



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0058599
(43) 공개일자 2020년05월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/14 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07D 471/22 (2006.01) C07D 487/14 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01) C07D 498/22 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/14 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7014430(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년06월09일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2017-7036051
원출원일자(국제) 2016년06월09일
심사청구일자 2017년12월14일
- (85) 번역문제출일자 2020년05월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2016/053398
- (87) 국제공개번호 WO 2016/203347
국제공개일자 2016년12월22일
- (30) 우선권주장
62/180,815 2015년06월17일 미국(US)
- (71) 출원인
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235
- (72) 발명자
채피 토마스 알렌
미국 매사추세츠주 01741 칼리슬 햄록 힐 로드 59
찬드라세카란 라말라크쉬미 예그나
미국 코네티컷주 06335 게일즈 페리 파트릿지 할로우 로드 47
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

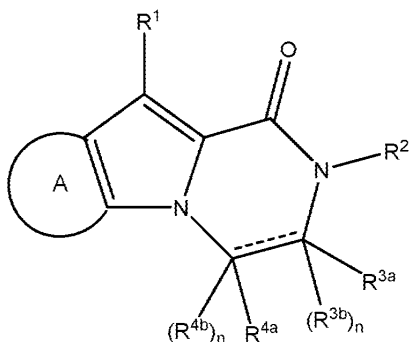
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 삼환형 화합물 및 포스포다이에스터라제 억제제로서 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기 식에서, 치환기 A, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b} 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

또한, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 상기 화합물을 사용하는 치료 방법 및 상기 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/16 (2018.01)

A61P 25/28 (2018.01)

C07D 471/22 (2013.01)

C07D 487/14 (2013.01)

C07D 491/147 (2013.01)

C07D 498/22 (2013.01)

C07D 513/14 (2013.01)

(72) 발명자

헬랄 크리스토퍼 존

미국 코네티컷주 06355 미스틱 엘름 스트리트 18

라차펠트 에릭 알피

미국 코네티컷주 06382 언캐스빌 리차드 브라운 드
라이브 69

파텔 난디니 차텡하이

미국 매사추세츠주 02468 와반 매리 엘렌 로드 34

시아볼라 사이몬

미국 매사추세츠주 02139 캠프릿지 리버 스트리트
109

버희스트 패트릭 로버트

미국 매사추세츠주 02460 뉴튼 칼빈 로드 23

와거 트래비스 티

미국 매사추세츠주 02446 브룩클린 와싱턴 스트리
트 465 아파트먼트 6

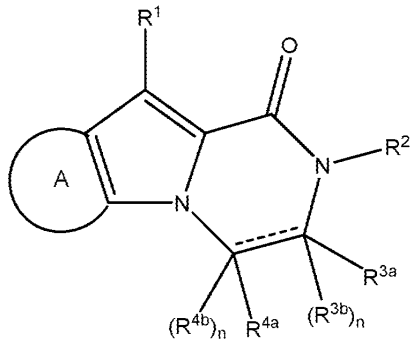
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

고리 A는 고리의 원자 중 하나의 원자가 산소 원자인 융합된 (6-원) 헤테로사이클로알킬 고리, 융합된 페닐 고리 또는 고리의 원자 중 1개 또는 2개의 원자가 질소 원자이고, 나머지 고리 원자는 황, 산소 또는 탄소에서 선택되는 융합된 (5- 내지 6-원)헤테로아릴 고리이고;

R¹은 (C₄-C₆)사이클로알킬, (4- 내지 10-원)헤테로사이클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴 및 (5- 내지 10-원)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 화학적으로 허용되는 경우, 상기 (C₄-C₆)사이클로알킬, (4- 내지 10-원)헤테로사이클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴 및 (5- 내지 10-원)헤테로아릴 잔기는 임의적으로 1 내지 3개의 R⁹로 치환되고;

