로펜탄설펜	N-(<i>시스</i> -3-메틸-4-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클	H.1.47	1.75 (a)	389

설폰아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
폰아미드 (실시예 #14, 단계 E로부터 GG , P , 제조 #9, 및 HATU로부터 A , TEA를 사용한 C , 사이클로펜탄설폰닐 클로라이드 [Matrix] 및 DIEA를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	로펜탄설폰아미드			
5-(<i>시스</i> -3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)피콜리노니트릴 (실시예 #14, 단계 E로부터 GG , P , 제조 #9, 및 HATU로부터 A , TEA를 사용한 C , 5-플루오로피콜리노니트릴 및 DIEA를 사용한 O 를 사용하여 제조함)	5-(<i>시스</i> -3-메틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)피콜리노니트릴	H.1.48	1.73 (a)	359
<i>N</i> -(<i>시스</i> -3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로부탄설폰아미드 (실시예 #14, 단계 E로부터 GG , P , 제조 #9, 및 HATU로부터 A , TEA를 사용한 C , 사이클로부탄설폰닐 클로라이드 [Hande] 및 DIEA를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	<i>N</i> -(<i>시스</i> -3-메틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로부탄설폰아미드	H.1.49	1.67 (a)	375
5-(<i>시스</i> -3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴 (실시예 #14, 단계 E로부터 GG , P , 제조 #9, 및 HATU로부터 A , TEA를 사용한 C , 5-클로로피라진-2-카보니트릴 및 DIEA를 사용한 O 를 사용하여 제조함)	5-(<i>시스</i> -3-메틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴	H.1.50	1.74 (a)	360

설폰아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -(3 <i>a</i> -(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)옥타하이드로펜탈렌-2-일)사이클로프로판설폰아미드 (에틸 2-옥소옥타하이드로펜탈렌-3 <i>a</i> -카복실레이트 (<i>Tetrahedron Letters</i> (1995), 36(41), 7375-8)로부터 EE , FF , 아세트산 무수물을 사용한 K , GG , 제조 #9, 및 HATU로부터 A , TEA를 사용한 C , 6 N HCl을 사용한 JJ , 사이클로프로판설폰닐 클로라이드 [Matrix] 및 DIEA를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	<i>N</i> -(3 <i>a</i> -(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)옥타하이드로펜탈렌-2-일)사이클로프로판설폰아미드	H.1.51	1.60 (a)	387
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 및 <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (1:1) (실시예 #14, 단계 F로부터 LiOH를 사용한 GG , 제조 #9, HATU 및 TEA를 사용한 A , TEA를 사용한 C 를 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 및 <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-메틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (1:1)	H.1.52	1.65 (a)	361
<i>N</i> -3,3-디메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #25로부터 <i>N,N</i> -디벤질아민을 사용한 EE , EtOH를 사용한 Y , FF , 사이클로프로필설폰닐 클로라이드를 사용한 N , LiOH를 사용한 GG , 제조 #9, HATU, 및	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3,3-디메틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 및 <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3,3-디메틸-4-	H.1.53	1.76 (a)	375

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
TEA 를 사용한 A, TEA 를 사용한 C 를 사용하여 제조함)	(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로프로판설펜아미드 (1:1)			
<i>N</i> -3,3-디메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)사이클로프로판 설펜아미드 (제조 #25로부터 <i>N,N</i> -디벤질아민을 사용한 EE , EtOH 를 사용한 Y , FF , 사이클로프로필설펜올 클로라이드를 사용한 N , LiOH 를 사용한 GG , 제조 #9, HATU, 및 TEA 를 사용한 A , TEA 를 사용한 C 를 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3,3-디메틸-4- (6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로프로판설펜아미드 및 <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3,3-디메틸-4- (6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로프로판설펜아미드 (1:1)	H.1.54	1.65 (a)	375
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실- 6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)사이클로프로판 설펜아미드 및 <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3- 에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)사이클로프로판 설펜아미드 (1:1) (실시예 #15, 단계 F로부터 LiOH 를 사용한 GG , 제조 #9, HATU, 및 TEA 를 사용한 A , TEA 를 사용한 C 를 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4- (6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로프로판설펜아미드 및 <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-에틸-4- (6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클	H.1.55	1.75 (a)	375

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
	로프로판설펜아미드 (1:1)			
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 및 <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 (1:1) (실시예 #14, 단계 F로부터 LiOH를 사용한 GG , 실시예 #13, 단계 F, HATU, 및 TEA를 사용한 L , TEA를 사용한 C 를 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 및 <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 (1:1)	H.1.56	1.83 (a)	360
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 및 <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 (1:1) (실시예 #15, 단계 F로부터 LiOH를 사용한 GG , 실시예 #13, 단계 F, HATU, 및 TEA를 사용한 L , 벨러우(Belleau) 시약을 사용한 AA 를 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 및 <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 (1:1)	H.1.57	1.93 (a)	374
<i>N</i> -3-이소프로필-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 (에틸 4-메틸-3-옥소펜타노에이트로부터 메틸 4-클로로-3-옥소부타노에이트를	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-이소프로필-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-	H.1.58	1.79 (a)	389

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
사용한 BB , 나트륨 요오다이드를 사용한 CC , DD , <i>N,N</i> - 디벤질아민을 사용한 EE , FF , 사이클로프로필설폰닐 클로라이드를 사용한 N , LiOH를 사용한 GG , 제조 #9, HATU, 및 TEA를 사용한 A , TEA를 사용한 C 를 사용하여 제조함)	일)사이클로펜틸)사이클 로프로판설펜아미드 및 <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3- 이소프로필-4-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로프로판설펜아미드 (1:1)			
<i>N</i> -3-이소프로필-4-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)사이클로프로판 설펜아미드 (에틸 4-메틸-3- 옥소펜타노에이트로부터 메틸 4- 클로로-3-옥소부타노에이트를 사용한 BB , 나트륨 요오다이드를 사용한 CC , DD , <i>N,N</i> - 디벤질아민을 사용한 EE , FF , 사이클로프로필설폰닐 클로라이드를 사용한 N , LiOH를 사용한 GG , 제조 #9, HATU, 및 TEA를 사용한 A , TEA를 사용한 C 를 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3- 이소프로필-4-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로프로판설펜아미드 및 <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3- 이소프로필-4-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로프로판설펜아미드 (1:1)	H.1.59	1.87 (a)	389
<i>N</i> -3-이소프로필-4-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)사이클로프로판 설펜아미드 (에틸 4-메틸-3- 옥소펜타노에이트로부터 메틸 4- 클로로-3-옥소부타노에이트를 사용한 BB , 나트륨 요오다이드를 사용한 CC , DD , <i>N,N</i> - 디벤질아민을 사용한 EE , FF ,	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3- 이소프로필-4-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클 로프로판설펜아미드 및	H.1.60	1.90 (a)	389

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
사이클로프로필설펜아미드 클로라이드를 사용한 N, LiOH 를 사용한 GG , 제조 #9, HATU, 및 TEA 를 사용한 A , TEA 를 사용한 C 를 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3- 이소프로필-4-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로헥실)사이클 로프로판설펜아미드			
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(3-메틸-6- 토실-6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1- 일)사이클로헥실)사이클로프로판 설펜아미드 및 <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3- 에틸-4-(3-메틸-6-토실-6 <i>H</i> - 이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1- 일)사이클로헥실)사이클로프로판 설펜아미드 (1:1) (제조 #FF.1 및 사이클로프로필설펜아미드 클로라이드로부터 TEA 를 사용한 N, LiOH 를 사용한 GG , 제조 #24, HATU, 및 TEA 를 사용한 L , 라웨슨 시약을 사용한 AA 를 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(3- 메틸-6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1- 일)사이클로헥실)사이클 로프로판설펜아미드 및 <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-에틸-4-(3- 메틸-6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1- 일)사이클로헥실)사이클 로프로판설펜아미드 (1:1)	H.1.61	1.93 (a)	388
사이클로프로판설펜산 {(3 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)- 5-[6-(토실)-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일]-아다만탄-2-일}-아미드 (제조 #9 및 제조 #22로부터 A , DIEA 를 사용한 C , JJ , 사이클로프로필설펜아미드 클로라이드 [Matrix], 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	사이클로프로판설펜산 [(3 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-5-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)-아다만탄- 2-일]-아미드	H.1.62	1.70 (a)	413
4-시아노- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,2-디메틸-3- (6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1- 일)사이클로부틸)벤젠설펜아미드 (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-아세트아미도-2,2- 디메틸사이클로부탄카복실산 [문헌에 기재된 바와 같이 제조함: <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 2008 , <i>19</i> , 302-308] 및 제조 #9로부터	4-(<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,2-디메틸- 3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로부틸)설펜아미도 일)벤젠아미드	H.1.63	1.57 (a)	440

설폰아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
EDC 를 사용한 A, DIEA 를 사용한 C, JJ, 4-시아노벤젠-1- 설포닐 클로라이드 [Maybridge] 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)				
5-시아노-N-((1R,3S)-2,2-디메틸-3- (6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)사이클로부틸)피리딘-2- 설포아미드 (제조 #21)	6-(N-((1R,3S)-2,2-디메틸- 3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로부틸)설파모 일) 니코틴아미드	H.1.64	1.45 (a)	441
5-시아노-N-((1R,3S)-2,2-디메틸-3- (6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)사이클로부틸)피리딘-2- 설포아미드 (제조 #21)	5-시아노-N-((1R,3S)-2,2- 디메틸-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로부틸)피리딘- 2-설포아미드	H.1.65	1.81 (a)	423
2-시아노-N-((1S,3R)-3-(6-토실- 6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설포아미드 (제조 #C.1로부터 I, 2- 시아노벤젠설포닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-2- 시아노벤젠설포아미드	H.1.66	1.24 (d)	408
3-(디플루오로메톡시)-N-((1S,3R)- 3-(6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설포아미드 (제조 #C.1로부터 I, 3- (디플루오로메톡시)벤젠설포닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-3- (디플루오로메톡시)벤젠	H.1.67	1.32 (d)	449

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
	설펜아미드			
3,4,5-트리플루오로-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 3,4,5-트리플루오로벤젠설펜아미드 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3,4,5-트리플루오로벤젠설펜아미드	H.1.68	1.34 (d)	437
5-클로로-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)티오펜-2-설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 5-클로로티오펜-2-설펜아미드 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-5-클로로티오펜-2-설펜아미드	H.1.69	1.33 (d)	423
5-(Di 메틸아미노)-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)나프탈렌-1-설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 단실 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-5-(디메틸아미노)나프탈렌-1-설펜아미드	H.1.70	1.36 (d)	476
2,2,4,6,7-펜타메틸-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2,3-디하이드로벤조푸란-5-설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I,	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-	H.1.71	1.41 (d)	495

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3- 디하이드로벤조푸란-5-설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	일)사이클로펜틸)- 2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3- 디하이드로벤조푸란-5- 설펜아미드			
4-(디플루오로메톡시)-N-((1S,3R)- 3-(6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 4- (디플루오로메톡시)벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-4- (디플루오로메톡시)벤젠 설펜아미드	H.1.72	1.32 (d)	449
4-브로모-3-플루오로-N-((1S,3R)- 3-(6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 4-브로모-3- 플루오로벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-4- 브로모-3- 플루오로벤젠설펜아미드	H.1.73	1.33 (d)	479
3-클로로-2-플루오로-N-((1S,3R)- 3-(6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 3-클로로-2- 플루오로벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-3- 클로로-2- 플루오로벤젠설펜아미드	H.1.74	1.31 (d)	435
3-메톡시-N-((1S,3R)-3-(6-토실- 6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 3-	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-	H.1.75	1.29 (d)	413

설폰아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
메톡시벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	일)사이클로펜틸)-3-메톡시벤젠설폰아미드			
4-아세틸-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #C.1로부터 I, 4-아세틸벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-4-아세틸벤젠설폰아미드	H.1.76	1.26 (d)	425
3-메틸-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #C.1로부터 I, m-톨루엔설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3-메틸벤젠설폰아미드	H.1.77	1.30 (d)	397
3,5-디플루오로-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #C.1로부터 I, 3,5-디플루오로벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3,5-디플루오로벤젠설폰아미드	H.1.78	1.31 (d)	419
3-클로로-2-메틸-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #C.1로부터 I, 3-클로로-2-메틸벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3-클로로-2-메틸벤젠설폰아미드	H.1.79	1.35 (d)	431

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
	메틸벤젠설펜아미드			
3,5-디메틸-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 3,5-디메틸벤젠설펜아미드 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3,5-디메틸벤젠설펜아미드	H.1.80	1.31 (d)	411
3-플루오로-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 3-플루오로벤젠설펜아미드 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3-플루오로벤젠설펜아미드	H.1.81	1.29 (d)	401
3-클로로-4-메틸-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 3-클로로-4-메틸벤젠설펜아미드 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3-클로로-4-메틸벤젠설펜아미드	H.1.82	1.34 (d)	431
2,4-디클로로-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 2,4-디클로로벤젠설펜아미드 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2,4-디클로로벤젠설펜아미드	H.1.83	1.35 (d)	451

설폰아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2,5-디플루오로-N-((1S,3R)-3-(6- 토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #C.1로부터 I, 2,5- 디플루오로벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-2,5- 디플루오로벤젠설폰아미 드	H.1.84	1.29 (d)	419
4-브로모-3-메틸-N-((1S,3R)-3-(6- 토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #C.1로부터 I, 4-브로모-3- 메틸벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-4- 브로모-3- 메틸벤젠설폰아미드	H.1.85	1.36 (d)	475
2,3,4-트리플루오로-N-((1S,3R)-3- (6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #C.1로부터 I, 2,3,4- 트리플루오로벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-2,3,4- 트리플루오로벤젠설폰아 미드	H.1.86	1.31 (d)	437
2,6-디플루오로-N-((1S,3R)-3-(6- 토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #C.1로부터 I, 2,6- 디플루오로벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-2,6- 디플루오로벤젠설폰아미 드	H.1.87	1.28 (d)	419

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-(메틸설포닐)-N-((1S,3R)-3-(6- 토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 4- (메틸설포닐)벤젠설포닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-4- (메틸설포닐)벤젠설펜아 미드	H.1.88	1.23 (d)	461
N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)에탄설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 에탄설포닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)에탄설펜 아미드	H.1.89	1.20 (d)	335
2,4-디플루오로-N-((1S,3R)-3-(6- 토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 2,4- 디플루오로벤젠설포닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-2,4- 디플루오로벤젠설펜아미 드	H.1.90	1.30 (d)	419
N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)사이클로펜틸)프로판-1- 설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I, 1-프로판설포닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)프로판- 1-설펜아미드	H.1.91	1.23 (d)	349

설폰아미드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2,5-디클로로-N-((1S,3R)-3-(6- 토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #C.1로부터 I, 2,5- 디클로로벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-2,5- 디클로로벤젠설폰아미드	H.1.92	1.35 (d)	451
1-페닐-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)메탄설폰아미드 (제조 #C.1로부터 I, α- 톨루엔설폰닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-1- 페닐메탄설폰아미드	H.1.93	1.28 (d)	397
4-클로로-3-니트로-N-((1S,3R)-3- (6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #C.1로부터 I, 4-클로로-3- 니트로벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-4- 클로로-3- 니트로벤젠설폰아미드	H.1.94	1.33 (d)	462
4-니트로-N-((1S,3R)-3-(6-토실- 6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #C.1로부터 I, 4- 니트로벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-4- 니트로벤젠설폰아미드	H.1.95	1.32 (d)	428
N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)사이클로펜틸)티오펜-2- 설폰아미드 (제조 #C.1로부터 I, 티오펜-2-설폰닐 클로라이드 및	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-	H.1.96	1.26 (d)	389

설폰아미드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	일)사이클로펜틸)티오펜- 2-설폰아미드			
5-플루오로-2-메틸-N-((1S,3R)-3- (6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #C.1 로부터 I, 5-플루오로- 2-메틸벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-5- 플루오로-2- 메틸벤젠설폰아미드	H.1.97	1.32 (d)	415
3-니트로-N-((1S,3R)-3-(6-토실- 6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #C.1 로부터 I, 3- 니트로벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-3- 니트로벤젠설폰아미드	H.1.98	1.29 (d)	428
N-4-(N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)설파모일)페닐) 아세트아미드 (제조 #C.1 로부터 I, N-아세틸설파닐릴 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-4-(N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)설파모 일)페닐)아세트아미드	H.1.99	1.19 (d)	440
2-플루오로-N-((1S,3R)-3-(6-토실- 6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드 (제조 #C.1 로부터 I, 2- 플루오로벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA 를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-2- 플루오로벤젠설폰아미드	H.1.100	1.25 (d)	401

설폰아미드	생성물	실시예 번호	R _t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
5-클로로-2-플루오로-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설포나미드 (제조 #C.1로부터 I, 5-클로로-2-플루오로벤젠설포닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미드	H.1.101	1.31 (d)	435
3-플루오로-4-메틸-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설포나미드 (제조 #C.1로부터 I, 3-플루오로-4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3-플루오로-4-메틸벤젠설포나미드	H.1.102	1.30 (d)	415
4-플루오로-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤젠설포나미드 (제조 #C.1로부터 I, 4-플루오로벤젠설포닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-4-플루오로벤젠설포나미드	H.1.103	1.27 (d)	401
N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)나프탈렌-1-설포나미드 (제조 #C.1로부터 I, 1-나프탈렌설포닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N을 사용하여 제조함)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)나프탈렌-1-설포나미드	H.1.104	1.30 (d)	433

설펜아미드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸)나프탈렌-2- 설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I , 2-나프탈렌설폰닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)나프탈 렌-2-설펜아미드	H.1.105	1.31 (d)	433
4-클로로-2-플루오로- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 3-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I , 4-클로로-2- 플루오로벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-4- 클로로-2- 플루오로벤젠설펜아미드	H.1.106	1.31 (d)	435
4-플루오로-2-메틸- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3- (6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I , 4-플루오로- 2-메틸벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-4- 플루오로-2- 메틸벤젠설펜아미드	H.1.107	1.29 (d)	415
2-플루오로-5-메틸- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3- (6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1- 일)사이클로펜틸)벤젠설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I , 2-플루오로- 5-메틸벤젠설폰닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-2- 플루오로-5- 메틸벤젠설펜아미드	H.1.108	1.28 (d)	415

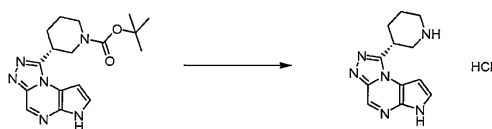
설펜아미드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2,5-디클로로- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6- 토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸)티오펜-3- 설펜아미드 (제조 #C.1로부터 I , 2,5-디클로로티오펜-3-설폰닐 클로라이드 및 DIEA를 사용한 N 을 사용하여 제조함)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)-2,5- 디클로로티오펜-3- 설펜아미드	H.1.109	1.34 (d)	457

[1032] 일반적 방법 I: Boc-보호된 아민의 산성 분리

[1033] 유기 용매(예: DCM, 1,4-디옥산 또는 MeOH) 중의 Boc-보호된 아민(바람직하게는 1당량)의 용액에 TFA 또는 HCl(바람직하게는 1,4-디옥산 용액 중의 4N HCl, 2-35당량, 바람직하게는 2-15당량)을 첨가하였다. 반응물을 약 20-100℃(바람직하게는 주위 온도-약 60℃)에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 1-6시간) 동안 교반하였다. TLC, LC/MS 또는 HPLC로 모니터링하여 반응이 완료되지 않는 경우에는 임의로 추가의 TFA 또는 HCl(바람직하게는 1,4-디옥산 용액 중의 4N HCl, 2-35당량, 바람직하게는 2-15당량)을 반응 혼합물에 첨가할 수 있다. 이어서,

반응물을 주위 온도에서 지속시키거나, 약 100℃(바람직하게는 약 60℃에서 가열) 이하에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 1-6시간) 동안 가열하였다. 고체가 반응 혼합물에 존재하면, 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 유기 용매, 예를 들어, 1,4-디옥산 또는 Et₂O로 세척하였다. 이어서, 생성된 고체를 감압하에 임의로 건조시켰다. 또는, 여과물을 유기 용매(예: EtOAc, DCM 또는 1,4-디옥산)와 수성 염기(예: 포화된 수성 NaHCO₃ 또는 포화된 수성 Na₂CO₃, 바람직하게는 포화된 수성 NaHCO₃) 사이에 분배할 수 있다. 혼합물을 약 1-5시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 교반시켰다. 불용성 물질을 여과하여 수집하고, 적합한 용매(예: 냉수 및/또는 Et₂O)로 세척한 다음, 감압하에 임의로 건조시킬 수 있다. 유기 층을 염수로 임의로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리하거나 여과한 다음, 감압하에 농축시켜 표적 화합물을 수득하였다. 또는, 반응물을 염기성 수용액(예: Na₂CO₃, NaHCO₃ 또는 NaOH, 바람직하게는 NaOH)과 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 사이에 분배하였다. 이어서, 수성 층을 추가의 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM으로 임의로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 임의로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리하거나 여과한 다음, 감압하에 농축시켜 표적 화합물을 수득하였다. 임의로, 조악한 물질을 크로마토그래피, 적합한 용매를 사용한 연마 또는 하나 이상의 용매로부터 재결정화에 의해 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1034] 실시예 #I.1.1 (R)-1-(피페리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 하이드로클로라이드



[1035]

[1036] 환저 플라스크에, (R)-3급-부틸 3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(0.92g, 2.68mmol; 제조 #9, (R)-1-(3급-부톡시카보닐)피페리딘-3-카복실산[CNH Technologies], EDC 및 TEA로부터의 A, 및 SOCl₂, TEA 및 포화된 수성 Na₂CO₃을 사용하는 E를 사용하여 제조), HCl(1,4-디옥산 중의 4N, 2.9mL, 11.5mmol) 및 1,4-디옥산(20mL)을 충전시켰다. 반응 혼합물을 약 60℃에서 약 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 진공하에 여과하고, Et₂O(35mL)로 세척하였다. 이어서, 고체를 약 16시간 동안 가열 진공 오븐(약 70℃)에서 건조시켜 (R)-1-(피페리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 하이드로클로라이드를 갈색 고체(0.69g, 82%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 0.45분; MS m/z 243(M+H)⁺.

[1037] 표 I.1

일반적 방법 I를 사용하여 제조된 실시예

Boc-보호된 아민	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3- <i>tert</i> -부틸 (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸카바메이트 ((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3- <i>tert</i> - 부톡시카보닐아미노)사이클로펜 탄카복실산 [Acros] 및 제조 #9로부터 A , E 를 사용하여 제조함)	(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸 로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜탄 아민 하이드로클로라이 드	I.1.2	0.50 (d)	243
(<i>S</i>)-3- <i>tert</i> -부틸 3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (제조 #3 및 (<i>S</i>)-1-(3- <i>tert</i> - 부톡시카보닐)피페리딘-3- 카복실산, EDC·HCl, 및 TEA로부터 A , DIEA를 사용한 C , 및 H 를 사용하여 제조함)	(<i>S</i>)-1-(피페리딘-3- 일)-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸 로[4,3- <i>a</i>]피라진	I.1.3	0.86 (a)	243
3- <i>tert</i> -부틸 트랜스-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로부틸카바메이트, (3- (3- <i>tert</i> - 부톡시카보닐아미노)사이클로부 탄카복실산 [AMRI] 및 제조 # 9로부터 A , E 를 사용하여 제조함)	트랜스-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸 로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로부탄 아민 하이드로클로라이 드	I.1.4	0.70 (a)	229

[1038]

Boc-보호된 아민	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(R)-3- <i>tert</i> -부틸 3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트, (R)-1-(3- <i>tert</i> -부톡시카보닐)피롤리딘-3-카복실산 [Astatech] 및 제조 # 9로부터 A , E 를 사용하여 제조함)	(R)-1-(피롤리딘-3-일)-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트 하이드로클로라이드	I.1.5	0.67 (a)	229
3- <i>tert</i> -부틸 4-메틸-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (4-메틸니코틴산으로부터 Y , R , P , S , T , 및 제조 #9로부터 G 를 사용하여 제조함)	1-(4-메틸피페리딘-3-일)-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 하이드로클로라이드	I.1.6	1.01 (a)	257
(S)-3- <i>tert</i> -부틸 3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (제조 #9, (S)-1-(3- <i>tert</i> -부톡시카보닐)피롤리딘-3-카복실산 [CHEM-IMPEX] 및 EDC·HCl로부터 A , TEA 및 NaOH를 사용한 E 를 사용하여 제조함)	(S)-1-(피롤리딘-3-일)-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트 하이드로클로라이드	I.1.7	0.85 (a)	227
3- <i>tert</i> -부틸 2-(6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)에틸카바메이트 (실시예 #13, 단계 F 및 3-(3- <i>tert</i> -	2-(6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)에탄아민	I.1.8	0.84 (d)	202

[1039]

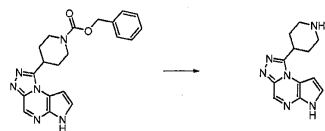
Boc-보호된 아민	생성물	실시예 #	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
부톡시카보닐아미노)프로판산으로부터 HATU 및 TEA 를 사용한 L , 벨러우 시약을 사용한 AA, H , HCl (g)을 사용한 I 를 사용하여 제조함)	하이드로클로라이드			
3-부틸-2-메틸-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (에틸 2-메틸니코티네이트로부터 R, P, S, T , 제조 #9로부터 G 를 사용하여 제조함)	1-(2-메틸피페리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 하이드로클로라이드	I.1.9	0.81 (a)	257
3-부틸 3-메틸-5-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (메틸 5-메틸니코티네이트 [Alfa]로부터 R, P, S, T , 제조 #9로부터 G 를 사용하여 제조함)	1-(5-메틸피페리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 하이드로클로라이드	I.1.10	1.05 (a)	257

[1040] 일반적 방법 J: Cbz-보호된 아민의 탈보호

[1041] 양성자성 용매(예: MeOH, EtOH, AcOH, 바람직하게는 EtOH) 중의 0-벤질카바메이트(바람직하게는 1당량) 및 탄소상 10% Pd(0.05-0.30당량, 바람직하게는 0.10당량)의 혼합물을 수소하에 약 15-100psi(바람직하게는 약 60psi)에서 약 4-48시간(바람직하게는 약 4-16시간) 동안 주위 온도에서 진탕시키거나 교반시켰다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에 농축 건조시켰다. 조약한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피로 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1042] 일반적 방법 J의 예시

[1043] 실시예 #J.1.1: 1-(피페리딘-4-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[1044]

[1045] MeOH(30mL) 중의 벤질 4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (0.34g, 0.90mmol, 실시예 #2, 단계 A) 및 탄소상 10% Pd(0.10g, 0.09mmol)을 수소하에 약 60psi에서 약 5시간 동안 주위 온도에서 진탕시켰다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에 일정 중량으로 농축시켜 1-(피페리딘-4-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진을 황색 고체(0.18g, 77%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 0.70분; MS m/z: 243(M+H)⁺.

[1046] 표 J.1

일반적 방법 J를 사용하여 제조된 실시예

Cbz-보호된 아민	생성물	실시예 #	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
벤질 4-메틸-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (4-메틸니코틴산으로부터 R , Q , W 및 제조 #3 으로부터 B 를 사용하여 제조함)	1-(4-메틸피페리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 [주요한 생성물]	J.1.2	1.03 (a)	257
벤질 4-메틸-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (4-메틸니코틴산으로부터 R , Q , W 및 제조 #3 으로부터 B 를 사용하여 제조함)	1-(1,3-디메틸피페리딘-4-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 아세테이트 [소량 생성물]	J.1.3	0.71 (a)	271
벤질 시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부탄카바메이트 (3-아미노사이클로부탄카복실산 하이드로클로라이드 [엔아민]로부터 Q , 제조 #9 으로부터 A , E 를 사용하여 제조함)	시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부탄아민	J.1.4	0.56 (a)	229

[1047]

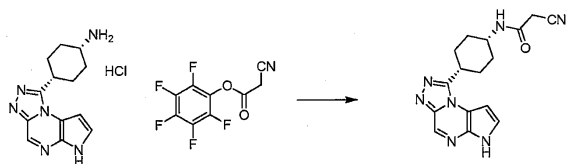
[1048] 일반적 방법 K: 활성화 산 및 아민으로부터 아미드의 형성

[1049] 유기 용매(예: 아민 DCM, DMF 또는 1,4-디옥산, 바람직하게는 DCM 또는 DMF) 중의 아민 또는 아민 염(바람직하게는 1당량)을 함유하는 환저 플라스크에 유기 염기, 예를 들어, DIEA 또는 TEA(0-5당량, 바람직하게는 3당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열 또는 초음파 처리(바람직하게는 초음파 처리)에 의해 임의로 균질화시켰다. 반응 혼합물에 활성화 산(예: 퍼플루오로페닐 에스테르 유도체 또는 산 클로라이드)을 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 주위 온도에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반시켰다. 반응 혼합물은 크로마토그래피로 직접 정제할 수 있다. 또는 용매를 감압하에 농축시키거나, 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 첨가하고, 용액을 물 또는 염수로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄ 로 임의로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축 건조시켰다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1050] 일반적 방법 K의 예시

[1051] 실시예 #K.1.1: N-(시스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실)-2-시아노아

세트아미드



[1052]

[1053]

DCM(4mL) 중의 시스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민 하이드로클로라이드(0.106g, 0.206mmol, 실시예 #D.1.1)의 현탁액에 TEA(0.086mL, 0.62mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 반응물이 균질해질 때까지 초음파 처리하였다. 반응 용액에 퍼플루오로페닐 2-시아노아세테이트(0.078g, 0.31mmol, 제조 #6)를 첨가하였다. 생성되는 용액을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반시켰다. 조악한 반응 혼합물을 DCM 중의 0-20% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(40g)로 정제한 다음, RP-HPLC(표 2, 방법 e)로 추가로 정제하여 부형제로서 3당량 NH₄OAc를 갖는 N-(시스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실)-2-시아노아세트아미드(0.025g, 22%)를 수득하였다. LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.33분; MS m/z: 324(M+H)⁺.

[1054]

표 K.1

일반적 방법 K를 사용하여 퍼플루오로페닐 2-시아노아세테이트 (제조 #6)로부터 제조한 실시예

아민	생성물	실시예 번호	R _t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(1R,3S)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 #D.1.2)	N-((1R,3S)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)-2-시아노아세트아미드	K.1.2	1.27 (a)	310
트랜스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민 하이드로클로라이드 (실시예 #D.1.3)	N-(트랜스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실)-2-시아노아세트아미드	K.1.3	1.35 (a)	324
(1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 #D.1.4)	N-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)-2-시아노아세트아미드	K.1.4	1.39 (a)	310
((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 #6, 단계 C)	N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)-2-시아노아세트아미드	K.1.5	1.38 (a)	310

[1055]

아민	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로헥탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 # I.1.2)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로헥틸)-2- 시아노아세트아미드	K.1.6	1.05 (d)	310

[1056]

[1057]

일반적 방법 L: 카복실산 및 아민으로부터 아미드의 형성

[1058]

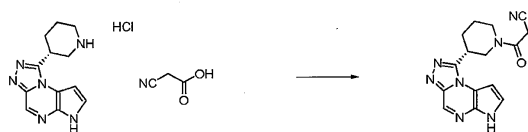
유기 용매(예: DCM, DCE, THF 또는 1,4-디옥산, 바람직하게는 DCM) 중의 카복실산(1-5당량, 바람직하게는 1.5당량) 및 아민(1-5당량, 바람직하게는 1당량)의 용액 또는 현탁액에 펩티드 커플링제(예: BOP-Cl, IBCF, HATU 또는 EDC · HCl, 바람직하게는 EDC · HCl, 1-10당량, 바람직하게는 1-10당량), 염기(예: TEA, DIEA 또는 피리딘, 바람직하게는 TEA, 0-20당량, 바람직하게는 2당량) 및 HOBt(0-5당량, EDC · HCl이 사용되는 경우, 바람직하게는 0-1당량)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 15분-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 다음 방법 중의 하나를 사용하여 후처리하였다. 방법 1: 반응 혼합물을 물 또는 포화된 수성 NaHCO₃로 희석하였다. 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM으로 임의로 추출하였다. 유기 층(또는 합한 층)을 물, 포화된 수성 NaHCO₃ 및/또는 염수로 임의로 세척하고, 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시켰다. 방법 2: 조악한 반응 혼합물을 실리카 겔 패드를 통해 여과하고, 적합한 용매(예: EtOAc, MeOH 또는 DCM, 바람직하게는 MeOH)로 세척하고, 감압하에 농축시켰다. 방법 3: 조악한 반응 혼합물을 후처리 없이 크로마토그래피로 직접 정제하였다. 모든 경우, 조악한 물질은 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 추가 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1059]

일반적 방법 L의 예시

[1060]

실시예 #L.1.1: (R)-3-(3-(6*H*-피롤로[2,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피라진-1-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴



[1061]

[1062]

DMF(3mL) 중의 (R)-1-(피페리딘-3-일)-6*H*-피롤로[2,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피라진 하이드로클로라이드 (0.074g, 0.265mmol; 실시예 #I.1.1) 및 2-시아노아세트산(0.034g, 0.398mmol)의 현탁액에 HOBt(0.041g, 0.265mmol), EDC · HCl(0.051g, 0.265mmol) 및 DIEA(0.093mL, 0.531mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반시켰다. 조악한 반응 혼합물을 RP-HPLC(표 2, 방법 f)로 정제하였다. 적합한 분획을 진공하에 농축시키고, 동결건조시켜 (R)-3-(3-(6*H*-피롤로[2,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피라진-1-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴을 백색 고체(0.052g, 63%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.30분; MS m/z: 310(M+H)⁺.

[1063] 표 L.1

일반적 방법 L을 사용하여 (R)-1-(피페리딘-3-일)-6H-피롤로 [2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(실시예 #1.1.1)으로부터 제조한 실시예

카복실산	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3,3,3- 트리플루오로프로 판산	(R)-1-(3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-일)피페리딘-1-일)- 3,3,3-트리플루오로프로판-1-온	L.1.2	1.53 (a)	353
1- 시아노사이클로프 로판카복실산	(R)-1-(3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-일)피페리딘-1- 카보닐)사이클로프로판카보니 트릴	L.1.3	1.48 (a)	336
(R)-2- 옥소티아졸리딘-4- 카복실산	(R)-4-((R)-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-일)피페리딘-1- 카보닐)티아졸리딘-2-온	L.1.4	1.33 (a)	372
4-시아노벤조산	(R)-4-(3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-일)피페리딘-1- 카보닐)벤조니트릴	L.1.5	1.53 (a)	372

[1064]

[1065] 표 L.2

일반적 방법 L을 사용하여 시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로 [4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민 아세테이트(제조 #3 및 시스-3-(3급-부톡시카보닐아미노)사이클로헥산카복실산[AMRI])으로부터 A; F를 사용하여 제조)로부터 제조한 실시예

카복실산	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-시아노아세트산	N-(시스-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)사이클로헥실)-2- 시아노아세트아미드	L.2.1	1.40 (a)	324
아세트산	N-(시스-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)사이클로헥실)아세트아미드	L.2.2	1.32 (a)	299

[1066]

[1067]

표 L.3

일반적 방법 L을 사용하여 2-시아노아세트산으로부터 제조한
추가 실시예

아민	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(S)-1-(피페리딘-3-일)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진 (실시예 #I.1.3)	(S)-3-(3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-일)피페리딘- 1-일)-3-옥소프로판니트릴	L.3.1	1.34 (a)	310
1-(4-메틸피페리딘-3-일)- 6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진 (실시예 #J.1.2)	3-(4-메틸-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-일)피페리딘- 1-일)-3-옥소프로판니트릴	L.3.2	1.42 (a)	342
시스-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로부탄아민 (실시예 #J.1.4)	N-(시스-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로부틸)-2- 시아노아세트아미드	L.3.3	1.23 (a)	296
트랜스-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로부탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.4)	N-(트랜스-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로부틸)-2- 시아노아세트아미드	L.3.4	1.05 (a)	296
(R)-1-(피롤리딘-3-일)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.5)	(R)-3-(3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-일)피롤리딘- 1-일)-3-옥소프로판니트릴	L.3.5	1.00 (a)	296

[1068]

아민	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(S)-1-(피롤리딘-3-일)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.7)	(S)-3-(3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-일)피롤리딘- 1-일)-3-옥소프로판니트릴	L.3.6	1.19 (a)	296
(R)-1-(피페리딘-3-일)-6H- 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3- e]피라진 (실시예 #13, 단계 F 및 (R)-1-(3- 부톡시카보닐)피페리딘-3- 카복실산, HATU 및 TEA로부터 L, 벨러우 시약을 사용한 AA, H, 1,4- 디옥산 중 4 N HCl 을 사용한 I 를 사용하여 제조함)	(R)-1-(3-(6H- 이미다조[1,5- a]피롤로[2,3-e]피라진-1- 일)피페리딘-1- 카보닐)사이클로프로판카 보니트릴	L.3.7	1.61 (a)	335
2-(6H-이미다조[1,5- a]피롤로[2,3-e]피라진-1- 일)에탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.8)	N-(2-(6H-이미다조[1,5- a]피롤로[2,3-e]피라진-1- 일)에틸)-1- 시아노사이클로프로판카 복스아미드	L.3.8	1.39 (a)	295
1-(5-메틸피페리딘-3-일)- 6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진 하이드로클로라이드	3-(3-메틸-5-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-일)피페리딘- 1-일)-3-옥소프로판니트릴	L.3.9	1.52 (a)	324

[1069]

아민	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(실시예 #I.1.10)				
1-(4-메틸피페리딘-3-일)- 6H-이미다조[1,5- a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드 (실시예 #13, 단계 K)	3-(3-(6H-이미다조[1,5- a]피롤로[2,3-e]피라진-1- 일)-4-메틸피페리딘-1-일)- 3-옥소프로판니트릴	L.3.10	1.42 (a)	323

[1070] 표 L.4

일반적 방법 L을 사용하여 1-시아노사이클로프로판카복실산으로부터 제조한 실시예

아민	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 #F.1.1)	N-(((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)-1-시아노사이클로프로판카복스아미드	L.4.1	1.56 (a)	350
1-(4-메틸피페리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.6)	1-((3S,4S)-4-메틸-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판-카보니트릴	L.4.2	1.61 (a)	350
1-(4-메틸피페리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.6)	1-((3R,4R)-4-메틸-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판-카보니트릴	L.4.3	1.61 (a)	350
1-(4-메틸피페리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.6)	1-((3S,4R)-4-메틸-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판	L.4.4	1.61 (a)	350

[1071]

아민	생성물	실시예 번호	R _f 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
	-카보니트릴			
1-(4-메틸피페리딘-3-일)- 6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.6)	1-((3R,4S)-4-메틸-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)피페리딘-1- 카보닐)사이클로프로판 -카보니트릴	L.4.5	1.61 (a)	350
8-((3S,4S)-4-메틸피페리딘- 3-일)-3H-이미다조[1,2- a]피롤로[2,3-e]피라진 및 8- ((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3- 일)-3H-이미다조[1,2- a]피롤로[2,3-e]피라진 (제조 #19로부터 H를 사용하여 제조함)	3-((3S,4S)-3-(3H- 이미다조[1,2- a]피롤로[2,3-e]피라진- 8-일)-4-메틸피페리딘-1- 일)-3-옥소프로판니트릴 및 -((3R,4R)-3-(3H- 이미다조[1,2- a]피롤로[2,3-e]피라진- 8-일)-4-메틸피페리딘-1- 일)-3-옥소프로판니트릴	L.4.6	1.35 (a)	323
1-(2-메틸피페리딘-3-일)- 6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.9)	1-(2-메틸-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)피페리딘-1- 카보닐)사이클로프로판 카보니트릴	L.4.7	1.57 (a)	350

[1072]

[1073]

표 L.5

일반적 방법 L을 사용하여 트랜스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민 아세테이트(실시예 #F.1.2)로부터 제조한 실시예

카복실산	생성물	실시예 번호	R _f 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-시아노아세트산	N-(트랜스-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)사이클로헥실)-2- 시아노아세트아미드	L.5.1	1.42 (a)	324
아세트산	N-(트랜스-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진- 1-일)사이클로헥실)아세트아미드	L.5.2	1.33 (a)	299

[1074]

[1075] 표 L.6

일반적 방법 L을 사용하여 (R)-1-(1-메틸피페라진-2-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)피롤리딘-1-카복사미드(제조 #9 및 제조 #16으로부터의 A, TEA를 사용하는 C, H, 1,4-디옥산 중의 4N HCl를 사용하는 I를 사용하여 제조)로부터 제조한 실시예

카복실산	생성물	실시예 번호	R _t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-시아노아세트산	(R)-3-(4-메틸-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로판니트릴	L.6.1	1.30 (a)	325

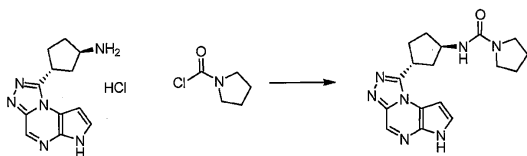
[1076]

[1077] 일반적 방법 M: 아민 및 카바모일 클로라이드로부터 우레아의 형성

[1078] 유기 용매(예: THF 또는 1,4-디옥산, 바람직하게는 THF) 중의 아민 또는 아민 염(1당량)을 함유하는 플라스크에 염기(예: DIEA 또는 TEA, 바람직하게는 TEA(3-5당량, 바람직하게는 3당량))를 첨가하고, 주위 온도에서 약 0-30 분(바람직하게는 약 5분) 동안 교반한 다음 카바모일 클로라이드(0.5-2당량, 바람직하게는 0.75당량)를 첨가하였다. 혼합물을 약 0-90℃(바람직하게는 약 60-65℃)에서 약 2-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도에 도달하게 하였다. 유기 용매를 감압하에 임의로 제거하였다. 조악한 물질을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)와 물, 수성 염기(예: 포화된 수성 NaHCO₃) 또는 염수 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물, 수성 염기(예: 포화된 수성 NaHCO₃) 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 표적 화합물을 수득하였다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 또는 연마로 또는 크로마토그래피로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1079] 일반적 방법 M의 예시

[1080] 실시예 #M.1.1: N-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)피롤리딘-1-카복사미드



[1081]

[1082] 환저 플라스크에 THF(5.7mL) 중의 (1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아민 하이드로클로라이드(0.150g, 0.62mmol, 실시예 #D.1.4) 및 TEA(0.26mL, 1.9mmol)를 충전시켰다. 반응 혼합물을 약 5분 동안 주위 온도에서 교반시킨 다음, 피롤리딘-1-카보닐 클로라이드(0.052mL, 0.46mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 60℃에서 약 16시간 동안 가열시키고, 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 생성물을 DCM(40mL)에 용해시키고, 포화된 수성 NaHCO₃(20mL), 염수(20mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 RP-HPLC(표 2, 방법 i)로 정제하였다. 적합한 분획을 합하고, 용매를 감압하에 대부분 제거하고, 고체를 여과하고, 동결건조하에 건조시켜 N-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)피롤리딘-1-카복사미드(0.018g, 8%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.40분; MS m/z 340(M+H)⁺.

[1083] 표 M.1

일반적 방법 M을 사용하여 피롤리딘-1-카보닐 클로라이드로부터
제조한 실시예

아민	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(R)-1-(피페리딘-3-일)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.1)	(R)-(3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-일)피페리딘-1- 일)(피롤리딘-1-일)메탄온	M.1.2	1.44 (a)	340
(1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 #6, 단계 C)	N-((1S,3R)-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)피롤리딘- 1-카복사아미드	M.1.3	1.47 (a)	340

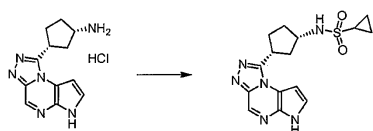
[1084]

[1085] 일반적 방법 N: 아민으로부터 설포나미드의 형성

[1086] 용매, 예를 들어, THF, DCM 또는 DMF(바람직하게는 DMF) 중의 아민 또는 아민염(바람직하게는 1당량)의 혼합물 또는 용액(바람직하게는 용액)에 유기 염기, 예를 들어, TEA 또는 DIEA(1-10당량, 바람직하게는 2-4당량) 또는 수성 염기, 예를 들어, 포화된 수성 NaHCO₃(5-20당량, 바람직하게는 5-10당량)(바람직하게는 유기 염기) 및 설포닐 클로라이드(0.85-3당량, 바람직하게는 1-1.5당량)를 첨가하였다. 반응물을 -10-80℃(바람직하게는 주위 온도)에서 약 0.5-72시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 교반시켰다. 임의로, 추가의 염기(1-10당량) 및/또는 설포닐 클로라이드(0.4-2당량)를 반응 시간 동안 임의의 시점에서 첨가할 수 있다. 반응물은 다음 방법 중의 하나를 사용하여 후처리하였다. 방법 1: 반응물을 물로 희석하고, 유기 용매, 예를 들어, DCM 또는 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 임의로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시켰다. 방법 2: 조악한 반응 혼합물을 예비 HPLC에 의해 직접 정제하거나, 혼합물을 먼저 감압하에 농축시키거나 농축시키지 않고서 유기 용매, 예를 들어, MeOH 또는 DMF 또는 수성 완충제, 예를 들어, 50mM NH₄OAc의 첨가 후에 정제하였다. 방법 3: 반응물을 유기 용매, 예를 들어, DCM 또는 EtOAc로 희석하고, 물 및/또는 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 임의로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시켰다. 방법 4: 반응물을 물로 희석하고, 생성되는 고체를 진공 여과에 의해 수집하였다. 모든 경우, 조악한 물질은 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1087] 일반적 방법 N의 예시

[1088] 실시예 #N.1.1: N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설포나미드



[1089]

[1090] DMF(9mL) 중의 (1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드(0.300g, 0.952mmol, 실시예 #6, 단계 C)의 혼합물에 TEA(0.462mL, 3.33mmol) 및 사이클로프로판설포

포닐 클로라이드(0.097mL, 0.95mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 1.5시간 후, 반응물을 물(10mL)로 희석하고, DCM(3 x 15mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질에 MeOH(약 50mL)를 첨가하고, 소량의 불용성 물질(<0.01g)을 여과하여 제거하였다. 실리카 겔(2g)을 여액에 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 혼합물을 DCM/MeOH/NH₄OH 990:9:1-980:18:2의 단계식 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 회백색 고체를 수득하고, 진공 오븐에서 약 70℃에서 건조시켰다. 고체를 고온 MeOH에 용해시키고, 고온 상태 동안 여과하여 미립자를 제거한 다음, 여액을 냉각하에 초음파 처리하여 미세 현탁액을 수득하고, 감압하에 농축시키고, 진공 오븐에서 약 100℃에서 건조시켜 N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판-설펜아미드(0.21g, 64%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.51분; MS m/z: 347(M+H)⁺.