R²는 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₁₅)알킬-OR⁵, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-OR⁵, -C(=O)-N(R⁵)(R⁶), -(SO₂)R⁵, (C₃-C₅)사이클로알킬, 페닐 및 (5- 내지 6-원)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 화학적으로 허용되는 경우, 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₅)사이클로알킬, 페닐 및 (5- 내지 6-원)헤테로아릴은 임의적으로 1개의 R⁸로 치환되되, 고리 A가 페닐이면 R²는 수소가 아니며;

R³ᵃ는, 화학적으로 허용되는 경우, 수소 및 (C₁-C₃)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R² 및 R³ᵃ는 이들이 부착된 질소 및 탄소 원자와 함께 (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

존재하는 경우, R³ᵇ는 수소 및 (C₁-C₃)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁴ᵃ는, 화학적으로 허용되는 경우, 수소로부터 선택되고;

존재하는 경우, R⁴ᵇ는 수소로부터 선택되고;

각각의 경우 R⁵ 및 R⁶는 수소 및 (C₁-C₆)알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R⁷은 (C₁-C₆)알킬이고;

존재하는 경우, 각각의 경우 R⁸은 임의적으로 치환된 (C₁-C₆)알킬티오, 임의적으로 치환된 (C₁-C₆)알킬 및 임의적으로 치환된 (C₁-C₆)알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

존재하는 경우, 각각의 경우 R^9 은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬티오, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시, $-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^5$, $-C(=O)-OR^5$, $-(SO_2)R^7$ 및 $-S(=O_2)N(R^5)(R^6)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

-----은 부재하여 단일 결합을 형성하거나 결합으로 존재하여 이중 결합을 형성하고;

n 은 0 또는 1로부터 선택된 정수이되, -----이 존재하여 이중 결합을 형성하는 경우, n 은 0이고, -----이 부재하여 단일 결합을 형성하는 경우, n 은 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

고리 A가

i) 옥세탄일, 다이하이드로퓨란일, 테트라하이드로퓨란일 및 테트라하이드로피란일로 이루어진 군으로부터 선택된 융합된 (6-원) 헤테로사이클로알킬 고리;

ii) 융합된 페닐 고리; 또는

iii) 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사다리아졸릴, 1,2,4-옥사다리아졸릴, 1,2,5-옥사다리아졸릴, 1,3,4-옥사다리아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 및 피라졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 융합된 (5- 내지 6-원) 헤테로아릴 고리

인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제2항에 있어서,

고리 A가 융합된 (6-원) 산소-함유 헤테로사이클로알킬 고리이되, 상기 헤테로사이클로알킬 고리가 테트라하이드로피란일인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제2항에 있어서,

고리 A가, 피리딘일 고리, 피리미딘일 고리, 피라진일 및 티아졸릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택된 융합된 (5- 내지 6-원) 질소-함유 헤테로아릴 고리인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^8 이 (C_1-C_6) 알킬 및 (C_1-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제5항에 있어서,

R^1 이

i) 각각 임의적으로 1 내지 3개의 R^9 으로 치환된 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥센일, 사이클로헥사다이엔일 및 사이클로펜텐일로 이루어진 군으로부터 선택된 (C_4-C_6) 사이클로알킬;

ii) 각각 임의적으로 1 내지 3개의 R^9 으로 치환된 아제티딘일, 다이하이드로퓨란일, 다이하이드로티오펜일, 테트라하이드로티오펜일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로트리아진일, 테트라하이드로피라졸릴, 테트라하이드로옥사진일, 테트라하이드로피리미딘일, 옥타하이드로벤조퓨란일, 옥타하이드로벤즈이미다졸릴, 옥타하이드로