[1091]

표 N.1

일반적 방법 N을 사용하여 사이클로프로필설펜포닐 클로라이드로부터 제조한 실시예

아민	생성물	실시예 번호	R _t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(R)-1-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-3-아민 (제조 #9 및 제조 #10 으로부터 U, V, H 를 사용하여 제조함)	(R)-N-(1-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판-설펜아미드	N.1.2	1.42 (a)	348
트랜스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민 하이드로클로라이드 (실시예 #D.1.3)	N-(트랜스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실)사이클로프로판설펜아미드	N.1.3	1.24 (a)	361
시스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민 하이드로클로라이드 (실시예 #D.1.1)	N-(시스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실)사이클로프로판설펜아미드	N.1.4	1.54 (a)	361
(1R,3S)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 #D.1.2)	N-((1R,3S)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드	N.1.5	1.20 (a)	347

[1092]

아민	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 #D.1.4)	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클로 프로판설폰아미드	N.1.6	1.48 (a)	347
(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.2)	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이클로 프로판설폰아미드	N.1.7	1.11 (d)	347
트랜스-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로헥산아민 아세테이트 (실시예 #F.1.2)	<i>N</i> -(트랜스-3-(6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로헥실)사이클로 프로판설폰아미드	N.1.8	1.34 (a)	361
(<i>R</i>)-1-(피페리딘-3-일)-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.1)	(<i>R</i>)-1-(1- (사이클로프로필설폰닐)피 페리딘-3-일)-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진	N.1.9	1.51 (a)	347
1-(4-메틸피페리딘-3-일)- 6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-	1-(1- (사이클로프로필설폰닐)-4- 메틸피페리딘-3-일)-6 <i>H</i> - 피롤로[2,3-	N.1.10	1.62 (a)	361

[1093]

아민	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
a]피라진 (실시예 #J.1.2)	e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진			
시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부탄아민 (실시예 #J.1.4)	N-(시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부틸)사이클로프로판설폰아미드	N.1.11	1.43 (a)	333
트랜스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.4)	N-(트랜스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부틸)사이클로프로판설폰아미드	N.1.12	1.25 (a)	333
(R)-1-(피롤리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.5)	(R)-1-(1-(사이클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	N.1.13	1.37 (a)	333
((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 #F.1.1)	N-(((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)사이클로프로판설폰아미드	N.1.14	1.59 (a)	361

아민	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(S)-1-(피롤리딘-3-일)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진 하이드로클로라이드 (실시예 #I.1.7)	(S)-1-(1- (사이클로프로필설폰닐)피 롤리딘-3-일)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진	N.1.15	1.49 (a)	333
(1S,3R,4R)-4-에틸-3-메틸-3- (6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜탄아민 및 (1R,3S,4S)-4-에틸-3- 메틸-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜탄아민 (제조 #9 및 제조 #12, HATU, 및 TEA로부터 A, TEA를 사용한 F를 사용하여 제조함)	N-((1S,3R,4R)-4-에틸-3- 메틸-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이 클로프로판설폰아미드 및 N-((1R,3S,4S)-4-에틸- 3-메틸-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)사이 클로프로판설폰아미드	N.1.16	1.68 (a)	389
(R)-1-(1-메틸피페라진-2- 일)-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진 하이드로클로라이드 (제조 #9 및 제조 #16, HATU, TEA로부터 A, TEA를 사용한 C, H, 1,4-디옥산 중 4 N HCl을 사용한 I를 사용하여 제조함)	(R)-1-(4- (사이클로프로필설폰닐)-1- 메틸피페라진-2-일)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진	N.1.17	1.55 (a)	362

아민	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(S)-1-(피페리딘-3-일)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진 (실시예 # I.1.3)	(S)-1-(1- (사이클로프로필설폰닐)피 페리딘-3-일)-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진	N.1.18	1.57 (a)	347

[1094] 표 N.2

일반적 방법 N을 사용하여 (1*S*,3*R*)-3-(6*H*-피롤로[2,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 #6, 단계 C)로부터 제조한 실시예

설폰닐 클로라이드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
사이클로부탄설폰 닐 클로라이드 [Hande]	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로부탄설폰아미드	N.2.1	1.68 (a)	361
사이클로펜탄설폰 닐 클로라이드	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로펜탄설폰아미드	N.2.2	1.65 (a)	375
4-(트리플루오로 메틸)벤젠-1- 설폰닐 클로라이드 [Lancaster]	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	N.2.3	1.95 (a)	451
3-(트리플루오로 메틸)벤젠-1- 설폰닐 클로라이드	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	N.2.4	1.93 (a)	451
4-클로로벤젠설폰 닐 클로라이드	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-4-클로로벤젠설폰아미드	N.2.5	1.88 (a)	417
3-클로로벤젠설폰 닐 클로라이드	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3-클로로-	N.2.6	1.85 (a)	417

[1095]

설폰닐 클로라이드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
	벤젠설폰아미드			
벤젠설폰닐 클로라이드	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸)벤젠설폰아미드	N.2.7	1.71 (a)	383
사이클로헥산설폰 닐 클로라이드	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸)사이클로헥산설폰 아미드	N.2.8	1.28 (d)	389
4-시아노벤젠-1- 설폰닐 클로라이드 [Maybridge]	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸)-4- 시아노벤젠설폰아미드	N.2.9	1.78 (a)	408
3-시아노벤젠-1- 설폰닐 클로라이드 [Maybridge]	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸)-3- 시아노벤젠설폰아미드	N.2.10	1.74 (a)	408
3-클로로-4- 플루오로벤젠-1- 설폰닐 클로라이드 [Lancaster]	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진- 1-일)사이클로펜틸)-3-클로로-4- 플루오로벤젠설폰아미드	N.2.11	1.91 (a)	435

[1096]

[1097] 표 N.3

일반적 방법 N을 사용하여 (S)-1-(피페리딘-3-일)-6H-피롤로 [2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 하이드로클로라이드 (제조 #3 및 (S)-1-(3급-부톡시카보닐)피페리딘-3-카복실산, EDC · HCl, 및 TEA로부터의 A, C, H 및 I를 사용하여 제조)로부터 제조한 실시예

설폰닐 클로라이드	생성물	실시예 번호	R _t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
프로판-1-설폰닐 클로라이드	(S)-1-(1-(프로필설폰닐)피페리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	N.3.1	1.61 (a)	349
벤젠설폰닐 클로라이드	(S)-1-(1-(페닐설폰닐)피페리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	N.3.2	1.76 (a)	383
4-시아노벤젠-1-설폰닐 클로라이드	(S)-4-(3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-일설폰닐)벤조니트릴	N.3.3	1.78 (a)	408
에탄설폰닐 클로라이드	(S)-1-(1-(에틸설폰닐)피페리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	N.3.4	1.49 (a)	335
메탄설폰닐 클로라이드	(S)-1-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	N.3.5	1.43 (a)	321

[1098]

[1099] 표 N.4

일반적 방법 N을 사용하여 시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민 하이드로클로라이드(실시에 #F.1.3)로부터 제조한 실시에

설폰닐 클로라이드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
사이클로프로판 설폰닐 클로라이드	N-(시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실)사이클로프로판설폰아미드	N.4.1	1.45 (a)	361
벤젠설폰닐 클로라이드	N-(시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실)벤젠설폰아미드	N.4.2	1.68 (a)	397
4-시아노벤젠-1- 설폰닐 클로라이드	N-(시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실)-4-시아노벤젠설폰아미드	N.4.3	1.70 (a)	422
에탄설폰닐 클로라이드	N-(시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실)에탄설폰아미드	N.4.4	1.47 (a)	349
프로판-1-설폰닐 클로라이드	N-(시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실)프로판-1-설폰아미드	N.4.5	1.51 (a)	363
메탄설폰닐 클로라이드	N-(시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실)메탄설폰아미드	N.4.6	1.41 (a)	335

[1100]

설폰닐 클로라이드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
	사이클로헥실)메탄설폰아미드			

[1101]

[1102] 표 N.5

일반적 방법 N을 사용하여 시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부탄아민(실시예 #J.1.4)으로부터 제조한 실시예

설폰일 클로라이드	생성물	실시예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-시아노벤젠-1- 설폰일 클로라이드 [Maybridge]	N-((1S,3S)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부틸)-4-시아노벤젠설폰아미드	N.5.1	1.76 (a)	394

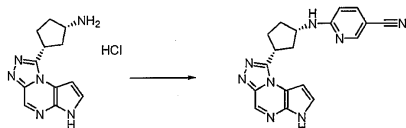
[1103]

[1104] 일반적 방법 0: 아민에 의한 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드의 치환

[1105] 마이크로웨이브 용기에 아민 또는 아민염(바람직하게는 1당량), 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드(1-10당량, 바람직하게는 1.5당량), 용매, 예를 들어, MeCN, n-PrOH, n-BuOH, 톨루엔, DMSO 또는 EtOH(바람직하게는 EtOH), 및 염기, 예를 들어, K₂CO₃, Na₂CO₃, TEA 또는 DIEA, 바람직하게는 TEA 또는 DIEA(1-5당량, 바람직하게는 2-4당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 100-200℃(바람직하게는 약 130-150℃)에서 약 0.5-8시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 마이크로웨이브 가열시켰다. 반응이 TLC, LC/MS 또는 HPLC로 모니터링하여 완전히 진행되지 않는 경우, 반응물은 추가의 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드(1-10당량, 바람직하게는 1.5당량) 및/또는 염기, 예를 들어, K₂CO₃, Na₂CO₃, TEA 또는 DIEA, 바람직하게는 TEA 또는 DIEA(1-5당량, 바람직하게는 2-4당량)를 임의로 첨가하여 약 120-200℃(바람직하게는 약 130-150℃)에서 추가로 약 1-8시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 마이크로웨이브에 재적용할 수 있다. 이 공정은 반응이 추가로 진행되지 않을 때까지 반복하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응물을 다음 방법 중의 하나를 사용하여 후처리하였다. 방법 1: 반응물을 감압하에 농축시켰다. 방법 2: 침전물을 함유하는 반응 혼합물을 여과하여 표적 화합물을 수집하고, 이때 유기 용매 또는 용매들, 예를 들어, Et₂O, DCM 및/또는 석유 에테르로 임의로 세척하였다. 방법 3: 반응 혼합물을 유기 용매, 예를 들어, MeOH로 희석하고, 실리카 겔을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켜 크로마토그래피용으로 제조하였다. 방법 4: 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨 다음, 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM을 첨가하고, 물 및/또는 염수로 임의로 세척한 다음, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시켰다. 방법 5: 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM을 물 또는 염수의 임의의 첨가와 함께 첨가하고, 층을 분리하였다. 이어서, 수성 층을 추가의 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM으로 임의로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 및 물로 임의로 세척하고, 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시켰다. 모든 경우, 조악한 물질은 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1106] 일반적 방법 0의 예시

[1107] 실시예 #O.1.1: 6-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)니코티노니트릴



[1108]

[1109] 마이크로웨이브 용기에 (1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드(0.0979g, 0.311mmol, 실시예 #6, 단계 C), EtOH(2mL), 6-클로로니코티노니트릴(0.057g, 0.41mmol) 및 TEA(0.130mL, 0.932mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 CEMTM 마이크로웨이브로 약 130℃에서 약 1시간(250psi 최대압력, 5분 최대 ramp, 300 최대 와트) 동안 가열시켰다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응물을

감압하에 농축시키고, DCM/MeOH/Et₂NH(970:27:3)로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 6-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)니코티노니트릴(0.027 g, 25%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.24분; MS m/z: 345(M+H)⁺.

[1110]

표 0.1

일반적 방법 0를 사용하여 (1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-*e*][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피라진-1-일)사이클로펜틸아민 하이드로클로라이드 (실시예 #6, 단계 C)로부터 제조한 실시예

아릴 또는 헤테로아릴 할라이드	생성물	실시예 번호	R _t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-클로로피리다진- 3-카보니트릴 (Ark Pharm)	6-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4] 트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일) 사이클로펜틸아미노)-피리다진-3- 카보니트릴	O.1.2	1.56 (a)	346
4- 플루오로벤조니트 릴	4-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일) 사이클로펜틸아미노)-벤조니트릴	O.1.3	1.79 (a)	344
2-클로로퀴나졸린	<i>N</i> -((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>] 피라진-1-일) 사이클로펜틸)퀴나졸린-2-아민	O.1.4	1.72 (a)	371
2-클로로-5- (트리플루오로메틸) 피리딘	<i>N</i> -((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4] 트리아졸로[4,3- <i>a</i>] 피라진-1- 일)사이클로펜틸)-5- (트리플루오로메틸)피리딘-2-아민	O.1.5	1.98 (a)	388
6-클로로-5- 플루오로니코티노 니트릴	6-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4] 트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일) 사이클로펜틸아미노)-5- 플루오로니코티노니트릴	O.1.6	1.88 (a)	363
6-클로로-5- 메틸니코티노니트 릴	6-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4] 트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일) 사이클로펜틸아미노)-5- 메틸니코티노니트릴	O.1.7	1.78 (a)	359

[1111]

[1112] 표 0.2

일반적 방법 0를 사용하여 (R)-1-(피페리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로 [4,3-a]피라진 하이드로클로라이드(실시예 #I.1.1) 및 헤테로아릴 할라이드로부터 제조한 실시예

아릴 또는 헤테로아릴 할라이드	생성물	실시 예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6- 클로로니코티노니트릴	(R)-6-(3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4] 트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)피페리딘-1-일)니코티노니트릴	O.2.1	1.76 (a)	345
6-클로로피리다진-3- 카보니트릴 [Ark Pharm]	(R)-6-(3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4] 트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)피페리딘-1-일)피리다진-3- 카보니트릴	O.2.2	1.57 (a)	346
2-클로로-5- (트리플루오로메틸)피 리딘	(R)-1-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘- 2-일)피페리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진	O.2.3	2.04 (a)	388

[1113]

[1114] 표 0.3

일반적 방법 0를 사용하여 (1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로 [4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타민 하이드로클로라이드 (실시예 #D.1.4)로부터 제조한 실시예

아릴 또는 헤테로아릴 할라이드	생성물	실시 예 번호	R ₁ 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6- 클로로니코티노니 트릴	6-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4] 트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜타민)니코티노 니트릴	O.3.1	1.65 (a)	345
6-클로로피리다진- 3-카보니트릴	6-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4] 트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜타민)피리다진- 3-카보니트릴	O.3.2	1.53 (a)	346
4- 플루오로벤조니트 릴	4-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4] 트리아졸로[4,3-a]피라진- 1- 일)사이클로펜타민)벤조니트 릴	O.3.3	1.81 (a)	344

[1115]

[1116] 표 0.4

일반적 방법 0를 사용하여 시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4] 트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민 하이드로클로라이드(실시예 #F.1.3)로부터 제조한 실시예

헤테로아릴 할라이드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-클로로-5-(트리플루오로메틸) 피리딘	N-(시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4] 트리아졸로[4,3-a] 피라진-1-일) 사이클로헥실)-5-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-아민	O.4.1	1.66 (a)	402

[1117]

[1118] 표 0.5

일반적 방법 0를 사용하여 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4] 트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민 (제조 #9, 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산[Prime Organics], HATU 및 TEA로부터의 A, TEA를 사용하는 C 및 1,4-디옥산 중의 4N HCl을 사용하는 I를 사용하여 제조) 및 헤테로아릴 할라이드로부터 제조한 실시예

헤테로아릴 할라이드	생성물	실시예 번호	R, 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-플루오로니코티노니트릴 [Matrix]	6-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일아미노)니코티노니트릴	O.5.1	1.48 (a)	385

[1119]

[1120] 표 0.6

일반적 방법 0를 사용하여 (1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4] 트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드 (제조 #A.1로부터 TEA를 사용하는 C, 1,4-디옥산 중의 4N HCl을 사용하는 I를 사용하여 제조)로부터 제조할 실시예

아릴 또는 헤테로아릴 할라이드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-플루오로-4-메틸니코티노니트릴 (제조 #23 으로부터 HH 를 사용하여 제조함)	6-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아미노)-4-메틸니코티노니트릴	O.6.1	1.81 (a)	359

[1121]

[1122] 표 0.7

일반적 방법 0를 사용하여 (1R,4S)-3,3-디메틸-4-(6H-피롤로 [2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드 및 (1S,4R)-3,3-디메틸-4-(6H-피롤로 [2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드(제조 #25 및 N,N-디벤질아민으로부터 EE, MeOH를 사용하는 Y, FF, P, LiOH를 사용하는 GG, HATU 및 TEA를 사용하는 제조 #9로부터 A, TEA를 사용하는 C, H, 1,4-디옥산 중의 4N HCl을 사용하는 I를 사용하여 제조)로부터 제조한 실시예

아릴 또는 헤테로아릴 할라이드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
5-클로로피라진-2- 카보니트릴	(1R,4S)-3,3-디메틸-4-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜탄아민 및 (1S,4R)-3,3-디메틸-4-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)사이클로펜탄아민	0.7.1	0.92 (d)	271

[1123]

[1124] 표 0.8

일반적 방법 0를 사용하여 (R)-1-(1-메틸피페라진-2-일)-6H-피롤로 [2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 하이드로클로라이드 (제조 #9 및 제조 #16으로부터의 A, C, H, I를 사용하여 제조)로부터 제조한 실시예

헤테로아릴 할라이드	생성물	실시예 번호	R, 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6- 클로로니코티노니트 릴	(R)-6-(4-메틸-3-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-일)피페라진-1- 일)니코티노니트릴	0.8.1	1.70 (a)	360

[1125]

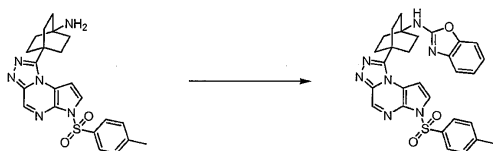
[1126] 일반적 방법 0.1: (열 조건하에) 아민에 의한 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드의 치환

[1127] 환저 플라스크에 아민 또는 아민 염(바람직하게는 1당량), 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드(1-10당량, 바람직하게는 1.5당량), 용매, 예를 들어, MeCN, 톨루엔, DMSO, EtOH 또는 DMF(바람직하게는 DMF), 및 염기, 예를 들어, K₂CO₃, Na₂CO₃, TEA 또는 DIEA, 바람직하게는 TEA 또는 K₂CO₃(1-5당량, 바람직하게는 2-4당량)를 충전시켰다. 반응 혼합물을 약 40-220℃(바람직하게는 약 65℃)에서 약 0.5-16시간(바람직하게는 약 8.5시간) 동안 가열시켰다. TLC, LC/MS 또는 HPLC로 모니터링하여 반응이 완전히 진행되지 않는 경우, 반응물을 추가의 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드(1-10당량, 바람직하게는 1.5당량) 및/또는 염기, 예를 들어, K₂CO₃, Na₂CO₃, TEA 또는 DIEA, 바람직하게는 TEA 또는 K₂CO₃(1-5당량, 바람직하게는 2-4당량)를 임의로 첨가하여 약 40-220℃(바람직하게는 약 65℃)에서 추가로 약 1-12시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 재가열할 수 있다. 이 공정은 반응이 추가로 진행하지 않을 때까지 반복하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 다음 방법 중의 하나로 처리하였다. 방법 1: 반응물을 감압하에 농축 건조시켰다. 방법 2: 침전물을 함유하는 반응 혼합물을 여과하여 표적 화합물을 수집하고, 이때 유기 용매 또는 용매들, 예를 들어, Et₂O, DCM 및/또는 석유 에테르로 임의로 세

적하였다. 방법 3: 반응 혼합물을 유기 용매(예: MeOH)로 희석하고, 실리카 겔을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켜 크로마토그래피에 의한 분리용으로 제조하였다. 방법 4: 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨 다음, 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM을 첨가한 다음, 물 및/또는 염수로 임의로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시켰다. 방법 5: 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM을 물 및 염수의 임의로 첨가와 함께 첨가하고, 층을 분리하였다. 이어서, 수성 층을 추가의 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM으로 임의로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 및 물로 임의로 세척하고, 무수 MgSO_4 또는 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시켰다. 모든 경우, 조악한 물질은 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피로 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1128] 일반적 방법 0.1의 예시

[1129] 제조 #0.1.1: N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]옥사졸-2-아민



[1130]

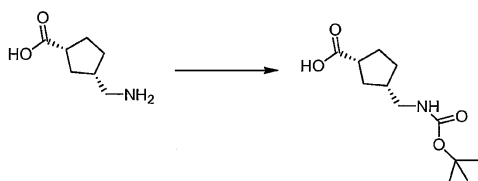
[1131] 배 형상의 플라스크에 DMF(5.0mL) 중의 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민(0.20g, 0.46mmol, 실시예 #7, 단계 B) 및 2-클로로벤조[d]옥사졸(0.18g, 1.1mmol, TCI)을 충전시켰다. 당해 현탁액에 K_2CO_3 (0.16g, 1.1mmol)를 첨가하고, 혼합물을 약 65°C에서 약 8.5시간 동안 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc(25mL)에 용해시키고, 물 및 염수(25mL 각각)로 세척하였다. 유기 용액을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]옥사졸-2-아민(0.26g, 95%, ELSD에 의한 순도 95%): LC/MS(표 2, 방법 d) $R_t = 1.48$ 분; MS m/z : 554(M+H)⁺.

[1132] 일반적 방법 P: 아민의 Boc-보호

[1133] 유기 용매(예: MeCN, 1,4-디옥산 또는 THF, 바람직하게는 THF) 중의 아민(바람직하게는 1당량)의 용액에 수성 염기, 예를 들어, Na_2CO_3 , NaOH, K_2CO_3 또는 NaHCO_3 (2-20당량, 바람직하게는 10당량의 Na_2CO_3) 또는 유기 염기, 예를 들어, TEA 또는 DIEA(1-5당량, 바람직하게는 1-2당량)를 첨가한 다음, 디-3급-부틸 디카보네이트(1-1.5당량, 바람직하게는 1.2당량)를 첨가하였다. 반응물을 약 10-40°C(바람직하게는 주위 온도)에서 약 2-24시간(바람직하게는 약 2-6시간) 동안 교반시키고, 다음 방법 중의 하나를 사용하여 후처리하였다. 방법 1: 유기 용매(예: Et_2O , EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 유기 용매로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 임의로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 로 건조시킨 다음, 경사분리하거나 여과한 다음, 감압하에 농축시켰다. 방법 2: 반응 혼합물을 유기 용매(예: Et_2O , EtOAc 또는 DCM)와 수성 산(예: HCl) 사이에 분배하였다. 산성 층을 추가의 유기 용매로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 임의로 세척할 수 있다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 로 건조시킨 다음, 경사분리하거나 여과한 다음, 감압하에 농축시켰다. 방법 3: 유기 용매(예: Et_2O , EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가하고, 층을 분리하였다. 산(예: AcOH)을 사용하여 수성 층을 산성화시켜 침전물을 형성한 다음, 경사분리하거나 여과하면서 과량의 물로 임의로 세척하였다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1134] 일반적 방법 P의 예시

[1135] 제조 #P.1: (1R,3S)-3-((3급-부톡시카보닐아미노)메틸)사이클로펜탄카복실산



[1136]

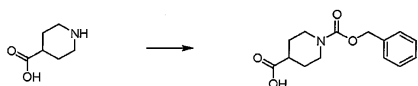
[1137] THF(4mL) 및 물(4mL) 중의 (1R,3S)-3-(아미노메틸)사이클로펜탄카복실산(0.500g, 3.49mmol, AFID)의 용액에 Na_2CO_3 (1.11g, 10.5mmol) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(0.915g, 4.19mmol)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반시켰다. EtOAc(15mL) 및 수성 HCl(1N, 15mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(10mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 (1R,3S)-3-((3급-부톡시카보닐아미노)메틸)사이클로펜탄카복실산(0.300g, 35% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 11.97(s, 1H), 6.83(s, 1H), 2.87(t, J = 6.4, 2H), 2.73-2.58(m, 1H), 2.04-1.87(m, 2H), 1.82-1.68(m, 2H), 1.68-1.58(m, 1H), 1.37(s, 9H), 1.34-1.19(m, 2H).

[1138] 일반적 방법 Q: 아민의 Cbz-보호

[1139] 물 또는 수성 용매(예: 물/MeCN) 중의 아민(바람직하게는 1당량) 및 염기(예: Na_2CO_3 , 1-3당량, 바람직하게는 3당량)의 용액에 유기 용매, 예를 들어, MeCN 중의 벤질 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 카보네이트(1-2당량, 바람직하게는 1.3당량)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 약 8-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반시킨 다음, 감압하에 농축시켰다. 생성된 수용액을 산, 예를 들어, 수성 NH_4Cl 또는 HCl을 첨가하여 산성화시킨 다음, 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및/또는 염수로 임의로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하거나 경사분리하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 추가 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1140] 일반적 방법 Q의 예시

[1141] 제조 #Q.1: 1-(벤질옥시카보닐)피페리딘-4-카복실산



[1142]

[1143] 물(100mL) 중의 피페리딘-4-카복실산(10.0g, 77.4mmol) 및 Na_2CO_3 (8.21g, 77.4mmol)의 용액에 MeCN(100mL) 중의 벤질 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 카보네이트(19.3g, 77.4mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반시킨 다음, 감압하에 농축시켰다. 생성된 수용액을 수성 NH_4Cl 로 급냉시킨 다음, EtOAc(2 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 1-(벤질옥시카보닐)피페리딘-4-카복실산을 백색 고체(4.56g, 22%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.93분; MS m/z: 262(M-H) $^-$.

[1144] 일반적 방법 R: 피리딘의 환원

[1145] AcOH 중의 치환된 피리딘(바람직하게는 1당량) 및 산화백금(IV)(0.05-0.20당량, 바람직하게는 0.09당량)을 수소하에 약 15-90psi(바람직하게는 약 60psi)에서 약 1-10일(바람직하게는 약 3-5일) 동안 진탕시켰다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과한 다음, 감압하에 농축시키고, 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 추가 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1146] 일반적 방법 R의 예시

[1147] 제조 #R.1: 4-메틸피페리딘-3-카복실산 아세테이트



[1148]

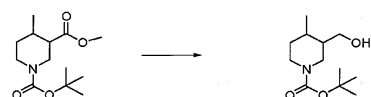
[1149] AcOH(70mL) 중의 4-메틸니코틴산(2.00g, 14.6mmol) 및 산화백금(V)(0.30g, 1.3mmol)를 수소하에 약 60psi에서 약 3일 동안 진탕시켰다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과한 다음, 감압하에 농축시켜 4-메틸피페리딘-3-카복실산 아세테이트를 오일(2.9g, 98%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 0.55$ 분; MS m/z: 144(M+H)⁺.

[1150] 일반적 방법 S: 에스테르의 알콜로의 환원

[1151] 환원제(2.0-2.5당량, 바람직하게는 2.1당량), 예를 들어, DIBAL-H의 용액을 유기 용매(예: THF 또는 Et₂O, 바람직하게는 THF) 중의 에스테르(바람직하게는 1당량)의 용액에 약 0-25℃(바람직하게는 약 0℃)에서 적가하였다. 반응물을 약 1-3시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 교반시킨 다음, 물 중의 10% 수성 칼륨 나트륨 타르테이트 용액으로 급냉시켰다. 반응물을 약 1시간 동안 교반시킨 다음, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM, 바람직하게는 EtOAc)로 분배한 다음, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 일정 중량으로 농축시켰다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 추가 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1152] 일반적 방법 S의 예시

[1153] 제조 #S.1: 3급-부틸 3-(하이드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[1154]

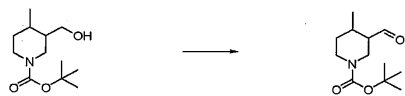
[1155] DIBAL-H(톨루엔 중의 1M, 27.3mL, 27.3mmol)를 THF(40mL) 중의 1-3급-부틸 3-메틸 4-메틸피페리딘-1,3-디카복실레이트(3.35g, 13.02mmol, 제조 #Y.1로부터의 R 및 P를 사용하여 제조)의 용액에 약 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 약 1시간 동안 교반시킨 다음, 물(50mL) 중의 10% 칼륨 나트륨 타르테이트 수용액으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 약 1시간 동안 교반시킨 다음, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(200mL) 및 염수(3 x 100mL)로 분배하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 일정 중량으로 농축시켜 3급-부틸 3-(하이드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트를 투명한 오일(2.58g, 86%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.10$ 분; MS m/z: 230(M+H)⁺.

[1156] 일반적 방법 T: 알콜의 알데히드로의 산화

[1157] DCM 중의 알콜(바람직하게는 1당량)의 용액에 테쓰-마틴 피요오디난(1.0-1.5당량, 바람직하게는 1.2당량)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 약 4-24시간(바람직하게는 약 8-16시간) 동안 교반시켰다. 반응물을 유기 용매, 예를 들어, EtOAc 또는 DCM(바람직하게는 EtOAc)와 수성 염기, 예를 들어, 포화된 수성 NaHCO₃ 또는 Na₂CO₃(바람직하게는 Na₂CO₃) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 수성 염기, 예를 들어, 포화된 수성 NaHCO₃ 또는 Na₂CO₃(바람직하게는 Na₂CO₃)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 일정 중량으로 농축시켰다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1158] 일반적 방법 T의 예시

[1159] 제조 #T.1: 3급-부틸 3-(포르밀-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[1160]

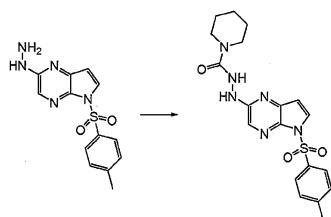
[1161] DCM(50mL) 중의 3급-부틸 3-(하이드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(2.58g, 11.2mmol, 제조 #S.1)의 용액에 테쓰-마틴 퍼요오디난(5.73g, 13.5mmol)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반시킨 다음, EtOAc(150mL)와 포화된 수성 NaHCO_3 (150mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 셀라이트를 통해 여과한 다음, 포화된 수성 Na_2CO_3 (2 x 150mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 일정 중량으로 농축시켜 3급-부틸 3-(포르밀-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트를 투명한 오일(1.49g, 58%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.39$ 분; MS m/z : 228(M+H)⁺.

[1162] 일반적 방법 U: 세미카바자이드의 형성

[1163] 유기 용매(예: CHCl_3 , THF 또는 DCM, 바람직하게는 CHCl_3) 중의 하이드라진(바람직하게는 1당량)을 함유하는 플라스크에 유기 염기(1-3당량, 바람직하게는 1당량), 예를 들어, TEA, DIEA, NMM 또는 피리딘(바람직하게는 TEA)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 -10-10℃(바람직하게는 약 0℃)로 임의로 냉각시키고, 카바모일 클로라이드(순수한 또는 상기 나열된 적합한 용매 중의 용액으로서, 바람직하게는 적합한 유기 용매 중의 용액으로서)(1-2당량, 바람직하게는 1.2당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 0-60℃(바람직하게는 약 45℃)에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반시켰다. 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 첨가하고, 용액을 물 및 염수로 세척하였다. 층을 분배하고, 유기 용액을 무수 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 표적 화합물을 수득하였다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 또는 연마로 또는 크로마토그래피에 의해 임의로 추가 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1164] 일반적 방법 U의 예시

[1165] 제조 #U.1: N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)피페리딘-1-카보하이드라지드



[1166]

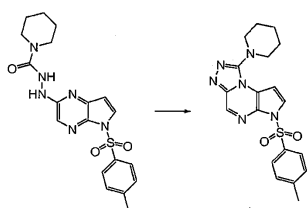
[1167] 25mL 환저 플라스크에 CHCl_3 (1.2mL) 중의 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.075g, 0.25mmol, 제조 #9) 및 TEA(0.041mL, 0.29mmol)를 충전시켜 갈색 현탁액을 수득하였다. 피페리딘-1-카보닐 클로라이드(0.040g, 0.27mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 약 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 약 45℃에서 약 16시간 동안 가열시켰다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, DCM(25mL)을 첨가하고, 용액을 물 및 염수(각각 약 5mL)로 세척하였다. 층을 분리하고, 용액을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)피페리딘-1-카보하이드라지드(0.11g, 100%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.09$ 분; MS m/z : 415(M+H)⁺.

[1168] 일반적 방법 V: 세미카바지드의 사이클릭화

[1169] 세미카바지드(바람직하게는 1당량)를 함유하는 플라스크에 POCl_3 (10-100당량, 바람직하게는 50당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 25-120℃(바람직하게는 약 70-100℃)에서 약 1-10시간(바람직하게는 약 2-4시간) 동안 교반시켰다. 임의로, 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1-48시간(바람직하게는 약 24-36시간) 동안 교반시켰다. 혼합물을 승온에서 가열시킨 경우, 주위 온도로 냉각시킨 다음, 얼음 또는 빙수에 부었다. 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 수성 염기(예: Na_2CO_3 , NaHCO_3 또는 NaOH)를 혼합물에 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 임의로, 수용액을 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 표적 화합물을 수득하였다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 또는 연마에 의해 또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1170] 일반적 방법 V의 예시

[1171] 제조 #V.1: 1-(피페리딘-1-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[1172]

[1173] 플라스크에 N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)피페리딘-1-카보하이드라지드(0.18g, 0.43mmol, 제조 #U.1)를 충전시킨 다음, POCl_3 (2.0mL, 21.5mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 100℃로 약 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 약 36시간 동안 주위 온도에서 교반시켰다. 혼합물을 서서히 얼음(약 15g)에 붓고, 생성되는 현탁액에 DCM(50mL) 및 포화된 Na_2CO_3 수용액(25mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 1-(피페리딘-1-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.11g, 63%)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.36$ 분; MS m/z : 397(M+H)⁺.

[1174] 일반적 방법 W: 산 클로라이드의 형성

[1175] 유기 용매(바람직하게는 DCM) 중의 카복실산(바람직하게는 1당량)의 용액에 옥살릴 클로라이드(1.2-2.0당량, 바람직하게는 2당량)를 첨가한 다음, DMF(0.01-0.10당량, 바람직하게는 약 0.05당량)를 첨가하였다. 반응물을 약 0-40℃(바람직하게는 주위 온도)에서 약 3-6시간(바람직하게는 약 4시간) 동안 교반시킨 다음, 감압하에 일정 중량으로 농축시켜 표적 화합물을 수득하였다.

[1176] 일반적 방법 W의 예시

[1177] 제조 #W.1: 2-메틸사이클로헥산카보닐 클로라이드



[1178]

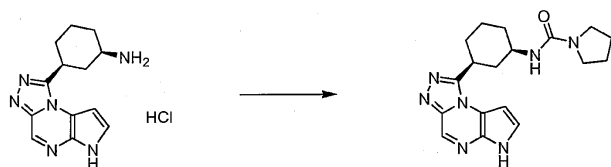
[1179] DCM(60mL) 중의 2-메틸사이클로헥산카복실산(6.00mL, 42.6mmol, 시스 및 트랜스의 혼합물)의 용액에 옥살릴 클로라이드(4.80mL, 55.3mmol)를 첨가한 다음, DMF(0.03mL, 0.4mmol)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반시킨 다음, 감압하에 일정 중량으로 농축시켜 2-메틸사이클로헥산카보닐 클로라이드(부분입체 이성체 혼합물)를 황색 오일(7.0g, 97%)로서 수득하였다: ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.98-2.94(m, 1H), 2.39-2.35(m, 1H), 1.91-1.82(m, 1H), 1.79-1.72(m, 1H), 1.69-1.60(m, 2H), 1.57-1.47(m, 2H), 1.42-1.36(m, 1H), 1.34-1.26(m, 1H), 1.04-0.96(m, 3H).

[1180] 일반적 방법 X: CDI를 사용한 우레아의 형성

[1181] 아민 또는 아민 염(바람직하게는 1당량)을 함유하는 플라스크에 CDI(1-2당량, 바람직하게는 1.10당량) 및 유기 용매(예: 1,4-디옥산, THF, DCM, DMF 또는 피리딘, 바람직하게는 피리딘)를 첨가하였다. 아민 염이 사용되는 경우, 피리딘을 용매로서 사용하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반시켰다. 이어서, 제2 아민(1-3당량, 바람직하게는 1.10당량)을 혼합물에 첨가하고, 주위 온도에서 약 2-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반시켰다. 유기 용매를 감압하에 임의로 제거하였다. 조악한 물질을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)와 물, 수성 염기(예: 포화된 수성 NaHCO_3) 또는 염수 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 용액을 물, 수성 염기(예: 포화된 수성 NaHCO_3) 및/또는 염수로 임의로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 표적 화합물을 수득하였다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 또는 연마에 의해 또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1182] 일반적 방법 X의 예시

[1183] 실시예 #X.1.1: N-(시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실)피롤리딘-1-카복사미드



[1184]

[1185] 시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥산아민 하이드로클로라이드(0.050g, 0.171mmol, 실시예 #F.1.3)를 함유하는 플라스크에 CDI(0.030g, 0.188mmol) 및 피리딘(2mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반시켰다. 피롤리딘(0.016mL, 0.188mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 약 16시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 조악한 물질을 RP-HPLC(표 2, 방법 j)로 정제하였다. 적합한 분획을 합하고, 용매를 감압하에 대부분 제거하고, 고체를 여과하고, 동결건조하에 건조시켜 N-(시스-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실)피롤리딘-1-카복사미드(0.010g, 16%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.45$ 분; MS m/z 354(M+H)⁺.

[1186] 일반적 방법 Y: 카복실산으로부터 에스테르의 형성

[1187] 알콜(예: MeOH 또는 EtOH, 바람직하게는 MeOH) 중의 카복실산(바람직하게는 1당량) 및 무기산(예: H_2SO_4 또는 HCl, 바람직하게는 0.2-3당량의 H_2SO_4), 바람직하게는 HCl의 포화 용액)의 용액을 약 0-80°C(H_2SO_4 를 사용하는 경우에 바람직하게는 약 60°C 또는 HCl을 사용하는 경우에 바람직하게는 주위 온도)에서 약 8-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반시켰다. 반응물을 감압하에 농축시킨 다음, EtOAc 또는 DCM(바람직하게는 EtOAc)과 포화된 수성 NaHCO_3 사이에 분배하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 일정 중량으로 농축시켰다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1188] 일반적 방법 Y의 예시

[1189] 제조 #Y.1 메틸 4-메틸니코티네이트



[1190]

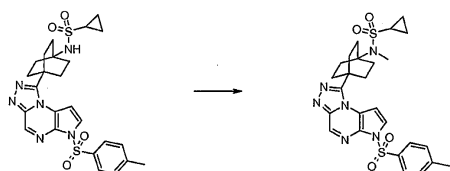
[1191] MeOH(50mL) 중의 4-메틸니코틴산(2.00g, 14.6mmol) 및 농축 H₂SO₄(4.66mL, 87.6mmol)의 용액을 약 60℃에서 약 16시간 동안 가열시켰다. 반응물을 감압하에 농축시킨 다음, EtOAc(150mL)와 포화된 수성 NaHCO₃(200mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 일정 중량으로 농축시켜 메틸 4-메틸니코티네이트를 투명한 액체(2.30g, 94%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.67분; MS m/z: 152(M+H)⁺.

[1192] 일반적 방법 Z: 알킬 할라이드 또는 α-할로케톤을 사용한 N-알킬화

[1193] 환저 플라스크에 염기(예: NaH, 광유 중의 60% 분산액, K₂CO₃ 또는 Cs₂CO₃, 바람직하게는 NaH, (광유 중의 60% 분산액), 1-1.5당량, 바람직하게는 1.2당량) 및 유기 용매(예: DMF 또는 NMP, 바람직하게는 DMF)를 충전시켰다. 혼합물을 약 -10-10℃(바람직하게는 약 0℃)로 냉각시키고, 유기 용매(예: DMF) 중의 적합하게 치환된 아민(바람직하게는 1당량)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 5-90분(바람직하게는 약 15분) 동안 약 -10℃-주위 온도(바람직하게는 약 0℃)에서 교반시킨 다음, 알킬 할라이드 또는 α-할로케톤(1-2당량, 바람직하게는 1.5당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 -10℃-주위 온도(바람직하게는 약 0℃)에서 약 0.5-2시간(바람직하게는 약 0.5시간) 동안 교반시킨 다음, 실온(혼합물이 반응 기간 동안 완전히 냉각되는 경우)으로 가온하였다. 반응 혼합물을 실온에서 약 1-20시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 교반시켰다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 혼합물을 다음 방법 중의 하나로 정제할 수 있다. 방법 1) 혼합물을 물 및 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 희석시킬 수 있다. 층을 분리하고, 수성 층을 유기 용매(예: EtOAc 및/또는 DCM)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 임의로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켰다. 방법 2) 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1194] 일반적 방법 Z의 예시

[1195] 제조 #Z.1 N-메틸-N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드



[1196]

[1197] 환저 플라스크에 수소화나트륨(광유 중의 60% 분산액, 0.013g, 0.33mmol) 및 DMF(1mL)를 충전시켜 백색 현탁액을 수득하였다. 현탁액을 약 0℃로 냉각시킨 다음, DMF(2mL) 중의 N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드(0.15g, 0.27mmol, 실시예 #7, 단계 C)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 15분 동안 교반시키고, 요오도메탄(0.06g, 0.41mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 0℃에서 약 30분 동안 교반시키고, 실온으로 가온시키고, 약 2시간 동안 계속 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 DCM(5mL)에 용해시킨 다음, 용출제로서 EtOAc를 사용하는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-메틸-N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드(0.068g, 45%)를 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 1, 방법 a) R_t = 2.35분; LC/MS m/z 555(M+H)⁺.

[1198] 일반적 방법 AA: 디티아디포스페탄 시약을 사용하는 아미드의 사이클릭화

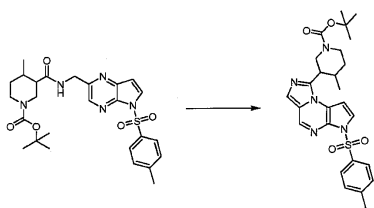
[1199] 유기 용매(바람직하게는 1,4-디옥산) 중의 아미드(바람직하게는 1당량)의 용액에 티올레이트화 시약, 예를 들어, 라웨슨 시약 또는 벨러우 시약(2,4-비스(4-페녹시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디설파이드)(바람직하게는 라웨슨 시약)(0.5-2.0당량, 바람직하게는 0.6당량)을 첨가하였다. 반응물을 약 25-120℃(바람직하게는

약 80℃)에서 약 0.5-10시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 루이스산, 예를 들어, 디아세톡시수은, 이염화수은, 질산은, 브롬화구리(바람직하게는 디아세톡시수은)(1-3당량, 바람직하게는 1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 20-60℃(바람직하게는 주위 온도)에서 약 0.5-4시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 교반시켰다. 임의로, 추가의 루이스산(바람직하게는 디아세톡시수은)(0.2-1.0당량, 바람직하게는 0.5당량)을 첨가하고, 반응물을 약 10분-3시간(바람직하게는 약 15분) 동안 지속시켰다. 반응 혼합물을 유기 용매(바람직하게는 EtOAc)에 첨가하고, 바람직하게는 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 표적 화합물을 수득하였다. 임의로, 생성물을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 결정화 또는 연마에 의해 또는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표적 화합물을 수득할 수 있다.

[1200]

[1201] 일반적 방법 AA의 예시

[1202] 제조 #AA.1: 3급-부틸 4-메틸-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트



[1203]

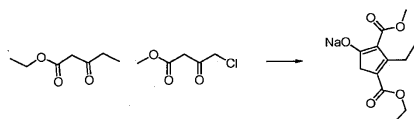
[1204] 1,4-디옥산(500mL) 중의 3급-부틸 4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(44g, 83mmol, 실시예 #13, 단계 H)의 용액에 라웨슨 시약(20.2g, 50.0mmol)을 첨가하였다. 반응물을 약 80℃에서 약 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 디아세톡시수은(26.6g, 83.0mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 추가의 디아세톡시수은(13.3g, 42.0mmol)을 첨가하였다. 약 15분 후, 반응물을 교반된 EtOAc(2L)에 부었다. 약 15분 후, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 EtOAc(500mL)로 연마하고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 헵탄 중의 10-50% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(330g 컬럼)로 정제하여 3급-부틸 4-메틸-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(19g, 44%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.57$ 분; MS m/z : 510(M+H)⁺.

[1205] 일반적 방법 BB: 치환된 사이클로펜타디엔을 형성하기 위한 노이베나겔 축합 반응

[1206] 환저 플라스크에 유기 용매(예: THF 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르; 바람직하게는 THF)를 충전시킨 다음, 수소화나트륨(광유 중의 60% 분산액)(바람직하게는 1당량)을 적가하였다. 유기 용매를 임의로 첨가할 수 있다. 반응 혼합물을 약 -10℃-0℃(바람직하게는 약 0℃)로 냉각시켰다. β-케토 에스테르(바람직하게는 1당량)를 내부 온도를 약 10℃ 이하로 유지시키는 속도로 적가하였다. 생성되는 혼합물을 약 0-25℃(바람직하게는 약 25℃)에서 약 0.5-2시간(바람직하게는 약 0.5시간) 동안 교반시킨 다음, α-할로 케톤(바람직하게는 0.45-0.55당량)을 적가하였다. 생성되는 혼합물을 약 40-80℃(바람직하게는 약 50℃)로 약 3-24시간(바람직하게는 약 19시간) 동안 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 생성되는 조악한 물질을 물로 처리하고, 빙옥에 넣었다. 생성되는 현탁액을 약 1-3시간(바람직하게는 약 2시간) 후에 여과하고, 여과 케이크를 물로 세척하고, 진공하에 약 1-3시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 건조시켰다. 생성되는 고체를 유기 용매(바람직하게는 Et₂O)에 현탁시키고, 진공 여과하여 수집하고, 유기 용매(바람직하게는 Et₂O)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 목적하는 생성물을 에놀레이트의 나트륨 염으로서 수득하였다.

[1207] 일반적 방법 BB의 예시

[1208] 제조 #BB.1: 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트



[1209]

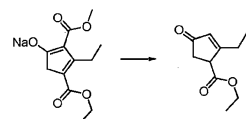
[1210] 환저 플라스크에 THF(1.5L)를 충전시킨 다음, 수소화나트륨(광유 중의 60% 분산액, 70.0g, 1.75mol)을 적가하였다. 추가의 THF(500mL)를 첨가하고, 생성되는 혼합물을 약 -10°C 로 냉각시키고, 에틸 프로피오닐아세테이트(250mL, 1.80mol)를 약 1시간에 걸쳐 적가하여 내부 온도를 약 10°C 이하로 유지시켰다. 생성되는 혼합물을 주위 온도에서 약 0.5시간 동안 교반시켜 투명한 황색 용액을 수득하고, 메틸 4-클로로아세토아세테이트(100mL, 0.88mol)를 약 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성되는 혼합물을 약 50°C 에서 약 19시간 동안 가열시켜 적오렌지색 현탁액을 수득하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축시키고, 생성되는 액체를 비이커로 옮기고, 물(350mL)로 희석하였다. 혼합물을 교반시키고, 빙욕에 약 2시간 동안 넣었다. 고체를 진공 여과하여 수집하고, 여과 케이크를 물(150mL)로 세정하고, 진공하에 약 1시간 동안 건조시켰다. 고체를 Et_2O (1.5L)에 현탁시키고, 여과하고, Et_2O (1.5L)로 세정하고, 진공하에 건조시켰다. 생성되는 고체를 톨루엔(1L)으로 공비혼합시켜 고체를 수득하고, 이를 Et_2O (1L)에 재현탁시키고, 진공 여과하여 수집하였다. 여과 케이크를 Et_2O (500mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(204.2g, 89%)를 베이지색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.94(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.46(s, 3H), 3.04(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66(s, 2H), 1.13(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.99(t, $J=7.3$ Hz, 3H).

[1211] 일반적 방법 CC: β -케토에스테르 에놀레이트의 탈카복실화

[1212] 환저 플라스크에 적합한 β -케토 에스테르 또는 이의 나트륨 에놀레이트(바람직하게는 1당량), 유기 용매(예: 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르) 및 AcOH(2-5당량, 바람직하게는 2.5당량)를 충전시켰다. 생성되는 혼합물에 요오드화나트륨(2-5당량, 바람직하게는 3.5당량)을 분획으로 첨가하였다. 반응물을 약 1-5시간(바람직하게는 약 3시간) 동안 환류 가열시켰다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 얼음 및 포화된 중탄산나트륨 용액의 혼합물에 부었다. 생성되는 혼합물을 유기 용매(바람직하게는 Et_2O)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켰다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 진공 증류, 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1213] 일반적 방법 CC의 예시

[1214] 제조 # CC.1: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트



[1215]

[1216] 환저 플라스크에 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(250g, 0.94mol, 제조 #BB.1) 및 디글라임(1.1L)을 충전시켜 녹색 현탁액을 수득한 다음, AcOH(140mL, 2.4mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물에 요오드화나트륨(490g, 3.3mol)을 약 5-10분에 걸쳐 분획으로 첨가하였다. 첨가 시, 온도가 약 16°C 에서 약 36°C 로 승온되었다. 이어서, 반응 혼합물을 약 3시간 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 얼음(2L) 및 포화된 수성 NaHCO_3 (4L)의 혼합물에 부었다. 생성되는 물질을 Et_2O (4 x 1.2L)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 액체(250mL)를 수득하고, 이를 진공 증류($80-92^{\circ}\text{C}$, 0.3Torr)로 정제하여 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(95.7g, 56%)를 황색 시럽으로서 수득하였다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.04(m, 1H), 4.26-4.15(m, 2H), 3.76-3.69(m,

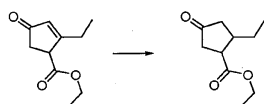
1H), 2.75-2.57(m, 2H), 2.56-2.44(m, 2H), 1.32-1.26(m, 3H), 1.23-1.18(m, 3H).

[1217] 일반적 방법 DD: 알켄의 수소화

[1218] 환저 플라스크에 탄소상 10% 팔라듐(약 0.02-0.05당량, 바람직하게는 0.02당량)을 충전시켰다. 플라스크를 배기시킨 다음, 질소로 2-5회(바람직하게는 3회) 플러싱한 다음, 약 -10-10℃(바람직하게는 약 0℃)로 임의로 냉각시킨 다음, 질소 대기하에 유기 용매(바람직하게는 EtOAc)를 첨가하였다. 냉각을 제거하고, 혼합물에 알켄(바람직하게는 1당량)을 순수하게 또는 임의로 유기 용매(바람직하게는 EtOAc) 중의 용액으로 첨가하였다. 수소 기체를 반응 혼합물을 통해 약 5-20분(바람직하게는 약 5분) 동안 버블링시키고, 혼합물을 수소 대기하에 약 12-60시간(바람직하게는 약 48시간) 동안 교반시켰다. TLC, LC/MS 또는 HPLC로 모니터링하여 반응이 완전히 진행되지 않는 경우, 수소 공급원을 제거하고, 반응 혼합물을 질소로 약 5-20분(바람직하게는 약 5분) 동안 버블링시킨 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 상기한 반응 조건에 약 2-20시간(바람직하게는 약 5시간) 동안 재적용하였다. 수소 공급원을 제거하고, 혼합물을 질소로 약 5-20분(바람직하게는 약 5분) 동안 버블링시킨 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 유기 용매(바람직하게는 EtOAc)로 세정하고, 여액을 감압하에 농축시켜 조악한 생성물을 수득하였다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1219] 일반적 방법 DD의 예시

[1220] 제조 # DD.1: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트



[1221]

[1222] 환저 플라스크에 탄소상 10% 팔라듐(10g, 9.4mmol)을 충전시켰다. 플라스크를 약 0℃로 냉각시키고, EtOAc(400mL)를 질소 대기하에 첨가하였다. 냉각을 제거하고, 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄-2-엔카복실레이트(47.8g, 263mmol, 제조 #CC.1)를 첨가하였다. 수소 기체를 혼합물을 통해 약 5분 동안 버블링시키고, 혼합물을 수소 대기하에 약 48시간 동안 교반시켰다. 수소 공급원을 제거하고, 혼합물을 질소로 약 5분 동안 버블링시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 EtOAc(400mL)로 세정하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(시스:트랜스의 약 9:1 혼합물)(48.0g, 99%)를 황색 액체로 수득하였다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 4.23-4.10(m, 2H), 3.22(m, 1H), 2.59-2.50(m, 1H), 2.44-2.28(m, 3H), 2.26-2.16(m, 1H), 1.58-1.46(m, 1H), 1.41-1.30(m, 1H), 1.30-1.23(m, 3H), 1.02-0.91(m, 3H).

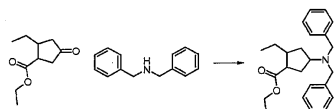
[1223] 일반적 방법 EE: 케톤 또는 알데히드의 환원적 아민화

[1224] 환저 플라스크에 유기 용매(예: DCE, MeCN, MeOH 또는 MeCN/MeOH; 바람직하게는 DCE) 중의 케톤 또는 알데히드(1-40당량; 바람직하게는 1당량)를 충전시켰다. 혼합물을 약 -10-10℃(바람직하게는 약 0℃)로 임의로 냉각시키고, AcOH(1-3당량; 바람직하게는 1.5당량) 및 아민(1-3당량, 바람직하게는 1당량)을 적가한 다음, 적합한 환원제, 예를 들어, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 수소화시아노붕소나트륨, 바람직하게는 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드(1-6당량, 바람직하게는 1.5당량)를 분획으로 첨가하였다. 또는 유기 용매(예: DCE, MeCN 또는 MeOH; 바람직하게는 DCE) 중의 아민(1-3당량, 바람직하게는 1당량)의 용액에 케톤 또는 알데히드(1-40당량; 바람직하게는 1당량)를 첨가한 다음, 적합한 환원제, 예를 들어, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 수소화붕소나트륨, 바람직하게는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(1-6당량, 바람직하게는 1.5당량)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 약 5-20분(바람직하게는 약 15분) 동안 교반시킨 다음, AcOH(1-3당량; 바람직하게는 1.5당량)를 적가하였다. 반응 혼합물이 과도하게 점성으로 되어 자유롭게 교반되지 않게 되는 경우, 추가의 유기 용매(예: DCE, MeCN, MeOH 또는 MeCN/MeOH 혼합물; 바람직하게는 DCE)를 임의로 첨가하여 교반을 보조한다. 반응 혼합물을 실온에서 약 1-48시간(바람직하게는 약 20시간) 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 수성 염기(예: 포화된 수성 NaHCO_3)의 용액에 서

서히 부은 다음, 고체 NaHCO_3 를 임의로 첨가하고, 약 0.5-3시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 교반시켰다. 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켰다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1225] 일반적 방법 EE의 예시

[1226] 제조 # EE.1: 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[1227]

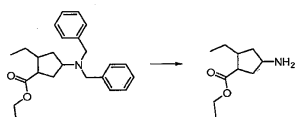
[1228] 환저 플라스크에 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(95.9g, 521mmol, 제조 #DD.1) 및 DCE(1.8L)를 충전시켰다. 용액을 약 0°C 로 냉각시키고, AcOH(45mL, 780mmol) 및 디벤질아민(120mL, 625mmol)을 적가하여 진한 현탁액을 형성시켰다. 반응 혼합물을 약 10°C 로 가온하고, 추가의 DCE(500mL)를 첨가하였다. 나트륨 트리 아세톡시보로하이드라이드(166g, 781mmol)를 분획으로 첨가하고, 생성되는 혼합물을 실온에서 약 20시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 교반된 포화된 수성 NaHCO_3 (1.5L)에 서서히 부은 다음, 고체 중탄산나트륨(175g)을 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 약 2시간 동안 교반시키고, 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압하에 농축 건조시켰다. 조악한 황색 오일을 용출제(헥산 중의 0-20% EtOAc)로서 EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 용매를 감압하에 제거하여 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(136.6g, 72%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 3.26$ 분; MS m/z : $366(\text{M}+\text{H})^+$

[1229] 일반적 방법 FF: 아민의 탈벤질화

[1230] 유기 용매(바람직하게는 EtOH) 중의 팔라듐 촉매(예: $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ 또는 Pd/C; 바람직하게는 $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$)(0.01-0.1당량, 바람직하게는 0.02당량)의 슬러리에 디벤질아민 화합물(바람직하게는 1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 약 $25-60^\circ\text{C}$ (바람직하게는 약 50°C)에서 약 1-96시간(바람직하게는 약 1.5시간) 동안 약 30-60psi H_2 (바람직하게는 약 30psi H_2)에서 진탕시키거나 교반시켰다. H_2 공급원을 제거한 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하였다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1231] 일반적 방법 FF의 예시

[1232] 제조 # FF.1: 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[1233]

[1234] EtOH(1.0L) 중의 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (12.9g, 92.0mmol)의 슬러리를 함유하는 용기에 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(129g, 352mmol, 제조 #EE.1)를 첨가하였다. 반응물을 약 90분 동안 약 50°C 에서 약 30psi의 H_2 하에 진탕시켰다. H_2 공급원을 제거한 후, 생성되는 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켜 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(64.5g, 99%)를 황색 시럽으로서 수득하였다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 4.03-3.88(m, 2H), 3.17(m, 1H), 2.68(m, 1H), 2.09-2.02(m, 2H), 2.02-1.94(m, 2H), 1.84(m, 1H), 1.58-1.48(m, 1H), 1.32-1.18(m, 1H), 1.09(m, 3H), 1.03(m, 2H), 0.78-0.69(m, 3H).

[1235] 일반적 방법 GG: 에스테르의 카복실산으로의 가수분해

[1236] 에스테르(바람직하게는 1당량)를 순수하게 또는 유기 용매(예: 1,4-디옥산, MeOH 또는 THF/MeOH, 바람직하게는 1,4-디옥산)에 함유하는 플라스크에 수성 염기(예: 수성 NaOH 또는 LiOH, 1-10당량, 바람직하게는 2-6당량)를 첨가하였다. 혼합물을 약 0-100°C(바람직하게는 주위 온도)에서 약 1-12시간(바람직하게는 약 4-8시간) 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 적합한 수성 산(예: 수성 HCl)의 첨가로 산성화시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM, 바람직하게는 DCM)로 임의로 추출하였다. 유기 층 또는 층들을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 임의로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 조악한 표적 화합물을 수득하였다. 또는, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조악한 표적 화합물을 카복실레이트 염으로서 수득하였다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1237] 일반적 방법 GG의 예시

[1238] 제조 #GG.1: (1S,2R,4S)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄카복실산



[1239]

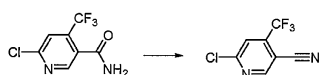
[1240] (1S,2R,4S)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄-카복실레이트(11.1g, 38.4mmol, 실시예 #15, 단계 F)를 함유하는 플라스크에 수성 NaOH(1N, 210mL, 210mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 8시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 6N 수성 HCl을 사용하여 약 pH 1로 산성화시키고, DCM(3 x 150mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 부형제로서 25mol% DCM을 갖는 (1S,2R,4S)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄카복실산(10.7g, 99%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.71분; MS m/z: 260(M-H)⁻.

[1241] 일반적 방법 HH: 아미드의 니트릴로의 탈수

[1242] 벤즈아미드(바람직하게는 1당량) 및 탈수제(바람직하게는 POCl₃)(10-30당량; 바람직하게는 20당량)의 혼합물을 약 30-80°C(바람직하게는 약 60°C)에서 약 1-3시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 교반하면서 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에 농축 건조시켰다. 생성되는 조악한 생성물을 유기 용매(예: EtOAc)와 포화된 NaHCO₃ 수용액 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 용액을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켰다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1243] 일반적 방법 HH의 예시

[1244] 제조 # HH.1: 6-클로로-4-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴



[1245]

[1246] 6-클로로-4-(트리플루오로메틸)니코틴아미드(0.847g, 3.77mmol, 제조 #27) 및 POCl₃(7.03mL, 75.0mmol)의 혼합물을 약 60°C에서 약 1시간 동안 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축 건조시키고, 생성되는 물질을 차가운 포화된 수성 NaHCO₃(30mL)와 EtOAc(30mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 용액을 포화된 수성 NaHCO₃ 수용액(30mL) 및 염수(30mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고,

여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 6-클로로-4-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴(0.67g, 86%)을 갈색 액체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.31$ 분: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.87(s, 1H), 7.75(s, 1H).

[1247] 일반적 방법 II: 키랄성 예비 HPLC 정제

[1248] 키랄성 정제는 배리언 218 LC 펌프, 자동 용매, 컬럼 및 온도 제어를 위한 스위칭 밸브 및 히터가 장착된 배리언 CVM 500, 및 배리언 701 분획 수집기를 사용하여 수행하였다. 검출 방법은 배리언 210 가변 파장 검출기, 정량적 광학 회전(+/-)의 측정에 사용된 인라인 편광계(PDR-키랄성 선행 레이저 편광계, 모델 ALP2002), 및 100:1 분리 유동을 사용하는 증발 광 산란 검출기(ELSD)(PS-ELS 2100(폴리머 라보라토리즈))를 포함한다. ELSD 셋팅은 다음과 같다: 증발기: 46°C, 분무기: 24°C 및 기체 유동: 1.1 SLM.

[1249] 표 II.1

라세미체로부터 일반적 방법 II를 사용하여 제조된 실시예

라세미체	생성물	실시예 번호	R_t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
실시예 번호 H.1. 55	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 [표 3, 방법 4, R_t 22 분, or= 파지티브]	II.1.1	1.77 (a)	375
실시예 번호 H.1. 56	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 [표 3, 방법 4, R_t 31 분, or= 네가티브]	II.1.2	1.81 (a)	360
실시예 번호 H.1. 56	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 [표 3, 방법 4, R_t 34 분, or= 파지티브]	II.1.3	1.82 (a)	360
실시예 번호 H.1. 53	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3,3-디메틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 [표 3, 방법 7, R_t 13.5 분, or= 네가티브]	II.1.4	1.77 (a)	375
실시예 번호 H.1. 53	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3,3-디메틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 [표 3, 방법 7, R_t 15.5 분, or= 네가티브]	II.1.5	1.77 (a)	375
실시예 번호 H.1. 57	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 [표 3, 방법 8, R_t 16.5 분, or= 네가티브]	II.1.6	1.94 (a)	374
실시예 번호 H.1. 57	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-에틸-4-(6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 [표 3, 방법 8, R_t 23.5 분, or= 파지티브]	II.1.7	1.95 (a)	374

[1250]

라세미체	생성물	실시예 번호	R _f 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
실시예 번호 H.1. 19	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로부탄설폰아미드 [표 3, 방법 6, R _f 14.0 분, or= 파지티브]	II.1.8	1.75 (a)	389
실시예 번호 H.1. 19	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로부탄설폰아미드 [표 3, 방법 6, R _f 17.0 분, or= 네가티브]	II.1.9	1.75 (a)	389
실시예 번호 H.1. 20	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로펜탄설폰아미드 [표 3, 방법 6, R _f 14.0 분, or= 파지티브]	II.1.10	1.83 (a)	403
실시예 번호 H.1. 20	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로펜탄설폰아미드 [표 3, 방법 6, R _f 17.0 분, or= 네가티브]	II.1.11	1.83 (a)	403
실시예 번호 H.1. 61	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(3-메틸-6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 [표 3, 방법 1, R _f 20.0 분, or= 네가티브]	II.1.12	1.93 (a)	388
실시예 번호 H.1. 61	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-에틸-4-(3-메틸-6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 [표 3, 방법 1, R _f 19.0 분, or= 파지티브]	II.1.13	1.93 (a)	388
실시예 번호 H.1. 52	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-메틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드	II.1.14	1.62 (a)	361

[1251]

라세미체	생성물	실시예 번호	R _f 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
	드 [표 3, 방법 3, R _f =12.0 분, or=파지티브]			
실시예 번호 L.3. 10	3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴 [표 3, 방법 9, R _f =7.8 분, or=네가티브]	II.1.15	1.05 (a)	256

[1252] 표 II.2

비라세미(scalemic) 혼합물을 분리하기 위해 일반적 방법 II를 사용하여 제조된 실시예

비-라세미 혼합물	생성물	실시예 번호	R _f 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-시아노-N-((1R,3S)-2,2-디메틸-3-(6- 토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)사이클로부틸)벤젠설포나미드 ((1S,3R)-3-아세트아미도-2,2- 디메틸사이클로부탄카복실산 [문헌에 기재된 바와 같이 제조함: <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 2008 , <i>19</i> , 302-308] 및 제조 #9, EDC로부터 A , DIEA를 사용한 C , JJ , 4- 시아노벤젠-1-설포닐 클로라이드 [Maybridge], DIEA를 사용한 N , H 를 사용하여 제조함)	4-시아노-N-((1R,3S)- 2,2-디메틸-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4, 3-a]피라진-1- 일)사이클로부틸)벤젠 설포나미드 (표 3, 방법 5, R _f =16.0 분, or=네가티브)	II.2.1	1.88 (a)	422
4-시아노-N-((1R,3S)-2,2-디메틸-3-(6- 토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)사이클로부틸)벤젠설포나미드 ((1S,3R)-3-아세트아미도-2,2- 디메틸사이클로부탄카복실산 [문헌에 기재된 바와 같이 제조함: <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 2008 , <i>19</i> , 302-308] 및 제조 #9, EDC로부터 A , DIEA를 사용한 C , JJ , 4- 시아노벤젠-1-설포닐 클로라이드 [Maybridge], DIEA를 사용한 N , H 를 사용하여 제조함)	4-시아노-N-((1S,3R)- 2,2-디메틸-3-(6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4, 3-a]피라진-1- 일)사이클로부틸)벤젠 설포나미드 (표 3, 방법 5, R _f =11.0 분, or=과지티브)	II.2.2	1.88 (a)	422

[1253]

비-라세미 혼합물	생성물	실시예 번호	R _f 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-((1R,3S)-2,2-디메틸-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부틸아미노)니코티노니트릴 ((1S,3R)-3-아세트아미도-2,2-디메틸사이클로부탄카복실산 [문헌에 기재된 바와 같이 제조함: <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 2008, 19, 302-308] 및 제조 #9, EDC로부터 A, DIEA를 사용한 C, JJ, 6-플루오로니코티노니트릴 [Matrix]을 사용한 O, H를 사용하여 제조함)	6-((1S,3R)-2,2-디메틸-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부틸아미노)니코티노니트릴 (표 3, 방법 2, R _f =6.4 분, or=파지티브)	II.2.3	1.87 (a)	359
6-((1R,3S)-2,2-디메틸-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부틸아미노)니코티노니트릴 ((1R,3S)-3-아세트아미도-2,2-디메틸사이클로부탄카복실산 [문헌에 기재된 바와 같이 제조함: <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 2008, 19, 302-308] 및 제조 #9, EDC로부터 A, DIEA를 사용한 C, JJ, 6-플루오로니코티노니트릴 [Matrix]을 사용한 O, H를 사용하여 제조함)	6-((1R,3S)-2,2-디메틸-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부틸아미노)니코티노니트릴 (표 3, 방법 2, R _f =8.8 분, or=네가티브)	II.2.4	1.87 (a)	359

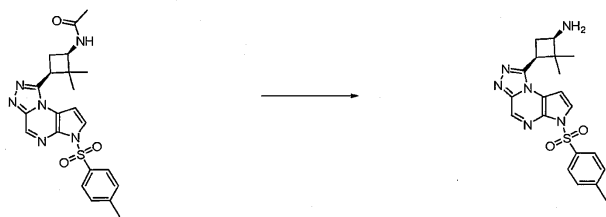
[1254]

[1255] 일반적 방법 JJ: 아세틸 보호된 아민의 산성 가수분해

[1256] 유기 용매(예: 1,4-디옥산) 중의 N-아세트아미드(바람직하게는 1당량)의 용액에 산, 예를 들어, 6N 수성 HCl(3-100당량, 바람직하게는 40당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 60-100℃(바람직하게는 약 100℃)에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)와 수성 염기(예: NaHCO₃, Na₂CO₃ 또는 NaOH, 바람직하게는 NaHCO₃) 사이에 분배하고, 수성 층을 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 임의로 추출하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조약한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1257] 일반적 방법 JJ의 예시

[1258] 제조 #JJ.1: (1R,3S)-2,2-디메틸-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부탄아민



[1259]

[1260]

1,4-디옥산(30mL) 중의 N-((1R,3S)-2,2-디메틸-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부틸)아세트아미드(2.20g, 4.86mmol, 제조 #9 및 (1S,3R)-3-아세트아미도-2,2-디메틸사이클로부탄카복실산[Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302-308]에 기재된 바와 같이 제조]로부터 EDC를 사용하는 A 및 DIEA를 사용하는 C를 사용하여 제조)의 용액에 6N 수성 HCl(32.4mL, 194mmol)을 첨가하였다. 반응물을 약 100℃에서 약 16시간 동안 가열시켰다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(500mL)와 수성 NaHCO₃(500mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 (1R,3S)-2,2-디메틸-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로부탄아민(1.56g, 78%)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.60분; MS m/z: 411(M+H)⁺.

[1261]

일반적 방법 KK: 클로로요오도메탄을 사용한 사이클로프로판화

[1262]

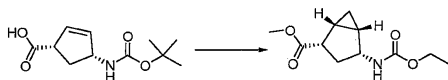
유기 용매(예: Et₂O, 톨루엔 또는 DCM, 바람직하게는 DCM) 중의 알켄, 사이클로알켄 또는 α,β-불포화 케톤(바람직하게는 1당량)에 디에틸아연(바람직하게는 톨루엔 중의 1.1M, 1-10당량, 바람직하게는 5당량)을 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 10-40분(바람직하게는 약 10분) 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 약 0℃로 냉각시킨 다음, 유기 용매(예: Et₂O, 톨루엔 또는 DCM, 바람직하게는 DCM) 중의 클로로요오도메탄(1-10당량, 바람직하게는 5당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 약 1-20시간(바람직하게는 약 18시간) 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물에 포화된 수성 NH₄Cl을 첨가하고, 약 10-60분(바람직하게는 약 20분) 동안 교반시켰다. 생성되는 혼합물을 유기 용매(바람직하게는 DCM)로 추출하였다. 유기 층을 포화된 수성 NaHCO₃ 및/또는 염수로 임의로 세척하였다. 모든 경우, 용액을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리하거나 여과한 다음, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1263]

일반적 방법 KK의 예시

[1264]

제조 #KK.1: (1R,2S,4R,5S)-메틸 4-(에톡시카보닐아미노)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트



[1265]

[1266]

DCM(170mL) 중의 (1S,4R)-4-(3급-부톡시카보닐아미노)사이클로펜트-2-엔카복실산(2.70g, 11.8mmol, 제조 #17)에 디에틸아연(톨루엔 중의 1.1M, 54.0mL, 59.4mmol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 약 10분 동안 주위 온도에서 교반시키고, 약 0℃로 냉각시킨 다음, DCM(24mL) 중의 클로로요오도메탄(4.30mL, 59.4mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 약 18시간 동안 교반시켰다. 포화된 수성 NH₄Cl(10mL)을 첨가하고, 혼합물을 약 20분 동안 교반시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(20mL)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (1R,2S,4R,5S)-메틸 4-(에톡시카보닐아미노)바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(0.95g, 35%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.88분; MS m/z: 228(M+H)⁺.

[1267] 일반적 방법 LL.1: 1-메틸-3-니트로-1-니트로소구아니딘을 사용하여 산 클로라이드로부터 브로모메틸 케톤의 형성

[1268] 수성 염기(예: 45% KOH)(100-200당량, 바람직하게는 125당량) 및 유기 용매(예: Et₂O)의 혼합물에 약 -20-20℃ (바람직하게는 약 0℃)에서 1-메틸-3-니트로-1-니트로소구아니딘[TCI](5-20당량, 바람직하게는 12당량)을 분획으로 첨가하여 동일 반응계에서 CH₂N₂를 형성하였다. 약 0.5-2.0시간(바람직하게는 약 0.5시간) 후, 층을 분리하고, 유기 층을 유기 용매(예: THF, 1,4-디옥산 또는 Et₂O, 바람직하게는 THF) 중의 적합하게 치환된 산 클로라이드(바람직하게는 1당량)의 용액에 약 -20-20℃(바람직하게는 약 0℃)에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 0.5 -2.0시간(바람직하게는 약 0.5시간) 동안 약 -20-20℃(바람직하게는 약 0℃)에서 교반시킨 다음, 48% 수성 HBr(10-40당량, 바람직하게는 14당량)을 첨가하였다. 약 15-30분(바람직하게는 약 15분) 후, 반응 혼합물을 염수로 세척한 다음, 유기 용매(예: EtOAc)를 임의로 첨가하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1269] 일반적 방법 LL.1의 예시

[1270] 제조 #LL.1.1 (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3-(2-브로모아세틸)피페리딘-1-카복실레이트



[1271]

[1272] 45% 수성 KOH(30mL, 2.70mmol) 및 Et₂O(100mL)의 혼합물에 약 0℃에서 1-메틸-3-니트로-1-니트로소구아니딘(5.0g, 34mmol, TCI)을 분획으로 첨가하였다. 약 30분 후, 층을 분리하고, 유기 층을 THF(10mL) 중의 (R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)피페리딘-3-카복실산(Fluka)으로부터 W를 사용하여 제조된 (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3-(클로로카보닐)피페리딘-1-카복실레이트(1.0g, 2.7mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 30분 동안 약 0℃에서 서서히 교반한 다음, 48% 수성 HBr(2.0mL, 37mmol)을 첨가하였다. 약 15분 후, 반응 혼합물을 염수(2 x 100mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3-(2-브로모아세틸)피페리딘-1-카복실레이트(1.10g, 95%)를 투명한 오일로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.59분; MS m/z: 428/ 430(M+H)⁺.

[1273] 일반적 방법 LL.2: 트리메틸실릴디아조메탄을 사용하여 산 클로라이드로부터 브로모메틸 케톤의 형성

[1274] 유기 용매(예: THF, MeCN, Et₂O 또는 THF/MeCN, 바람직하게는 THF/MeCN) 중의 적합하게 치환된 산 클로라이드(바람직하게는 1당량)의 용액을 적합한 유기 용매, 예를 들어, THF, MeCN, Et₂O, 또는 THF/MeCN, 바람직하게는 THF/MeCN 중의 2.0M 트리메틸실릴디아조메탄(Et₂O 중의 2M)(2-10당량, 바람직하게는 4당량)의 용액에 약 -20-20℃(바람직하게는 약 0℃)에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 0.5-5시간(바람직하게는 약 4시간) 동안 약 -20-20℃(바람직하게는 약 0℃)에서 교반시킨 다음, 48% 수성 HBr(5-40당량, 바람직하게는 10당량)을 첨가하였다. 약 0-30분(바람직하게는 약 0분) 후, 반응 혼합물을 농축 건조시켜 목적하는 생성물을 수득하거나, 염수로 임의로 세척한 다음, 유기 용매(예: EtOAc)를 임의로 첨가하였다. 반응 혼합물을 수성 후처리에 적용하는 경우, 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 및/또는 연마에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 임의로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1275] 일반적 방법 LL.2의 예시

[1276] 제조 #LL.2.1 (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3-(2-브로모아세틸)피페리딘-1-카복실레이트



[1277]

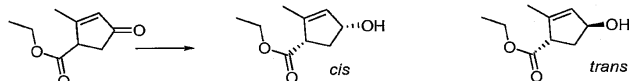
[1278] (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3-(클로로카보닐)피페리딘-1-카복실레이트(4.21g, 11.4mmol, (R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)피페리딘-3-카복실산[Fluka]으로부터 W를 사용하여 제조)를 THF 및 MeCN의 혼합물(1:1, 16mL)에 용해시키고, 트리메틸실릴디아조메탄(Et₂O 중의 2M, 22.8mL, 45.5mmol) 및 THF/MeCN(1:1, 16mL)의 용액에 약 0℃에서 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 약 0℃에서 약 4시간 동안 교반시킨 다음, HBr(48% 수용액, 6.2mL, 114mmol)을 적가하였다. 유기 용매를 제거하고, 침전물을 여과하여 수집하고, 통풍 건조시켜 (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3-(2-브로모아세틸)피페리딘-1-카복실레이트(4.46g, 92%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.59분; MS m/z: 428/ 430(M+H)⁺.

[1279] 일반적 방법 MM: α, β-불포화 케톤의 알릴 알콜로의 환원

[1280] 환저 플라스크에 α, β-불포화케톤(바람직하게는 1당량), 유기 용매(예: MeOH 또는 EtOH, 바람직하게는 MeOH) 및 염화세륨(III) 7수화물(1-2당량, 바람직하게는 1.25당량)을 충전시킨 다음, 환원제, 예를 들어, 수소화붕소나트륨(1-2당량, 바람직하게는 1.25당량)을 분획으로 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 약 5-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 수성 산(예: 포화된 수성 NH₄Cl)으로 급냉시켰다. 혼합물을 약 5-30분(바람직하게는 약 10분) 동안 교반시킨 다음, 유기 용매(예: Et₂O)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 유기 용매(예: Et₂O)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화된 수성 NaHCO₃로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켰다. 조악한 물질을 적합한 용매 또는 용매들로부터의 침전, 결정화 또는 연마에 의해 또는 크로마토그래피에 의해 임의로 추가 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[1281] 일반적 방법 MM의 예시

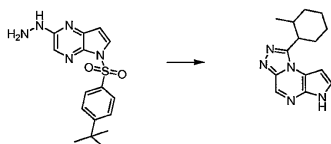
[1282] 제조 #MM.1: 시스 및 트랜스-에틸-4-하이드록시-2-메틸사이클로펜트-2-엔카복실레이트



[1283]

[1284] 환저 플라스크에 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(2.04g, 12.1mmol, 제조 #CC.1), MeOH(30mL) 및 염화세륨(III) 7수화물(5.65g, 15.2mmol)을 충전시킨 다음, 수소화붕소나트륨(0.574g, 15.2mmol)을 분획으로 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 약 16시간 동안 교반시켰다. 포화된 수성 NH₄Cl 용액(50mL)을 첨가하였다. 혼합물을 약 10분 동안 교반시키고, Et₂O(60mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O(3 x 30mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화된 수성 NaHCO₃로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켰다. 잔사를 20-60% EtOAc/펜탄으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 시스-에틸 4-하이드록시-2-메틸사이클로펜트-2-엔카복실레이트(0.96g, 46%): ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.77-5.71(m, 1H), 4.63(m, 1H), 4.28-4.11(m, 2H), 3.27-3.20(m, 1H), 2.59(bs, 1H), 2.41-2.30(m, 1H), 2.00(d, J=14.2 Hz, 1H), 1.79(d, =1.2 Hz, 3H), 1.30(t, J=7.1 Hz, 3H) 및 트랜스-에틸 4-하이드록시-2-메틸사이클로펜트-2-엔카복실레이트(0.69g, 33%): ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.63(dd, J=1.8, 3.4 Hz, 1H), 4.98(m, 1H), 4.20-4.11(m, 2H), 3.60-3.53(m, 1H), 2.57(ddd, J=4.4, 7.1, 13.9 Hz, 1H), 1.98(ddd, J=3.5, 8.4, 13.9 Hz, 1H), 1.80(d, J=1.4, 3H), 1.46(bs, 1H), 1.27(t, J=7.1 Hz, 3H)를 수득하였다.

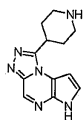
[1285] 실시예 #1: 1-(2-메틸사이클로헥실)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[1286]

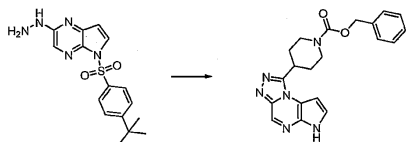
[1287] 1,4-디옥산(12mL) 중의 5-(4-3급-부틸페닐설폰)-2-하이드라지닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.40g, 1.2mmol, 제조 #3) 및 DIEA(0.20mL, 1.2mmol)의 용액에 약 0℃에서 2-메틸사이클로헥산카보닐 클로라이드(0.19g, 1.2mmol, 제조 #4)를 첨가하였다. 완전히 첨가한 후, 빙욕을 제거하고, 반응물을 주위 온도로 가온시켰다. 약 1시간 후, SOCl₂(0.42mL, 5.8mmol)를 첨가하고, 반응물을 약 90℃에서 약 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 수성 Na₂CO₃(2M, 11.6mL, 23.2mmol) 및 MeOH(12mL)를 첨가하였다. 반응물을 약 90℃에서 약 3일 동안 가열하였다. 반응물을 감압하에 농축시켜 MeOH를 제거한 다음, EtOAc(50mL)와 포화된 수성 NaHCO₃(40mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압하에 농축시켰다. 잔사를 용출제로서 EtOAc를 사용하여 실리카 겔(12g) 상에서 정제한 다음, RP-HPLC(표 2, 방법 b)로 추가로 정제하였다. 합한 생성물 함유 분획을 감압하에 농축시켜 MeCN을 제거하고, 생성되는 침전물을 진공 여과로 수집하여 1-(2-메틸사이클로헥실)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진을 백색 고체(0.10g, 35%)로 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.84분; MS m/z: 256(M+H)⁺.

[1288] 실시예 #2: 1-(피페리딘-4-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[1289]

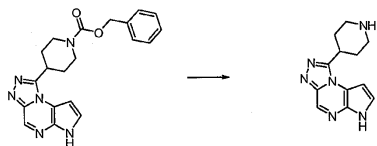
[1290] 단계 A: 벤질 4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트



[1291]

[1292] 벤질 4-(클로로카보닐)피페리딘-1-카복실레이트(0.41g, 1.4mmol, 제조 #5)를 1,4-디옥산(15mL) 중의 5-(4-3급-부틸페닐설폰)-2-하이드라지닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.50g, 1.4mmol, 제조 #3) 및 DIEA(0.25mL, 1.4mmol)의 용액에 약 0℃에서 첨가하였다. 완전히 첨가한 후, 빙욕을 제거하고, 반응물을 주위 온도로 가온시켰다. 약 1시간 후, SOCl₂(0.53mL, 7.2mmol)를 첨가하고, 반응물을 약 90℃에서 약 1시간 동안 가열시켰다. 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 수성 Na₂CO₃(2M, 14.5mL, 29.0mmol)를 첨가하고, 반응물을 약 90℃에서 약 3일 동안 가열시켰다. 반응물을 EtOAc(50mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃(40mL)로 분배시켰다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 50-100% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔(12g) 상에서 정제하여 벤질 4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트를 황색 고체(0.34g, 61%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.89분; MS m/z: 377(M+H)⁺.

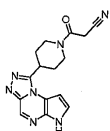
[1293] 단계 B: 1-(피페리딘-4-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[1294]

[1295] MeOH(30mL) 중의 벤질 4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (0.34g, 0.90mmol) 및 탄소상 10% Pd(0.10g, 0.09mmol)를 수소하에 약 60psi에서 약 5시간 동안 진탕시켰다. H₂ 공급원을 제거하고, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에 농축시켜 1-(피페리딘-4-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진을 황색 고체(0.18g, 77%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 0.70분; MS m/z: 243(M+H)⁺.

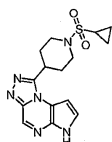
[1296] 실시예 #3: 3-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴



[1297]

[1298] DMF(5mL) 중의 1-(피페리딘-4-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.090g, 0.37mmol, 실시예 #2) 및 피리딘(0.12mL, 1.5mmol)의 현탁액에 피플루오로페닐 2-시아노아세테이트(0.14g, 0.56mmol, 제조 #6)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 3시간 후, 반응 혼합물을 MeOH(0.5mL)로 급냉시킨 다음, RP-HPLC(표 2, 방법 b)로 정제하였다. 적합한 분획을 농축시키고, 동결건조시켜 3-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴을 백색 고체(0.005g, 4%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.24분; MS m/z: 310(M+H)⁺.

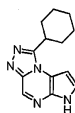
[1299] 실시예 #4: 1-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[1300]

[1301] DMF(5mL) 중의 1-(피페리딘-4-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.090g, 0.37mmol, 실시예 #2) 및 피리딘(0.12mL, 1.5mmol)의 현탁액에 사이클로프로필설포닐 클로라이드(0.060g, 0.41mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 3시간 후, 반응 혼합물을 MeOH(0.5mL)로 급냉시킨 다음, RP-HPLC(표 2, 방법 b)로 정제하였다. 적합한 분획을 농축시키고 동결건조시켜 1-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진을 백색 고체(0.008g, 6%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.52분; MS m/z: 347(M+H)⁺.

[1302] 실시예 #5: 1-사이클로헥실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진

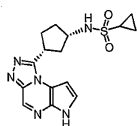


[1303]

[1304] 1,4-디옥산(12mL) 중의 5-(4-3급-부틸페닐설포닐)-2-하이드라지닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.39g, 1.1mmol; 제

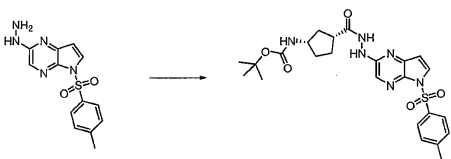
조 #3) 및 DIEA(0.20mL, 1.1mmol)의 용액에 약 0℃에서 사이클로헥산카보닐 클로라이드(0.17g, 1.1mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 주위 온도로 약 1시간 동안 가온하였다. SOCl₂(0.41mL, 5.6mmol)를 첨가하고, 반응물을 약 90℃로 약 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 수성 Na₂CO₃(2M, 12mL, 24mmol)를 서서히 첨가한 다음, 1,4-디옥산(5mL)을 첨가하였다. 반응물을 약 60℃에서 약 72시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 생성물을 EtOAc(40mL)로 희석하고, 포화된 수성 NaHCO₃(40mL) 및 염수(40mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 생성물을 0-100% 헵탄/EtOAc(12g 컬럼)의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하고, 진공 오븐에서 약 55℃에서 약 18시간 동안 건조시켜 1-사이클로헥실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.109g, 40%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.66분; MS m/z: 242(M+H)⁺.

[1305] 실시예 #6: N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[1306]

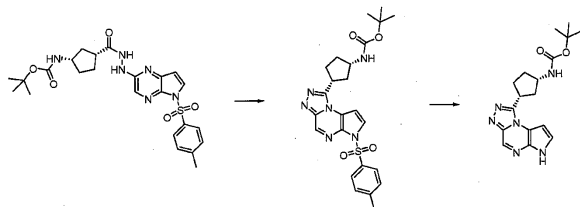
[1307] 단계 A: 3급-부틸 (1S,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸카바메이트



[1308]

[1309] DCM(30mL) 중의 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.50g, 8.24mmol, 제조 #9) 및 (1R,3S)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)사이클로펜탄카복실산(2.08g, 9.07mmol, Peptech)의 혼합물에 EDC·HCl(1.90g, 9.89mmol)을 첨가하였다. 약 4.5시간 후, 물(30mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 이어서, 수성 층을 EtOAc(15mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 DCM(15mL)에 용해시키고, 헵탄 중의 40-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 (1S,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸카바메이트(4.20g, 97%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.27분; MS m/z: 515(M+H)⁺.

[1310] 단계 B: 3급-부틸 (1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트

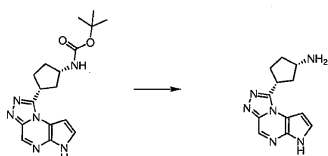


[1311]

[1312] 1,4-디옥산(50mL) 중의 3급-부틸 (1S,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸카바메이트(4.73g, 9.19mmol)의 용액에 TEA(5.10mL, 36.8mmol) 및 SOCl₂(1.34mL, 18.4mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 80℃에서 가열하였다. 약 1.5시간 후, 포화된 수성 Na₂CO₃(100mL)를 첨가하고, 약 80℃에서 약 6시간 동안 다시 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 약 3일 동안 냉각시킨 다음, 약 80℃에서 약 16시간 동안 가열시켰다. 물 및 EtOAc(각각 100mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 이어서, 수성 층을 추가의

EtOAc(2 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 고체를 석유 에테르(비점: 30-60℃; 30mL)로 연마하고, 추가의 석유 에테르(비점: 30-60℃; 20mL)로 세척하면서 진공 여과하여 수집하여 3급-부틸 (1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트를 연갈색 고체(2.86g, 86%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.75$ 분; MS m/z : 343(M+H)⁺.

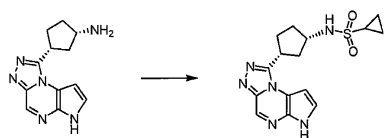
[1313] 단계 C: (1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드



[1314]

[1315] 1,4-디옥산(45mL) 중의 3급-부틸 (1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트(1.57g, 4.59mmol)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중의 4M, 8.0mL, 32.0mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 약 60℃에서 가열하였다. 약 2시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 여과하고, Et₂O(50mL)로 세척하고, 고체를 진공 오븐에서 밤새 약 60℃에서 건조시켜 (1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드(1.38g, 95%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 0.74$ 분; MS m/z : 243(M+H)⁺.

[1316] 단계 D: N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



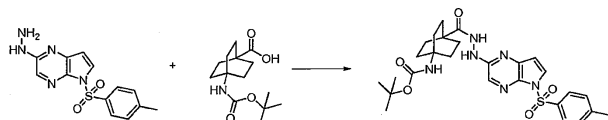
[1317]

[1318] DMF(9mL) 중의 (1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드(0.300g, 0.952mmol)의 혼합물에 TEA(0.462mL, 3.33mmol) 및 사이클로프로판설폰아미드(0.097mL, 0.95mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 1.5시간 후, 반응물을 물(10mL)로 희석하고, DCM(3 x 15mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질에 MeOH(약 50mL)를 첨가하고, 소량의 불용성 물질(<0.01g)을 여과하였다. 실리카 겔(2g)을 여액에 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 실리카 혼합물을 DCM/MeOH/NH₄OH 990:9:1-980:18:2의 단계식 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 회백색 고체를 수득하고, 이를 진공 오븐에서 약 70℃에서 건조시켰다. 고체를 고온 MeOH에 용해시켰다. 생성되는 물질을 고온 상태 동안 여과하여 미립자를 제거하였다. 여액을 냉각시키면서 초음파 처리하여 미세한 현탁액을 수득한 다음, 감압하에 농축시키고, 진공 오븐에서 약 100℃에서 건조시켜 N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.21g, 64%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.51$ 분; MS m/z : 347(M+H)⁺.