벤조티아졸릴, 이미다졸리딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 피라졸리딘일, 티오모폴린일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티아진일, 테트라하이드로티아디아진일, 테트라하이드로옥사졸릴, 모폴린일, 옥세탄일, 테트라하이드로다이하진일, 옥사진일, 옥사티아진일, 퀴누클리딘일, 크로만일, 이소크로만일, 다이하이드로벤조다이옥신일, 벤조다이옥솔릴, 벤조옥사진일, 인돌린일, 다이하이드로벤조퓨란일, 테트라하이드로퀴놀릴, 이소크로밀, 다이하이드로-1H-이소인돌릴, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄온일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄일, 테트라하이드로퓨란-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, 이미다졸리딘-1-일, 이미다졸리딘-2-일, 이미다졸리딘-4-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 1,4-옥사제판-1-일, 이소티아졸리딘일, 1,3-티아졸리딘-3-일, 1,2-피라졸리딘-2-일, 1,2-테트라하이드로티아진-2-일, 1,3-티아지난-3-일, 1,2-테트라하이드로다이하진-2-일, 1,3-테트라하이드로다이하진-1-일, 1,4-옥사진-4-일, 옥사졸리딘온일 및 2-옥소-피페리딘일로 이루어진 군으로부터 선택된 (4- 내지 10-원)헤테로사이클로알킬;

iii) 각각 임의적으로 1 내지 3개의 R^9 으로 치환된 페닐 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된 (C_6 - C_{10})아릴; 및

iv) 각각 임의적으로 1 내지 3개의 R^9 으로 치환된 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 퓨란일, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, 1,3,4-옥사다이하졸릴, 옥사졸릴, 티오펜일, 티아졸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 벤조퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤조티엔일, 벤조옥사다이하졸릴, 벤조티아졸릴, 이소벤조티오펜일, 벤조티오펜일, 벤즈이소옥사졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조다이옥솔릴, 퓨라노피리딘일, 푸린일, 이미다조피리딘일, 이미다조피리미딘일, 피롤로피리딘일, 피라졸로피리딘일, 피라졸로피리미딘일, 티에노피리딘일, 트리아아졸로피리미딘일, 트리아아졸로피리딘일, 안트라닐릴, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 신놀린일, 키나졸린일, 옥소크로만일 및 1,4-벤조옥사진일로 이루어진 군으로부터 선택된 (5- 내지 10-원)헤테로아릴

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서,

R^1 이 (C_6 - C_{10})아릴이되, 상기 아릴은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 임의적으로 치환된 (C_1 - C_6)알킬, 임의적으로 치환된 (C_1 - C_6)알콕시, $-N(R^5)(R^6)$, $-(SO_2)R^7$ 및 $-S(=O_2)N(R^5)(R^6)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 R^9 으로 임의적으로 치환된 페닐이고, 각각의 경우 R^5 및 R^6 는 수소 및 (C_1 - C_6)알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, R^7 은 (C_1 - C_6)알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제6항에 있어서,

R^1 이 (5- 내지 10-원)헤테로아릴이되, 상기 헤테로아릴은 옥사졸릴, 피라졸릴, 티오펜일, 티아졸릴, 트리아아졸릴, 피리딘일, 피리미딘일, 트리아아졸로피리딘일 및 퓨로피리딘일로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 임의적으로 치환된 (C_1 - C_6)알킬, 임의적으로 치환된 (C_1 - C_6)알콕시, $-N(R^5)(R^6)$, $-(SO_2)R^7$ 및 $-S(=O_2)N(R^5)(R^6)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 R^9 으로 임의적으로 치환되, 각각의 경우 R^5 및 R^6 는 수소 및 (C_1 - C_6)알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, R^7 은 (C_1 - C_6)알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제6항에 있어서,

각각의 R^9 이 플루오로, 클로로, 시아노, (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_1-C_6) 알콕시로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제9항에 있어서,

R^9 이

i) 메틸, 에틸 또는 프로필로부터 선택된 (C_1-C_6) 알킬로서, 상기 메틸, 에틸 및 프로필은 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환되는, (C_1-C_6) 알킬; 및

ii) 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시로부터 선택된 (C_1-C_6) 알콕시로서, 상기 메톡시, 에톡시 및 프로폭시는 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환되는, (C_1-C_6) 알콕시