[1319] 실시예 #7: N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드

[1320] 단계 A: 3급-부틸 4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일

카바메이트



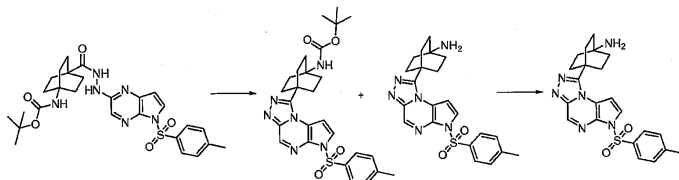
[1321]

[1322]

환저 플라스크에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(3.75g, 11.1mmol, 제조 #9), 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산(3.0g, 11mmol, Prime Organics), HATU(4.23g, 11.1mmol), TEA(6.2mL, 44mmol) 및 DCM(65mL)을 충전시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물(30mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, DCM(60mL)으로 세척하였다. 유기 층을 물(3 x 50mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 DMC 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트를 갈색 무정형 고체(5.38g, 87%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.40분; MS m/z 555(M+H)⁺.

[1323]

단계 B: 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민



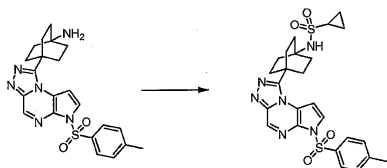
[1324]

[1325]

환저 플라스크에 3급-부틸 4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트(5.38g, 9.40mmol), $SOCl_2$ (0.69mL, 9.40mmol), TEA(1.57mL, 11.3mmol) 및 1,4-디옥산(72mL)을 충전시켰다. 반응 혼합물을 약 80°C에서 약 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(100mL) 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 물(3 x 30mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 3급-부틸 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트 및 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민의 조악한 혼합물을 갈색 고체(8.5g)로서 수득하였다. 이 조악한 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중의 4M, 12mL, 48.0 mmol) 및 1,4-디옥산(56mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 60°C에서 약 4시간 동안 교반시켰다. 추가의 HCl(1,4-디옥산 중의 4M, 12mL, 48.0 mmol)을 첨가하고, 약 60°C에서 약 3시간 동안 계속 교반시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 침전물을 여과하고 Et_2O (약 50mL)로 세척하였다. 고체를 $NaHCO_3$ (물 중의 5%, 15mL)로 약 2시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공 오븐에서 약 60°C에서 약 15시간 동안 건조시켜 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민을 황갈색 고체(2.95g, 2단계에 걸쳐 72%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.57분; MS m/z 437(M+H)⁺.

[1326]

단계 C: N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드



[1327]

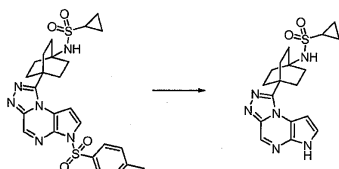
[1328]

환저 플라스크에 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-

1-아민(0.40g, 0.92mmol), DCM(3mL) 중의 TEA(0.51mL, 3.7mmol) 및 DMF(6mL)를 충전시켰다. 사이클로프로판설폰닐 클로라이드(0.16g, 1.1mmol)를 적가하고, 생성되는 현탁액을 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, DCM(10mL)를 첨가하였다. 조악한 물질을 0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드(0.27g, 55%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.14분; MS m/z 541(M+H)⁺.

[1329]

단계 D: N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드



[1330]

[1331]

환저 플라스크에 N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드(0.27g, 0.50mmol), 수성 NaOH(1N, 1.0mL, 1.0mmol) 및 1,4-디옥산(8mL)을 충전시켰다. 반응 혼합물을 약 60℃에서 약 2시간 동안 교반시켰다. NH₄OAc(50mM 수성 완충제, 2mL) 및 DMF(7mL)를 첨가하고, 불용성 물질을 여과하여 제거하였다. 여액을 RP-HPLC(표 2, 방법 c)로 정제하였다. 적합한 분획을 합하고, 유기 용매를 감압하에 농축시키고, 생성되는 고체를 여과하여 수집하고, 물(20mL)로 세척하고, 동결건조시켜 N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드를 고체(0.11g, 56%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.53분; MS m/z 387(M+H)⁺.

[1332]

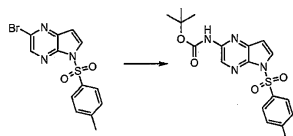
실시예 #8: 7-사이클로헥실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진



[1333]

[1334]

단계 A: 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트

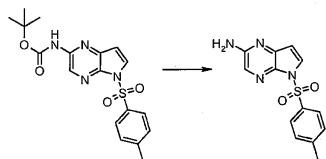


[1335]

[1336]

플라스크에 Pd₂(dba)₃(1.3g, 1.42mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6'-트리이소프로필-비페닐-2-일)-포스판(1.21g, 2.84mmol) 및 1,4-디옥산(75mL)을 첨가하였다. 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 80℃에서 약 10분 동안 가열하였다. 이어서, 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(5.0g, 14.2mmol, 제조 #7), 3급-부틸 카바메이트(2.5g, 21.29mmol) 및 NaOt-Bu(2.05g, 21.29mmol)를 첨가하였다. 추가의 진공/질소 퍼징 후, 반응물을 약 80℃에서 약 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(70mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 물(3 x 20mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 적갈색 고체를 수득하였다. 조악한 물질을 헵탄 중의 10-50% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트를 황색 무정형 고체(1.0g, 18%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.63분; MS m/z: 389(M+H)⁺.

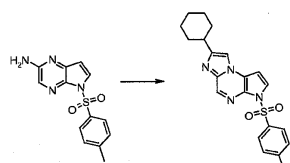
[1337] 단계 B: 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-아민 하이드로클로라이드



[1338]

[1339] 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(1.00g, 2.57mmol)를 일반적 방법 I에 적용하여 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-아민 하이드로클로라이드(0.40g, 54%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.94분; MS m/z : 289(M+H)⁺.

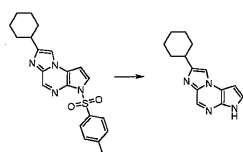
[1340] 단계 C: 7-사이클로헥실-3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진



[1341]

[1342] n-BuOH(1.5mL) 중의 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-아민 하이드로클로라이드(0.10g, 0.35mmol) 및 2-브로모-1-사이클로헥실에탄온(0.078g, 0.38mmol, 3B Pharmachem)의 현탁액에 DIEA(0.067g, 0.52mmol)를 첨가하고, 생성되는 용액을 약 170℃에서 CEMTM 마이크로웨이브로 약 30분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하여 7-사이클로헥실-3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진을 조악한 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 단계 D에 사용하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.71분; MS m/z : 395(M+H)⁺.

[1343] 단계 D: 7-사이클로헥실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진



[1344]

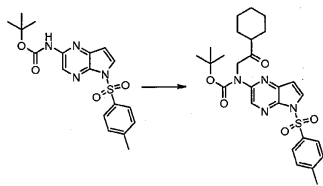
[1345] 7-사이클로헥실-3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.13g, 0.33mmol)을 1,4-디옥산(5mL)에 용해시키고, 수성 NaOH(2N, 0.5mL)를 첨가하였다. 혼합물을 약 30분 동안 환류 가열시켰다. 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 수성상을 1N 수성 HCl로 중화시키고, EtOAc(2 x 25mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(15mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 RP-HPLC(표 2, 방법 h)로 정제하여 7-사이클로헥실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진을 회백색 고체(0.011g, 14%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.06분; MS m/z : 241(M+H)⁺.

[1346] 실시예 #9: 8-사이클로헥실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진



[1347]

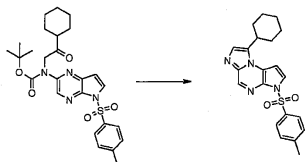
[1348] 단계 A: 3급-부틸 2-사이클로헥실-2-옥소에틸-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트



[1349]

[1350] NaH(광유 중의 60%, 0.020g, 0.49mmol)를 무수 DMF(3mL)에 첨가하였다. 현탁액을 약 0℃로 냉각시키고, 무수 DMF(2mL) 중의 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(0.19g, 0.489mmol, 실시예 #8, 단계 A)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 2-브로모-1-사이클로헥실에탄온(0.10g, 0.49mmol, 3B PharmaChem)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 2시간 동안 교반시킨 다음, 감압하에 농축시켰다. 10분 동안 100% 헵탄 및 20분에 걸쳐 헵탄 중의 10-20% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 플래시 크로마토 그래피로 정제하여 3급-부틸 2-사이클로헥실-2-옥소에틸(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트를 황색 무정형 고체(0.080g, 32%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 3.13$ 분; MS m/z : 513(M+H)⁺.

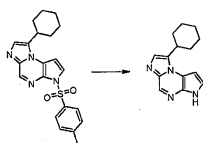
[1351] 단계 B: 8-사이클로헥실-3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진



[1352]

[1353] 진한 H₂SO₄(4mL)를 3급-부틸 2-사이클로헥실-2-옥소에틸-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트 (0.07g, 0.14mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 약 30분 동안 주위 온도에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 빙냉수 (75mL)에 붓고, EtOAc(2 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 8-사이클로헥실-3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진을 황색 오일로서 수득하고, 추가의 정제 없이 실시예 #9, 단계 C에 사용하였다(0.051g, 95%): LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.79$ 분; MS m/z : 395(M+H)⁺.

[1354] 단계 C: 8-사이클로헥실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진



[1355]

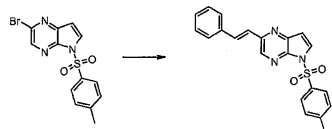
[1356] 수성 NaOH(2N, 0.3mL)를 1,4-디옥산(3mL) 중의 8-사이클로헥실-3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 (0.051g, 0.13mmol)에 첨가하고, 혼합물을 약 1시간 동안 환류 가열시켰다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 수성 상을 수성 1N HCl로 중화시키고, EtOAc(2 x 15mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(1 x 10mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 MeCN(2mL)에 현탁시키고, 침전물을 여과하여 수집하고, 건조시켜 8-사이클로헥실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진을 황갈색 고체(0.006g, 19%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.12$ 분; MS m/z : 241(M+H)⁺.

[1357] 실시예 #10: 1-사이클로헥실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진



[1358]

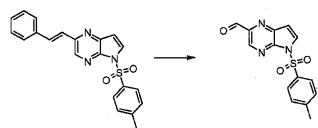
[1359] 단계 A: (E)-2-스티릴-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1360]

[1361] THF(3mL) 및 물(2mL) 중의 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(3.1g, 8.8mmol, 제조 #7), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0.719g, 0.880mmol) 및 (E)-스티릴보론산(2.60g, 17.6mmol)의 용액에 Na_2CO_3 (2.33g, 22.0mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 약 5분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 약 50℃로 가열시켰다. 약 24시간 후, 추가의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0.719g, 0.880mmol), (E)-스티릴보론산(2.60g, 17.6mmol) 및 Na_2CO_3 (2.33g, 22.0mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 약 50℃에서 약 48시간 가열 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, DCM(200mL) 및 물(200mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 5% DCM을 함유하는 헵탄 중의 20-60% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 (E)-2-스티릴-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진을 황색 고체(1.2g, 36%)로서 수득하였다. LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.99$ 분; MS m/z : 376(M+H)⁺.

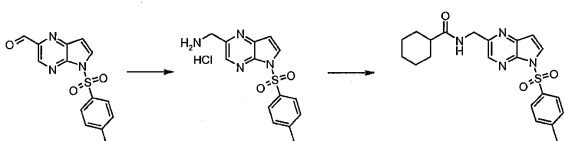
[1362] 단계 B: 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카브알데히드



[1363]

[1364] 1,4-디옥산(20mL) 및 물(2.0mL) 중의 (E)-2-스티릴-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(1.2g, 3.2mmol)의 용액에 과요오드화나트륨(2.73g, 12.8mmol)을 첨가한 다음, 사산화오스튬(*t*-BuOH 중의 2.5%, 4.01mL, 0.320mmol)을 첨가하였다. 주위 온도에서 약 1일 후, 추가의 과요오드화나트륨(2.73g, 12.78mmol) 및 사산화오스튬(*t*-BuOH 중의 2.5%, 4.01mL, 0.320mmol)을 첨가하였다. 약 2일 후, 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100mL) 및 EtOAc(100mL)의 용액을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성되는 고체를 헵탄으로 연마하여 벤즈알데히드를 제거하였다. 생성되는 고체를 진공하에 건조시켜 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카브알데히드를 갈색 고체(0.77g, 80%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.01$ 분; MS m/z : 334(M+H)⁺.

[1365] 단계 C: N-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드

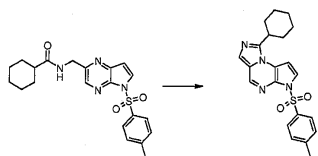


[1366]

[1367] MeOH(10mL) 중의 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카브알데히드(0.150g, 0.498mmol)의 용액에 하이드록실아민(50% 수용액, 0.061mL, 1.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 45℃로 가열하였다. 약 2시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축시켜 조약한 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카브알데히드 옥심을 황갈색 고체로서 수득하였다. LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.15$ 분; MS m/z : 317(M+H)⁺. THF(20mL) 중의 조약

한 옥심의 용액에 AcOH(0.285mL, 4.98mmol), 이어서 아연 분진(<10 μ m, 0.130g, 1.99mmol)을 첨가하였다. 추가로 2시간 후, 추가의 AcOH(0.285mL, 4.98mmol) 및 아연 분진(<10 μ m, 0.130g, 1.99mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 약 추가 2시간 후, 추가의 AcOH(0.285mL, 4.98mmol) 및 아연 분진(<10 μ m, 0.130g, 1.99mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 약 15시간 후, 반응 혼합물을 DCM(약 5mL)으로 희석하고, 여과하였다. 여액을 포화된 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, HCl(1,4-디옥산 중의 4M, 1mL)로 처리하고, 감압하에 농축시켜 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.64분; MS m/z: 303(M+H)⁺. DCM(10mL) 중의 조악한 아민 하이드로클로라이드의 현탁액에 TEA(0.208mL, 1.49mmol), 이어서 사이클로헥산카보닐 클로라이드(0.101mL, 0.747mmol)를 첨가하였다. 약 30분 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화된 수성 NaHCO₃(25mL) 및 염수(25mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 아미드를 DCM 중의 40-80% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 N-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)사이클로헥산카복사아미드를 황갈색 고체(0.081g, 2단계에 걸쳐 39%)로서 수득하였다. LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.40분; MS m/z: 413(M+H)⁺.

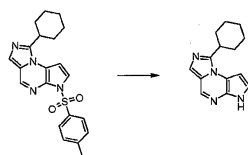
[1368] 단계 D: 1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진



[1369]

[1370] THF(1mL) 중의 N-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)사이클로헥산카복사아미드(0.081g, 0.196mmol)의 용액에 주위 온도에서 2,4-비스(4-페녹시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디설파이드(0.104g, 0.196mmol, TCI)를 첨가하였다. 약 15시간 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/DCM(1:1)에 현탁시키고, EtOAc/DCM(1:1, 약 100mL)로 용출시키는 실리카 겔(5g) 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켜 조악한 N-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)사이클로헥산카보티오아미드를 수득하였다. 조악한 티오아미드를 THF(1mL)에 용해시키고, 디아세톡시수은(0.0626g, 0.196mmol)을 첨가하였다. 주위 온도에서 약 30분 후, 추가의 디아세톡시수은(0.0626g, 0.196mmol)을 첨가하였다. 약 4시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 여과하고, 감압하에 농축시키고, 헵탄 중의 50-95% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진을 황색 오일(0.020g, 25%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.77분; MS m/z: 395(M+H)⁺.

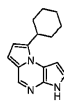
[1371] 단계 E: 1-사이클로헥실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진



[1372]

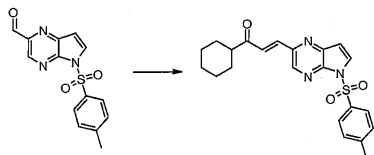
[1373] 1,4-디옥산(3mL) 중의 1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.020g, 0.051mmol)의 용액에 수성 NaOH(2N, 0.380mL, 0.760mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 90℃로 가열하였다. 약 5시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(10mL) 및 포화된 수성 NH₄Cl(10mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 물(10mL)에 이어서 염수(10mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 1-사이클로헥실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진을 황갈색 고체(0.011g, 90%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.92분; MS m/z: 241(M+H)⁺.

[1374] 실시예 #11: 8-사이클로헥실-3H-디피롤로[1,2-a:2',3'-e]피라진



[1375]

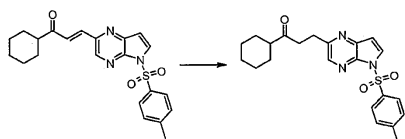
[1376] 단계 A: (E)-1-사이클로헥실-3-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온



[1377]

[1378] THF(10mL) 중의 디에틸 2-사이클로헥실-2-옥소에틸포스포네이트(0.609g, 2.32mmol)의 용액에 NaH(광유 중의 60% 분산액, 0.0664g, 1.66mmol)를 첨가하였다. 약 30분 후, THF(10mL) 중의 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카브알데히드(0.20g, 0.64mmol, 실시예 #10, 단계 B)의 용액을 첨가하였다. 약 2시간 후, EtOAc(50mL) 및 포화된 수성 NH_4Cl (50mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 IPA(20mL)로 연마하여 (E)-1-사이클로헥실-3-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온을 황갈색 고체(0.20g, 73%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 3.06$ 분; MS m/z : 410(M+H)⁺.

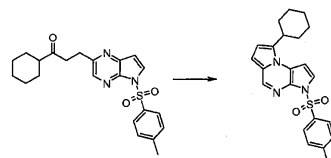
[1379] 단계 B: 1-사이클로헥실-3-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)프로판-1-온



[1380]

[1381] EtOAc(5mL) 중의 (E)-1-사이클로헥실-3-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)프로프-2-엔-1-온(0.050g, 0.12mmol)의 용액에 팔라듐(탄소상 10%, 0.0065g, 0.0061mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소로 퍼징하고, 수소 분위기를 벌룬으로 유지하였다. 주위 온도에서 약 1시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 감압하에 농축시켜 1-사이클로헥실-3-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)프로판-1-온을 오일(0.050g, 100%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.94$ 분; MS m/z : 412(M+H)⁺.

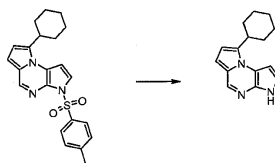
[1382] 단계 C: 8-사이클로헥실-3-토실-3H-디피롤로[1,2-a:2',3'-e]피라진



[1383]

[1384] THF(2mL) 중의 1-사이클로헥실-3-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)프로판-1-온(0.050g, 0.12mmol)의 용액에 2,4-비스(4-페녹시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디설파이드(0.071g, 0.13mmol, TCI)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 6시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc(50mL) 및 NaHCO_3 (50mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조약한 생성물을 헵탄 중의 40-90% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 8-사이클로헥실-3-토실-3H-디피롤로[1,2-a:2',3'-e]피라진을 황갈색 고체(0.020g, 42%)로서 수득하였다. LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 3.39$ 분; MS m/z : 394(M+H)⁺.

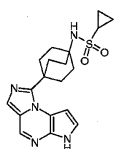
[1385] 단계 D: 8-사이클로헥실-3H-디피롤로[1,2-a:2',3'-e]피라진



[1386]

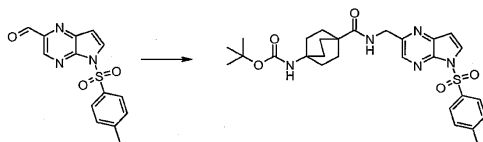
[1387] 1,4-디옥산(3mL) 중의 8-사이클로헥실-3-토실-3H-디피롤로[1,2-a:2',3'-e]피라진(0.015g, 0.038mmol)의 용액에 수성 NaOH(2N, 0.29mL, 0.57mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 90℃로 가열하였다. 약 15시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(5mL) 및 포화된 수성 NH₄Cl(5mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 물(5mL)에 이어서 염수(5mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/헵탄(1:1, 1mL)으로 연마하였다. 생성되는 고체를 여과하여 수집하고, 진공하에 건조시켜 8-사이클로헥실-3H-디피롤로[1,2-a:2',3'-e]피라진을 황갈색 고체(0.005g, 55%)로서 수득하였다. LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.78분; MS m/z: 240(M+H)⁺.

[1388] 실시예 #12: N-(4-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판 설폰아미드



[1389]

[1390] 단계 A: 3급-부틸 4-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트

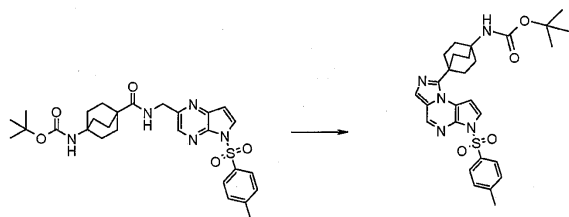


[1391]

[1392] MeOH(10mL) 중의 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카르보알데히드(0.49g, 1.6mmol, 실시예 #10, 단계 B)의 용액에 하이드록실아민(물 중의 50%, 0.199mL, 3.25mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40℃로 가열하였다. 약 2시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. THF(10mL) 및 AcOH(0.93mL, 16mmol) 중의 조약한 옥심의 용액에 아연 분진(<10μm, 0.425g, 6.50mmol)을 첨가하였다. 주위 온도에서 약 4시간 후, 반응 혼합물을 DCM 및 포화된 수성 NaHCO₃로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, HCl(1,4-디옥산 중의 4N, 1mL)로 처리하고, 감압하에 농축시켰다. DCM(10mL) 중의 조약한 아민의 용액에 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산(0.48g, 1.8mmol, Prime Organics), TEA(0.23mL, 1.6mmol) 및 HATU(0.618g, 1.63mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 4시간 후, 반응 혼합물을 DCM 및 포화된 수성 NaHCO₃로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조약한 아미드를 DCM 중의 20-80% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸-4-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트를 황갈색 고체(0.205g, 23%)로서 수득하였다. LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.52분; MS m/z: 554(M+H)⁺.

[1393] 단계 B: 3급-부틸 4-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트

이트



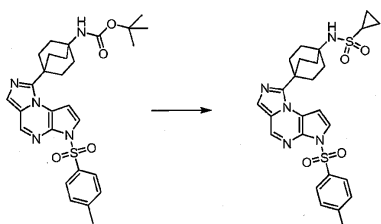
[1394]

[1395]

THF(5mL) 중의 3급-부틸 4-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트(0.205g, 0.370mmol)의 용액에 2,4-비스(4-페녹시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디설파이드(0.215g, 0.407mmol, TCI America)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 15시간 후, 디아세톡시수은(0.295g, 0.926mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 약 2시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc(30mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 조약한 혼합물을 DCM 중의 20-80% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 4-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트를 황갈색 고체(0.175g, 84%)로서 수득하였다. LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.84$ 분; MS m/z : 536(M+H)⁺.

[1396]

단계 C: N-(4-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드



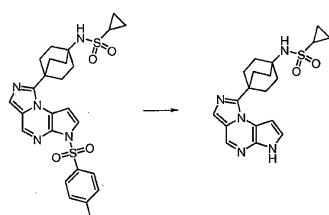
[1397]

[1398]

3급-부틸 4-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트(0.175g, 0.327mmol)를 함유하는 플라스크에 HCl(1,4-디옥산 중의 4N, 5mL)의 용액을 첨가하였다. 주위 온도에서 약 2시간 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조약한 아민 하이드로클로라이드를 DCM(10mL)에 용해시키고, TEA(0.36mL, 2.6mmol)를 반응 혼합물에 첨가한 다음, 사이클로프로판설폰일 클로라이드(0.18g, 1.3mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 2시간 후, DMF(3mL) 첨가하고, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 DCM를 제거하였다. 주위 온도에서 추가의 약 4시간 후, EtOAc(20mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃(20mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조약한 반응 혼합물을 DCM 중의 20-80% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 N-(4-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드를 황갈색 고체(0.025g, 14%)로서 수득하였다. LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.34$ 분; MS m/z : 540(M+H)⁺.

[1399]

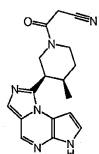
단계 D: N-(4-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드



[1400]

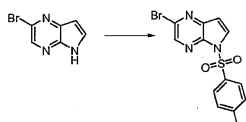
[1401] 1,4-디옥산(3mL) 중의 N-(4-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드(0.025g, 0.046mmol)의 용액에 수성 NaOH(2 N, 0.35mL, 0.70mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 90℃로 가열하였다. 약 6시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(3mL) 및 포화된 수성 NH₄Cl(1.5mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물(1.5mL)에 이어서 염수(1.5mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 N-(4-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드를 황갈색 고체(0.012g, 67%)로서 수득하였다. LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.65분; MS m/z: 386(M+H)⁺.

[1402] 실시예 #13: 3-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-옥소프로판 나이트릴



[1403]

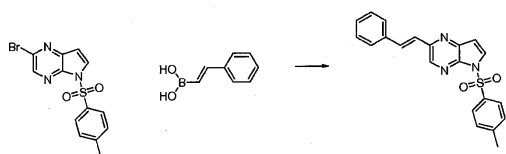
[1404] 단계 A: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1405]

[1406] 무수 DMF(272mL) 중의 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진(78.0g, 394mmol, Ark Pharm)의 용액을 무수 DMF(543mL) 중의 NaH(광유 중의 60% 분산액, 12.8g, 532mmol)의 교반 용액에 약 60분에 걸쳐 약 0-5℃에서 적가하였다. 갈색 반응 용액을 약 30분 동안 약 0-5℃에서 교반시킨 다음, 무수 DMF(272mL) 중의 p-톨루엔설폰일 클로라이드(94.0g, 492mmol)의 용액을 약 60분에 걸쳐 약 0-5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 약 0-5℃에서 약 1시간 동안 교반시킨 다음, 주위 온도로 가온하고, 약 18시간 동안 주위 온도에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 빙수(6 L)에 서서히 부은 다음, 수성 NaOH(2.5M, 50.0mL, 125mmol)를 첨가하였다. 침전물을 여과하여 수집하고, 냉수(3 x 200mL)로 교반하였다. 고체를 여과하여 수집하고, 일정 중량으로 진공 오븐에서 약 55℃에서 건조시켜 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진: (134.6g, 97%)을 연베이지색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.58분; MS m/z: 352/354(M+H)⁺.

[1407] 단계 B: (E)-2-스티릴-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진

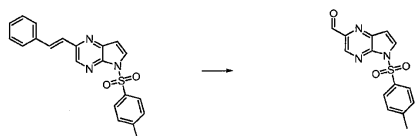


[1408]

[1409] THF(600mL) 중의 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(75g, 213mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물(8.69g, 10.6mmol) 및 (E)-스티릴보론산(39.4g, 266mmol)의 용액에 Na₂CO₃(27.1g, 256mmol) 및 물(300mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 약 45분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 약 65℃로 약 16시간 동안 가열시킨 다음, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물(3.50g, 4.29mmol)을 첨가하였다. 약 18시간 후, 반응물을 주위 온도로 냉각시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOH(300mL)/DCM(100mL)에서 연마하고, 여과하였다. 침전물을 고온 EtOH(400mL)으로 연마하고, 여과한 다음, EtOH(200mL) 및 Et₂O(400mL)로 세척하였다. 여액을 재배합하고, 감압하에 농축시키고, 생성되는 잔사를 EtOH(300mL)/DCM(100mL)로 연마하고, 밤새 교반하여 DCM을 서

서히 증발시켰다. 혼합물을 여과하고, EtOH(100mL) 및 Et₂O(100mL)로 세척하여 제2 생성물을 수득하였다. 합한 여과 케이크를 진공하에 건조시켜 (E)-2-스티릴-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(72.7g, 91%)을 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.66분; MS m/z: 376(M+H)⁺.

[1410] 단계 C: 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카브알데히드



[1411]

[1412] 1,4-디옥산(1500mL) 및 물(300mL) 중의 (E)-2-스티릴-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(72.3g, 193mmol)의 용액에 NaIO₄(165g, 770mmol)에 이어서 OsO₄(5.00g, 19.7mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 25℃에서 약 16시간 동안 교반시켰다. 반응물을 감압하에 농축시킨 다음, 10% 수성 Na₂S₂O₃(1000mL) 및 DCM(1000mL)로 분배하였다. 유기 층을 물(2 x 500mL)로 세척하고, 층을 여과하여 용해되지 않은 침전물을 제거하고, 분리하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 DCM 중의 0-5% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔(1000g) 패드를 통해 여과 정제시켰다. 분획을 농축시키고, 고체를 헵탄으로 연마하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 헵탄으로 세척하였다. 이 공정을 수집된 비용해 침전물에 대해 반복하였다. 이어서, 수집된 고체를 DCM 중의 2% EtOAc에 용해시키고, DCM 중의 2% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔(100g) 패드를 통해 통과시켰다. 여액을 감압하에 농축시켰다. 2개의 배치를 합하여 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카브알데히드(39.1g, 67%)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.17분; MS m/z: 302(M+H)⁺.

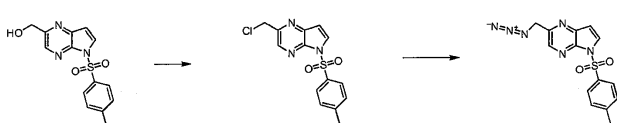
[1413] 단계 D: (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄올



[1414]

[1415] EtOH(500mL) 및 1,4-디옥산(500mL) 중의 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카브알데히드(37.6g, 125mmol)의 용액에 NaBH₄(4.72g, 125mmol)를 한번에 첨가하였다. 약 3시간 후, 수성 HCl(1N, 400mL)을 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 분래 용적의 절반으로 감압하에 농축시키고, EtOAc(1000mL) 및 물(500mL)을 혼합물에 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(500mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄올(35.9g, 95% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.97분; MS m/z: 304(M+H)⁺.

[1416] 단계 E: 2-(아지도메틸)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1417]

[1418] DCM(600mL) 중의 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄올(35.8g, 118mmol)의 용액에 SOCl₂(21.5mL, 295mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 4시간 후, 추가의 SOCl₂(8.60mL, 118mmol)를 첨가하였다. 약 16시간 후, 반응물을 감압하에 농축시키고, 포화된 수성 NaHCO₃(1000mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로

건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 DCM(600mL)에 용해시키고, SOCl_2 (21.51mL, 295mmol)에 재적용하였다. 주위 온도에서 약 16시간 후, 반응물을 감압하에 농축시킨 다음, DCM(500mL) 및 포화된 수성 NaHCO_3 (500mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사에 DMF(500mL) 및 NaN_3 (38.3g, 589mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 16시간 후, EtOAc(500mL)를 첨가하고, 유기 용액을 물:염수(1:1, 2000mL)로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(500mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 x 1000mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 2-(아지도메틸)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(32.65g, 82% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.31$ 분; MS m/z : 329(M+H)⁺.

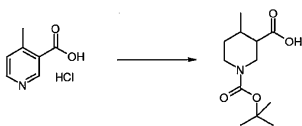
[1419] 단계 F: (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드



[1420]

[1421] THF(100mL) 및 물(50mL) 중의 2-(아지도메틸)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(32.6g, 99.0mmol)의 용액에 Ph_3P (31.3g, 119mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 45°C에서 약 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 감압하에 THF를 제거하였다. 혼합물을 EtOAc(500mL)와 염수(250mL) 사이에 분배하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 EtOAc로 1L 총 용적까지 희석하였다. 신속하게 교반한 용액에 4N HCl(디옥산 중의 4N, 30.0mL, 120mmol)을 첨가하여 황갈색 침전물을 형성하였다. MeOH(10mL)를 첨가하고, 혼합물을 약 15분 후에 여과하였다. 침전물을 Et_2O (1000mL)로 약 10분 동안 연마하고, 여과하고, Et_2O (500mL)로 세척하여 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(32.0g, 90%)를 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.44$ 분; MS m/z : 303(M+H)⁺.

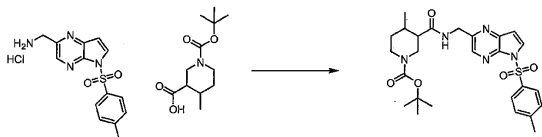
[1422] 단계 G: 1-(3-급-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산



[1423]

[1424] 4-메틸니코틴산 하이드로클로라이드(5.00g, 36.5mmol, ASDI) 및 산화백금(IV)(0.35g, 1.54mmol)을 AcOH(100mL)에서 약 60psi 수소에서 약 72시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에 농축시켜 4-메틸피페리딘-3-카복실산 하이드로클로라이드(7.4g, 잔류성 AcOH 함유)를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 반응에 제공하였다. MeCN(75mL) 및 물(125mL) 중의 산(7.40g, 36.4mmol) 및 NaHCO_3 (15.3g, 182mmol)의 용액에 Boc_2O (11.0mL, 47.3mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 25°C에서 약 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 Et_2O (100mL)로 희석시키고, 4N 수성 HCl로 pH 1로 산성화시켰다. 층을 분리하고, 유기 용액을 염수(2 x 100mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 형성된 백색 고체를 헵탄으로 연마하고, 진공 여과에 의해 수집하여 1-(3-급-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산(5.2g, 2단계에 걸쳐 58%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.01$ 분; MS m/z : 242(M-H)⁻.

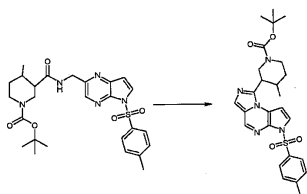
[1425] 단계 H: 3급-부틸 4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)피페리딘-1-카복실레이트



[1426]

[1427] DCM(400mL) 중의 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(29.6g, 87.0mmol, 단계 F), 1-(3급-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산(21.2g, 87.0mmol, 단계 G) 및 HATU(33.2g, 87.0mmol)의 슬러리에 DIEA(46.0mL, 263mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 수성 포화 NaHCO_3 (400mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 50-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(330g 컬럼)로 정제하여 3급-부틸 4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(44g, 95%)를 황갈색 발포체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.38$ 분; MS m/z : 528(M+H)⁺.

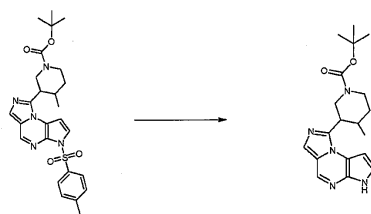
[1428] 단계 I: 3급-부틸 4-메틸-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트



[1429]

[1430] 1,4-디옥산(500mL) 중의 3급-부틸 4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(44g, 83mmol)의 용액에 라웬슨 시약(20.2g, 50.0mmol)을 첨가하였다. 반응물을 약 80℃에서 약 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 디아세톡시수은(26.6g, 83.0mmol)을 첨가하였다. 약 1시간 후, 추가의 디아세톡시수은(13.3g, 42.0mmol)을 첨가하였다. 약 15분 후, 반응물을 교반된 EtOAc(2 L)에 부었다. 약 15분 후, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 EtOAc(500mL)로 연마하고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 헵탄 중의 10-50% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(330g 컬럼)로 정제하여 3급-부틸 4-메틸-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(19g, 44%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.57$ 분; MS m/z : 510(M+H)⁺.

[1431] 단계 J: 3급-부틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트

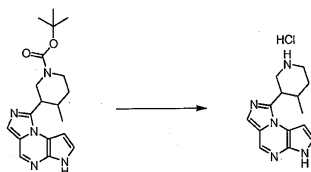


[1432]

[1433] 1,4-디옥산(100mL) 중의 3급-부틸 4-메틸-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(19.0g, 37.3mmol)의 용액에 수성 NaOH(1N, 74.6mL, 74.6mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 60℃에서 약 30분 동안 가열하고, 주위 온도로 냉각시킨 다음, 10% 수성 AcOH(250mL)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(2 x 250mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(200mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 헵탄 중의 10-70% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(330g)로 정제하여 3급-부틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레

이트(12.3g, 93%)를 백색 발포체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.96$ 분; MS m/z : 356(M+H)⁺.

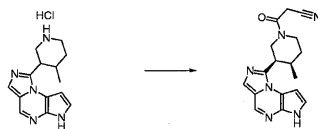
[1434] 단계 K: 1-(4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드



[1435]

[1436] 1,4-디옥산(100mL) 중의 3급-부틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(12.2g, 34.3mmol)의 용액에 4N HCl(1,4-디옥산 중의 4N, 25.7mL, 103mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 60℃에서 약 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, Et₂O(100mL)로 희석하였다. 혼합물을 연마하고, 여과하고, 침전물을 Et₂O(100mL)로 세척하여 1-(4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(10g, 98% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.05$ 분; MS m/z : 256(M+H)⁺.

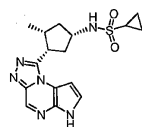
[1437] 단계 L: 3-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴



[1438]

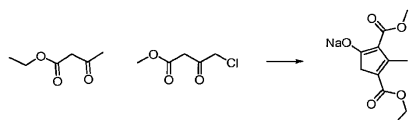
[1439] DMF(100mL) 중의 1-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴(10.0g, 34.3mmol), DIEA(23.9mL, 137mmol) 및 2-시아노아세트산(4.37g, 51.4mmol)의 용액에 EDC(7.88g, 41.1mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 25℃에서 약 16시간 동안 교반시켰다. 추가의 EDC(7.88g, 41.1mmol)를 첨가하고, 약 5시간 후, 반응물을 물(30mL)로 급냉시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM(2 x 500mL)과 염수(500mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(120g 컬럼)에 이어서 키랄성 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴[표 3, 방법 9, $R_t = 14.5$ 분, or =포지티브](2.1g, 24%)을 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.05$ 분; MS m/z : 256(M+H)⁺.

[1440] 실시예 #14: N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[1441]

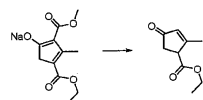
[1442] 단계 A: 나트륨 4-(에톡시카보닐)-2-(메톡시카보닐)-3-메틸사이클로펜타-1,3-디에놀레이트



[1443]

[1444] 환저 플라스크에 THF(1L)를 충전시킨 다음, 수소화나트륨(광유 중의 60% 분산액, 30.7g, 0.77mol)을 분획으로 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 약 -10℃로 냉각시키고, 에틸 3-옥소부타노에이트(97mL, 0.77mol)를 약 1시간에 걸쳐 적가하여 내부 온도를 약 10℃ 이하로 유지시켰다. 생성되는 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반시켜 투명한 황색 용액을 수득하고, 메틸 4-클로로아세토아세테이트(44.3mL, 0.384mol)를 약 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성되는 혼합물을 약 50℃로 약 19시간 동안 가열시켜 황색-오렌지색 현탁액을 수득하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성되는 고체를 비이커로 옮기고, 물(350mL)로 희석하였다. 고체를 진공 여과하여 수집하고, 여과 케이크를 물(150mL)로 세정하고, 진공하에 약 1시간 동안 건조시켰다. 고체를 Et₂O(500mL)에 현탁시키고, 여과하고, Et₂O(500mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 나트륨 4-(에톡시카보닐)-2-(메톡시카보닐)-3-메틸사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(77.4g, 81%)를 베이지색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 3.96(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.33(s, 3H), 2.72(d, J=2.2 Hz, 2H), 2.47(t, J=2.1 Hz, 3H), 1.15(t, J=7.1 Hz, 3H).

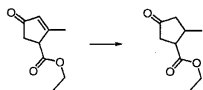
[1445] 단계 B: 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜타-2-엔카복실레이트



[1446]

[1447] 환저 플라스크에 나트륨 4-(에톡시카보닐)-2-(메톡시카보닐)-3-메틸사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(105g, 0.420mol) 및 디글라임(1L)을 충전시켜 황색 현탁액을 수득하였다. AcOH(100mL, 1.7mol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 요오드화나트륨(280g, 1.9mol)을 약 5-10분에 걸쳐 분획으로 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 약 3시간 동안 환류 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 빙수(800mL)에 부었다. 생성되는 물질을 Et₂O(3 x 500mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 x 500mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 액체를 수득하고, 진공 증류(80-85℃, 0.3Torr)에 의해 정제하여 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜타-2-엔카복실레이트(40.6g, 57%)를 황색 오일로서 수득하였다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.06-5.98(m, 1H), 4.30-4.11(m, 2H), 3.72-3.65(m, 1H), 2.77-2.66(m, 1H), 2.66-2.57(m, 1H), 2.17(s, 3H), 1.30(t, J=7.1 Hz, 3H).

[1448] 단계 C: 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜타-2-엔카복실레이트

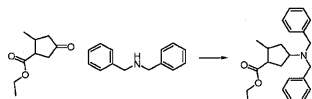


[1449]

[1450] 환저 플라스크에 탄소상 10% 팔라듐(7.6g, 7.1mmol)을 충전시켰다. 플라스크를 약 0℃로 냉각시키고, EtOAc(580mL)를 질소 대기하에 첨가하였다. 냉각 욕을 제거하고, 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜타-2-엔카복실레이트(60.0g, 357mmol)를 첨가하였다. 수소 기체를 혼합물을 통해 약 5분 동안 버블링시킨 다음, 혼합물을 수소 분위기(1기압)하에 약 48시간 동안 교반시켰다. 수소 공급원을 제거하고, 혼합물을 질소로 약 5분 동안 버블링시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 EtOAc(500mL)로 세정하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜타-2-엔카복실레이트(59.9g, 99%)를 황색 액체로서 수득하였다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 4.23-4.14(m, 2H), 3.18(ddd, J=5.6, 6.8, 8.1 Hz, 1H), 2.73-2.65(m, 1H), 2.60(ddd, J=1.7, 5.5, 18.7 Hz, 1H), 2.42-2.29(m, 2H), 2.15(ddd, J=1.7, 7.9, 18.3 Hz, 1H), 1.29(t, J=7.1 Hz, 3H),

1.07(d, J=7.0 Hz, 3H).

[1451] 단계 D: 에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트

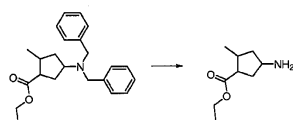


[1452]

[1453] 환저 플라스크에 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(10.0g, 58.8mmol) 및 DCE(180mL)를 충전시켰다. 용액을 약 0℃로 냉각시키고, AcOH(5.7mL, 100mmol) 및 디벤질아민(11.3mL, 58.8mmol)을 적가하여 진한 현탁액을 형성시켰다. 반응 혼합물을 약 10℃로 가온하고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(21.2g, 100mmol)를 분획으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 20시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 교반된 포화된 수성 NaHCO₃(300mL)에 약 20분 동안 서서히 부었다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM(3 x 100mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 x 100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축 건조시켰다. 조악한 황색 오일을 헵탄 중의 0-30% EtOAc의 구배로 용출시키는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 용매를 감압하에 제거하여 에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(15.5g, 75%)를 무색 오일로서 수득하였다: ¹H NMR(피리딘-d₅) δ 7.53(dd, J=0.9, 7.9 Hz, 4H), 7.43-7.35(m, 4H), 7.33-7.25(m, 2H), 4.22-4.06(m, 2H), 3.79(d, J=14.2 Hz, 2H), 3.70(d, J=14.2 Hz, 2H), 3.34-3.22(m, 1H), 2.76(dd, J=7.9, 16.6 Hz, 1H), 2.25-2.13(m, 1H), 2.09-1.94(m, 2H), 1.88-1.79(m, 1H), 1.52(dd, J=10.5, 22.5 Hz, 1H), 1.16(t, J=7.1 Hz, 3H), 0.98(d, J=7.0 Hz, 3H).

[1454]

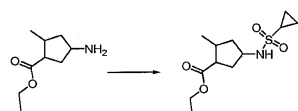
[1455] 단계 E: 에틸 4-아미노-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트



[1456]

[1457] EtOH(355mL) 중의 20% 습윤 Pd(OH)₂-C(5.00g, 35.6mmol)의 슬러리를 함유하는 용기에 에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(50.0g, 142mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 60분 동안 약 50℃에서 약 30psi의 H₂하에 진탕시켰다. 생성되는 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켜 에틸 4-아미노-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(23.5g, 96%)를 황색 오일로서 수득하였다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 4.24-4.02(m, 2H), 3.41-3.27(m, 1H), 2.81(dd, J=7.6, 15.4 Hz, 1H), 2.36-2.20(m, 1H), 2.21-2.02(m, 4H), 1.81-1.69(m, 1H), 1.33-1.15(m, 4H), 0.98(d, J=7.0 Hz, 3H).

[1458] 단계 F: 에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트

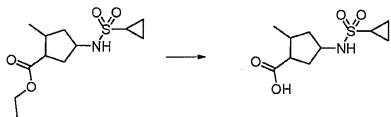


[1459]

[1460] DMF(210mL) 중의 에틸 4-아미노-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(15.0g, 88.0mmol)의 용액을 빙욕에서 약 0℃로 냉각시켰다. TEA(30.5mL, 219mmol)를 첨가하고, 약 0℃에서 약 15분 동안 계속 교반시킨 다음, 사이클로프로판설폰일 클로라이드(12.3g, 88.0mmol, Matrix)를 적가하였다. 생성되는 용액을 약 0℃에서 약 2시간 동안 교반시켰다. 빙욕을 제거하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 3시간 동안 계속 교반시켰다. 반응물을 감압하에 농축시키고, EtOAc(200mL) 및 물(100mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 포화된 수성 NaHCO₃(60mL) 및 염수(60mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 적갈색 오일을 수득하였다. 조악한 물질을 헵탄 중의 10-30% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하

여 에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(21.3g, 88%)를 황색 오일로서 수득하였다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 5.25(d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.23-4.06(m, 2H), 4.03-3.90(m, 1H), 2.80(td, $J=3.1$, 7.5 Hz, 1H), 2.46-2.30(m, 2H), 2.29-2.14(m, 2H), 1.97(ddd, $J=3.2$, 4.2, 14.2 Hz, 1H), 1.42(ddd, $J=7.5$, 11.5, 13.1 Hz, 1H), 1.29(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.20-1.14(m, 2H), 1.02(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.00-0.96(m, 2H).