로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서,

R^2 가 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_5) 사이클로알킬 및 (5- 내지 6-원)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_5) 사이클로알킬 및 (5- 내지 6-원)헤테로아릴은 (C_1-C_6) 알킬 및 (C_1-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 R^8 으로 임의적으로 치환되며, 고리 A가 페닐인 경우 R^2 는 수소가 아닌, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제11항에 있어서,

고리 A가 페닐이 아닌 경우, R^2 가 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제11항에 있어서,

R^2 가 메틸, 에틸 또는 프로필로부터 선택된 (C_1-C_6) 알킬이고, 이들 각각은 (C_1-C_6) 알킬 및 (C_1-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 R^8 으로 임의적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제11항에 있어서,

R^2 가 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸로부터 선택된 (C_3-C_5) 사이클로알킬이되, 이들 각각은 (C_1-C_6) 알킬 및 (C_1-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 R^8 으로 임의적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제14항에 있어서,

R^2 가 사이클로프로필인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제11항에 있어서,

R^2 가 옥사졸릴, 피라졸릴, 티오펜릴, 티아졸릴, 트리아아졸릴, 피리딘일 및 피리미딘일로 이루어진 군으로부터 선택되는 (5- 내지 6-원)헤테로아릴이되, 이들 각각은 (C_1-C_6)알킬 및 (C_1-C_6)알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 R^8 으로 임의적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제1항에 있어서,

R^{3a} 및 R^{4a} 가, 각각 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항에 있어서,

R^2 및 R^{3a} 가 이들이 부착된 질소 및 탄소 원자와 함께, 아제티딘일, 피롤리딘일 및 모폴린일로 이루어진 군으로부터 선택된 (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항에 있어서,

R^{3b} 및 R^{4b} 가 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

10-(4-클로로-2-플루오로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온;

4-(7-사이클로프로필-8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로[1,3]티아졸로[4',5':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9-일)-3-메틸벤조니트릴;

(6aS)-12-(4-클로로페닐)-6a,7,8,9-테트라하이드로-6H,11H-피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피롤로[1,2-d]피라진-11-온;

10-(4-클로로페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온;

4-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-10-일)-3-플루오로벤조니트릴;

8-사이클로프로필-10-(4-플루오로-2-메틸페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온;

8-사이클로프로필-10-(6-메톡시피리딘-3-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온;

(7S)-10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7-메틸-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온;

4-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-10-일)-3-메틸벤조니트릴;

5-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-10-일)피리딘-2-카보니트릴;

10-(4-클로로-2-메틸페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온;

4-(7-사이클로프로필-8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로[1,3]티아졸로[4',5':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9-일)-2-플루오로-5-메틸벤조니트릴 및

8-사이클로프로필-10-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-

9(6H)-온

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

4-(7-사이클로프로필-8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로[1,3]티아졸로[4',5':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9-일)-2-플루오로-5-메틸벤조니트릴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 22

8-사이클로프로필-10-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

10-(4-클로로-2-플루오로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 24

10-(4-클로로-2-메틸페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 25

치료 효과량의 제1항 내지 제4항 및 제11항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, PDE4B 동형(isoform)에 의해 매개되는 질병 또는 질환의 치료를 위한 약학 조성물로서,

상기 질병 또는 질환은 정신분열증, 우울증, 불안증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증, 만성 폐쇄성 폐질환, 염증, 뇌졸중 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 특히 PDE4A, PDE4B 및 PDE4C 동형에 대한 결합 친화성을 갖는 PDE4 동질효소의 억제제인 화학식 I의 삼환형 화합물, 및 중추 신경계(CNS), 대사성, 자가면역 및 염증성 질병 및 질환의 치료 방법에서 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

포스포다이에스테라제(PDE)는 이차 전달자 분자인 아데노신 3',5'-환형 모노포스페이트(cAMP) 및 구아노신 3',5'-환형 모노포스페이트(cGMP)의 포스포다이에스테르 결합을 절단하는 세포내 효소의 부류이다. 환형 뉴클레오티드인 cAMP 및 cGMP는 다양한 세포 경로에서 이차 전달자로서의 역할을 한다.