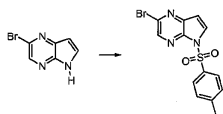
[1461] 단계 G: 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-메틸사이클로펜탄카복실산



[1462]

[1463] 에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(7.5g, 27.3mmol)를 함유하는 플라스크에 수성 NaOH(1N, 150mL, 150mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 5시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 수성 6N HCl로 pH 1로 산성화시키고, DCM(3 x 100mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 약 5mol% DCM을 함유하는 조악한 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-메틸사이클로펜탄카복실산(6.6g, 97%)을 백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.09(s, 1H), 7.11(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.66-3.53(m, 1H), 2.78-2.68(m, 1H), 2.50(tq, $J=5.1$, 7.7 Hz, 1H), 2.29-2.17(m, 1H), 2.17-2.01(m, 2H), 1.82(dt, $J=9.9$, 12.7 Hz, 1H), 1.24(dt, $J=8.9$, 12.4 Hz, 1H), 0.98-0.85(m, 7H).

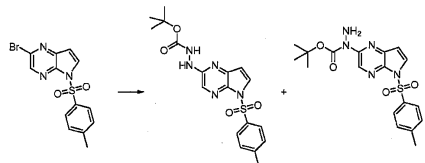
[1464] 단계 H: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1465]

[1466] 무수 DMF(272mL) 중의 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진(78.0g, 394mmol, Ark Pharm)의 용액을 약 60분에 걸쳐 무수 DMF(543mL) 중의 NaH(광유 중의 60% 분산액, 12.8g, 532mmol)의 교반 용액에 약 0-5°C에서 적가하였다. 갈색 반응 용액을 약 30분 동안 약 0-5°C에서 교반시킨 다음, 무수 DMF(272mL) 중의 p-톨루엔설폰일 클로라이드(94.0g, 492mmol)의 용액을 약 60분에 걸쳐 약 0-5°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 약 0-5°C에서 약 1시간 동안 교반시킨 다음, 주위 온도로 가온시키고, 약 18시간 동안 주위 온도에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 빙수(6L)에 서서히 붓고, 수성 NaOH(2.5M, 50.0mL, 125mmol)를 첨가하였다. 침전물을 여과하여 수집하고, 냉수(3 x 200mL)로 교반시켰다. 고체를 여과하여 수집하고, 일정 중량으로 진공 오븐에서 약 55°C에서 건조시켜 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(134.6g, 97%)을 연베이지색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.58분; MS m/z : 352/354(M+H) $^+$.

[1467] 단계 I: 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트



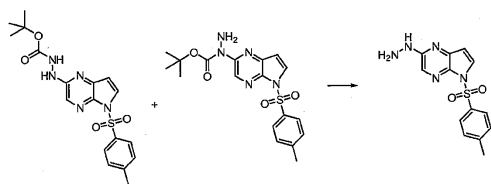
[1468]

[1469] 플라스크에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90g, 4.26mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6'-이소프로필비페닐-2-일)포스판(3.62g, 8.52mmol) 및 무수 1,4-디옥산(453mL)을 첨가하였다. 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 80°C에서 약 10분 동안 가열하였다. 이어서, 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(30.0g, 85mmol), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(16.9g, 128mmol) 및 NaOt-Bu(12.3g, 128mmol)를 첨가하였다. 추가

의 진공/질소 퍼징 후, 반응물을 약 80℃에서 가열하였다. 약 50분 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트로 토핑된 실리카 겔 패드를 통해 여과하고, EtOAc(3 x 150mL)로 세척하였다. 물(300mL)을 여액에 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc(3 x 200mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화된 수성 NH_4Cl , 포화된 수성 NaHCO_3 및 염수(각각 400mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 암갈색 오일(45g)을 수득하였다. 갈색 오일을 DCM(250mL)에 용해시키고, 실리카 겔(200g)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성되는 실리카 혼합물을 헵탄 중의 25-65% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[주요 위치이성체]와 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[미량 위치이성체]의 혼합물(18.8g, 50%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) $R_t = 1.47$ 분; MS m/z : 404(M+H)⁺.

[1470]

단계 J: 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



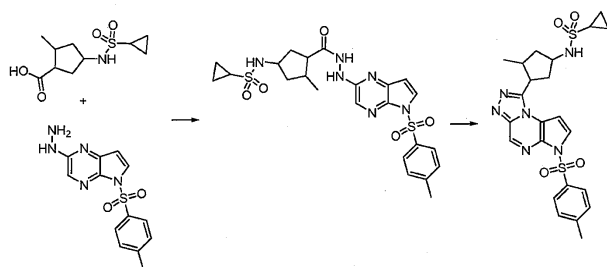
[1471]

[1472]

1,4-디옥산(239mL) 중의 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트의 혼합물(18.8g, 46.6mmol)에 HCl(1,4-디옥산 중의 4M, 86mL, 345mmol)을 첨가하였다. 반응물을 약 60℃에서 약 1시간 동안 가열시킨 다음, 약 15-20℃로 냉각시켰다. 고체를 진공 여과하여 수집하고, 차가운 1,4-디옥산(2 x 20mL)으로 세척한 다음, 포화된 NaHCO_3 수용액과 물(1:1, 150mL)로 교반시켰다. 약 1시간 후, 거품을 가라앉히고, 고체를 진공 여과하여 수집하고, 빙냉수(3 x 20mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진을 연황갈색 고체(8.01g, 50%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) $R_t = 1.28$ 분; MS m/z : 304(M+H)⁺.

[1473]

단계 K: N-(3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[1474]

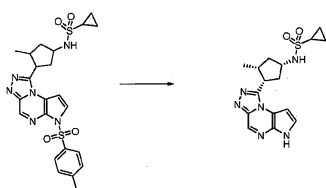
[1475]

DCM(300mL) 중의 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-메틸사이클로펜탄카복실산(15.3g, 61.8mmol, 단계 G)의 용액에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(18.3g, 57.2mmol, 단계 J), HATU(22.9g, 60.1mmol) 및 TEA(32.0mL, 229mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 물(250mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(2 x 200mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조약한 물질을 DCM으로 희석하여 진한 현탁액을 형성시켰다. 헵탄을 현탁액에 첨가하고, 여과하여 회백색 고체를 수득하였다. 실리카 겔(25g)을 여액에 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성되는 실리카 혼합물을 헵탄 중의 60-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 감압하에 농축시켰다. 생성되는 갈색 고체를 상기 수집한 침전물에 첨가하고, 진공 펌프 상에서 약 14시간 동안 건조시켜 약 50mol% 테트라메틸우레아로 오염된 불순한 N-(3-메틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸)사이클로

로프로판설폰아미드(25.2g)를 수득하였다. 1,4-디옥산(395mL) 중의 불순한 N-(3-메틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(25.2g, 47.4mmol)의 용액에 TEA(26.5mL, 189mmol) 및 티오닐 클로라이드(3.5mL, 48mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 80℃에서 약 1.5시간 동안 가열하고, 이때 반응 혼합물이 고화되었다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 고체를 DCM(1L)에 용해시켰다. 유기물을 물(2 x 500mL) 및 염수(2 x 500mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 절반으로 농축시켰다. 실리카 겔(75g)을 첨가하고, 용매의 나머지를 용매를 감압하에 제거하였다. 생성되는 혼합물을 DCM 중의 0-50% 아세톤의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 감압하에 농축시키고, 이때 진한 겔이 형성되고, 이를 후속적으로 고화시켜 N-(3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(18.1g, 62%)를 연갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.16분; MS m/z: 515(M+H)⁺.

[1476]

단계 L: N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



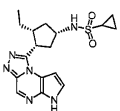
[1477]

[1478]

N-(3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(7.1g, 13.9mmol), 1,4-디옥산(139mL) 및 수성 1N NaOH(30.0mL, 30.0mmol)의 혼합물을 약 60℃에서 약 2시간 동안 가열시켰다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 물(150mL)로 희석하고, EtOAc(3 x 150mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(200mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 혼합물을 EtOAc(50mL)로 연마하고, 여과하여 황갈색 고체를 수득하고, 이를 키랄성 예비 HPLC(표 3, 방법 3, R_t=18분, or= 네가티브)로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 농축시켜 연황색 고체를 수득하였다. 고체를 DCM:MeOH의 1:1 혼합물(약 100mL)에 용해시키고, 10g의 실리카 겔을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 생성되는 혼합물을 0-100% DCM/MeOH/Et₂NH(990:9:1)-DCM/MeOH/Et₂NH(970:27:3)의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 고체를 비등성 EtOH(150mL)에 용해시키고, 약 1시간 동안 초음파 처리하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 고체를 진공 오븐에서 약 70℃에서 약 72시간 동안 건조시켰다. 물(12mL) 및 EtOH(3mL)를 첨가하고, 생성되는 슬러리를 2시간 동안 환류시켰다. 슬러리를 주위 온도로 냉각시키고, 약 0℃에서 빙욕에서 추가로 냉각시켰다. 고체를 빙냉수(약 3mL)로 세정하면서 여과하고, 진공 오븐에서 건조시켜 N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.5g, 10.4%)를 0.5% EtOH를 갖는 백색 고체로서 수득하였다:LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.61분; MS m/z: 361(M+H)⁺.

[1479]

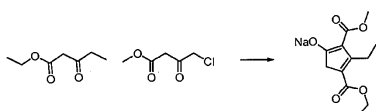
실시예 #15: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[1480]

[1481]

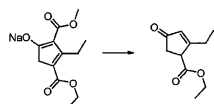
단계 A: 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트



[1482]

[1483] 환저 플라스크에 THF(1.5L)를 충전시킨 다음, 수소화나트륨(광유 중의 60% 분산액, 70.0g, 1.75mol)을 분획으로 첨가하였다. 추가의 THF(500mL)를 첨가하고, 생성되는 혼합물을 약 -10℃로 냉각시키고, 에틸 프로피오닐아세테이트(250mL, 1.8mol)를 약 1시간에 걸쳐 적가하여 내부 온도를 약 10℃ 이하로 유지하였다. 생성되는 혼합물을 주위 온도에서 약 0.5시간 동안 교반시켜 투명한 황색 용액을 수득하고, 메틸 4-클로로아세토아세테이트(100mL, 0.88mol)를 약 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성되는 혼합물을 약 50℃로 약 19시간 동안 가열시켜 적오렌지색 현탁액을 수득하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성되는 액체를 비이커로 옮기고, 물(350mL)로 희석시켰다. 혼합물을 교반시키고, 빙욕에서 약 2시간 동안 정치시켰다. 고체를 진공 여과하여 수집하고, 여과 케이크를 물(150mL)로 세정하고, 진공하에 건조시켰다. 고체를 Et₂O(1.5L)에 현탁시키고, 여과하고, Et₂O(1.5L)로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 생성되는 고체를 톨루엔(1L)과 공비혼합시켜 고체를 수득하고, 이를 Et₂O(1L)에 재현탁시키고, 진공 여과하여 수집하였다. 여과 케이크를 Et₂O(500mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(204.2g, 89%)를 베이지색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 3.94(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.46(s, 3H), 3.04(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66(s, 2H), 1.13(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99(t, J = 7.3 Hz, 3H).

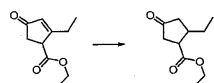
[1484] 단계 B: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트



[1485]

[1486] 환저 플라스크에 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(250g, 0.94mol) 및 디글라이임(1.1L)을 충전시켜 녹색 현탁액을 수득한 다음, AcOH(140mL, 2.4mol)를 첨가하였다. 생성되는 혼합물에 요오드화나트륨(490g, 3.3mol)을 약 5-10분에 걸쳐 분획으로 첨가하였다. 첨가시, 온도가 약 16℃에서 약 36℃로 승온되었다. 이어서, 반응 혼합물을 약 3시간 동안 환류 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 얼음(2L) 및 포화된 수성 NaHCO₃(4L)의 혼합물에 부었다. 생성되는 물질을 Et₂O(4 x 1.2 L)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 액체(250mL)를 수득하고, 이를 진공 증류(80-92℃, 0.3 Torr)에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(95.7g, 56%)를 황색 시럽으로서 수득하였다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.04(m, 1H), 4.26-4.15(m, 2H), 3.76-3.69(m, 1H), 2.75-2.57(m, 2H), 2.56-2.44(m, 2H), 1.32-1.26(m, 3H), 1.23-1.18(m, 3H).

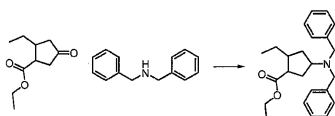
[1487] 단계 C: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트



[1488]

[1489] 환저 플라스크에 탄소상 10% 팔라듐(10g, 9.4mmol)을 충전시켰다. 당해 플라스크를 약 0℃로 냉각시키고, EtOAc(400mL)를 질소 대기하에 첨가하였다. 냉각을 제거하고, 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(47.8g, 263mmol)를 첨가하였다. 수소 기체를 약 5분 동안 혼합물을 통해 버블링시킨 다음, 혼합물을 수소 대기하에 약 48시간 동안 교반시켰다. 수소 공급원을 제거하고, 혼합물을 질소로 약 5분 동안 버블링시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 EtOAc(400mL)로 세정하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(48.0g, 99%)를 황색 액체로서 수득하였다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 4.23-4.10(m, 2H), 3.22(m, 1H), 2.59-2.50(m, 1H), 2.44-2.28(m, 3H), 2.26-2.16(m, 1H), 1.58-1.46(m, 1H), 1.41-1.30(m, 1H), 1.30-1.23(m, 3H), 1.02-0.91(m, 3H).

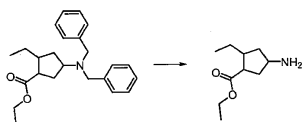
[1490] 단계 D: 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[1491]

[1492] 환저 플라스크에 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(95.9g, 521mmol) 및 DCE(1.8L)를 충전시켰다. 용액을 약 0℃로 냉각시키고, Bing AcOH(45mL, 780mmol) 및 디벤질아민(120mL, 625mmol)을 적가하여 진한 현탁액을 형성시켰다. 반응 혼합물을 냉각욕의 제거에 의해 약 10℃로 가온시키고, 추가의 DCE(500mL)를 첨가하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(166g, 781mmol)를 분획으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 교반된 포화된 수성 NaHCO₃(1.5L)에 서서히 붓고, 고체 NaHCO₃(175g, 2083mmol)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 약 2시간 동안 교반시키고, 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축 건조시켰다. 조악한 황색 오일을 0-20% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하였다. 용매를 감압하에 제거하여 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(136.6g, 72%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 3.26분; MS m/z: 366(M+H)⁺.

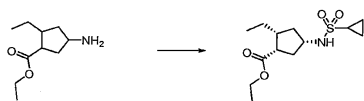
[1493] 단계 E: 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[1494]

[1495] EtOH(1.0L) 중의 20% 습윤 Pd(OH)₂-C(12.9g, 92.0mmol)의 슬러리를 함유하는 용기에 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(129g, 352mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 90분 동안 약 50℃에서 약 30psi의 H₂에서 진탕시켰다. 생성되는 혼합물을 나이론 막을 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켜 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(64.5g, 99%)를 황색 시럽으로서 수득하였다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 4.03-3.88(m, 2H), 3.17(m, 1H), 2.68(m, 1H), 2.09-2.02(m, 2H), 2.02-1.94(m, 2H), 1.84(m, 1H), 1.58-1.48(m, 1H), 1.32-1.18(m, 1H), 1.09(m, 3H), 1.03(m, 2H), 0.78-0.69(m, 3H).

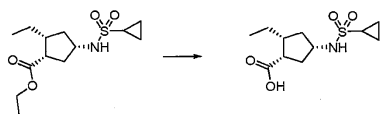
[1496] 단계 F: (1S,2R,4S)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[1497]

[1498] DMF(340mL) 중의 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(20.5g, 111mmol)의 용액을 약 0℃로 빙욕에서 냉각시켰다. TEA(38.6mL, 277mmol)를 첨가하고, 약 0℃에서 약 15분 동안 계속 교반시킨 다음, 사이클로프로판설폰일 클로라이드(15.6g, 111mmol, Matrix)를 적가하였다. 생성되는 용액을 약 0℃에서 약 2시간 동안 교반시켰다. 빙욕을 제거하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 3시간 동안 계속 교반시켰다. 반응물을 감압하에 농축시키고, EtOAc(200mL) 및 물(60mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 포화된 수성 NaHCO₃(60mL) 및 염수(60mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 적갈색 오일을 수득하였다. 조악한 물질을 헥산 중의 10% EtOAc, 헥산 중의 15% EtOAc에 이어서 헥산 중의 20% EtOAc의 단계식 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일(27.3g)을 수득하고, 이를 키랄성 예비 HPLC(표 3, 방법 9, R_t = 9.5분, or = 네가티브)로 정제하여 (1S,2R,4S)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(11.1g, 35%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.25분; MS m/z: 290(M+H)⁺.

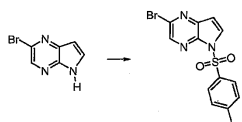
[1499] 단계 G: (1S,2R,4S)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄카복실산



[1500]

[1501] (1S,2R,4S)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄-카복실레이트(11.1g, 38.4mmol)를 함유하는 플라스크에 1N 수성 NaOH(210mL, 210mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 8시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 6N 수성 HCl로 약 pH 1로 산성화시키고, DCM(3 x 150mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 약 25mol% DCM(10.7g, 99%)을 함유하는 조악한 (1S,2R,4S)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄카복실산을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.71분; MS m/z : 260(M-H)⁻.

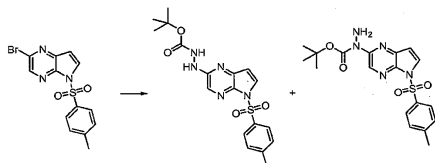
[1502] 단계 H: 2-브로모-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진



[1503]

[1504] 무수 DMF(272mL) 중의 2-브로모-5H-피콜로[2,3-b]피라진(78.0g, 394mmol, Ark Pharm)의 용액을 약 60분에 걸쳐 무수 DMF(543mL) 중의 NaH(광유 중의 60% 분산액, 12.8g, 532mmol)의 교반 용액에 약 0-5°C에서 적가하였다. 갈색 반응 용액을 약 30분 동안 약 0-5°C에서 교반시킨 다음, 무수 DMF(272mL) 중의 p-톨루엔설폰일 클로라이드(94.0g, 492mmol)의 용액을 약 60분에 걸쳐 약 0-5°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 약 0-5°C에서 약 1시간 동안 교반시킨 다음, 주위 온도로 가온시키고, 약 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 빙수(6L)에 서서히 붓고, 수성 NaOH(2.5M, 50.0mL, 125mmol)를 첨가하였다. 침전물을 여과하여 수집하고, 빙수(3 x 200mL)로 교반시켰다. 고체를 여과하여 수집하고, 일정 중량으로 진공 오븐에서 약 55°C에서 건조시켜 2-브로모-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진(134.6g, 97%)을 연베이지색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.58분; MS m/z : 352/354(M+H)⁺.

[1505] 단계 I: 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트

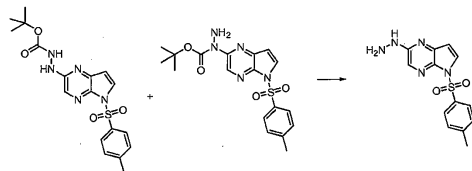


[1506]

[1507] 플라스크에 $Pd_2(dba)_3$ (3.90g, 4.26mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6'-이소프로필비페닐-2-일)포스판(3.62g, 8.52mmol) 및 무수 1,4-디옥산(453mL)을 첨가하였다. 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 80°C에서 약 10분 동안 가열하였다. 이어서, 2-브로모-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진(30.0g, 85mmol), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(16.9g, 128mmol) 및 NaOt-Bu(12.28g, 128mmol)를 첨가하였다. 추가로 진공/질소 퍼징한 후, 반응물을 약 80°C에서 가열하였다. 약 50분 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 실리카 겔 패드(높이 6cm x 직경 6cm)를 통해 여과하고, 셀라이트(높이 1cm x 직경 6cm)로 토핑하고, EtOAc(3 x 150mL)로 세척하였다. 물(300mL)을 여액에 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc(3 x 200mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화된 수성 NH_4Cl , 포화된 수성 $NaHCO_3$ 및 염수(각각 400mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 암갈색 오일(45g)을 수득하였다.

갈색 오일을 DCM(250mL)에 용해시키고, 실리카 겔(200g)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성되는 실리카 혼합물을 hexan 中の 25-65% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[주요 위치이성체] 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[소량 위치이성체]의 혼합물(18.8g, 50%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) $R_t = 1.47$ 분; MS m/z : 404(M+H)⁺.

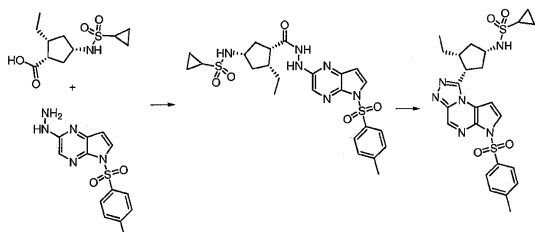
[1508] 단계 J: 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1509]

[1510] 1,4-디옥산(239mL) 中の 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(18.8g, 46.6mmol)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 中の 4M, 86mL, 345mmol)을 첨가하였다. 반응물을 약 60℃에서 약 1시간 동안 가열한 다음, 약 15-20℃로 냉각시켰다. 고체를 진공 여과하여 수집하고, 차가운 1,4-디옥산(2 x 20mL)으로 세척한 다음, 포화 NaHCO₃ 및 물(1:1, 150mL)의 용액으로 교반시켰다. 약 1시간 후, 거품을 가라앉히고, 고체를 진공 여과하여 수집하고, 빙냉수(3 x 20mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진을 연황갈색 고체(8.01g, 50%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) $R_t = 1.28$ 분; MS m/z : 304(M+H)⁺.

[1511] 단계 K: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



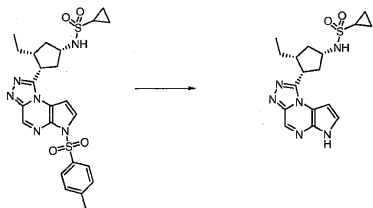
[1512]

[1513] DCM(160mL) 中の (1S,2R,4S)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄카복실산(8.43g, 30.1mmol, 단계 G)의 혼합물에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(9.20g, 28.8mmol, 단계 J), HATU(11.5g, 30.3mmol) 및 TEA(16.0mL, 115mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 물(150mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(2 x 150mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 DCM에 용해시키고, 헥산 中の 60-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 감압하에 농축시키고, 진공 펌프 상에서 건조시켜 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(14.1g)를 약 50mol% 테트라메틸우레아 및 약 35mol% EtOAc를 함유하는 황갈색 발포체로서 수득하였다. 1,4-디옥산(125mL) 中の 불순한 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(14.0g, 22.9mmol)의 용액에 TEA(13mL, 93mmol) 및 티오닐 클로라이드(2.5mL, 34.3mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 80℃에서 약 2.5시간 동안 가열시켰다. 이어서, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 물 및 EtOAc(각각 150mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 EtOAc(2 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시키고, 진공하에 건조시켰다. 조악한 물질을 330nm에서 모니터링하면서 헥산 中の 60-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피

로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 감압하에 농축시켜 담갈색 고체를 수득하였다. 고체를 EtOAc(60mL)로 약 10분 동안 초음파 처리하고, 주위 온도에서 약 5분 동안 정치시키고, 진공 여과하여 수집하고, 추가의 EtOAc(20mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 약 60℃에서 건조시켜 약 40 mol% EtOAc(8.08g, 2단계에 걸쳐 50%)를 함유하는 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.30분; MS m/z : 529(M+H)⁺.

[1514]

단계 L: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



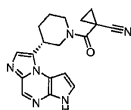
[1515]

[1516]

N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(8.00g, 13.8mmol), 1,4-디옥산(80mL) 및 1N 수성 NaOH(30.0mL, 30.0mmol)의 혼합물을 약 60℃에서 약 2시간 동안 가열시켰다. 이어서, 반응물을 물(100mL)로 희석하고, EtOAc(3 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조약한 혼합물을 DCM 중의 0-100% DCM/MeOH/Et₂NH(970:27:3)에 이어서 DCM/MeOH/Et₂NH(950:45:5)의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 감압하에 농축시키고, 진공 오븐에서 약 70℃에서 약 12시간 동안 건조시켜 고체를 수득하였다. 고체를 Et₂O로 연마하고, 추가의 Et₂O로 세척하면서 여과하고, 고온 MeOH에 용해시켰다. 용액을 감압하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 고체를 고온 MeOH(200mL)에 용해시키고, 현탁액이 형성될 때까지 냉각시키면서 초음파 처리하고, 감압하에 농축시키고, 진공 오븐에서 약 50℃에서 건조시켜 회백색 고체를 수득하였다. 고체에 EtOAc(30mL)를 첨가하여 현탁액을 수득하고, 이를 열풍기로 간단히 가열시킨 다음, 약 15분 동안 초음파 처리하였다. 주위 온도에서 약 15분 동안 교반시킨 후, 생성되는 백색 고체를 진공 여과하여 수집하고, 추가의 EtOAc(15mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 약 50℃에서 건조시켰다. 고체를 고온 EtOH(약 200mL)에 용해시키고, 여과하여 최소의 불용물(<10mg)을 제거하고, 냉각시키면서 약 10분 동안 초음파 처리하여 백색 현탁액을 수득하고, 이를 감압하에 농축시켰다. 생성되는 백색 고체를 진공 오븐에서 약 60℃에서 건조시켜 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(3.43g, 67%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.67분; MS m/z : 375(M+H)⁺.

[1517]

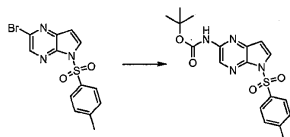
실시예 #16: (R)-1-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판카보니트릴



[1518]

[1519]

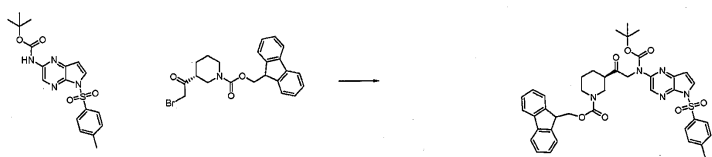
단계 A: 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트



[1520]

[1521] 플라스크에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.3g, 1.4mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6'-이소프로필-비페닐-2-일)-포스판(1.21g, 2.84mmol) 및 1,4-디옥산(75mL)을 첨가하였다. 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 80℃에서 약 10분 동안 가열하였다. 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(5.0g, 14mmol, 제2 #7), 3급-부틸 카바메이트(2.5g, 21mmol) 및 NaOt-Bu (2.05g, 21.3mmol)를 첨가하였다. 추가의 진공/질소 퍼징 후, 반응물을 약 80℃에서 약 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(70mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 물(3 x 20mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 적갈색 고체를 수득하였다. 조악한 물질을 헵탄 중의 10-50% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트를 황색 무정형 고체(1.0g, 18%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.63분; MS m/z : 389(M+H)⁺.

[1522] 단계 B: (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3-(2-(3급-부톡시카보닐(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)아세틸)피페리딘-1-카복실레이트



[1523]

[1524] NaH (광유 중의 60% 분산액, 0.041g, 1.0mmol)를 무수 DMF(5mL)에 첨가하였다. 현탁액을 약 0℃로 냉각시키고, 무수 DMF(5mL) 중의 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(0.40g, 1.0mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3-(2-브로모아세틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.441g, 1.03mmol, 제2 #LL.1)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 30분 동안 교반한 다음, 이를 EtOAc(30mL)와 염수(2 x 100mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 10-50% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(12g 컬럼)로 정제하여 (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸-3-(2-(3급-부톡시카보닐(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)아세틸)피페리딘-1-카복실레이트를 투명한 오일(0.21g, 26%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 3.16분; MS m/z : 736(M+H)⁺.

[1525] 단계 C: (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카복실레이트



[1526]

[1527] (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3-(2-(3급-부톡시카보닐(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)아세틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.20g, 0.27mmol), TFA(1.0mL, 13mmol) 및 TFAA(1.0mL, 7.1mmol)의 혼합물을 약 25℃에서 약 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)와 수성 포화 NaHCO_3 (2 x 50mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카복실레이트를 투명한 오일(0.17g, 99%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.68분; MS m/z : 618(M+H)⁺.

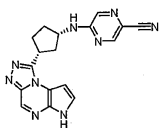
[1528] 단계 D: (R)-1-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판카보니트릴



[1529]

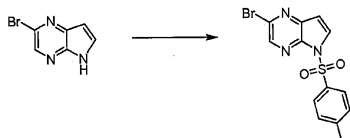
[1530] 1,4-디옥산(3mL) 중의 (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카복실레이트(0.20g, 0.32mmol)의 용액에 수성 NaOH(2N, 0.97mL, 1.9mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 100℃에서 약 3시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 반응물을 1,4-디옥산(0.5mL) 중의 4N HCl로 중화시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사에 MeCN(25mL)를 첨가한 다음, 감압하에 농축시켰다. 이 공정을 반복한 다음, 1-시아노사이클로프로판카복실산(0.072g, 0.65mmol), HATU(0.111g, 0.291mmol) 및 DMF(2mL)에 이어서 DIEA(0.170mL, 0.971mmol)를 첨가하였다. 실온에서 약 3시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 EtOAc(2 x 50mL)와 수성 NaHCO₃(50mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조약한 반응물을 RP-HPLC(표 2, 방법 j)로 정제하였다. 합한 생성물 함유 분획을 감압하에 농축시켜 MeCN을 제거한 다음, 동결건조시켜 (R)-1-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판카보니트릴을 백색 고체(0.010g, 9%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.67분; MS m/z: 335(M+H)⁺.

[1531] 실시예 #17: 5-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴



[1532]

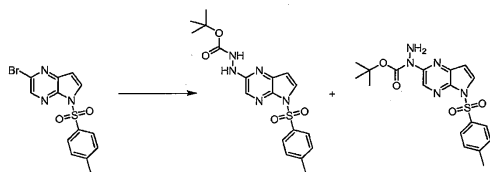
[1533] 단계 A: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1534]

[1535] 무수 DMF(272mL) 중의 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진(78.0g, 394mmol, Ark Pharm)의 용액을 약 60분에 걸쳐 무수 DMF(543mL) 중의 NaH(12.8g, 532mmol)의 교반된 현탁액에 약 0-5℃에서 적가하였다. 갈색 반응 용액을 약 30분 동안 약 0-5℃에서 교반시킨 다음, 무수 DMF(272mL) 중의 p-톨루엔설폰일 클로라이드(94.0g, 492mmol)의 용액을 약 60분에 걸쳐 약 0-5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 약 0-5℃에서 약 1시간 동안 교반시킨 다음, 주위 온도로 가온시키고, 약 18시간 동안 주위 온도에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 빙수(6L)에 서서히 부은 다음, 수성 2.5N NaOH(50.0mL, 125mmol)를 첨가하였다. 침전물을 여과하여 수집하고, 냉수(3 x 200mL)로 교반시켰다. 고체를 여과하여 수집하고, 공기 오븐에서 약 3일 동안 건조시키고, 마지막으로 진공 오븐에서 일정 중량으로 약 55℃에서 건조시켜 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(134.6g, 97%)을 연베이지색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.58분; MS m/z: 352/354(M+H)⁺.

[1536] 단계 B: 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트



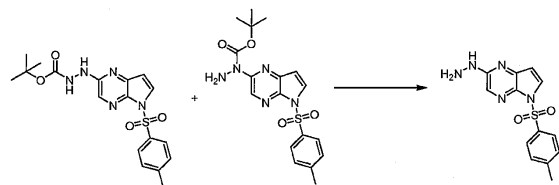
[1537]

[1538]

플라스크에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90g, 4.26mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스판(3.62g, 8.52mmol) 및 무수 1,4-디옥산(453mL)을 첨가하였다. 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 80℃에서 약 10분 동안 가열시켰다. 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(30.0g, 85mmol 제조 #7), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(16.9g, 128mmol) 및 NaOt-Bu (12.28g, 128mmol)를 연속하여 첨가하였다. 추가의 진공/질소 퍼징 후, 반응물을 약 80℃에서 가열하였다. 약 50분 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 실리카 겔 패드(높이 6cm x 직경 6cm)를 통해 여과하고, 셀라이트(높이 1cm x 직경 6cm)로 토핑하고, EtOAc(3 x 150mL)로 세척하였다. 물(300mL)을 여액에 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc(3 x 200mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화된 수성 NH_4Cl , 포화된 수성 NaHCO_3 및 염수(각각 400mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 암갈색 오일(45g)을 수득하였다. 갈색 오일을 DCM(250mL)에 용해시키고, 실리카 겔(200g)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 실리카 혼합물을 헵탄 중의 25-65% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[주요 위치이성체] 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[소량 위치이성체]의 혼합물(18.8g, 50%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) $R_t = 1.47$ 분; MS m/z : 404(M+H)⁺.

[1539]

단계 C: 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



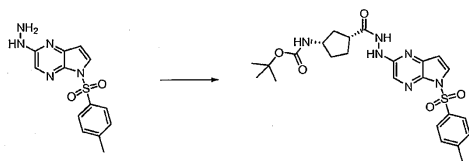
[1540]

[1541]

1,4-디옥산(239mL) 중의 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(18.8g, 46.6mmol)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중의 4M, 86mL, 345mmol)을 첨가하였다. 반응물을 약 60℃에서 약 1시간 동안 가열시킨 다음, 약 15-20℃로 냉각시켰다. 고체를 진공 여과하여 수집하고, 차가운 1,4-디옥산(2 x 20mL)으로 세척한 다음, 포화된 NaHCO_3 수용액 및 물(1:1, 150mL)로 교반시켰다. 약 1시간 후, 거품을 가라앉히고, 고체를 진공 여과하여 수집하고, 빙냉수(3 x 20mL)로 세척하고, 진공 오븐으로 건조시켜 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진을 연황갈색 고체(8.01g, 50%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) $R_t = 1.28$ 분; MS m/z : 304(M+H)⁺.

[1542]

단계 D: 3급-부틸 (1S,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸카바메이트



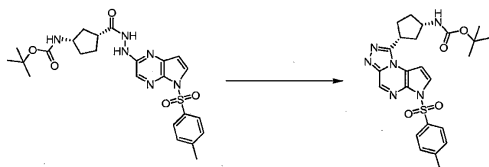
[1543]

[1544]

DCM(30mL) 중의 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.50g, 8.24mmol) 및 (1R,3S)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)사이클로펜탄카복실산(2.08g, 9.07mmol, Peptech)의 혼합물에 EDC·HCl(1.90g, 9.89mmol)을 첨가하였다. 약 4.5시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 물(30mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 이어서, 수성 층을 EtOAc(15mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에

농축시켰다. 조약한 물질을 DCM(15mL)에 용해시키고, 헵탄 중의 40-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 (1S,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이dra진카보닐)사이클로펜틸카바메이트(4.20g, 97%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.27$ 분; MS m/z : 515(M+H)⁺.

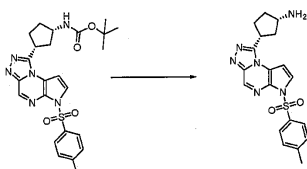
[1545] 단계 E: 3급-부틸-(1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트



[1546]

[1547] 1,4-디옥산(100mL) 중의 3급-부틸 (1S,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이dra진카보닐)사이클로펜틸카바메이트(9.30g, 18.1mmol)의 용액에 TEA(10.0mL, 72.3mmol) 및 SOCl₂(2.11mL, 28.9mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 80℃에서 약 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc 및 물을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수용액을 EtOAc(2 x 100mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화된 수성 NaHCO₃ 및 염수(각각 100mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조약한 물질을 DCM 중의 25-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸-(1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트(7.65g, 85%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.37$ 분; MS m/z : 497(M+H)⁺.

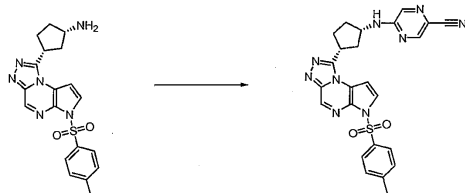
[1548] 단계 F: (1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타민 하이드로클로라이드



[1549]

[1550] 1,4-디옥산(32mL) 중의 3급-부틸 (1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트(8.22g, 16.6mmol)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중의 4M, 16.6mL, 66.2mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 60℃에서 약 1.5시간 동안 가열한 다음, 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, Et₂O(100mL)로 세정하였다. 여과 케이크를 진공하에 건조시켜 담갈색 고체를 수득하고, 이를 진공 오븐에서 약 50℃에서 추가로 건조시켜 (1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타민 하이드로클로라이드(7.61g, 93%)를 베이지색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) $R_t = 1.09$ 분; MS m/z : 397(M+H)⁺.

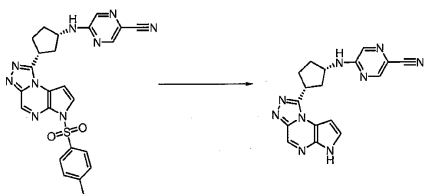
[1551] 단계 G: 5-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타민)피라진-2-카보니트릴



[1552]

[1553] 마이크로웨이브 용기에 (1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드(0.500g, 1.06mmol), n-프로판올(10mL), 5-클로로피라진-2-카보니트릴(0.223g, 1.60mmol) 및 DIEA(0.837mL, 4.79mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브로 약 150℃에서 약 30분 동안 가열하였다. DCM(100mL)을 첨가하고, 용액을 형성하였다. 유기 용액을 물 및 염수(각각 50mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다. 잔사를 DCM(30mL)에 용해시키고, 실리카 겔(5g) 상에 흡착시켰다. 물질을 순수한 EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(80g 카트리지)로 정제하여 5-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아미노)피라진-2-카보니트릴(0.43g, 80%)을 담황색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.40분; MS m/z: 500(M+H)⁺.

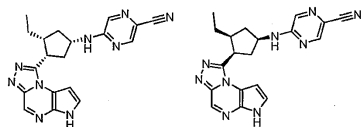
[1554] 단계 H: 5-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아미노)피라진-2-카보니트릴



[1555]

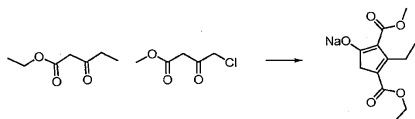
[1556] 1,4-디옥산(4.4mL) 중의 5-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아미노)피라진-2-카보니트릴(0.426g, 0.853mmol) 및 수성 NaOH(1N, 1.71mL, 1.71mmol)의 혼합물을 약 60℃에서 약 80분 동안 가열시켰다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물(40mL)로 희석하였다. 고체를 침전시키고, 진공 여과하여 수집하고, 물로 세척하여 회백색 고체를 수득하였다. 물질을 고온 EtOH에 용해시키고, 주위 온도로 냉각시켰다. 침전물을 여과하여 수집하고, 진공하에 건조시켜 회백색 고체(0.199g)를 수득하였다. 물질을 EtOAc(10mL)에 용해시키고, 약 70℃에서 약 1.5시간 동안 가열하였다. 고체를 진공 여과하여 수집하고, EtOAc로 세정하였다. 이 물질을 진공하에 건조시켜 5-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아미노)피라진-2-카보니트릴(0.19g, 64%)을 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.55분; MS m/z: 346(M+H)⁺.

[1557] 실시예 #18: 5-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아미노)피라진-2-카보니트릴 및 5-((1R,3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아미노)피라진-2-카보니트릴



[1558]

[1559] 단계 A: 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디엔올레이트

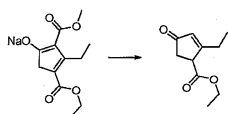


[1560]

[1561] 환저 플라스크에 THF(1.5L)로 충전시킨 다음, 수소화나트륨(광유 중의 60% 분산액, 70.0g, 1.75mol)을 분획으로 첨가하였다. 추가의 THF(500mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 -10℃로 냉각시키고, 에틸 프로피오닐아세테이트(250mL, 1.8mol)를 약 1시간에 걸쳐 적가하여 내부 온도를 약 10℃ 이하로 유지하였다. 생성된 혼합물을

주위 온도에서 약 0.5시간 동안 교반하여 투명한 황색 용액을 수득하고, 메틸 4-클로로아세토아세테이트(100mL, 0.88mol)를 약 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성되는 혼합물을 약 50℃로 약 19시간 동안 가열하여 적오렌지색 현탁액을 수득하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성되는 액체를 물(350mL)로 희석하였다. 혼합물을 교반하고, 빙욕에서 약 2시간 동안 정치시켰다. 고체를 진공 여과하여 수집하고, 여과 케이크를 물(150mL)로 세정하고, 진공하에 건조시켰다. 고체를 Et₂O(1.5L)에 현탁시키고, 여과하고, Et₂O(1.5L)로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 생성되는 고체를 톨루엔(1L)으로 공비혼합시켜 고체를 수득하고, 이를 Et₂O(1L)에 재현탁시키고, 진공 여과하여 수집하였다. 여과 케이크를 Et₂O(500mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(204.2g, 89%)를 베이지색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 3.94(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.46(s, 3H), 3.04(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66(s, 2H), 1.13(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99(t, J = 7.3 Hz, 3H).

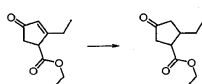
[1562] 단계 B: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜타-2-엔카복실레이트



[1563]

[1564] 환저 플라스크에 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(250g, 0.94mol) 및 디글라임(1.1L)으로 충전시켜 녹색 현탁액을 수득하고, AcOH(140mL, 2.4mol)를 충전시켰다. 생성되는 혼합물에 요오드화나트륨(490g, 3.3mol)을 약 5-10분에 걸쳐 분획으로 첨가하였다. 첨가시, 온도를 약 16℃에서 약 36℃로 승온시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 약 3시간 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 얼음(2L) 및 포화된 수성 NaHCO₃(4L)의 혼합물에 부어넣었다. 생성되는 물질을 Et₂O(4 x 1.2L)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 액체(250mL)를 수득하고, 이를 진공 증류(80-92℃, 0.3Torr)에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜타-2-엔카복실레이트(95.7g, 56%)를 황색 시럽으로서 수득하였다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.04(m, 1H), 4.26-4.15(m, 2H), 3.76-3.69(m, 1H), 2.75-2.57(m, 2H), 2.56-2.44(m, 2H), 1.32-1.26(m, 3H), 1.23-1.18(m, 3H).

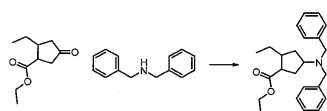
[1565] 단계 C: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜타-2-엔카복실레이트



[1566]

[1567] 환저 플라스크에 탄소상 10% 팔라듐(10g, 9.4mmol)을 충전시켰다. 플라스크를 약 0℃로 냉각시키고, EtOAc(400mL)를 질소 대기하에 첨가하였다. 냉각을 제거하고, 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜타-2-엔카복실레이트(47.8g, 263mmol)를 첨가하였다. 수소 기체를 혼합물을 통해 약 5분 동안 버블링시키고, 혼합물을 수소 분위기하에 약 48시간 동안 주위 온도에서 교반시켰다. 수소 공급원을 제거하고, 혼합물을 질소로 약 5분 동안 버블링시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 EtOAc(400mL)로 세정하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜타-2-엔카복실레이트(시스:트랜스의 약 9:1 혼합물)(48.0g, 99%)을 황색 액체로서 수득하였다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 4.23-4.10(m, 2H), 3.22(m, 1H), 2.59-2.50(m, 1H), 2.44-2.28(m, 3H), 2.26-2.16(m, 1H), 1.58-1.46(m, 1H), 1.41-1.30(m, 1H), 1.30-1.23(m, 3H), 1.02-0.91(m, 3H).

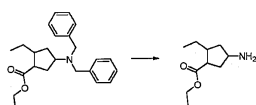
[1568] 단계 D: 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜타-2-엔카복실레이트



[1569]

[1570] 환저 플라스크에 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(95.9g, 521mmol) 및 DCE(1.8L)를 충전시켰다. 용액을 약 0℃로 냉각시키고, AcOH(45mL, 780mmol) 및 디벤질아민(120mL, 625mmol)을 적가하여 짙은 현탁액의 형성을 유도하였다. 냉각 욕을 제거하여 반응 혼합물을 약 10℃로 가온시키고, 추가의 DCE(500mL)을 첨가하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(166g, 781mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 포화된 수성 NaHCO_3 (1.5L)에 서서히 부은 다음, 고체 NaHCO_3 (175g, 2083mmol)를 적가하였다. 혼합물을 약 2시간 동안 교반하고, 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압하에 농축 건조시켰다. 조악한 황색 오일을 용출제로서 EtOAc/헵탄(0-20% EtOAc)를 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(136.6g, 72%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 3.26$ 분; MS m/z : 366 (M+H)⁺.

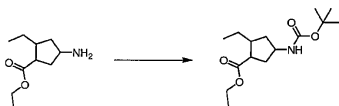
[1571] 단계 E: 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[1572]

[1573] EtOH(1.0L) 중의 20% 습식 $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (12.9g, 92.0mmol)의 슬러리를 함유하는 용기에 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(129g, 352mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 30psi의 H_2 하에 약 90분 동안 약 50℃에서 진탕시켰다. 생성되는 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 여액을 감압하에 농축시켜 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(64.5g, 99%)를 황색 시럽으로서 수득하였다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.03-3.88 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.09 (m, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 3H).

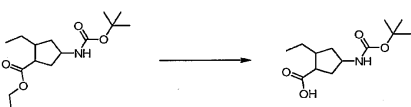
[1574] 단계 F: (에틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[1575]

[1576] 250mL들이 환저 플라스크에 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(1.96g, 10.6mmol) 및 DCM(100mL)을 충전시켜 무색 용액을 수득하였다. 용액을 약 10℃로 냉각시키고, TEA(3.70mL, 26.5mmol) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(2.77g, 12.7mmol)를 첨가하였다. 생성되는 용액을 약 0℃에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 약 16시간 동안 교반하였다. 염수(10mL)를 첨가하고, 층을 분배하였다. 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 (에틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(3.3g, NMR에 의한 순도 90%, 98%)를 혼탁한 오일로서 수득하였다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.22-5.19 (m, 1 H), 4.18-4.07 (m, 3 H), 2.86-2.81 (m, 1 H), 2.33-2.26 (m, 1 H), 2.24-2.16 (m, 1 H), 2.03-1.94 (m, 1 H), 1.76-1.71 (m, 1 H), 1.48-1.41 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.27 (t, 3 H), 1.27-1.21 (m, 2 H), 0.92 (t, 3 H).

[1577] 단계 G: 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실산

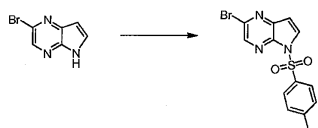


[1578]

[1579] 250mL들이 환저 플라스크에 THF(96mL) 중의 에틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(3.00g, 10.5mmol)를 충전시켜 무색 오일을 수득하였다. NaOH 수용액(1N, 16.0mL, 16.0mmol)을 첨가하고, 반

응 혼합물을 주위 온도에서 약 24시간 동안 교반하였다. 추가의 수성 NaOH(1N, 5.00mL, 5.00mmol)를 첨가하고, 실온에서 약 48시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 약 24시간 동안 약 50℃로 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. AcOH를 pH 5에 도달할 때까지 첨가하였다. EtOAc(50mL)를 첨가하고, 층을 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 30mL)로 추가로 추출시켰다. 합한 유기 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 오일을 고진공하에 추가로 건조시켜 고체의 형성을 유도하고, 이를 DCM에 용해시키고, 농축 건조시키고, DCM에 재현탁시키고, 재농축시켜 건조시켰다. 이어서, 잔사를 Et₂O에 현탁시키고, 농축 건조시키고, 추가로 진공하에 약 3시간 동안 건조시켜 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸사이클로펜타카복실산(2.36g, 87%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.09분; MS m/z: 256 (M-H)⁻.

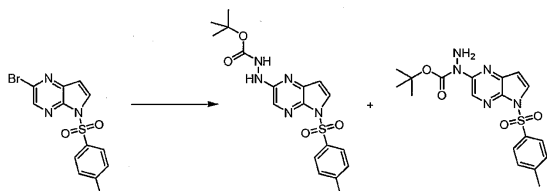
[1580] 단계 H: 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1581]

[1582] 무수 DCM(272mL) 중의 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진(78.0g, 394mmol, Ark Pharm)의 용액을 약 60분 동안 약 0-5℃에서 무수 DMF(543mL) 중의 교반된 현탁액에 적가하였다. 갈색 반응 용액을 약 30분 동안 약 0-5℃에서 교반한 다음, 무수 DMF(272mL) 중의 p-톨루엔설포닐 클로라이드(94.0g, 492mmol)의 용액을 약 0-5℃에서 약 60분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 약 0-5℃에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 주위 온도로 가온하고, 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(6L)에 서서히 부은 다음, 수성 2.5N NaOH(50.0mL, 125mmol)를 첨가하였다. 침전물을 여과 수집하고, 차가운 물(3 x 200mL)로 교반하였다. 고체를 여과 수집하고, 진공 오븐에서 약 55℃에서 일정 중량으로 건조시켜 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진(134.6g, 97%)을 연베이지색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.58분; MS m/z: 352/354 (M+H)⁺.

[1583] 단계 I: 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트

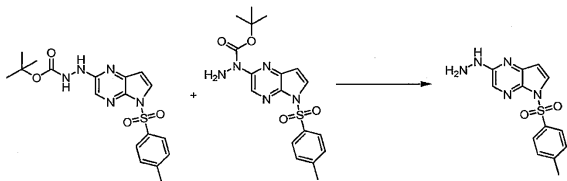


[1584]

[1585] 플라스크에 Pd₂(dba)₃(3.90g, 4.26mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스판(3.62g, 8.52mmol) 및 무수 1,4-디옥산(453mL)을 첨가하였다. 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 80℃에서 약 10분 동안 가열하였다. 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(30.0g, 85mmol), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(16.9g, 128mmol) 및 NaOt-Bu(12.28g, 128mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 추가의 진공/질소 퍼징 후, 반응물을 약 80℃에서 가열하였다. 약 50분 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 실리카 겔 패드(6cm 높이 x 6cm 직경)를 통해 여과시키고, EtOAc(3 x 150mL)로 세척하면서 셀라이트(1cm 높이 x 6cm 직경)로 뚜껑을 덮었다. 물(300mL)을 여액에 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc(3 x 200mL)로 추출시켰다. 합한 유기 추출물을 포화된 수성 NaHCO₃ 및 염수(각각 400mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 여과하고, 감압하에 농축시켜 암갈색 오일(45g)을 수득하였다. 갈색 오일을 DCM(250mL)에 용해시키고, 실리카 겔(200g)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성되는 실리카 혼합물을 헵탄 중의 25-65% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[주요 위치이성체] 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[소량 위치이성체]의 혼합물(18.8g, 50%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t =

1.47분; MS m/z : 404 ($M+H$)⁺.

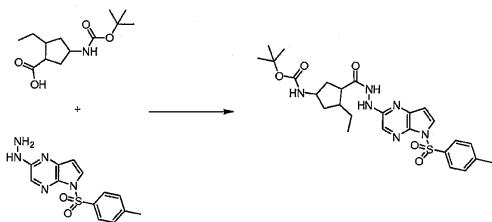
[1586] 단계 J: 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1587]

[1588] 1,4-디옥산(239mL) 중의 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(18.8g, 46.6mmol)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중의 4M, 86mL, 345mmol)을 첨가하였다. 반응물을 약 60℃에서 약 1시간 동안 가열한 다음, 약 15-20℃로 냉각시켰다. 고체를 진공 여과로 수집하고, 차가운 1,4-디옥산(2 x 20mL)으로 세척한 다음, 포화된 NaHCO₃ 및 물(1:1, 150mL)의 용액으로 교반하였다. 약 1시간 후, 거품을 가라앉히고, 고체를 진공 여과 수집하고, 차가운 병수(3 x 20mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 일정 중량으로 건조시켜 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진을 담황색빛 갈색 고체(8.01g, 50%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.28분; MS m/z : 304 ($M+H$)⁺.

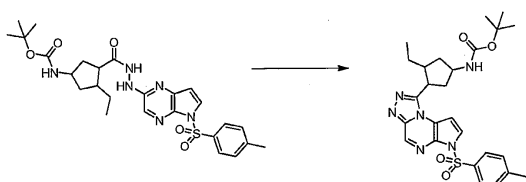
[1589] 단계 K: 3급-부틸-3-에틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐) 사이클로펜틸카바메이트



[1590]

[1591] 환저 플라스크에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.0g, 6.6mmol, 단계 J) 및 DCM(40mL)을 충전시켜 갈색 현탁액을 수득하였다. 4-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실산(2.0g, 7.8mmol, 단계 G), HATU (2.51g, 6.59mmol) 및 TEA(4.59mL, 33.0mmol)를 현탁액에 첨가하고, 2시간 후 용해 발생과 함께 생성되는 혼합물을 주위 온도에서 약 24시간 동안 교반하였다. 물(20mL)을 첨가하고, 층을 분배하였다. 유기층을 추가의 물(2 x 15mL), 염수(2 x 25mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 용매를 감압하여 제거하여 갈색 잔사를 수득하였다. 조약한 물질을 0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 회수된 불순물을 0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 재정제하였다. 2개의 컬럼으로부터 생성물 함유 분획을 합하고, 농축시켜 3급-부틸-3-에틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸카바메이트(2.45, 69%)를 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.47분; MS m/z : 543 ($M+H$)⁺.

[1592] 단계 L: 3급-부틸-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일) 사이클로펜틸카바메이트



[1593]

[1594] 환저 플라스크에 3급-부틸-3-에틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이dra진카보닐)사이클로펜틸카바메이트(2.45g, 4.55mmol) 및 1,4-디옥산(24mL)을 충전시켜 갈색 용액을 수득하였다. TEA(2.54mL, 18.2mmol)를 첨가한 다음, SOCl₂(0.50mL, 6.8mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 80℃에서 약 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(100mL) 및 물(30mL)을 첨가하였다. 층을 분배하고, 유기 층을 물(2 x 30mL) 및 염수(2 x 30mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 갈색 잔사를 수득하였다. 조악한 물질을 0-10% MeOH/DCM의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 농축시켜 3급-부틸 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트(1.7g, 71%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.50분; MS m/z: 525 (M+H)⁺.

[1595] 단계 M: 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민

[1596]

[1597] 환저 플라스크에 3급-부틸-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트(1.7g, 3.2mmol) 및 1,4-디옥산(20mL)을 충전시켜 갈색 용액을 수득하였다. HCl(1,4-디옥산 중의 4N, 4.05mL, 16.2mmol)을 첨가하고, 혼합물을 약 40℃에서 약 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. EtOAc(50mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃(20mL)를 첨가하였다. 생성되는 고체를 진공 여과 수집하고, 동결건조기 상에서 건조시켜 회색 고체(0.93g)를 수득하였다. 여액의 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(3 x 40mL)로 추출시켰다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 갈색 잔사(0.52g)를 수득하였다. 수득된 물질을 배합하여 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민(1.45g, 자외선 순도 80%, 84%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.76분; MS m/z: 425 (M+H)⁺.

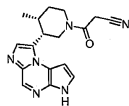
[1598] 단계 N: 5-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴 및 5-((1R,3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4] 트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴

[1599]

[1600] 5mL들이 마이크로웨이브 반응 용기에 EtOH(2.0mL) 중의 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민(0.30g, 0.71mmol)을 충전시켜 갈색 현탁액을 수득하였다. 5-클로로피라진-2-카보니트릴(0.118g, 0.848mmol, Ark Pharm) 및 DIEA(0.49mL, 2.8mmol)를 첨가하였다. 생성되는 현탁액을 마이크로웨이브로 약 150℃에서 약 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, EtOAc(50mL) 및 물(20mL)을 첨가하였다. 층을 분배하고, 유기 층을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 조악한 5-(-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴(0.24g, 자외선 순도 40%, 0.18mmol)을 수득하고, 이를 1,4-디옥산(10mL)에 용해시켜 갈색 용액을 수득하였다. 포화된 수성 Na₂CO₃(10mL, 27mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 약 50℃에서 약 96시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(50mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물(25mL) 및 염수(25mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 RP-HPLC(표 2, 방법 m)로 정제하여 5-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-

e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸아미노)피라진-2-카보니트릴 및 5-((1R,3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸아미노)피라진-2-카보니트릴의 1:1 혼합물 (0.0025g, 1.5%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.81$ 분; MS m/z : 374 (M+H)⁺.

[1601] 실시예 #19: 3-((3R,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-옥소프로판 니트릴



[1602]

[1603] 단계 A: 1-(벤질옥시카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산



[1604]

[1605] 4-메틸니코틴산 하이드로클로라이드(5.00g, 36.5mmol, ASDI) 및 산화백금(IV)(0.35g, 1.54mmol)을 실온에서 약 72시간 동안 약 60psi 수소하에 AcOH(100mL) 중에서 진탕시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에 농축시켜 4-메틸피페리딘-3-카복실산하이드로클로라이드(7.4g, 잔류하는 AcOH 함유)를 수득하고, 추가의 정제 없이 후속 단계에 제공하였다. 1,4-디옥산(10mL) 중의 산의 일부(1.0g, 4.92mmol)에 HCl(1,4-디옥산 중의 4N, 4.0mL, 16mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 10분 동안 교반한 다음, Et₂O(10mL)를 첨가하였다. 침전물을 진공 여과 수집하고, Et₂O(5mL)로 세척하여 고체(0.27g)를 수득하였다. 여액에 HCl(1,4-디옥산 중의 4N, 4.0mL, 16mmol)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 일정 중량으로 농축시키면서 생성되는 잔사에 DCM(20mL)을 첨가하여 짙은 황색 오일(0.56g)을 수득하였다. 두 분획을 합하여 4-메틸피페리딘-3-카복실산하이드로클로라이드(0.83g, 93%)를 수득하였다. 산(0.83g, 4.6mmol)에 N-(벤질옥시카보닐옥시)석신이미드(1.27g, 5.08mmol), Na₂CO₃(1.71g, 16.2mmol) 및 물:1,4-디옥산(1:1, 20mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 약 16시간 동안 교반하고, 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 수성 상은 1N HCl을 첨가하여 중화시켰다. 용액을 EtOAc(2 x 25mL)로 추출시키고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시켰다. 용액을 여과하고, 감압하에 농축시켜 1-(벤질옥시카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산(1.28g, 100%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.97$ 분; MS m/z : 278 (M+H)⁺.

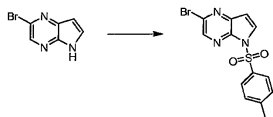
[1606] 단계 B: 벤질 3-(2-브로모아세틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[1607]

[1608] DCM(40mL) 중의 1-(벤질옥시카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산(1.28g, 4.62mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(0.930mL, 10.6mmol)를 첨가한 다음, DMF(0.072mL, 0.92mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조약한 벤질 3-(클로로카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(1.4g, 4.7mmol)를 수득하고, 이를 Et₂O 및 MeCN의 혼합물(1:1, 16mL)에 용해시키고, Et₂O 및 MeCN (1:1, 16mL) 중의 트리메틸실릴디아조메탄(Et₂O 중의 2M, 9.47mL, 18.5mmol)의 용액에 첨가하고, 약 0℃로 냉각시켰다. 생성되는 혼합물을 약 0℃에서 약 4시간 동안 교반하고, 48% 수성 HBr를 적가하여 급냉시켰다. 유기 용매를 제거하고, 잔사를 헤파탄 중의 10-40% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 감압하에 농축시켜 벤질 3-(2-브로모아세틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(0.78g, 47%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.50$ 분; MS m/z : 356 (M+H)⁺.

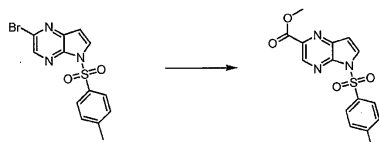
[1609] 단계 C: 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1610]

[1611] 무수 DMF(272mL) 중의 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진(78.0g, 394mmol, Ark Pharm)의 용액을 약 0-5℃에서 약 60분 동안 무수 DMF(543mL) 중의 NaH의 교반된 현탁액(광유 중의 60% 분산액, 12.8g, 532mmol)에 적가하였다. 갈색 반응 용액을 약 0-5℃에서 약 30분 동안 교반한 후, 무수 DMF(272mL) 중의 p-톨루엔설폰닐 클로라이드(94.0g, 492mmol)의 용액을 약 0-5℃에서 약 60분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 약 0-5℃에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 주위 온도로 가온시키고, 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(6L)에 서서히 부은 다음, 수성 2.5N NaOH(50.0mL, 125mmol)를 첨가하였다. 침전물을 여과 수집하고, 냉수(3 x 200mL)로 교반하였다. 고체를 여과 수집하고, 진공 오븐에서 약 55℃에서 일정 중량으로 건조시켜 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (134.6g, 97%)을 연베이지색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.58분; MS m/z: 352/354 (M+H)⁺.

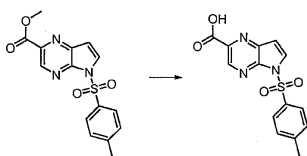
[1612] 단계 D: 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트



[1613]

[1614] DMF(64mL) 중의 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(5.00g, 14.2mmol)의 용액에 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.60g, 0.86mmol), TEA(5.9mL, 43mmol) 및 MeOH(17mL, 420mmol)를 첨가하였다. 반응 플라스크에 일산화탄소로 충전된 벌룬을 적합화시켰다. 플라스크를 배기시키고, 일산화탄소로 2회 역충전시키고, 혼합물을 약 65℃에서 약 3시간 동안 가열하였다. 추가의 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0.60g, 0.86mmol)을 첨가하고, 플라스크를 재배기시키고, 일산화탄소로 2회 역충전시켰다. 반응 혼합물을 일산화탄소 대기하에 약 95℃에서 약 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수(350mL)에 부었다. 생성되는 현탁액을 약 10분 동안 교반하고, 여과하였다. 여과 케이크를 물로 세척하고, 고체를 약 48시간 동안 동결건조시켜 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트(5.0g, 자외선 순도 90%, 95%)를 담갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.21분; MS m/z: 332 (M+H)⁺.

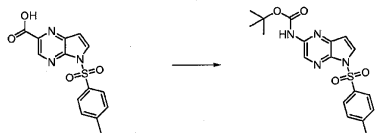
[1615] 단계 E: 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산하이드로클로라이드



[1616]

[1617] 1,4-디옥산(50mL) 중의 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트(2.5g, 7.5mmol)의 용액에 수성 6N HCl(50.0mL, 1650mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 65℃에서 약 5시간 동안, 실온에서 약 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 약 3시간 동안 약 60℃로 재가열하고, 실온에서 약 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 약 2시간 동안 약 65℃로 재가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 불용성 담황색 잔사를 여과 제거하고, 유기 용매를 감압하에 제거하여 침전물을 수득하고, 수집하고, 건조시켜 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산하이드로클로라이드(1.92g, 72%)를 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.48분; MS m/z: 352 (M-H)⁻.

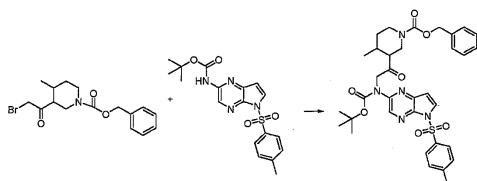
[1618] 단계 F: 3급-부틸 5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트



[1619]

[1620] t-BuOH(50mL) 중의 5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-카복실산하이드로클로라이드(1.92g, 5.43mmol)의 용액에 TEA(1.67mL, 11.9mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드(1.29mL, 5.97mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 70℃에서 약 8시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 불용성 잔사를 여과 제거하였다. 여액을 EtOAc에 현탁시키고, 여과시켰다. 여액을 농축시키고, 조약한 물질을 17-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트를 백색 고체(0.68g)로서 수득하였다. 크로마토그래피로 또한 5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-카복시아미드(0.39g, 1.23mmol)를 제공하고, 이를 실온에서 약 72시간 동안 t-BuOH(25mL) 중의 납 테트라아세테이트(0.55g, 1.2mmol)과 반응시킨 다음, 약 4시간 동안 환류 가열하였다. 추가의 납 테트라아세테이트(1.36g, 3.07mmol)를 첨가하고, 혼합물을 약 2시간 동안 환류 가열하였다. 불용성 잔사를 여과 제거하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 상기한 바와 같이 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 추가 분획의 목적하는 생성물(0.18g)을 수득하였다. 두 생성물을 합하여 3급-부틸 5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(0.86g, 41%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.67$ 분; MS m/z : 389 ($M+H$)⁺.

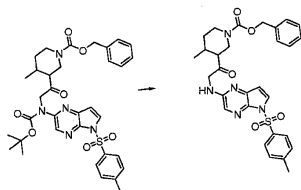
[1621] 단계 G: 벤질 3-(2-(3급-부톡시카보닐(5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)아세틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[1622]

[1623] 약 0℃에서 DMF(10mL) 중의 NaH(광유 중의 60% 분산액, 0.088g, 2.2mmol)의 현탁액에 DMF(10mL) 중의 3급-부틸 5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(0.86g, 2.2mmol, 단계 F)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 약 0℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. DMF(5mL) 중의 벤질 3-(2-(브로모아세틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(0.78g, 2.2mmol, 단계 B)의 용액을 적가하고, 생성되는 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 EtOAc 및 물(각각 40mL)에 분배하였다. 유기 상을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 벤질 3-(2-(3급-부톡시카보닐(5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)아세틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(1.45g, 100%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 3.14$ 분; MS m/z : 662 ($M+H$)⁺.

[1624] 단계 H: 벤질 4-메틸-3-(2-(5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일아미노)아세틸)피페리딘-1-카복실레이트

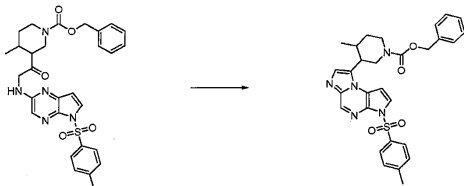


[1625]

[1626] 벤질 3-(2-(3급-부톡시카보닐(5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)아세틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(1.45g, 2.2mmol)를 주위 온도에서 약 90분 동안 HCl(1,4-디옥산 중의 4N, 0.55mL, 2.2mmol) 중에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 포화된 수성 NaHCO₃로 중화시켰다. 수성 상을 EtOAc(2 x 20mL)로

추출시키고, 합한 유기 추출물을 염수(16mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 벤질 4-메틸-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)아세틸)피페리딘-1-카복실레이트(1.23g, 100%)를 갈색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.74분; MS m/z: 562 (M+H)⁺.

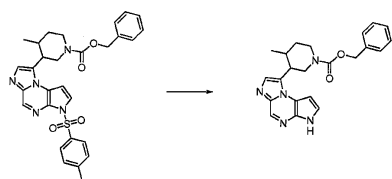
[1627] 단계 I: 벤질 4-메틸-3-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카복실레이트



[1628]

[1629] 1,4-디옥산(15mL) 중의 벤질 4-메틸-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)아세틸)피페리딘-1-카복실레이트(1.2g, 2.2mmol)의 용액에 라웨슨 시약 (0.44g, 1.1mmol)을 첨가하고, 혼합물을 약 60℃에서 약 90분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 0-1.5% MeOH/DCM의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 벤질 4-메틸-3-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카복실레이트(0.93g, 78%)를 황색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.49분; MS m/z: 544 (M+H)⁺.

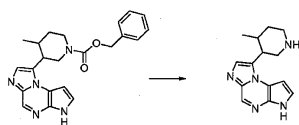
[1630] 단계 J: 벤질 3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[1631]

[1632] 1,4-디옥산(20mL) 중의 벤질 4-메틸-3-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카복실레이트(0.93g, 1.7mmol)의 용액에 수성 NaOH(2N, 1.0mL)를 첨가하고, 생성되는 혼합물을 약 90℃에서 약 80분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 포화된 수성 NH_4Cl (26mL)로 처리하고, EtOAc(2 x 30mL)로 추출시켰다. 합한 유기 추출물을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조악한 생성물을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다. 물질을 5-100% MeOH/DCM의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 벤질 3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(0.55g, 83%)를 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.94분; MS m/z: 390 (M+H)⁺.

[1633] 단계 K: 8-(4-메틸피페리딘-3-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진



[1634]

[1635] EtOH(25mL) 중의 벤질 3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트 (0.55g, 1.4mmol) 및 탄소상 팔라듐(10%, 0.38g, 0.36mmol)의 혼합물을 실온에서 수소 대기압하에 약 20시간 동안 수소화하였다. 촉매를 셀라이트 패드를 통해 여과 제거하고, 여액을 진공하에 농축시켜 8-(4-메틸피페리딘-3-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.30g, 83%)을 황색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 0.93분; MS m/z: 256 (M+H)⁺.

[1636] 단계 L: 3-((3R,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피콜로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[1637]

[1638] DMF(10mL) 중의 8-(4-메틸피페리딘-3-일)-3H-이미다조[1,2-a]피콜로[2,3-e]피라진(0.30g, 1.2mmol)의 용액에 DIEA(0.41mL, 2.4mmol) 및 EDC(0.68g, 3.5mmol)를 첨가하였다. 2-시아노아세트산(0.20g, 2.4mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 약 14시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 DCM 및 물(각각 25mL)에 분배하였다. 유기 상을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. DCM 중의 0-8% MeOH의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고체(0.29g)로서 수득하였다. 물질의 키랄성 분리(표 3, 방법 10)로 물질(R_t = 22.5분, or = 포지티브)을 수득하고, 이를 DCM 중의 0-8% MeOH의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 추가로 정제하여 3-((3R,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피콜로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴(0.04g, 11%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.36분; MS m/z: 323 (M+H)⁺.

[1639] 실시예 #20: 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-메틸-6H-이미다조[1,5-a]피콜로[2,3-e]피라진

[1640]

[1641] 단계 A: 3-요오도-5-메톡시-1-메틸-1H-인돌

[1642]

[1643] DMF(100mL) 중의 5-메톡시-1H-인돌(5.00g, 34.0mmol)을 약 15분 동안 KOH(2.00g, 35.7mmol)와 교반한 다음, 요오드(8.80g, 34.7mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 30분 동안 교반한 다음, NaH(광유 중의 60% 분산액, 1.63g, 40.8mmol)를 적가하였다. 주위 온도에서 약 15분 동안 교반한 후, 요오도메탄(2.34mL, 37.4mmol)을 첨가하고, 혼합물을 약 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 혼합물을 물(300mL)과 약 15분 동안 교반하였다. 슬러리를 DCM(100mL)으로 처리하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM(50mL)으로 추출시키고, 합한 유기물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 물질을 DCM으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3-요오도-5-메톡시-1-메틸-1H-인돌(9.48g, 97%)을 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.50분.

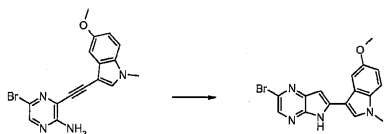
[1644] 단계 B: 5-브로모-3-((5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)에티닐)피라진-2-아민

[1645]

[1646] 500mL들이 환저 플라스크에 NMP(120mL) 및 3,5-디브로모피라진-2-아민(9.00g, 35.6mmol)을 충전시켰다. 혼합물을 질소하에 탈기시키고, Pd(Ph₃P)₄(3.29g, 2.85mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 알루미늄 호일로 감싸서 이를 빛으로부터 보호하고, 요오드화구리(I)(0.678g, 3.56mmol), TEA(29.8mL, 214mmol) 및 (트리메틸실릴)아세틸렌(3.84g, 39.1mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 오일 욕 중에서 약 1.5시간 동안 약 55℃로 가온시켰다. 혼합물

을 주위 온도로 냉각시키고, 3-요오도-5-메톡시-1-메틸-1H-인돌(9.76g, 34.0mmol), 물(0.256mL, 14.2mmol), NMP(1mL) 및 DBU(37.5mL, 249mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 휘발물을 제거하고, 혼합물을 물(800mL)로 희석시키고, EtOAc(4 x 300mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 물(600mL)로 세척하였다. 형성된 에멀전을 셀라이트를 통해 여과시켜 불용성 물질을 제거하였다. 여액 층을 분리하고, 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 약 25mL로 농축시키고, EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켰다. 생성물 함유 분획을 농축시켜 물질을 수득하고, 이를 Et₂O(50mL)로 연마하고, 여과하고, Et₂O(2 x 10mL)로 세척하였다. 생성되는 고체를 건조시켜 2.94g의 생성물을 수득하였다. 상기 수득된 여액을 약 6mL로 농축시키고, EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 제2 배치의 풍부한 물질을 수득하고, 이를 Et₂O(20mL)로 연마하고, 여과하여 추가의 0.42g의 생성물을 수득하였다. 두 배치를 합하여 5-브로모-3-((5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸닐)피라진-2-아민(3.36g, 26%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.46분; MS m/z: 357 (M+H)⁺.

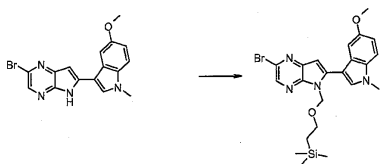
[1647] 단계 C: 2-브로모-6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1648]

[1649] DMF(35mL) 중의 5-브로모-3-((5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸닐)피라진-2-아민(3.25g, 9.10mmol)을 NaH(광유 중의 60% 분산액, 0.36g, 9.1mmol)로 처리하였다. 주위 온도에서 약 5시간 후, 혼합물을 또다른 분획의 NaH(광유 중의 60% 분산액, 0.036g, 0.91mmol)으로 처리하고, 약 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물(50mL) 및 EtOAc(40mL)와 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 불용성 타르가 잔류할 때까지 세척하였다. 여액 층을 분리하고, 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 물질을 최소량의 따뜻한 DMF 중에 용해시키고, 95:5 DCM/MeOH으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(120g 실리카 겔 컬럼)로 정제시켰다. 생성물 함유 분획을 합하고, 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(120g 실리카 컬럼)로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 농축시켜 유상 잔사를 수득하고, 이를 EtOAc(20mL)로 연마한 다음, 여과하여 황색 고체를 수득하였다. 물질을 건조시켜 2-브로모-6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진(1.48g, 45%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.50분; MS m/z: 357 (M+H)⁺.

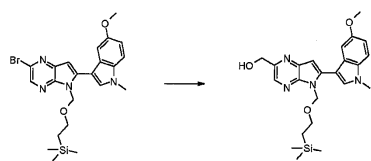
[1650] 단계 D: 2-브로모-6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1651]

[1652] DMF(15mL) 중의 2-브로모-6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.500g, 1.40mmol)을 약 0°C로 냉각시킨 다음, NaH(광유 중의 60% 분산액, 0.112g, 2.80mmol)로 처리하였다. 혼합물을 약 15분 동안 교반하고, SEM-Cl(0.372mL, 2.10mmol)을 첨가하고, 혼합물을 약 15분 동안 주위 온도로 가온시켰다. 혼합물을 농축시키고, DCM으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(40g 실리카 컬럼)로 정제하여 2-브로모-6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.61g, 89%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 3.88분; MS m/z: 489 (M+H)⁺.

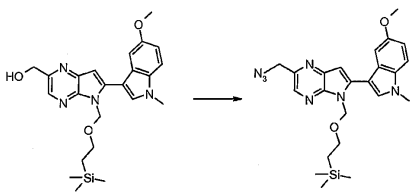
- [1653] 단계 E: (6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)메탄올



[1654]

- [1655] 1,4-디옥산(13mL) 및 물(6.5mL) 중의 2-브로모-6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진(0.815g, 1.67mmol), (E)-스티릴보론산(0.272g, 1.84mmol, Combiblocks), Cs_2CO_3 (1.36g, 4.18mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.070g, 0.10mmol)를 약 70°C로 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 용매를 감압하에 농축시켰다. 물질을 물(50mL) 및 EtOAc(60mL)에 분배하고, 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 발포체(1.01g)로 농축시켰다. 물질을 1,4-디옥산(15mL) 및 물(3mL)에 용해시키고, t-BuOH 중의 2.5중량% 사산화오스뮴(0.84mL, 0.067mmol) 및 나트륨 퍼요오데이트(1.43g, 6.69mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위온도에서 약 1시간 동안 교반시킨 다음, t-BuOH 중의 2.5중량%의 사산화오스뮴(0.84mL, 0.067mmol) 및 물(3mL)을 첨가하였다. 혼합물을 약 3시간 동안 교반한 다음, 물(50mL)로 희석시켰다. 혼합물을 EtOAc(50mL 및 25mL 용적)로 추출시켰다. 합한 유기 용액을 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 오일(0.97g)을 수득하였다. 물질을 1,4-디옥산(10mL) 및 EtOH(2mL)에 용해시킨 다음, NaBH_4 (0.063g, 1.672mmol)로 처리하고, 약 30분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 물질을 EtOAc(50mL), 물(20mL) 및 포화된 수성 NaHCO_3 (20mL)에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 합한 유기 용액을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 물질을 EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)메탄올(0.63g, 86%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.58$ 분; MS m/z: 439 (M+H)⁺.

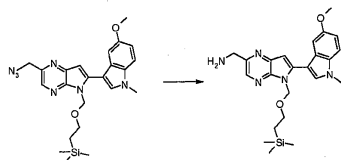
- [1656] 단계 F: 2-(아지도메틸)-6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진



[1657]

- [1658] DCM(10mL) 중의 (6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)메탄올(0.63g, 1.4mmol)을 SOCl_2 (0.115mL, 1.58mmol)로 처리하고, 주위 온도에서 약 15분 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 다음, 나트륨 아지드(0.280g, 4.31mmol) 및 DMF(5mL)를 첨가하였다. 이어서, 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 물(30mL) 및 EtOAc(25mL)에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(15mL)로 세척한 다음, 합한 유기 용액을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 2-(아지도메틸)-6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진(0.58g, 87%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 3.42$ 분; MS m/z: 464 (M+H)⁺.

- [1659] 단계 G: (6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민



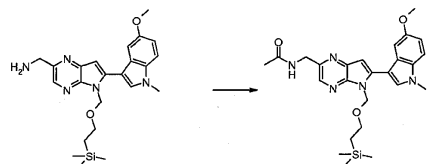
[1660]

[1661]

THF(15mL) 중의 2-(아지도메틸)-6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.58g, 1.3mmol)을 트리페닐포스핀(0.335g, 1.28mmol) 및 물(0.150mL, 8.33mmol)로 처리한 다음, 약 2시간 동안 약 70℃로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시킨 다음, 진공하에 농축시켰다. 물질을 2.5용적% 37중량%의 수성 수산화암모늄을 함유하는 9:1 DCM/MeOH로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민(0.37g, 68%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.11$ 분; MS m/z : 438 (M+H)⁺.

[1662]

단계 H: N-((6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)아세트아미드



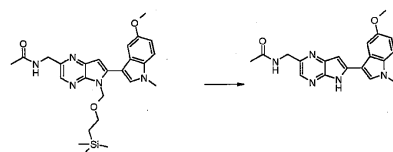
[1663]

[1664]

THF(5mL) 중의 (6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민(0.185g, 0.423mmol)을 피리딘(0.044mL, 0.55mmol) 및 아세트산 무수물(0.044mL, 0.47mmol)로 처리하였다. 혼합물을 주위 온도에서 약 5분 동안 교반하고, AcOH(0.024mL, 0.42mmol)로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석시키고, 물(15mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 유기 용액을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 N-((6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)아세트아미드(0.202g, 100%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.63$ 분; MS m/z : 480 (M+H)⁺.

[1665]

단계 I: N-((6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)아세트아미드

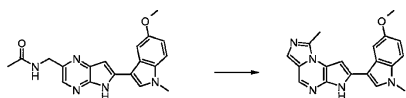


[1666]

[1667]

DMF(10mL) 중의 N-((6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)아세트아미드(0.200g, 0.417mmol)를 에틸렌디아민(0.90mL, 13mmol) 및 TBAF(THF 중의 1M, 1.7mL, 1.7mmol)로 처리하였다. 혼합물을 약 90분 동안 약 85℃로 가열한 다음, 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 물(20mL)로 약 16시간 동안 교반시키고, Et₂O(10mL)를 첨가하고, 약 15분 동안 계속 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 수집된 고체를 건조시켰다. 여액을 EtOAc(2 x 25mL)로 추출시키고, 합한 유기 용액을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 물질을 수득하고, 이를 사전에 수집된 고체와 배합하였다. 물질을 EtOAc(5mL)로 연마하고, 여과하여 고체를 수득하였다. 여액을 DCM/MeOH(9:1)로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 추가량의 생성물을 수득하고, 이를 EtOAc 연마로부터 수득된 고체와 합하여 N-((6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)아세트아미드(0.108g, 74%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.91$ 분; MS m/z : 350.2 (M+H)⁺.

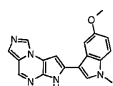
[1668] 단계 J: 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-메틸-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진



[1669]

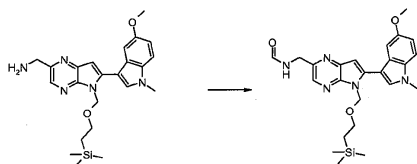
[1670] 1,4-디옥산(6mL) 중의 N-((6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)아세트아미드 (0.108g, 0.309mmol)를 라웨손 시약(0.075g, 0.19mmol)으로 처리하고, 약 30분 동안 약 85℃로 가열하였다. 혼합물을 간단하게 냉각시킨 다음, 다른 분획의 라웨손 시약(0.075g, 0.19mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 30 분 동안 약 85℃로 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 제2 수은 아세테이트(0.10g, 0.31mmol)를 첨가하였다. 약 15분 후, 다른 분획의 제2 수은 아세테이트(0.10g, 0.31mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 15 분 동안 교반한 후, EtOAc(50mL)로 희석시켰다. 혼합물을 여과하고, 케이크를 EtOAc(2 x 25mL)로 세척하였다. 여액을 증발시키고 (잔사를 유보해두고), 고체를 건조시키고, DCM(20mL)으로 연마하였다. 고체를 여과 수집하고, DCM(25mL)으로 세척하였다. 여액을 농축시키고, EtOAc 여과로부터 수득된 유보해둔 잔사와 합하였다. 여과 케이크를 DMF(1.2mL)에 용해시키고, 95:5 DCM/MeOH로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(10g 컬럼)로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 EtOAc 및 DCM 연마로부터의 여액과 합하고, 농축시키고, 합한 물질을 95:5 DCM/MeOH로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(10g 컬럼)로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하였다. 실리카 컬럼을 DMF(각각 40mL)로 플러싱하고, 모든 생성물 함유 분획을 사전에 수집된 것들과 합하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 약 MeOH(5mL)로 연마하고, 여과시켰다. 여과 케이크를 물(40mL) 및 37중량% 수산화암모늄(3mL)으로 연마하고, EtOAc(5 x 50mL)로 추출시켰다. 유기 추출물을 합하고, 염수(25mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 고체(0.056g)를 수득하였다. 물질을 MeOH(5mL)로 연마하였다. 고체를 여과 수집한 다음, 건조시켜 5중량% MeOH가 함유된 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-메틸-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.037g, 36%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.94분; MS m/z: 332 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (dd, J=14.8, 5.52 Hz, 2H), 7.03 (d, J=2.07 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.88, 2.25 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).

[1671] 실시예 #21: 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진



[1672]

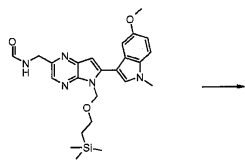
[1673] 단계 A: N-((6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)포름아미드



[1674]

[1675] 에틸 포르메이트(4.4mL, 54.0mmol) 중의 (6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 (0.095g, 0.22mmol, 실시예 #20, 단계 G)를 오일 욕에서 약 45분 동안 약 60℃로 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 증발시켜 N-((6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)포름아미드(0.10g, 100%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.65분; MS m/z: 466 (M+H)⁺.

[1676] 단계 B: 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진



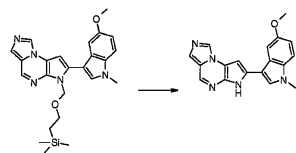
[1677]

[1678]

1,4-디옥산(4mL) 중의 N-((6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)포름아미드(0.10g, 0.22mmol)를 라웨손 시약(0.053g, 0.13mmol)으로 처리하고, 오일 욕에서 약 15분 동안 약 80℃로 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 제2 수은 아세테이트(0.073g, 0.23mmol, Fluka)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 약 30분 동안 교반하고, 다른 분획의 제2 수은 아세테이트(0.073g, 0.228mmol, Fluka)를 첨가하고, 주위 온도에서 약 2시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 증발시킨 다음, 물질을 DCM/MeOH(95:5)로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획의 농축화 후 수득된 물질을 EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 추가로 정제하여 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.048g, 49%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 3.16분; MS m/z: 448 (M+H)⁺.

[1679]

단계 C: 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진



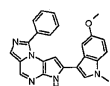
[1680]

[1681]

DMF(4mL) 중의 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.048g, 0.11mmol)을 에틸렌디아민(0.22mL, 3.3mmol)으로 처리하고, 약 5분 동안 약 85℃로 가열하였다. 용액을 냉각시키고, TBAF(THF 중의 1M, 0.11mL, 0.11mmol)를 첨가하였다. 용액을 약 30분 동안 약 85℃로 재가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 다른 분획의 TBAF(THF 중의 1M, 0.054mL, 0.054mmol)를 첨가하고, 약 1.5시간 동안 계속 가열하였다. 용액을 냉각시키고, 물질을 예비 RP-HPLC(표 2, 방법 1)로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 농축시켜 MeCN을 제거한 다음, 포화된 수성 NaHCO₃로 염기성화하고, EtOAc(2 x 10mL)로 추출시켰다. 합한 유기 용액을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 헵탄(5mL)에 의한 고체의 연마 후, 여과 수집하여 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.028g, 8%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.91분; MS m/z: 318.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.90, 2.36 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

[1682]

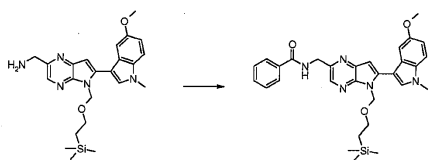
실시예 #22: 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-페닐-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진



[1683]

[1684]

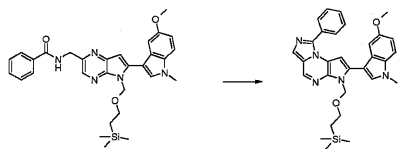
단계 A: N-((6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)벤즈아미드



[1685]

[1686] THF(5mL) 중의 (6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민(0.095g, 0.28mmol, 실시예 #20, 단계 G)을 피리딘(0.026mL, 0.33mmol) 및 벤조일 클로라이드(0.033mL, 0.28mmol)로 처리하였다. 혼합물을 약 60℃에서 약 20분 동안 교반하고, 주위 온도로 냉각시키고, 수성 Na₂CO₃(15mL)로 희석하고, EtOAc(20mL)로 추출시켰다. 유기 용액을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-((6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)벤즈아미드(0.118g, 100%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.64분; MS m/z: 542 (M+H)⁺.

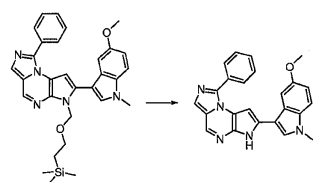
[1687] 단계 B: 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진



[1688]

[1689] 1,4-디옥산(3mL) 중의 N-((6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)벤즈아미드(0.118g, 0.218mmol)를 라웨손 시약(0.070g, 0.17mmol)으로 처리하고, 오일 욕에서 약 20분 동안 약 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 제2 수은 아세테이트(0.073g, 0.23mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 약 60분 동안 교반한 다음, 다른 분획의 제2 수은 아세테이트(0.069g, 0.22mmol)를 첨가하고, 주위 온도에서 약 20분 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석한 다음, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 물질을 EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.055g, 48%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.91분; MS m/z: 524 (M+H)⁺.

[1690] 단계 C: 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-페닐-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진

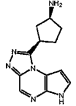
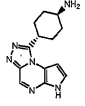
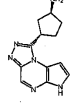
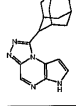


[1691]

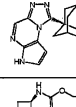
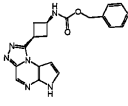
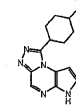
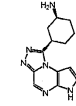
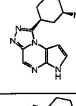
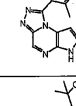
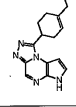
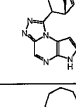
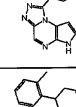
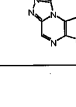
[1692] DMF(3mL) 중의 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-페닐-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.054g, 0.103mmol)을 에틸렌디아민(0.207mL, 3.09mmol) 및 TBAF(THF 중의 1M, 0.412mL, 0.412mmol)로 처리하였다. 용액을 약 70분 동안 약 90℃로 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 혼합물을 EtOAc(10mL)로 희석하고, 물(6mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 황색 잔사를 수득하였다. 잔사를 1-6% MeOH/DCM으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체를 수득하였다. 고체를 헵탄(2mL)으로 연마하여 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-페닐-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.004g, 10%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.26분; MS m/z: 394 (M+H)⁺.