[0003]

cAMP는 체내 많은 세포내 과정을 조절하는 이차 전달자로서 작용한다. 하나의 예는 cAMP-의존성 키나제의 활성화 및 단백질의 후속 인산화가 시냅스 전달, 및 뉴런 분화 및 생존의 예민한 조절에 관여하는 중추 신경계의 뉴런에 존재한다. 환형 뉴클레오티드 신호화의 복잡성은 cAMP의 합성 및 분해에 관여되는 효소의 분자 다양성에 의해 나타난다. 아데닐릴 부류의 10개 이상의 패밀리, 및 포스포다이에스테라제의 11개의 패밀리가 존재한다. 또한, 상이한 유형의 뉴런이 각각 이들 부류의 다수의 동질효소를 발현하는 것으로 공지되어 있고, 제공된 뉴런내에서 상이한 동질효소에 대한 구획화 및 기능의 특이성의 훌륭한 증거가 존재한다.

[0004]

환형 뉴클레오티드 신호화 조절의 주요 메커니즘은 포스포다이에스테라제-촉매 환형 뉴클레오티드 이화작용에 의한 것이다. PDE의 11개의 공지된 패밀리는 21개의 상이한 유전자에 의해 암호화된다; 각각의 유전자는 전형적으로 동질효소 다양성에 추가로 기여하는 다수의 스플라이스 변이체를 생산한다. PDE 패밀리는 환형 뉴클레오티드 기질 특이성, 조절 메커니즘 및 억제제에 대한 민감성을 기반으로 기능적으로 구별된다. 또한, PDE는 중추 신경계를 비롯한 유기체를 통해 상이하게 발현된다. 특유의 효소적 활성 및 국소화의 결과로서, 상이한

PDE의 동질효소는 특유의 생리학적 기능을 제공할 수 있다. 또한, 특유의 PDE 동질효소를 선택적으로 억제할 수 있는 화합물은 특정 치료적 효과, 보다 적은 부작용 또는 둘 다를 제공할 수 있다(문헌[Deninno, M., Future Directions in Phosphodiesterase Drug Discovery. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2012, 22, 6794-6800]).

[0005] 본 발명은 PDE의 제4 패밀리(즉, PDE4A, PDE4B, PDE4C 및 PDE4D)에 대한 결합 친화성, 특히 PDE4A, PDE4B 및 PDE4C 동형에 대한 결합 친화성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

[0006] PDE4 동질효소는 이차 전달자인 아데노신 3',5'-환형 모노포스페이트의 선택적 고-친화성 가수분해를 수행한다(상기 억제로부터 야기된 cAMP 매개된 유익한 약리학적 효과는 다양한 질병 모델에서 발견되었다). 많은 다른 PDE4 억제제는 최근 발견되었다. 예를 들어, 포레스트 파마슈티컬즈 인코포레이티드(Forest Pharmaceuticals, Inc)에서 시판중인 로플루밀라스트(Roflumilast; 달리레습(Daliresp, 등록상표))는 갑작스런 재발의 수를 감소시키거나 COPD 증상의 악화를 예방하는 것으로 심각한 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)에 대하여 승인되었다. 아프레밀라스트(Apremilast; 오테즐라(Otezla, 등록상표))는 활성 건선성 관절염을 앓는 성인의 치료를 위해 미국 식품 의약국에 의해 승인되었다.

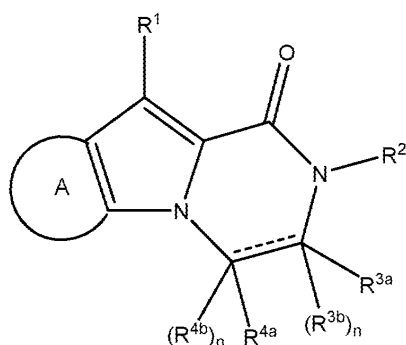
[0007] PDE4 억제제의 유익한 약리학적 활성이 나타났지만, 이들 치료법의 통상적 부작용이 PDE4D 동형의 억제와 관련된 것으로 가정되는 위장관 증후군, 예컨대 메스꺼움, 구토 및 설사를 유도하였다. PDE4D 동형보다 PDE4B 동형에 대한 친화성을 갖는 화합물을 개발하기 위한 시도가 있었다(참조: 문헌[Donnell, A. F. et al., Identification of pyridazino[4,5-b]indolizines as selective PDE4B inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010, 20, 2163-7]; 및 [Naganuma, K. et al., Discovery of selective PDE4B inhibitors. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2009, 19, 3174-6]). 그러나, 선택적 PDE4 억제제, 특히 PDE4A, PDE4B 및 PDE4C 동형에 대한 친화성을 갖는 PDE4 억제제의 개발의 필요성이 남아 있다. 특히, PDE4D 동형보다 PDE4A 및 PDE4B 동형에 대한 향상된 결합 친화성을 갖는 화합물은 중추 신경계(CNS)의 다양한 질병 및 장애의 치료에 유용할 것으로 예상된다. 본 발명의 선택된 화합물의 발견은 이러한 계속되는 필요성을 다루고 중추 신경계(CNS)의 다양한 질병 및 장애, 뿐만 아니라 대사성, 자가면역 및 염증성 질병 또는 장애의 치료를 위한 추가적 치료법을 제공한다.

[0008] 또한, 본 발명의 PDE4 억제제를 사용한 치료는 PDE4D 동형의 억제와 관련된 것으로 생각되는 위장관 부작용(예를 들어, 메스꺼움, 구토 및 설사)의 감소를 야기할 수 있다(문헌[Robichaud, A. et al., Deletion of Phosphodiesterase 4D in Mice Shortens α 2-Adrenoreceptor-Mediated Anesthesia, A Behavioral Correlate of Emesis. Journal of Clinical Investigation 2002, 110, 1045-1052]).

발명의 내용

[0009] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0010] [화학식 I]



[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013] 고리 A는 융합된 (4- 내지 8-원)산소-함유 헤테로사이클로알킬 고리, 융합된 페닐 고리 또는 융합된 (5- 내지 8-원)질소-함유 헤테로아릴 고리이고, 화학적으로 허용되는 경우, 융합된 (4- 내지 8-원)산소-함유 헤테로사이클로알킬 고리, 융합된 페닐 고리 및 융합된 (5- 내지 8-원)질소-함유 헤테로아릴 고리는 임의적으로 1 내지 6 개의 R⁸으로 치환되고;

- [0014] R^1 은 (C_3-C_8) 사이클로알킬, (4- 내지 10-원)헤테로사이클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴 및 (5- 내지 14-원)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 화학적으로 허용되는 경우, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (4- 내지 10-원)헤테로사이클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴 및 (5- 내지 14-원)헤테로아릴 잔기는 임의적으로 1 내지 6개의 R^9 으로 치환되고;
- [0015] R^2 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, (C_1-C_{15}) 알킬- OR^5 , $-C(=O)-R^5$, $-C(=O)-OR^5$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-(SO_2)R^5$, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (4- 내지 10-원)헤테로사이클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴 및 (5- 내지 14-원)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 화학적으로 허용되는 경우, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (4- 내지 10-원)헤테로사이클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴 및 (5- 내지 14-원)헤테로아릴은 임의적으로 1 내지 6개의 R^8 으로 치환되고,
- [0016] R^{3a} 는, 화학적으로 허용되는 경우, 수소, 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 니트로, $-N(R^5)(R^6)$, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬티오, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시 및 임의적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0017] R^2 및 R^{3a} 는 이들이 부착된 질소 및 탄소 원자와 함께 (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고, 화학적으로 허용되는 경우, (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬 고리는 임의적으로 1 내지 6개의 R^8 으로 치환되고;
- [0018] 존재하는 경우, R^{3b} 는 수소, 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 니트로, $N(R^5)(R^6)$, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬티오, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시 및 임의적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0019] R^{3a} 및 R^{3b} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (C_3-C_6) 사이클로알킬 또는 (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬을 형성하고, 화학적으로 허용되는 경우, (C_3-C_6) 사이클로알킬 또는 (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬은 임의적으로 1 내지 6개의 R^8 으로 치환되고;
- [0020] R^{4a} 는, 화학적으로 허용되는 경우, 수소, 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 니트로, $N(R^5)(R^6)$, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬티오, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 및 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0021] 존재하는 경우, R^{4b} 는 수소, 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 니트로, $N(R^5)(R^6)$, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬티오, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 및 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0022] R^{4a} 및 R^{4b} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (C_3-C_6) 사이클로알킬 또는 (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬을 형성하고, 화학적으로 허용되는 경우, (C_3-C_6) 사이클로알킬 또는 (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬은 임의적으로 1 내지 6개의 R^8 으로 치환되고;
- [0023] 각각의 경우 R^5 및 R^6 는 수소 및 (C_1-C_6) 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0024] R^7 은 (C_1-C_6) 알킬이고;
- [0025] 존재하는 경우, 각각의 경우 R^8 은 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 니트로, $N(R^5)(R^6)$, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬티오, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 및 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터