[1693] 표 4




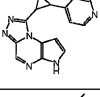





[1694] 표 D.1 내지 표 II.2에서 발견된 실시예

실시예 #	구조
D.1.2	
D.1.3	
D.1.4	
E.1.2	

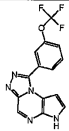
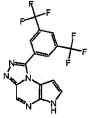

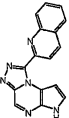

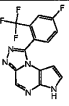

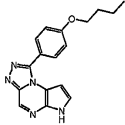

[1695]

실시예 #	구조
E.1.3	
E.1.4	
E.1.5	
F.1.2	
F.1.3	
G.1.2	
G.1.3	
G.1.4	
G.1.5	
G.1.6	



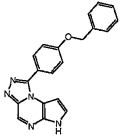

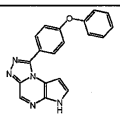

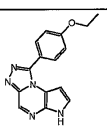
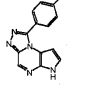

[1696]

실시예 #	구조
G.1.7	
G.1.8	
G.1.9	
G.1.10	
G.1.11	
G.1.12	
G.1.13	
G.1.14	
G.1.15	

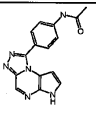
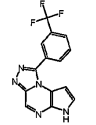
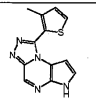


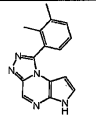

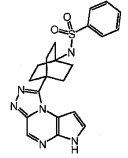
[1697]

실시예 #	구조
G.1.16	
G.1.17	
G.1.18	
G.1.19	
G.1.20	
G.1.21	
G.1.22	
G.1.23	
G.1.24	

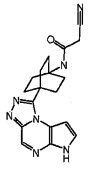
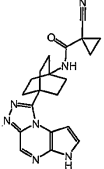
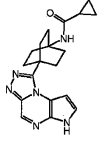
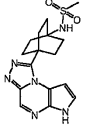
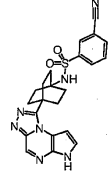
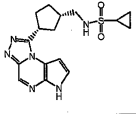
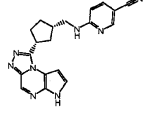
[1698]

실시예 #	구조
G.1.25	
G.1.26	
G.1.27	
G.1.28	
G.1.29	
G.1.30	
G.1.31	
G.1.32	
G.1.33	

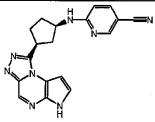
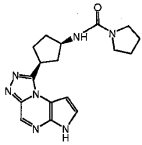
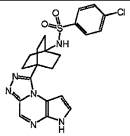
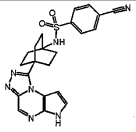
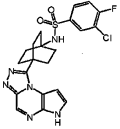
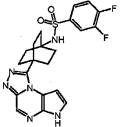
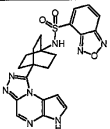
[1699]

실시예 #	구조
G.1.34	
G.1.35	
G.1.36	
G.1.37	
G.1.38	
G.1.39	
H.1.2	
H.1.3	

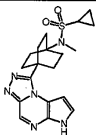
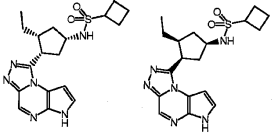
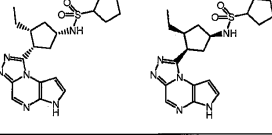
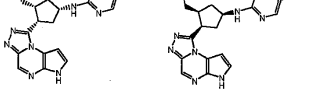
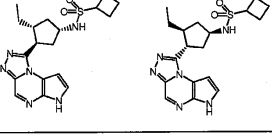
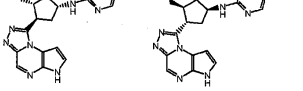
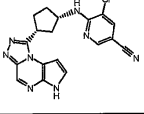
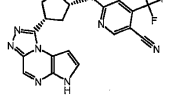
[1700]

실시예 #	구조
H.1.4	
H.1.5	
H.1.6	
H.1.7	
H.1.8	
H.1.9	
H.1.10	

[1701]

실시예 #	구조
H.1.11	
H.1.12	
H.1.13	
H.1.14	
H.1.15	
H.1.16	
H.1.17	

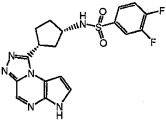
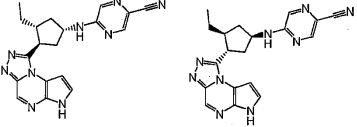
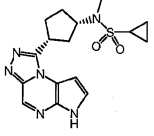
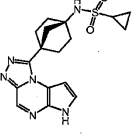
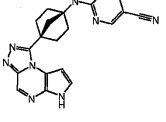
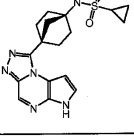
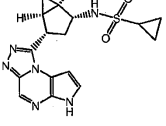
[1702]

실시예 #	구조
H.1.18	
H.1.19	
H.1.20	
H.1.21	
H.1.22	
H.1.23	
H.1.24	
H.1.25	

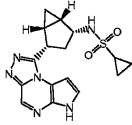
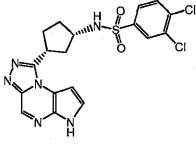
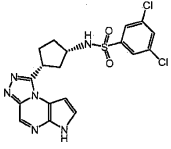
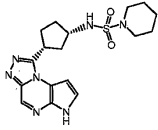
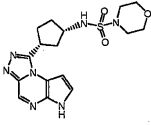
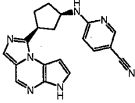
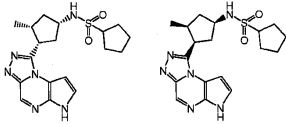
[1703]

실시예 #	구조
H.1.26	
H.1.27	
H.1.28	
H.1.29	
H.1.30	
H.1.31	
H.1.32	
H.1.33	

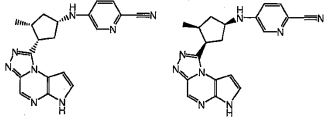
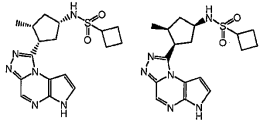
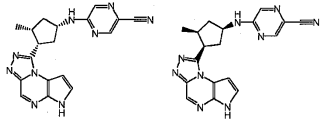
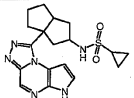
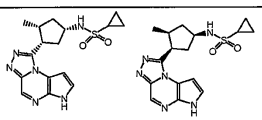
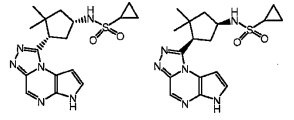
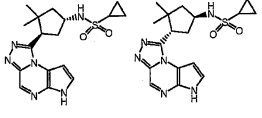
[1704]

실시예 #	구조
H.1.34	
H.1.35	
H.1.36	
H.1.37	
H.1.38	
H.1.39	
H.1.40	

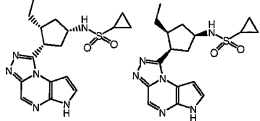
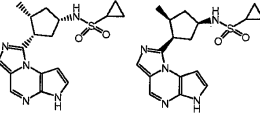
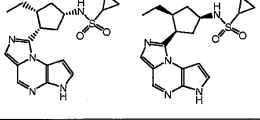
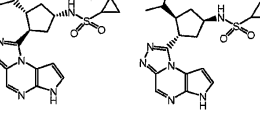
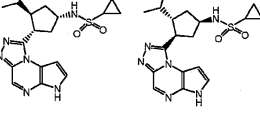
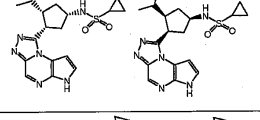
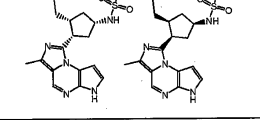
[1705]

실시예 #	구조
H.1.41	
H.1.42	
H.1.43	
H.1.44	
H.1.45	
H.1.46	
H.1.47	

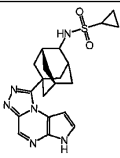
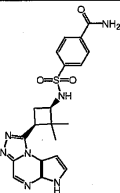
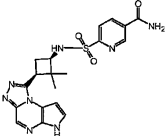
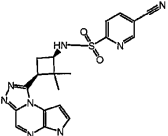
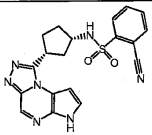
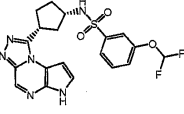
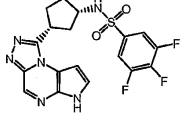
[1706]

실시예 #	구조
H.1.48	
H.1.49	
H.1.50	
H.1.51	
H.1.52	
H.1.53	
H.1.54	

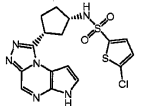
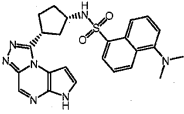
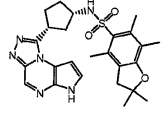
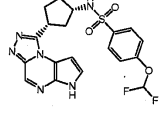
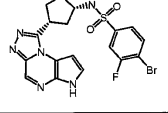
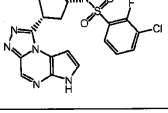
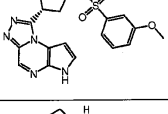
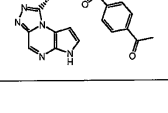
[1707]

실시예 #	구조
H.1.55	
H.1.56	
H.1.57	
H.1.58	
H.1.59	
H.1.60	
H.1.61	

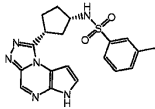
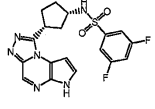
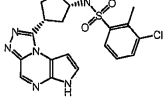
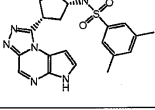
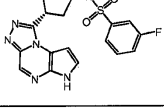
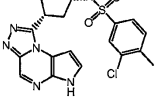
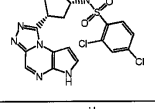
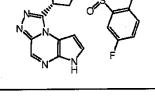
[1708]

실시예 #	구조
H.1.62	
H.1.63	
H.1.64	
H.1.65	
H.1.66	
H.1.67	
H.1.68	

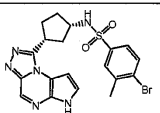
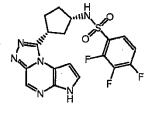
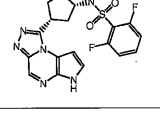
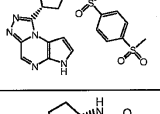
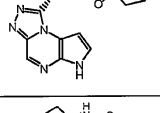
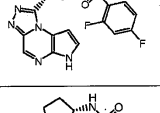
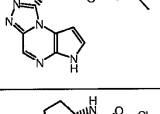
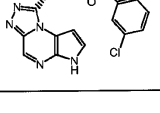
[1709]

실시예 #	구조
H.1.69	
H.1.70	
H.1.71	
H.1.72	
H.1.73	
H.1.74	
H.1.75	
H.1.76	

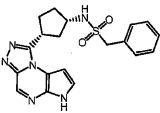
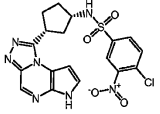
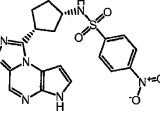
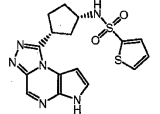
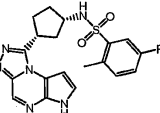
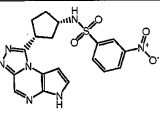
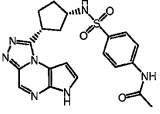
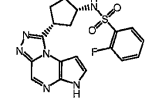
[1710]

실시예 #	구조
H.1.77	
H.1.78	
H.1.79	
H.1.80	
H.1.81	
H.1.82	
H.1.83	
H.1.84	

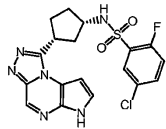
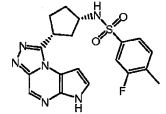
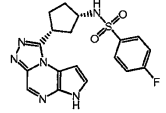
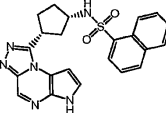
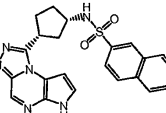
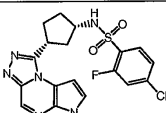
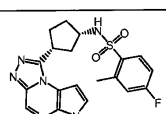
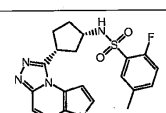
[1711]

실시예 #	구조
H.1.85	
H.1.86	
H.1.87	
H.1.88	
H.1.89	
H.1.90	
H.1.91	
H.1.92	

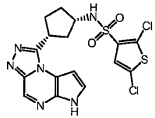
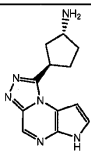
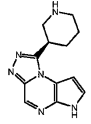
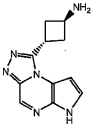
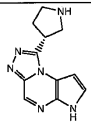
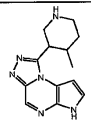
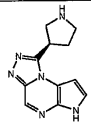
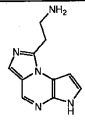
[1712]

실시예 #	구조
H.1.93	
H.1.94	
H.1.95	
H.1.96	
H.1.97	
H.1.98	
H.1.99	
H.1.100	

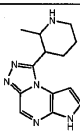
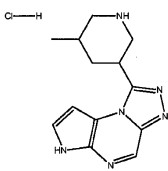
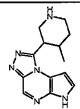
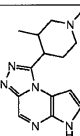
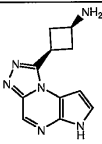
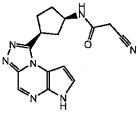
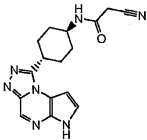
[1713]

실시예 #	구조
H.1.101	
H.1.102	
H.1.103	
H.1.104	
H.1.105	
H.1.106	
H.1.107	
H.1.108	

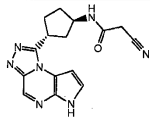
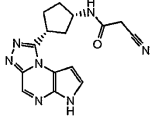
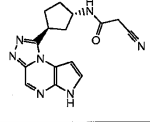
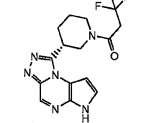
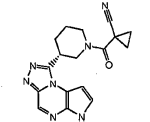
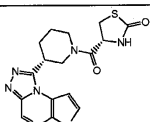
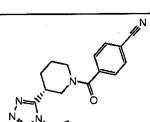
[1714]

실시예 #	구조
H.1.109	
I.1.2	
I.1.3	
I.1.4	
I.1.5	
I.1.6	
I.1.7	
I.1.8	

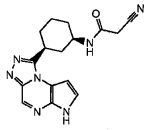
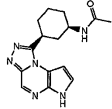
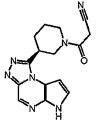
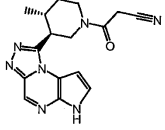
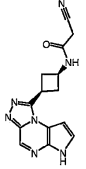
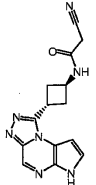
[1715]

실시예 #	구조
I.1.9	
I.1.10	
J.1.2	
J.1.3	
J.1.4	
K.1.2	
K.1.3	

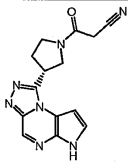
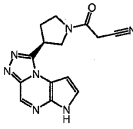
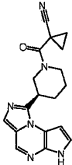
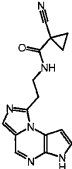
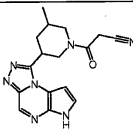
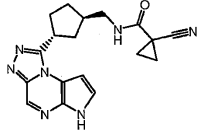
[1716]

실시예 #	구조
K.1.4	
K.1.5	
K.1.6	
L.1.2	
L.1.3	
L.1.4	
L.1.5	

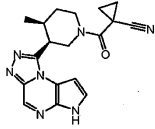
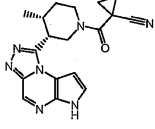
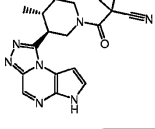
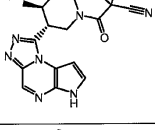
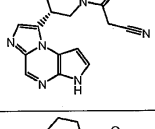
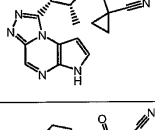
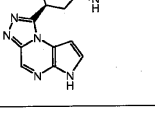
[1717]

실시예 #	구조
L.2.1	
L.2.2	
L.3.1	
L.3.2	
L.3.3	
L.3.4	

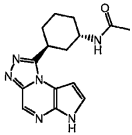
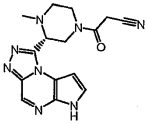
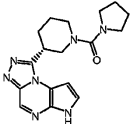
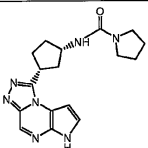
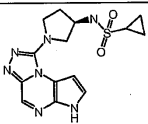
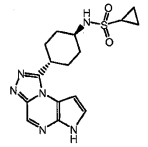
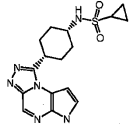
[1718]

실시예 #	구조
L.3.5	
L.3.6	
L.3.7	
L.3.8	
L.3.9	
L.4.1	

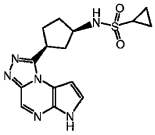
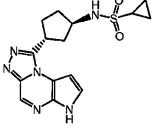
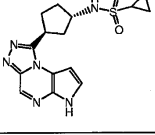
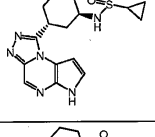
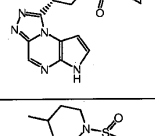
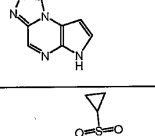
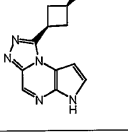
[1719]

실시예 #	구조
L.4.2	
L.4.3	
L.4.4	
L.4.5	
L.4.6	
L.4.7	
L.5.1	

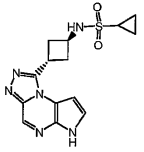
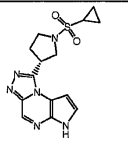
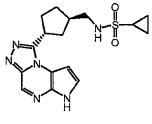
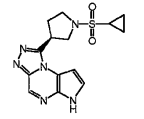
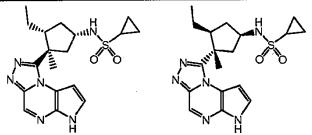
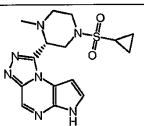
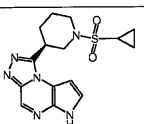
[1720]

실시예 #	구조
L.5.2	
L.6.1	
M.1.2	
M.1.3	
N.1.2	
N.1.3	
N.1.4	

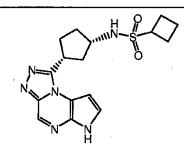
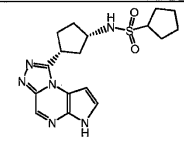
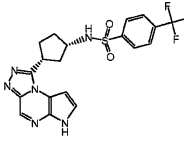
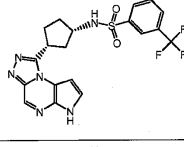
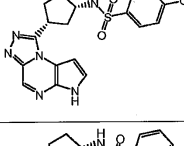
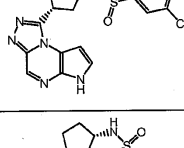
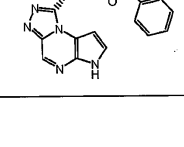
[1721]

실시예 #	구조
N.1.5	
N.1.6	
N.1.7	
N.1.8	
N.1.9	
N.1.10	
N.1.11	

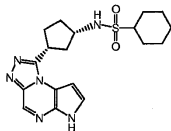
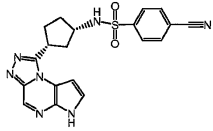
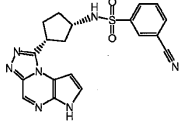
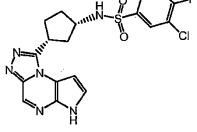
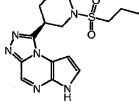
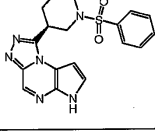
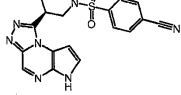
[1722]

실시예 #	구조
N.1.12	
N.1.13	
N.1.14	
N.1.15	
N.1.16	
N.1.17	
N.1.18	

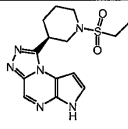
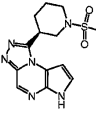
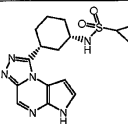
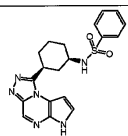
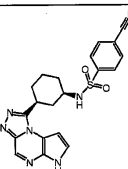
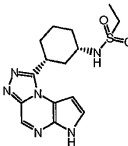
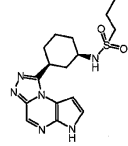
[1723]

실시예 #	구조
N.2.1	
N.2.2	
N.2.3	
N.2.4	
N.2.5	
N.2.6	
N.2.7	

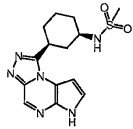
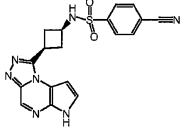
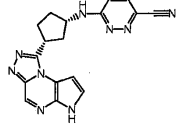
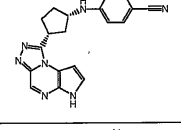
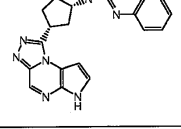
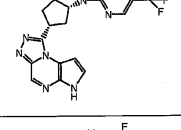
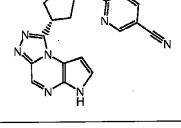
[1724]

실시예 #	구조
N.2.8	
N.2.9	
N.2.10	
N.2.11	
N.3.1	
N.3.2	
N.3.3	

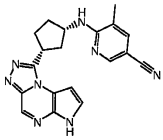
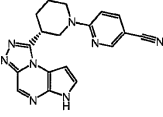
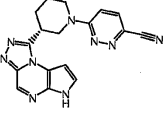
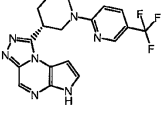
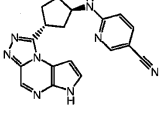
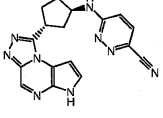
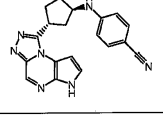
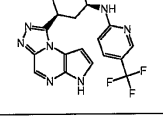
[1725]

실시예 #	구조
N.3.4	
N.3.5	
N.4.1	
N.4.2	
N.4.3	
N.4.4	
N.4.5	

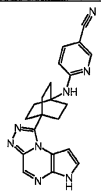
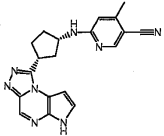
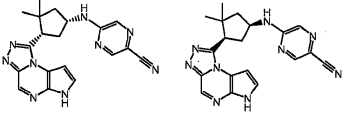
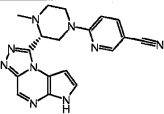
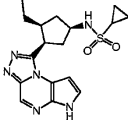
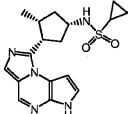
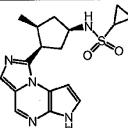
[1726]

실시예 #	구조
N.4.6	
N.5.1	
O.1.2	
O.1.3	
O.1.4	
O.1.5	
O.1.6	

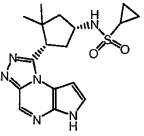
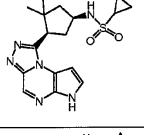
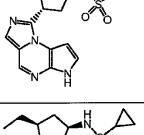
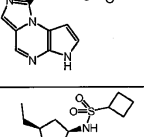
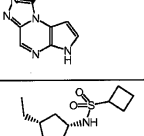
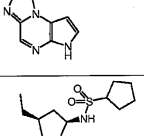
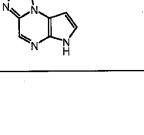
[1727]

실시예 #	구조
0.1.7	
0.2.1	
0.2.2	
0.2.3	
0.3.1	
0.3.2	
0.3.3	
0.4.1	

[1728]

실시예 #	구조
O.5.1	
O.6.1	
O.7.1	
O.8.1	
II.1.1	
II.1.2	
II.1.3	

[1729]

실시예 #	구조
II.1.4	
II.1.5	
II.1.6	
II.1.7	
II.1.8	
II.1.9	
II.1.10	

[1730]

실시예 #	구조
II.1.11	
II.1.12	
II.1.13	
II.1.14	
II.2.1	
II.2.2	

[1731]

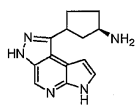
실시예 #	구조
II.2.3	
II.2.4	

[1732]

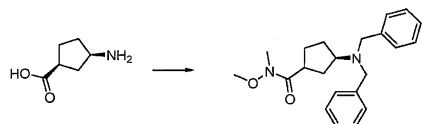
[1733]

제조 #29: (3R)-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민

[1734]



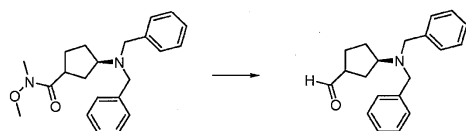
[1735] 단계 A: (3R)-3-(디벤질아미노)-N-메톡시-N-메틸사이클로펜탄카복스아미드



[1736]

[1737] 염화수소 가스를 MeOH(15mL) 중의 (1S,3R)-3-아미노사이클로펜탄카복실산(4.22g, 32.7mmol, Peptech)의 용액을 통해 5분 동안 버블링시켰다. 생성되는 혼합물을 약 50℃에서 약 6시간 동안, 이어서 실온에서 약 16시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 MeCN(30mL)에 현탁시켰다. 침전물을 여과 수집하고, 진공하에 건조시켜 (3R)-메틸 3-아미노사이클로펜탄카복실레이트 하이드로클로라이드(3.1g, 53%)를 백색 고체로서 수득하였다. Et₂O(120mL)를 여액에 첨가하고, 침전물을 진공 여과로 수집하여 추가의 (3R)-메틸 3-아미노사이클로펜탄카복실레이트 하이드로클로라이드(1.1g, 19%)를 수득하고, 이를 상기 생성물과 배합하여 (3R)-메틸 3-아미노사이클로펜탄카복실레이트 하이드로클로라이드(4.2g, 총 72%)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. 이 에스테르의 일부(3.05g, 17.0mmol)를 DMF(15mL)에 용해시키고, 추가의 벤질 브로마이드(5.80g, 34.0mmol) 및 K₂CO₃(7.27g, 52.6mmol)을 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 약 16시간 동안 교반시키고, 여과시키고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 조약한 생성물을 헵탄 중의 5-35% EtOAc의 구배로 용출시키면서 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (3R)-메틸 3-(디벤질아미노)사이클로펜탄카복실레이트(3.52g, 64%)를 무색 오일로서 수득하고, 이를 직접 사용하였다. 이 물질의 일부(1.18g, 3.65mmol)를 THF(40mL) 중의 O,N-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.07g, 10.9mmol)와 약 -25℃에서 배합한 다음, LHMDs(THF 중의 1M, 14.6mL, 14.6mmol)를 적가하였다. 혼합물을 약 0℃에서 약 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 약 -25℃로 재냉각시키고, O,N-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.50g, 5.1mmol)를 첨가한 다음, 추가의 LHMDs(THF 중의 1M, 14.6mL, 14.6mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 약 0℃에서 약 1시간 동안 교반시키고, 물(10mL)을 적가하여 급냉시켰다. 유기 용매를 감압하에 제거하였다. DCM(60mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 감압하에 농축시키고, 헵탄 중의 5-35% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (3R)-3-(디벤질아미노)-N-메톡시-N-메틸사이클로펜탄카복스아미드(1.01g, 79%)를 무색 오일로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.08분; MS m/z: 353 (M+H)⁺.

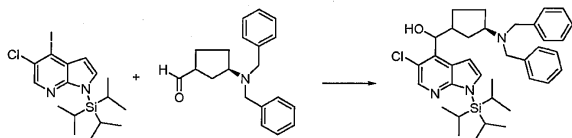
[1738] 단계 B: (3R)-3-(디벤질아미노)사이클로펜탄카르보알데히드



[1739]

[1740] THF(70mL) 중의 (3R)-3-(디벤질아미노)-N-메톡시-N-메틸사이클로펜탄카복스아미드(3.34g, 9.48mmol)의 용액을 약 -78℃로 냉각시킨 다음, DIBAL-H(헥산 중의 1.0M, 9.48mL, 9.48mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 약 -78℃에서 약 1시간 동안 교반시키고, 포화된 수성 나트륨 칼륨 타르테이트를 적가하여 급냉시켰다. 생성되는 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 수성 층을 EtOAc(100mL)로 추출시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 0-20% EtOAc의 구배로 용출시키는 중성 알루미늄 상의 크로마토그래피로 정제하여 (3R)-3-(디벤질아미노)사이클로펜탄카르보알데히드(1.63g, 75%)를 무색 오일로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.03분; MS m/z: 294 (M+H)⁺.

[1741] 단계 C: (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)((3R)-3-(디벤질아미노)사이클로펜탄)메탄올



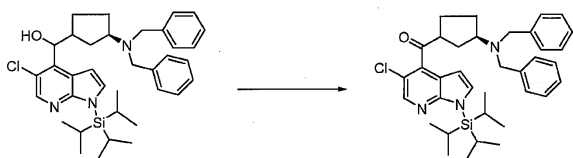
[1742]

[1743]

THF(10mL) 중의 5-클로로-4-요오도-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1.23g, 2.83mmol, Adesis)의 용액을 약 -78℃로 냉각시키고, n-BuLi(헥산 중의 1.6M, 2.3mL, 3.7mmol)를 적가하면서 온도를 약 -70℃ 이하로 유지시켰다. 혼합물을 약 40분 동안 교반시키고, THF(3mL) 중의 (3R)-3-(디벤질아미노)사이클로펜탄카브알데히드(0.83g, 2.8mmol, 단계 B)의 용액을 적가하고, 생성되는 혼합물을 약 -75℃에서 약 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(20mL)을 적가하여 급냉시키고, 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 수성 혼합물을 EtOAc(25mL)로 추출시키고, 유기 층을 염수(20mL)로 세척하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 0-20% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)((3R)-3-(디벤질아미노) 사이클로펜틸)메탄올(1.14g, 67%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 3.31분; MS m/z: 602 (M+H)⁺.

[1744]

단계 D: (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)((3R)-3-(디벤질아미노)사이클로펜틸)메탄올



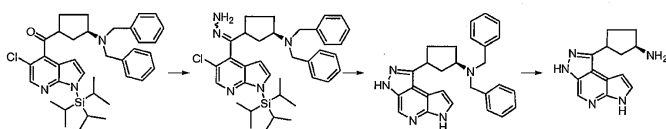
[1745]

[1746]

DCM(50mL) 중의 (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)((3R)-3-(디벤질아미노) 사이클로펜틸)메탄올(1.14g, 1.89mmol)의 용액을 약 0℃로 냉각시켰다. 테쓰-마틴 퍼요오디난(2.41g, 5.68mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 0-10℃에서 약 3시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 수성 아황산나트륨(1M, 20mL)을 적가하여 급냉시키고, 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 25mL)로 추출시키고, 합한 유기 추출물을 수성 NaOH(1N, 3 x 20mL), 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 0-20% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)((3R)-3-(디벤질아미노)사이클로펜틸)메탄올(0.68g, 60%)을 황색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.65분; MS m/z: 442 (M+H)⁺.

[1747]

단계 E: (3R)-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민



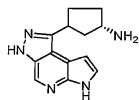
[1748]

[1749]

EtOH(40mL) 중의 (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)((3R)-3-(디벤질아미노)사이클로펜틸)메탄올(1.5g, 2.5mmol), 하이드라진(0.24mL, 7.5mmol) 및 AcOH(0.14mL, 2.5mmol)의 혼합물을 약 8시간 동안 환류 가열하고, 약 90℃에서 약 16시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 포화된 수성 NaHCO₃(50mL) 및 EtOAc(50mL)에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수(40mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조악한 (3R)-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민(1.14g, 100%)을 황색 무정형 고체로서 수득하여 추가로 정제하지 않고 사용하였다. NMP(4mL) 중의 하이드라존(1.14g, 2.5mmol)의 용액에 나트륨 3급-부톡사이드(0.58g, 6.0mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(0.0056g, 0.025mmol) 및 CyPFt-Bu(0.014g, 0.025mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 140℃에서 약 15분 동안 마이크로웨이브로 가열하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc(25mL) 및 물(25mL)에 분배하고, 유기

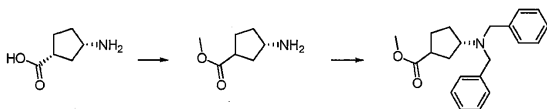
용액을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조악한 (3R)-N,N-디벤질-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민(1.05g, 100%)을 암갈색 고체로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다. MeOH(15mL) 중의 보호된 아민(1.05g, 2.5mmol)의 용액에 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.23g, 1.6mmol) 및 암모늄 포르메이트(1.58g, 25.0mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 65℃에서 약 1시간 동안 가열하였다. 촉매를 여과 제거하고, 여액을 감압하에 농축시켜 조악한 (3R)-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민(0.60g, 100%)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =1.12분; MS m/z : 242 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1750] 제조 #30: (1S)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민



[1751]

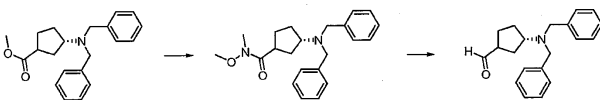
[1752] 단계 A: (3S)-메틸 3-(디벤질아미노)사이클로펜탄카복실레이트



[1753]

[1754] 염화수소 가스를 MeOH(100mL) 중의 (1R,3S)-3-아미노사이클로펜탄카복실산(5.00g, 38.7mmol, Peptech)의 용액을 통해 약 15분 동안 버블링시켜 황갈색 용액을 수득하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 24시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 (3S)-메틸 3-아미노사이클로펜탄카복실레이트(5.5g, 25.5mmol, 66%)를 수득하고, 이를 DMF(100mL)에 용해시킨 다음, K_2CO_3 (17.6g, 127mmol) 및 (브로모메틸)벤젠(6.05mL, 50.9mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반시켰다. 고체를 여과 수집하고, DMF(100mL)로 세척하였다. 여액을 고 진공하에 농축시키고, 조악한 물질을 헵탄 중의 10% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (3S)-메틸 3-(디벤질아미노)사이클로펜탄카복실레이트(7.3g, 89%)를 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =2.97분; MS m/z : 324 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1755] 단계 B: (3S)-3-(디벤질아미노)사이클로펜탄카브알데히드



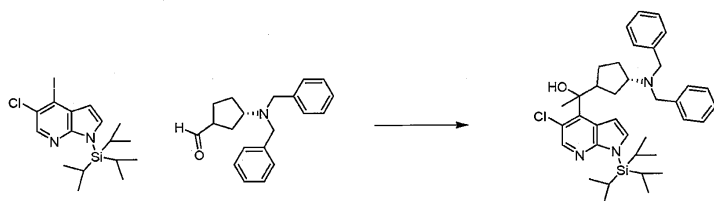
[1756]

[1757] 환저 플라스크에 THF(154mL) 중의 (3S)-메틸 3-(디벤질아미노)사이클로펜탄카복실레이트(7.3g, 23mmol)를 충전시켜 무색 용액을 수득하였다. 용액을 약 -25℃로 냉각시킨 다음, N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(5.95g, 61.0mmol)를 첨가하였다. LHMDs의 용액(THF 중의 1M, 84mL, 84mmol)을 적가하고, 반응물을 약 0℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 -25℃로 재냉각시키고, 추가의 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.5g, 5mmol) 및 10mL의 LHMDs(THF 중의 1M, 10mL, 10mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 0℃에서 약 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물의 LC/MS에 의한 분석은 출발 물질이 여전히 잔류하고, 혼합물이 약 -25℃로 재냉각되고, N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(2.0g, 20mmol) 및 LHMDs(THF 중의 1M, 20mL, 20mmol)가 첨가되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 약 0℃에서 약 1시간 동안 교반시켰다. 이러한 재냉각 및 적가 순서를 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.5g, 15mmol) 및 LHMDs(THF 중의 1M, 40mL, 40mmol)를 첨가하여 1회 더 반복하였다. 약 0℃에서 약 1시간 동안 교반한 후, 물(50mL)을 적가하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, EtOAc(200mL)를 첨가하였다. 층을 분배하고, 유기 층을 물(250mL) 및 염수(125mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 갈색 오일을 수득하였다. 조악한 생성물을 헵탄 중의 20% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(120g 컬럼)로 정제하여 (3S)-3-(디벤질아미노)-N-메톡시-N-메틸사이클로펜탄카복스아미드(6.86g, 19mmol, 86%)를 수득하고, 이를 THF(100mL)

L)에 용해시키고, 약 -78℃로 냉각시켰다. DIBAL-H(헥산 중의 1.0M 21.2mL, 21.2mmol)를 약 15분 동안 용액에 적가하였다. 반응 용액을 약 -78℃에서 약 1시간 동안 교반시켰다. 포화된 수성 칼륨 나트륨 타르테이트 (25mL)를 약 -78℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에 제거하고, EtOAc(100mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 25mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(3 x 50mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 황색 오 일을 수득하였다. 조악한 물질을 헵탄 중의 10% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (3S)-3-(디벤질아미노)사이클로펜탄카브알데히드(5.6g, 100%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =2.26분; MS m/z: 294 (M+H)⁺.

[1758]

단계 C: (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)((3S)-3-(디벤질아미노)사이클로펜틸)메탄올



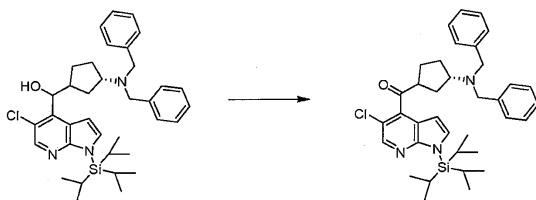
[1759]

[1760]

환저 플라스크에 THF(161mL) 중의 5-클로로-4-요오도-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(3.5g, 8.05mmol, Adesis)으로 충전시켜 무색 용액을 수득하였다. 용액을 약 -78℃로 냉각시키고, n-BuLi(헥산 중의 1.6M, 6.54mL, 10.46mmol)를 약 15분 동안 적가하였다. n-BuLi 용액의 첨가를 완료한 후, THF(10mL) 중의 (3S)-3-(디벤질아미노)사이클로펜탄카브알데히드(2.48g, 8.45mmol)를 약 5분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 약 -78℃에서 약 4시간 동안 교반하였다. 포화된 수성 NH₄Cl(40mL)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 약 5분 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, EtOAc(100mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수(3 x 50mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 황색 오일을 수득하고, 헵탄 중 의 5-10% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 배합하고, 농축시켜 (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)((3S)-3-(디벤질아미노)사이클로펜틸)메탄올 (3.5g, 72%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 n) R_t =2.97분; MS m/z: 603 (M+H)⁺.

[1761]

단계 D: (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)((3S)-3-(디벤질아미노)사이클로펜틸)메탄올



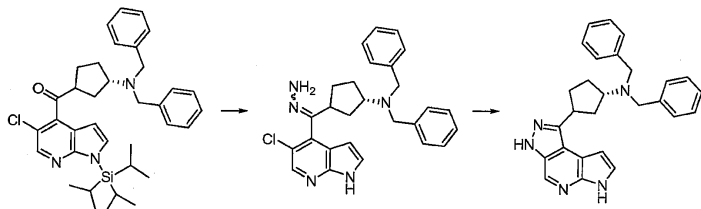
[1762]

[1763]

환저 플라스크에 DCM(104mL) 중의 (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)((3S)-3-(디벤질아미노)사이클로펜틸)메탄올(3.51g, 5.83mmol)로 충전시켜 황색 용액을 수득하였다. 용액을 약 0℃로 냉각시켰다. 데쓰-마틴 피요오디난(7.41g, 17.48mmol)을 첨가하고, 혼합물을 약 0℃에서 약 2시간 동안 교반시킨 다음, 실온에서 약 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 약 0℃로 재냉각시키고, 포화된 수성 아 황산나트륨(50mL)을 서서히 첨가하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하였다. EtOAc(100mL)를 첨가하고, 층을 분배하였다. 유기 층을 포화된 수성 NaHCO₃(2 x 20mL) 및 염수(3 x 50mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 갈색 오일을 수득하였다. 조악한 물질을 헵탄 중의 5% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 헵탄 중의 0-100% EtOAc의 단계식 구배로 용출시키는 중성 알

루미나 크로마토그래피에 의한 제2 정제로 (5-클로로-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)((3S)-3-(디벤질아미노)사이클로펜틸)메탄온(1.7g, 50%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 n) R_t =3.90분; MS m/z : 601 (M+H)⁺.

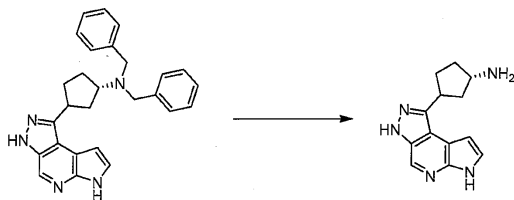
[1764] 단계 E: (1S)-N,N-디벤질-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민



[1765]

[1766] 환저 플라스크에 n-부탄올(44.4mL) 중의 (5-클로로-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)((3S)-3-(디벤질아미노)사이클로펜틸)메탄온(1.65g, 2.76mmol)을 충전시켜 황색 용액을 수득하였다. 하이드라진(0.259mL, 8.27mmol) 및 AcOH(0.16mL, 2.8mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 예비 활성화된 3Å 분자체 및 n-BuOH를 함유하는 딥 스타크 트랩으로 적합화하였다. 반응 혼합물을 약 140℃에서 약 6시간 동안 가열하였다. 하이드라진(0.26mL, 8.3mmol) 및 AcOH(0.16mL, 2.8mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 약 140℃에서 약 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. EtOAc(50mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃(20mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 추가의 포화된 수성 NaHCO₃(2 x 50mL) 및 염수(3 x 50mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 갈색 시럽을 수득하였다. (1S)-N,N-디벤질-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민(1.4g)을 약 48시간 동안 고진공하에 건조시키고, 직접 사용하였다. 4개의 5mL 마이크로웨이브 반응 바이알에 각각 NMP(1.2mL) 중의 (1S)-N,N-디벤질-3-((5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(하이드라조노)메틸)사이클로펜탄아민(0.35g, 0.78mmol)을 충전시켜 오렌지색 용액을 수득하였다. 각각의 바이알에 KOt-Bu(0.18g, 1.8mmol)를 첨가한 다음, NMP(각 기질 중의 0.1M, 0.080mL) 중의 Pd(OAc)₂(0.008mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스포노)-페로세닐]에틸-디-3급-부틸포스핀(0.008mmol)의 스톱 용액을 첨가하였다. 바이알의 뚜껑을 덮고, 용액을 CEM 마이크로웨이브로 약 140℃에서 약 15분 동안(250psi 최대 압력, 1분 ramp, 300 최대 와트) 가열하였다. 추가 분획의 촉매-리간드 용액(각각 0.008mmol, 0.080mL)을 반응 용액에 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브로 약 추가의 30분 동안 약 140℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 배합하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc 및 MeOH에 용해시키고, 셀라이트 패드의 패드를 통해 여과시키면서 EtOAc 및 MeOH로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 DCM(100mL)에 용해시키고, 포화된 수성 NH₄Cl(3 x 50mL) 및 염수(2 x 50mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 (1S)-N,N-디벤질-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민(1.2g, 73%)을 갈색 시럽으로서 수득하였다: (표 2, 방법 n) R_t =1.11분; MS m/z : 422 (M+H)⁺.

[1767] 단계 F: (1S)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민

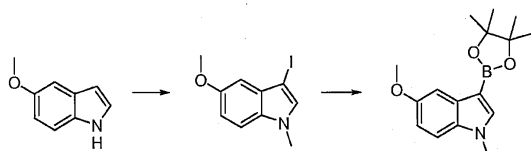


[1768]

[1769] 환저 플라스크에 MeOH(15.8mL) 중의 (1S)-N,N-디벤질-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민(1.11g, 2.65mmol)을 충전시켜 갈색 용액을 수득하였다. 암모늄 포르메이트(1.67g, 26.5mmol) 및 Pd(OH)₂-C(0.93g, 1.3mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 약 65℃에서 약 90분 동안 가열한 다음, 암

모늄 포르메이트(0.84g, 13.3mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 65℃에서 약 1시간 동안 교반시켰다. 추가의 암모늄 포르메이트(1.67g, 26.5mmol)를 첨가하고, 혼합물을 약 65℃에서 약 1.5시간 동안 교반하였다. 추가의 Pd(OH)₂-C(0.7g, 1.0mmol)를 첨가하고, 혼합물을 약 65℃에서 약 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 약 0℃로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하면서 MeOH(175mL)로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 물에 용해시키고, EtOAc로 세척하였다. 수성 층을 감압하에 농축시켜 (1S)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민(0.46g, 72%)을 갈색 시럽으로서 수득하였다: (표 2, 방법 a) R_t = 1.07분; MS m/z: 242 (M+H)⁺.

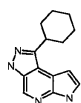
[1770] 제조 #31: 5-메톡시-1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌



[1771]

[1772] DMF(100mL) 중의 5-메톡시-1H-인돌(5.15g, 35.0mmol)을 실온에서 약 15분 동안 KOH(2.06g, 36.7mmol)로 교반한 다음, 요오드(9.06g, 35.7mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 약 30분 동안 교반한 다음, NaH(광유 중의 60% 분산액, 1.67g, 42.0mmol)를 분획으로 적가하였다. 실온에서 약 15분 동안 교반한 후, 요오도메탄(2.40mL, 38.5mmol)을 첨가하고, 혼합물을 약 15분 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 혼합물을 약 15분 동안 물(300mL)로 교반하였다. 슬러리를 DCM(100mL)로 처리하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM(30mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 물(100mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 조악한 3-요오도-5-메톡시-1-메틸-1H-인돌(9.90g, 34.5mmol, 99%)을 수득하고, 이를 직접 사용하였다. 환저 플라스크에 3-요오도-5-메톡시-1-메틸-1H-인돌(9.90g, 34.5mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물(1.408g, 1.724mmol), TEA(33.6mL, 241mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(28.7g, 224mmol) 및 1,4-디옥산(200mL)을 충전시켰다. 반응 혼합물을 약 100℃에서 약 40분 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 물질을 EtOAc(300mL)로 교반하고, 여과시키고, 여과 케이크를 EtOAc(100mL)로 세척하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 잔사를 헵탄 중의 25% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(120g 컬럼)로 정제하여 5-메톡시-1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌(3.70g, 37%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 2.68분; MS m/z: 288.2 (M+H)⁺.

[1773] 실시예 #23: 1-사이클로헥실-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1774]

[1775] 단계 A: (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로헥실)메탄올



[1776]

[1777] 약 0℃에서 THF(100mL) 중의 5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(3.0g, 16mmol, Adesis)의 용액에 사이클로헥실마그네슘 클로라이드(Et₂O 중의 2M, 22.8mL, 45.7mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반시킨 다음, 추가의 사이클로헥실마그네슘 클로라이드(Et₂O 중의 2M, 8.3mL, 16.6mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반시켰다. 물(10mL)을 첨가하여 반응물을 급냉시키고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 생성물을 DCM(3 x 20mL) 속에서 추출시키고, 합한 유기 상을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조악한 물질을 용출제로서 헵탄 중의

10-45% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로헥실)메탄올을 회백색 고체(1.97g, 45%)로서 수득하였다; LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =2.32분; MS m/z: 265 및 267 (M+H)⁺.