터 독립적으로 선택되고;

[0026] 존재하는 경우, 각각의 경우 R^9 은 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 니트로, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의적으로 치환된 (C_2-C_6) 알켄일, 임의적으로 치환된 (C_2-C_6) 알킨일, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬티오, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(C(O)R^6)$, $-C(=O)$, $-C(=O)-R^5$, $-C(=O)-OR^5$, $-(SO_2)R^7$ 및 $-S(=O_2)N(R^5)(R^6)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0027] -----은 부재하거나(단일 결합을 형성) 결합이고(이중 결합을 형성);

[0028] n은 0 또는 1로부터 선택된 정수이되, -----이 존재하여 이중 결합을 형성하는 경우, n은 0이고, -----이 부재하여 단일 결합을 형성하는 경우, n은 1이다.

[0029] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 실시예 1 내지 97 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0030] 화학식 I의 화합물은 PDE4A, PDE4B 및/또는 PDE4C 동형의 억제제이다.

[0031] 화학식 I의 화합물은 중추 신경계(CNS)의 질병 및/또는 장애, 통증, 정신적 외상, 심장학상, 혈전성, 대사성, 자가면역성 및 염증성 질환 또는 장애, 및 향상된 내피 활성/손상된 내피 장벽 기능과 관련된 장애를 치료하거나 예방하는 데 유용하다.

[0032] 또한, 본 발명은 PDE4A, PDE4B 및 PDE4C 유전자 패밀리(즉, PDE4B 효소)를 조정할 수 있는 질환의 치료용 또는 예방용 약제의 제조에서 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0033] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 부형제의 혼합물을 함유하는, 약학적 투여량 형태로 제형화된 약학적으로 허용되는 제형에 관한 것이다. 이러한 투여량 형태의 예는 정제, 캡슐, 좌제, 젤, 크림, 연고, 로션, 주사용 용액/현탁액(예를 들어, 데포), 흡입용 에어로졸, 및 경구 섭취용 용액/현탁액을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 문서 내의 제목은 독자에 의해 이의 검토를 신속히 처리하기 위해서만 사용되고 있다. 이는 어떠한 방식으로도 본 발명 또는 청구범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0035] **정의 및 예시**

[0036] 청구범위를 포함하여 본원 전체에 걸쳐 사용된 바와 같이, 하기 용어는 달리 구체적으로 지시되지 않는 한 하기에 정의되는 의미를 갖는다. 복수형 및 단수형은 숫자의 표시를 제외하고 상호교환적으로 취급되어야 한다.