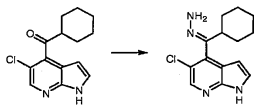
[1778] 단계 B: (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로헥실)메탄올



[1779]

[1780] 약 0℃에서 DCM(39.4mL) 중의 (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로헥실)메탄올(1.97g, 7.44mmol)의 현탁액에 데쓰-마틴 퍼요오디난(9.47g, 22.3mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반한 다음, 포화된 수성 Na₂SO₃(125mL)을 첨가하여 급냉시켰다. 생성되는 발열 반응을 조절하기 위해, 반응 플라스크를 첨가 동안 빙욕에서 냉각시켰다. 생성물을 DCM(3 x 40mL) 속에서 추출시키고, 합한 유기 추출물을 수성 NaOH(2N, 100mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로헥실)메탄올을 회백색 고체(1.75g, 90%)로서 수득하였다; LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.61분; MS m/z: 263 및 265 (M+H)⁺. 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다.

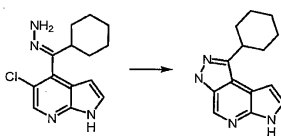
[1781] 단계 C: 5-클로로-4-(사이클로헥실(하이드라조노)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[1782]

[1783] EtOH(40mL) 중의 (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로헥실)메탄올(0.720g, 2.74mmol), 무수 하이드라진(0.430mL, 13.7mmol) 및 AcOH(0.025mL, 0.44mmol)의 혼합물을 약 20시간 동안 환류 가열하였다. 이 시간 동안, 딘-스타크 트랩을 사용하여 반응 혼합물로부터 물을 제거하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 물(29mL) 및 EtOAc(30mL)에 분배하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 조악한 물질을 용출제로서 헵탄 중의 10-50% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 5-클로로-4-(사이클로헥실(하이드라조노)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 회백색 고체(0.37g, 48%)로서 수득하였다; LC/MS(표 2, 방법 o) R_t =2.22분; MS m/z: 277 및 279 (M+H)⁺.

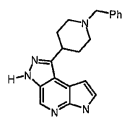
[1784] 단계 D: 1-사이클로헥실-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1785]

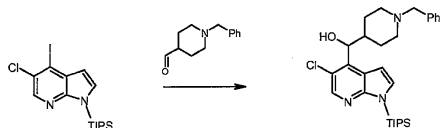
[1786] 5-클로로-4-(사이클로헥실(하이드라조노)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.125g, 0.452mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(0.104g, 1.08mmol), 팔라듐 아세테이트(0.001g, 0.0045mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스포노)페로세닐]에틸 디-3급-부틸 포스핀(0.0025g, 0.0045mmol)의 혼합물을 약 160℃에서 CEM 디스커버 마이크로웨이브로 약 30분 동안 N-메틸-2-피롤리디논(2mL) 중에서 가열하였다. 불용성 잔사를 여과 제거하고, 여액을 예비 RP-HPLC(표 2, 방법 h)에 의한 정제에 적용하여 1-사이클로헥실-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘을 백색 고체(0.036g, 33%)로서 수득하였다; LC/MS(표 2, 방법 d) R_t =2.04분; MS m/z: 241 (M+H)⁺.

[1787] 실시예 #24: 1-(1-벤질피페리딘-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1788]

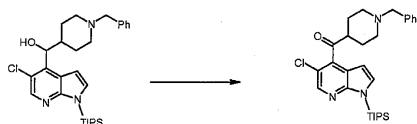
[1789] 단계 A: (1-벤질피페리딘-4-일)(5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올



[1790]

[1791] n-BuLi(헥산 중의 1.6M, 5.17mL, 8.28mmol)를 약 -78℃에서 반응물의 내부 온도를 첨가 동안 약 -70℃ 이하로 유지시키면서 THF(120mL) 중의 5-클로로-4-요오도-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(3.0g, 6.9mmol, Adesis)의 용액에 적가하였다. 약 40분 동안 교반시킨 후, 1-벤질피페리딘-4-카브알데히드(2.1g, 10.3mmol)를 적가하고, 생성되는 혼합물을 약 -75℃에서 약 1시간 동안 교반시켰다. 반응물을 포화된 수성 염화암모늄(60mL)을 적가하여 급냉시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류하는 수성 부분을 EtOAc(125mL)로 추출시켰다. 유기 층을 염수(80mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조악한 (1-벤질피페리딘-4-일)(5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(3.53g, 정량적)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 n) R_t =1.82분; MS m/z: 512 및 514 (M+H)⁺. 조악한 물질은 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다.

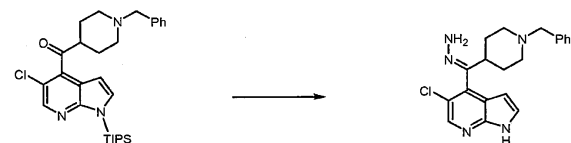
[1792] 단계 B: (1-벤질피페리딘-4-일)(5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올



[1793]

[1794] 테쓰-마틴 퍼요오디난(8.78g, 20.7mmol)을 약 0℃에서 DCM(120mL) 중의 (1-벤질피페리딘-4-일)(5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(3.53g, 6.9mmol)의 용액에 첨가한 다음, 반응물을 주위 온도로 가온시키면서 약 16시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 포화된 수성 중탄산나트륨(150mL) 및 EtOAc(200mL)에 분배하였다. 유기 상을 염수(120mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 먼저 헵탄(1L)에 이어 1:7 EtOAc:헵탄(1L)으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (1-벤질피페리딘-4-일)(5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올을 백색 고체(1.85g, 실시예 #24 단계 A 및 단계 B에 걸쳐 합한 수율 53%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 n) R_t =2.81분; MS m/z: 510 및 512 (M+H)⁺.

[1795] 단계 C: 4-((1-벤질피페리딘-4-일)(하이드라조노)메틸)-5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

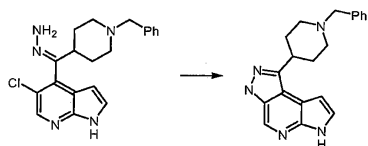


[1796]

[1797] (1-벤질피페리딘-4-일)(5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(1.85g, 3.63mmol), 무수 하이드라진(0.341mL, 10.9mmol) 및 AcOH(0.21mL, 3.63mmol)의 혼합물을 딘-스타크 트랩 중의 3Å 분자체 상에서 약 48시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에

제거하고, 잔사를 포화된 NaHCO_3 (100mL) 및 EtOAc (100mL)에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수(100mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 진공 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 Et_2O (15mL)에 현탁시키고, 생성되는 침전물을 여과 수집하고, 진공하에 건조시켜 4-((1-벤질피페리딘-4-일)(하이드라조노)메틸)-5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.85g, 64%)을 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 n) R_t = 1.48분; MS m/z : 368 및 370 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

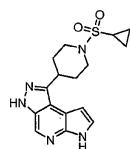
[1798] 단계 D: 1-(1-벤질피페리딘-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1799]

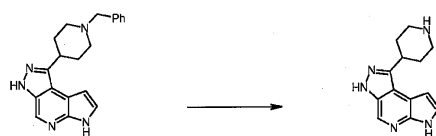
[1800] 4-((1-벤질피페리딘-4-일)(하이드라조노)메틸)-5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.85g, 2.44mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(0.565g, 5.87mmol), 팔라듐 아세테이트(0.0055g, 0.024mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스포노)페로세닐]에틸다-3급-부틸 포스핀(0.0136g, 0.0244mmol)의 혼합물을 CEM 디스커버 마이크로웨이브로 약 30분 동안 약 160°C에서 NMP(10mL) 중에서 가열하였다. NMP를 감압하에 제거하고, 잔사를 포화된 수성 NaHCO_3 (50mL) 및 EtOAc (50mL)에 분배하였다. 유기 상을 분리시키고, 염수(55mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 MeCN (10mL)에 현탁시키고, 침전물을 여과 수집하고, 진공하에 건조시켜 1-(1-벤질피페리딘-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘을 황갈색 고체(0.33g, 40%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 n) R_t = 1.42분; MS m/z : 332 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1801] 실시예 #25: 1-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1802]

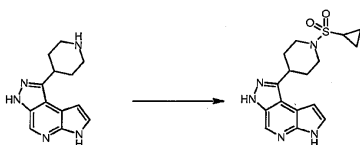
[1803] 단계 A: 1-(피페리딘-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1804]

[1805] 암모늄 포르메이트(0.50g, 7.9mmol) 및 펄만 촉매(Pearlman's catalyst)(0.56g, 0.79mmol)를 MeOH (20mL) 중의 1-(1-벤질피페리딘-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.26g, 0.791mmol, 실시예 #24)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 약 65°C에서 약 1시간 동안 가열한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 여액을 농축시켜 1-(피페리딘-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.0161g, 84%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 1.18분; MS m/z : 242 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 240 ($\text{M}-\text{H}$)⁻. 조약한 생성물을 추가로 정제하지 않고 후속 단계에 직접 사용하였다.

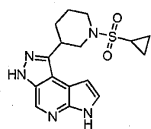
[1806] 단계 B: 1-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1807]

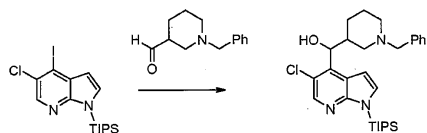
[1808] 피리딘(0.5mL) 중의 1-(피페리딘-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.023g, 0.095mmol)의 용액에 사이클로프로필설폰일 클로라이드(0.015g, 0.105mmol)를 첨가하였다. 반응물을 약 25℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. MeOH(0.5mL)를 첨가하여 반응물을 급냉시키고, 조악한 반응 혼합물을 RP-HPLC(표 2, 방법 p)로 정제하여 1-(1-(사이클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘을 고체(0.004g, 6.5%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =1.74분; MS m/z : 346 (M+H)⁺, 344 (M-H)⁻.

[1809] 실시예 #26: 1-(1-(사이클로프로필설폰일)피페리딘-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1810]

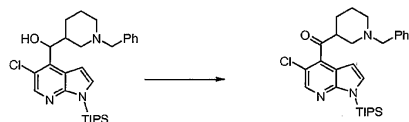
[1811] 단계 A: (1-벤질피페리딘-3-일)(5-클로로-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올



[1812]

[1813] n-BuLi(헵탄 중의 1.6N, 8.62mL, 13.8mmol)의 용액을 약 -78℃에서 온도를 약 -70℃ 이하로 유지하면서 THF(135mL) 중의 5-클로로-4-요오도-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(5.00g, 11.5mmol, Adesis)의 용액에 적가하였다. 약 40분 동안 교반한 후, THF(15mL) 중의 1-벤질피페리딘-3-카르보알데히드(4.21g, 20.7mmol)의 용액을 적가하고, 생성되는 혼합물을 약 -75℃에서 약 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 수성 NH₄Cl(100mL)을 적가하여 급냉시키고, THF를 감압하에 제거하였다. 수성 상을 EtOAc(250mL) 속에서 추출시키고, 염수(200mL)로 세척하고, 농축시켜 조악한 (1-벤질피페리딘-3-일)(5-클로로-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(5.88g, 정량적)을 황색 오일로서 수득하고, 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =1.78분; MS m/z : 512 및 514 (M+H)⁺

[1814] 단계 B: (1-벤질피페리딘-3-일)(5-클로로-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올



[1815]

[1816] 테쓰-마틴 퍼요오디난(14.63g, 34.5mmol)을 약 0℃에서 DCM(120mL) 중의 (1-벤질피페리딘-3-일)(5-클로로-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(5.89g, 11.5mmol)의 용액에 첨가하고, 생성되는 혼합물을 주위 온도로 가온시키면서 약 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 포화된 수성 NaHCO₃(150mL) 및 EtOAc(200mL)에 분배하였다. 유기 상을 염수(120mL)로 세척하고, 감압하에 농축시켰다. 먼저 헵탄(1L)에 이어, 1:7 EtOAc:헵탄(1L)으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (1-벤질피페리딘-3-일)(5-클로로-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(1.45g, 25%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =3.24분; MS m/z : 511 (M+H)⁺.

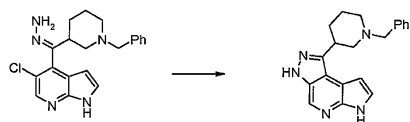
[1817] 단계 C: 4-((1-벤질피페리딘-3-일)(하이드라조노)메틸)-5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[1818]

[1819] (1-벤질피페리딘-3-일)(5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄온(1.45g, 2.84mmol), 무수 하이드라진(0.273g, 8.53mmol) 및 AcOH(0.163mL, 2.84mmol)의 혼합물을 약 16시간 동안 EtOH(35mL)에서 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 포화된 수성 NaHCO₃(50mL) 및 EtOAc(60mL)에 분배하였다. 유기 상을 염수(40mL)로 세척하고, 농축시켜 4-((1-벤질피페리딘-3-일)(하이드라조노)메틸)-5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1.04g, 정량적)을 갈색 무정형 고체로서 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =1.57분; MS m/z: 368 (M+H)⁺.

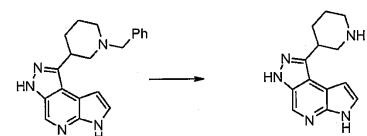
[1820] 단계 D: 1-(1-벤질피페리딘-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1821]

[1822] NMP(10mL) 중의 4-((1-벤질피페리딘-3-일)(하이드라조노)메틸)-5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1.04g, 2.84mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(0.652g, 6.78mmol), 팔라듐 아세테이트(0.0064g, 0.028mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스피노)페로세닐]에틸-디-3급-부틸 포스핀(0.016g, 0.028mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브로 약 160℃에서 약 30분 동안 가열하였다. 추가의 팔라듐 아세테이트(0.0064g, 0.028mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스피노)페로세닐]에틸-디-3급-부틸 포스핀(0.016g, 0.028mmol)을 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브로 약 160℃에서 약 15분 동안 가열하였다. 추가의 팔라듐 아세테이트(0.003g, 0.014mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스피노)페로세닐]에틸-디-3급-부틸 포스핀(0.008g, 0.014mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 약 160℃에서 약 8분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(25mL) 및 EtOAc(25mL)에 분배하였다. 유기 상을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 목탄으로 탈색시키고 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 먼저 DCM(1L), 98:1:1 DCM:TEA:MeOH 혼합물(1L)에 이어, 97:1:2 DCM:TEA:MeOH의 혼합물(1L)로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(1-벤질피페리딘-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.18g, 0.54mmol, 19%)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =1.36분; MS m/z: 332 (M+H)⁺.

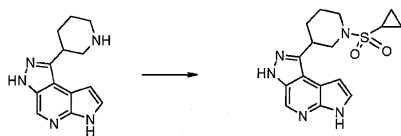
[1823] 단계 E: 1-(피페리딘-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1824]

[1825] 1-(1-벤질피페리딘-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.18g, 0.54mmol), 펄만 촉매(0.05g, 0.36mmol) 및 암모늄 포르메이트(0.684g, 10.8mmol)의 혼합물을 EtOH(20mL)에서 약 1시간 동안 환류 가열하였다. 촉매를 셀라이트 패드를 통해 여과 제거하고, 여액을 진공하에 농축시켜 1-(피페리딘-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.13g, 0.543mmol, 정량적)을 황색 무정형 고체로서 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =1.31분; MS m/z: 242 (M+H)⁺.

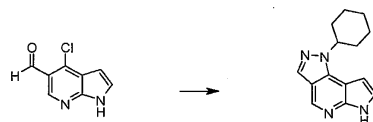
[1826] 단계 F: 1-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1827]

[1828] 사이클로프로판설포닐 클로라이드(0.076, 0.54mmol)를 피리딘(5mL) 중의 1-(피페리딘-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.13g, 0.54mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 약 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 RP-HPLC(표 2, 방법 q)로 정제하여 1-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.019g, 0.055mmol, 10%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 n) R_t 1.75분; m/z : 346 (M+H)⁺.

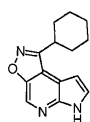
[1829] 실시예 #27: 1-사이클로헥실-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1830]

[1831] t-BuOH(5mL) 중의 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보알데히드(0.100g, 0.554mmol, Adesis), 사이클로헥실하이드라진하이드로클로라이드(0.125g, 0.831mmol) 및 DIEA(0.19mL, 1.1mmol)를 함유하는 용액을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반한 후, 약 70℃에서 약 1시간 동안 가열하고, 바이오티지 마이크로웨이브로 약 200℃에서 약 1시간 동안 가열하였다. 불용성 잔사를 여과 제거하고, 여액을 예비 RP-HPLC에 의한 정제(표 2, 방법 p)에 적용하여 1-사이클로헥실-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.045g, 0.187mmol, 34%)을 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d,) R_t 2.13분; m/z : 241 (M+H)⁺, 239 (M-H)⁻.

[1832] 실시예 #28: 1-사이클로헥실-6H-이속사졸로[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1833]

[1834] 단계 A: (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로헥실)메탄온 옥심

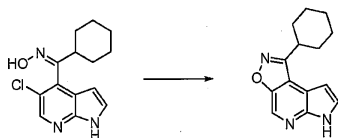


[1835]

[1836] n-부탄올(20mL) 중의 (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로헥실)메탄온(0.35g, 1.33mmol; 실시예 #23, 단계 B), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.46g, 6.7mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(1.6mL, 9.32mmol) 및 AcOH(0.2mL, 3.5mmol)의 혼합물을 약 120℃에서 약 18시간 동안 가열하였다. 추가의 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.185g, 2.66mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.70mL, 4.0mmol) 및 AcOH(0.15mL, 2.7mmol)를 혼합물에 첨가하고, 반응물을 약 120℃에서 약 18시간 동안 가열하였다. 추가량의 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.185g, 2.66mmol), DIEA(0.70mL, 4.0mmol) 및 AcOH(0.15mL, 2.7mmol)를 혼합물에 첨가하고, 반응물을 약 130℃에서 약 3일 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(50mL)로 희석시키고, 포화된 수성 NaHCO₃(3 x 40mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조약한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(용출제로서 헵탄 중의 0-70% EtOAc 구배)로 정제하여 (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로헥실)메탄온 옥심을 회백색 고

체(0.193g, 52%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.22$ 분; m/z : 276 및 278 ($M-H$)⁻.

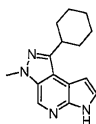
[1837] 단계 B: 1-사이클로헥실-6H-이속사졸로[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1838]

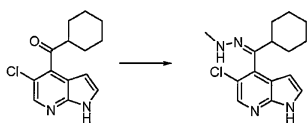
[1839] DMSO(6mL) 중의 (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로헥실)메탄온 옥심(0.19g, 0.70mmol) 및 칼륨 3급-부톡사이드(0.16g, 1.4mmol)의 혼합물을 바이오티지 마이크로웨이브로 약 125℃에서 약 30분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조약한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(용출제로서 헵탄 중의 0-30% EtOAc 구배)로 정제하여 1-사이클로헥실-6H-이속사졸로[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘을 백색 고체(0.076g, 46%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) $R_t = 2.50$ 분; m/z : 242 ($M+H$)⁺.

[1840] 실시예 #29: 1-사이클로헥실-3-메틸-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1841]

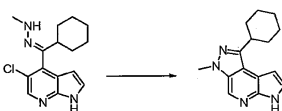
[1842] 단계 A: 5-클로로-4-(사이클로헥실(2-메틸하이드라조노)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[1843]

[1844] n-부탄올(10mL) 중의 (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로헥실)메탄온(0.383g, 1.46mmol; 실시예 #23, 단계 B), 메틸하이드라진(0.24mL, 4.56mmol) 및 AcOH(0.084mL, 1.47mmol)의 혼합물을 약 135℃에서 약 18 시간 동안 가열하였다. 이 시간 동안, 물을 딥-스타크 트랩을 사용하여 반응 혼합물로부터 증류시켰다. 추가의 메틸하이드라진(0.24mL, 4.6mmol) 및 AcOH(0.084mL, 1.5mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 약 2일 동안 환류 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 조약한 생성물을 EtOAc(50mL)로 희석시키고, 포화된 수성 $NaHCO_3$ (30mL) 및 염수(30mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 조약한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(용출제로서 헵탄 중의 0-35% EtOAc 구배)로 정제하여 5-클로로-4-(사이클로헥실(2-메틸하이드라조노)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.261g, 62%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) $R_t = 2.53$ 분; m/z : 291 및 293 ($M+H$)⁺.

[1845] 단계 B: 1-사이클로헥실-3-메틸-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘

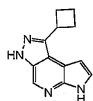


[1846]

[1847] 5-클로로-4-(사이클로헥실(2-메틸하이드라조노)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.241g, 0.829mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(0.191g, 1.99mmol), 팔라듐 아세테이트(0.001g, 0.0083mmol) 및 (R)-1[(S)-2-(디사이클로헥실포스포노)페로세닐]에틸 디-3급-부틸 포스핀(0.0046g, 0.0083mmol)의 혼합물을 NMP(3mL) 중에서 약 160℃에서 약 15분 동안 바이오티지 마이크로웨이브로 가열하였다. 추가의 팔라듐 아세테이트(0.001g, 0.0083mmol) 및 (R)-1[(S)-2-(디사이클로헥실포스포노)페로세닐]에틸 디-3급-부틸 포스핀(0.0046g, 0.0083mmol)을 첨가하고, 반응

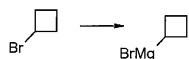
혼합물을 약 160℃에서 약 30분 동안 가열하였다. 불용성 잔사를 셀라이트 패드를 통해 여과 제거하고, 여액을 예비 RP-HPLC(표 2, 방법 r)로 정제하여 1-사이클로헥실-3-메틸-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘을 백색 고체(0.121g, 58%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 2.29분; m/z : 255 ($M+H$)⁺.

[1848] 실시예 #30: 1-사이클로부틸-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1849]

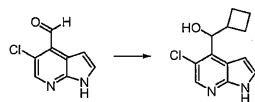
[1850] 단계 A: 사이클로부틸마그네슘 브로마이드



[1851]

[1852] 마그네슘(4.63g, 191mmol)을 질소 대기하에 약 1분 동안 무수 플라스크 중에서 약 120℃에서 가열하였다. 플라스크를 약 60℃로 냉각시키고, THF(56mL), 1,2-디브로모에탄(0.055mL, 0.64mmol) 및 브로모사이클로부탄(6mL, 64mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 60℃에서 약 5시간 동안 교반한 다음, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1853] 단계 B: (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로부틸)메탄올



[1854]

[1855] 사이클로부틸마그네슘 브로마이드(THF 중의 0.28M, 56mL, 63mmol)의 용액을 약 0℃에서 THF(30mL) 중의 5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(0.908g, 5.03mmol, Adesis)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 주위 온도로 가온시키고, 반응 혼합물을 약 16시간 동안 교반하였다. 물(10mL)을 첨가하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 생성물을 DCM(3 x 20mL) 속에서 추출시키고, 합한 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하고, 조악한 물질을 용출제로서 헵탄 중의 EtOAc의 10-45% 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로부틸)메탄올을 회백색 고체(0.42g, 32%)로서 수득하였다; LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.02분; m/z : 237 및 239 ($M+H$)⁺.

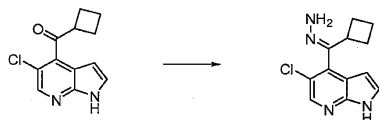
[1856] 단계 C: (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로부틸)메탄올



[1857]

[1858] 데쓰-마틴 피요오디난(1.6g, 3.8mmol)을 약 0℃에서 DCM(7mL) 중의 (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로부틸)메탄올(0.3g, 1.2mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반한 다음, 포화된 수성 Na_2SO_3 (125mL)를 첨가하여 급냉시켰다. 생성물을 DCM(3 x 20mL) 속에서 추출시키고, 합한 유기 추출물을 수성 NaOH(2N, 20mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로부틸)메탄올을 회백색 고체(0.2g, 67%)로서 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t = 2.27분; m/z : 235 및 237 ($M+H$)⁺.

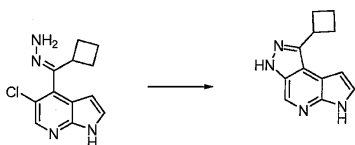
[1859] 단계 D: 5-클로로-4-(사이클로부틸(하이드라조노)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[1860]

[1861] 에탄올(10mL) 중의 (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(사이클로부틸)메탄온(0.2g, 0.85mmol), 무수 하이드라진(0.13mL, 4.26mmol) 및 AcOH(0.008mL, 0.142mmol)의 혼합물을 약 20시간 동안 환류 가열하였다. 이 시간 동안, 물을 딥-스타크 트랩을 사용하여 반응 혼합물로부터 증류시켰다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 물(10mL) 및 EtOAc(20mL)에 분배하였다. 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 조악한 물질을 용출제로서 헥산 중의 EtOAc의 10-50% 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 5-클로로-4-(사이클로부틸(하이드라조노)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 회백색 고체(0.10g, 49%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 o) R_t =2.22분; m/z: 249 및 251 ($M+H$)⁺.

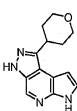
[1862] 단계 E: 1-사이클로부틸-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1863]

[1864] 5-클로로-4-(사이클로부틸(하이드라조노)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.052g, 0.21mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(0.048g, 0.50mmol), 팔라듐 아세테이트(0.0005g, 0.0025mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스피노)페로세닐]에틸 디-3급-부틸 포스핀(0.0015g, 0.0025mmol)의 혼합물을 N-메탈-2-피롤리딘(2mL) 중에서 약 160°C에서 CEM 디스커버 마이크로웨이브로 약 30분 동안 가열하였다. 불용성 잔사를 여과 제거하고, 여액을 예비 RP-HPLC에 의한 정제(표 2, 방법 h)에 적용하여 1-사이클로부틸-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘을 백색 고체(0.002g, 4%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t =1.78분; m/z: 213 ($M+H$)⁺.

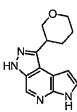
[1865] 실시예 #31: 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1866]

[1867] THF(46mL) 중의 5-클로로-4-요오도-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1.0g, 2.3mmol, Adesis) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-카브알데히드(0.47g, 4.1mmol, Pharmacore)를 실시예 #24에서 구체화된 조건에 따라 반응시켰다. 조악한 물질을 RP-HPLC(표 2, 방법 s)로 정제하여 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘을 황갈색 고체(0.027g, 4단계에 걸쳐 4%)로서 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =1.51분; m/z: 243 ($M+H$)⁺.

[1868] 실시예 #32: 1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘

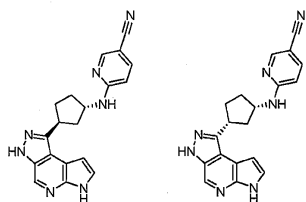


[1869]

[1870] THF(46mL) 중의 5-클로로-4-요오도-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1.0g, 2.3mmol, Adesis) 및 테트라하이드로-2H-피란-3-카브알데히드(0.47g, 4.1mmol, JW Pharmlab)를 실시예 #24에서 구체화된 조건에 따라 반응시켰다. 조악한 물질을 RP-HPLC(표 2, 방법 s)로 정제하여 1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.0021g, 4단계에 걸쳐 0.4%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법

a) $R_t = 1.53$ 분; m/z : 243 ($M+H$)⁺.

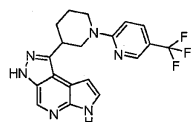
[1871] 실시예 #33: 6-((1S,3S)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸아미노)니코티노니트릴(A-1134356.0) 및 6-((1S,3R)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸아미노)니코티노니트릴



[1872]

[1873] (1S)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민(0.20g, 0.83mmol, 제조 #30), 6-클로로니코티노니트릴(0.12g, 0.83mmol), DIEA(0.22mL, 1.2mmol) 및 EtOH(3mL)의 혼합물을 약 1시간 동안 약 120℃에서 마이크로웨이브(250psi 최대 압력, 1분 ramp, 300 최대 와트)로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, RP-HPLC(표 2, 방법 s)로 정제하여 6-((1S,3S)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸아미노)니코티노니트릴(0.014g, 5%): LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.75$ 분; m/z : 344 ($M+H$)⁺ 및 6-((1S,3R)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸아미노)니코티노니트릴(0.020g, 7%): LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.81$ 분; m/z : 344 ($M+H$)⁺를 수득하였다.

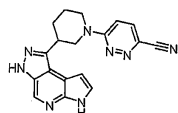
[1874] 실시예 #34: 1-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페리딘-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1875]

[1876] 1-(피페리딘-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.16g, 0.65mmol, 실시예 #26, 단계 E) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘(0.031g, 0.17mmol)과 EtOH(2mL) 중의 DIEA(0.09mL, 0.51mmol)의 혼합물을 약 130℃에서 약 1시간 동안 마이크로웨이브 반응기(250psi 최대 압력, 1분 ramp, 300 최대 와트)로 가열하였다. 조악한 물질을 헵탄 중의 5-100% EtOAc 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페리딘-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.016g, 24%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 2.32$ 분; m/z : 387 ($M+H$)⁺.

[1877] 실시예 #35: 6-(3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)피페리딘-1-일)피리다진-3-카보니트릴

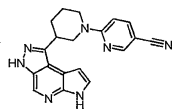


[1878]

[1879] 1-(피페리딘-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.16g, 0.65mmol, 실시예 #26, 단계 E) 및 6-클로로피리다진-3-카보니트릴(0.090g, 0.65mmol)과 EtOH(3mL) 중의 DIEA(0.37mL, 2.12mmol)의 혼합물을 약 120℃에서 약 15분 동안 마이크로웨이브 반응기(250psi 최대 압력, 1분 ramp, 300 최대 와트)로 가열하였다. 조악한 물질을 RP-HPLC(표 2, 방법 h)로 정제하여 6-(3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)피페리딘-1-일)피리다진-3-카보니트릴(0.016g, 24%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) $R_t = 1.76$ 분; m/z :

345 (M+H)⁺.

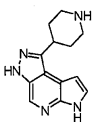
[1880] 실시예 #36: 6-(3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)피페리딘-1-일)니코티노니트릴



[1881]

[1882] 1-(피페리딘-3-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.16g, 0.65mmol, 실시예 #26, 단계 E) 및 6-클로로니코티노니트릴(0.090g, 0.65mmol)과 EtOH(3mL) 중의 DIEA(0.37mL, 2.12mmol)의 혼합물을 약 120℃에서 약 15분 동안 마이크로웨이브 반응기로 가열하였다. 조약한 물질을 RP-HPLC(표 2, 방법 h)로 정제하여 6-(3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)피페리딘-1-일)니코티노니트릴(0.012g, 6%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =1.96분; m/z: 344 (M+H)⁺.

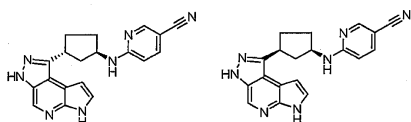
[1883] 실시예 #37: 1-(피페리딘-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1884]

[1885] 1-(피페리딘-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘을 1-벤질피페리딘-3-카르보알데히드를 1-벤질피페리딘-4-카르보알데히드로 치환하여 실시예 #26, 단계 A-E와 유사한 방식으로 제조하였다. RP-HPLC(표 2, 방법 t)로 정제하여 1-(피페리딘-4-일)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.038g, 5단계에 걸쳐 3%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =0.84분; m/z: 242 (M+H)⁺.

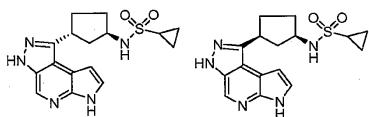
[1886] 실시예 #38: 6-((1R,3R)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸아미노)니코티노니트릴(A-1119778.0) 및 6-((1R,3S)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸아미노)니코티노니트릴



[1887]

[1888] (3R)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민(0.12g, 0.48mmol, 제조 #29), 6-클로로니코티노니트릴(0.069g, 0.48mmol) 및 DIEA(0.13mL, 0.75mmol)를 EtOH(3.0mL) 중에서 약 80℃에서 약 10시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조약한 물질을 RP-HPLC(표 2, 방법 h)로 정제하여 6-((1R,3R)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸아미노)니코티노니트릴(0.007, 4%): LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =1.86분; m/z: 344 (M+H)⁺ 및 6-((1R,3S)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸아미노)니코티노니트릴(0.009g, 5%): LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =1.89분; m/z: 344 (M+H)⁺를 수득하였다.

[1889] 실시예 #39: N-((1R,3R)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(A-1119784.0) 및 N-((1R,3S)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



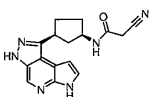
[1890]

[1891]

(3R)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민(0.12g, 0.48mmol, 제조 #29), 사이클로프로판설폰닐 클로라이드(0.070g, 0.48mmol), DIEA(0.11mL, 0.60mmol) 및 DMF(6.0mL)를 실온에서 약 2.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조악한 물질을 RP-HPLC(표 2, 방법 q)로 정제하여 N-((1R,3R)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.008g, 5%): LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =1.58분; m/z : 346 (M+H)⁺ 및 N-((1R,3S)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.017g, 10%): LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =1.71분; m/z : 346 (M+H)⁺ 를 수득하였다.

[1892]

실시예 #40: 2-시아노-N-((1R,3S)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸)아세트아미드



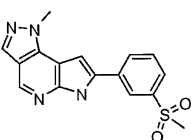
[1893]

[1894]

(3R)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜탄아민(0.12g, 0.48mmol, 제조 #29) 및 2-시아노아세트산(0.042g, 0.48mmol)을 DMF(6.0mL) 중에서 EDC(0.12g, 0.65mmol) 및 HOBt(0.076g, 0.48mmol)와 배합하였다. 혼합물을 실온에서 약 3시간 동안 교반하였다. 퍼플루오로페닐 2-시아노아세테이트(0.62g, 2.5mmol, 제조 #6)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 48시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조악한 물질을 RP-HPLC(표 2, 방법 q)로 정제하여 2-시아노-N-((1R,3S)-3-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸)아세트아미드(0.014g, 9%)를 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 a) R_t =1.52분; m/z : 307 (M-H)⁻.

[1895]

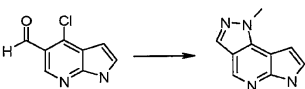
실시예 #41: 1-메틸-7-(3-(메틸설폰닐)페닐)-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1896]

[1897]

단계 A: 1-메틸-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘

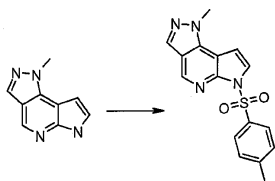


[1898]

[1899]

n-BuOH(7mL) 중의 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보알데히드(1.37g, 7.59mmol, Adesis) 및 메틸하이드라진(0.599mL, 11.4mmol)을 약 95℃로 가열하였다. 약 15분 후, 진한 HCl(0.500mL, 16.4mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 120℃로 가열하였다. 약 4시간 후, 물(10mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(20mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 포화된 수성 NaHCO₃를 사용하여 약 pH 8로 염기성화시키고, EtOAc(2 x 20mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 5-60% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(40g 컬럼)로 정제하여 1-메틸-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.960g, 74%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 1.40분; MS m/z : 173 (M+H)⁺.

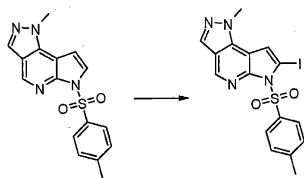
[1900] 단계 B: 1-메틸-6-토실-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1901]

[1902] 약 0℃에서 DMF(10mL) 중의 NaH의 용액(광유 중의 60% 분산액, 0.209g, 5.23mmol)에 DMF(5mL) 중의 1-메틸-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.60g, 3.5mmol)의 용액을 첨가하였다. 냉각 욱을 제거하고, 약 20분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드(0.996g, 5.23mmol)를 첨가하였다. 실온에서 약 2시간 후, 물을 첨가하고(15mL), 혼합물을 EtOAc(3 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 합하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 5-45% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-메틸-6-토실-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.50g, 44%)을 수득하였다: LC/MS (표 2, 방법 d) R_t = 2.20분; MS m/z: 327 (M+H)⁺.

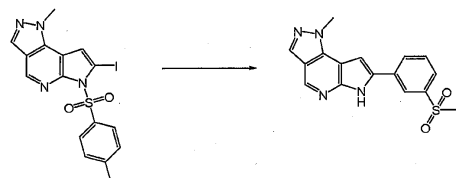
[1903] 단계 C: 7-요오도-1-메틸-6-토실-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1904]

[1905] THF(1.5mL) 중의 디이소프로필아민(0.20mL, 1.5mmol)을 약 -74℃로 냉각시켰다. n-BuLi의 용액(사이클로헥산 중의 1.6M 용액, 1.03mL, 1.65mmol)을 약 15분 동안 적가하였다. 약 20분 후에, 용액을 약 -74℃에서 약 10분 동안 THF(10mL) 중의 1-메틸-6-토실-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.250g, 0.766mmol)에 첨가하였다. 약 -74℃에서 약 1시간 후, THF(5mL) 중의 요오드의 용액(0.226g, 0.889mmol)을 약 5분 동안 첨가하였다. 약 -74℃에서 약 2시간 후, 물(20mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc(3 x 20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 합하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 5-40% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 7-요오도-1-메틸-6-토실-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.27g, 78%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) R_t = 2.34분; MS m/z: 453 (M+H)⁺.

[1906] 단계 D: 1-메틸-7-(3-(메틸설포닐)페닐)-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘

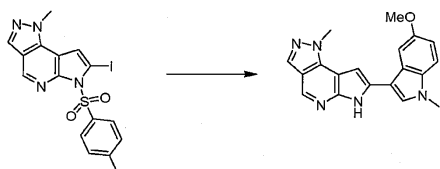


[1907]

[1908] 1,4-디옥산:물(3:1, 10mL) 중의 7-요오도-1-메틸-6-토실-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.134g, 0.296mmol), 3-(메틸설포닐)페닐보론산(0.711g, 0.356mmol, Combi-Blocks), Pd(PPh₃)₄(0.24g, 0.021mmol, Strem), Na₂CO₃ (0.790g, 0.741mmol)의 혼합물을 약 90℃로 약 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 물(10mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고,

감압하에 농축시켜 1-메틸-7-(3-(메틸설포닐)페닐)-6-토실-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.180g, 0.375mmol)을 수득하고, 이를 MeOH(3mL)에 용해시키고, 수성 NaOH(5N, 0.75mL, 3.8mmol)로 처리하였다. 반응 용기를 밀폐시키고, CEM 마이크로웨이브로 약 120℃에서 약 20분 동안 가열하였다(250psi 최대 압력, 2분 ramp 시간, 300 최대 와트). 반응 혼합물을 여과하고, MeOH(3mL)로 세척하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-메틸-7-(3-(메틸설포닐)페닐)-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.65g, 53%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) $R_t = 1.23$ 분; MS m/z : 327 (M+H)⁺.

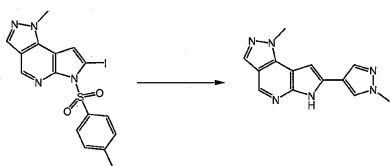
[1909] 실시예 #42: 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-메틸-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1910]

[1911] 플라스크에 7-요오도-1-메틸-6-토실-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.200g, 0.442mmol, 실시예 #41, 단계 C), 5-메톡시-1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌(0.140g, 0.486mmol, 제조 #31), Pd(PPh₃)₄(0.036g, 0.031mmol, Strem) 및 1,4-디옥산:물(3:1, 10mL) 중의 Na₂CO₃(0.117g, 1.11mmol)를 충전시켰다. 반응 혼합물을 약 85-90℃에서 약 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 감압하에 농축 건조시켜 조악한 고체를 수득하고, 이를 마이크로웨이브 반응 용기에 첨가하였다. MeOH(3mL) 및 수성 NaOH(5N, 0.412mL, 2.06mmol)를 첨가하고, 용기를 밀폐시키고, 약 120℃로 마이크로웨이브에서 약 20분 동안 가열하였다(250psi 최대 압력, 2분 ramp 시간, 300 최대 와트). 반응 혼합물을 여과시키고, MeOH로 세척하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 헵탄 중의 5-68% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-메틸-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.015g, 2단계에 걸쳐 22%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) $R_t = 1.30$ 분; MS m/z : 332 (M+H)⁺.

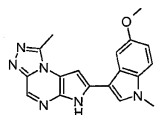
[1912] 실시예 #43: 1-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1913]

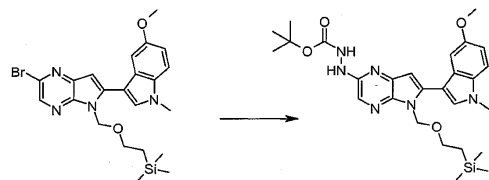
[1914] 플라스크에 7-요오도-1-메틸-6-토실-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.134g, 0.296mmol, 실시예 #41, 단계 C), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(0.074g, 0.36mmol), (PPh₃)₄(0.024g, 0.021mmol, Strem) 및 1,4-디옥산:물(3:1, 10mL) 중의 Na₂CO₃(0.079g, 0.74mmol)를 충전시켰다. 반응물을 약 80℃에서 약 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과시키고, 여액을 감압하에 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 5mL 마이크로웨이브 반응 바이알에 첨가하였다. MeOH(3mL) 및 수성 NaOH(5N, 0.77mL, 3.8mmol)를 첨가하고, 반응 용기를 밀폐시키고, 마이크로웨이브로 약 20분 동안 약 120℃로 가열하였다(250psi 최대 압력, 2분 ramp 시간, 300 최대 와트). 반응 혼합물을 여과시키고, MeOH로 세척하였다. 여액을 농축시키고, MeOH/DCM에 재용해시키고, DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(12g 컬럼)로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 농축시켜 1-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.038g, 2단계에 걸쳐 39%)을 수득하였다: LC/MS(표 2, 방법 d) $R_t = 1.13$ min; MS m/z : 253 (M+H)⁺.

[1915] 실시예 #44: 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-메틸-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[1916]

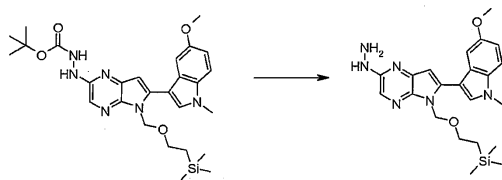
[1917] 단계 A: 3급-부틸 2-(6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트



[1918]

[1919] 환저 플라스크에 1,4-디옥산(10mL) 중의 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(0)(0.066g, 0.072mmol) 및 디-3급-부틸-(2',4',6'-트리이소프로필-비페닐-2-일)-포스판(0.061g, 0.14mmol)을 충전시켜 검은색 용액을 수득하고, 이를 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시켰다. 혼합물을 약 80℃로 약 10분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 2-브로모-6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.35g, 0.72mmol, 실시예 #20, 단계 D) 및 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(0.142g, 1.08mmol)에 이어, 나트륨 3급-부톡사이드(0.104g, 1.08mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 80℃에서 약 20분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과 폐드를 EtOAc(40mL)로 추가로 세정하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 헵탄 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 2-(6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진-카복실레이트(0.272g, 70%)를 수득하였다: LC/MS(표 1, 방법 d) $R_t = 1.78$ 분; MS m/z : 539 ($M+H$)⁺.

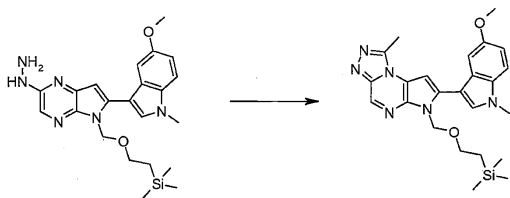
[1920] 단계 B: 2-하이드라지닐-6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1921]

[1922] 환저 플라스크에 3급-부틸 2-(6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(0.272g, 0.505mmol) 및 1,4-디옥산(5mL)을 첨가하였다. 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중의 4N, 1.26mL, 5.05mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 1시간 동안 약 60℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(50mL)로 희석시켰다. 용액을 포화된 수성 NaHCO₃(50mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 2-하이드라지닐-6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.19g, 84%)을 수득하였다: LC/MS(표 1, 방법 d) $R_t = 1.55$ 분; MS m/z : 439 ($M+H$)⁺.

[1923] 단계 C: 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-메틸-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



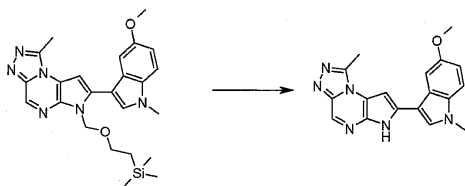
[1924]

[1925]

환저 플라스크에 2-하이드라지닐-6-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.181g, 0.413mmol), DCM(5mL) 및 아세트알데히드(DCM 중의 10.0M, 0.206mL, 2.06mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, DMF(8mL) 및 염화구리(II)(0.107g, 0.796mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 15분 동안 약 90℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 10% 수성 암모니아(4.5mL) 및 EtOAc(6mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 30분 동안 약 40℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(50mL)로 추출시켰다. 유기 층을 물(50mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 물질을 헵탄 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-메틸-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.040g, 21%)을 수득하였다: LC/MS(표 1, 방법 d) R_t = 1.67분; MS m/z: 463 (M+H)⁺.

[1926]

단계 D: 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-메틸-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[1927]

[1928]

환저 플라스크에 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-메틸-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.040g, 0.086mmol), DMF(0.865mL), 에틸렌디아민(0.088mL, 2.6mmol) 및 TBAF(THF 중의 1.0 M, 0.346mL, 0.173mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 4시간 동안 약 85℃로 가열하였다. 반응 혼합물에 에틸렌디아민(0.088mL, 2.6mmol) 및 TBAF(THF 중의 1.0M, 0.346mL, 0.173mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 85℃에서 약 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(50mL)로 희석시켰다. 혼합물을 EtOAc(50mL)로 추출시키고, 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 조악한 물질을 예비 RP-HPLC(표 2, 방법 u)로 정제시켰다. 물질을 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 추가로 정제하여 7-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-메틸-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.0024g, 8.4%)을 수득하였다. LC/MS(표 1, 방법 a) R_t = 1.84분; MS m/z: 333 (M+H)⁺.