[0037] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "n-원"(이때, n은 정수임)은 전형적으로 고리-형성 원자의 수가 n개인 잔기에서 고리-형성 원자의 수를 나타낸다. 예를 들어, 피리딘은 6-원 헤테로아릴 고리의 예이고, 티아졸은 5-원 헤테로아릴 기의 예이다.

[0038] 본원의 여러 부분에서, 본 발명의 화합물의 치환기는 군으로 또는 범위로 개시된다. 이는 구체적으로 본 발명이 이러한 군 및 범위의 구성원의 각각 모든 개별적 하위조합을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 용어 " (C_1-C_6) 알킬"은 구체적으로 C_1 알킬(메틸), C_2 알킬(에틸), C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬 및 C_6 알킬을 포함하는 것으로 의도된다. 또 다른 예를 들어, 용어 "5- 내지 14-원 헤테로아릴 기"는 구체적으로 임의의 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- 및 14-원 헤테로아릴 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0039] 본원에 사용된 용어 " (C_1-C_6) 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 분지쇄 또는 직쇄 알킬 기, 예컨대 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 n-헥실을 나타낸다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, (C_1-C_6) 알킬티오, 니트로, $-C(=O)-R^5$ 및 $-N(R^5)(R^6)$ (이때, R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 대체된 상기에 정의된 (C_1-C_6) 알킬을 나타낸다. 예를 들어, (C_1-C_6) 알킬 잔기는 하나 이상의 할로젠 원자로 치환되어 "할로 (C_1-C_6) 알킬"을 형성할 수 있다. 할로 (C_1-C_6)

C₆)알킬의 대표적 예는 비제한적으로 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 트라이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 2-클로로-3-플루오로펜틸을 포함한다.

[0041] 용어 "(C₂-C₆)알켄일"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 지방족 탄화수소를 나타내고, 이는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 기를 포함한다. 대표적 예는 비제한적으로 에틸, 1-프로펜일, 2-프로펜일(알릴), 이소프로펜일, 2-메틸-1-프로펜일, 1-부텐일, 2-부텐일 등을 포함한다. 본 발명의 화합물이 C₂-C₆알켄일 기를 함유하는 경우, 화합물은 퓨어(pure) E(entgegen) 형태, 퓨어 Z(zusammen) 형태 또는 이들의 임의의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0042] 용어 "임의적으로 치환된 (C₂-C₆)알켄일"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, -SF₅, -(C₁-C₆)알킬티오, 니트로, -C(=O)-R⁵ 및 -N(R⁵)(R⁶)(이때, R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 대체된 상기에 정의된 (C₂-C₆)알켄일을 나타낸다.

[0043] 용어 "(C₂-C₆)알킨일"은 2 내지 6개 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 지방족 탄화수소를 나타내고, 이는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 및 분지쇄를 포함한다. 대표적 예는 비제한적으로 에틴일, 프로핀일, 부틴일, 펜틴일 및 헥신일을 포함한다.

[0044] 용어 "임의적으로 치환된 (C₂-C₆)알킨일"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, -SF₅, (C₁-C₆)알킬티오, 니트로, -C(=O)-R⁵ 및 -N(R⁵)(R⁶)(이때, R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 대체된 상기에 정의된 (C₂-C₆)알킨일을 나타낸다.

[0045] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알콕시"는 산소 원자를 통해 모분자에 부착된 상기에 정의된 (C₁-C₆)알킬 기를 나타낸다. (C₁-C₆)알콕시의 대표적 예는 비제한적으로 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 2-프로톡시, 부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함한다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "임의적으로 치환된 (C₁-C₆)알콕시"는 하나 이상의 수소 원자가 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, -SF₅, (C₁-C₆)알킬티오, 니트로, -C(=O)-R⁵ 및 -N(R⁵)(R⁶)(이때, R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 대체된 상기에 정의된 (C₁-C₆)알콕시 기를 나타낸다. 예를 들어, "(C₁-C₆)알콕시"는 하나 이상의 할로젠 원자와 치환되어 "할로(C₁-C₆)알콕시"를 형성할 수 있다. 할로(C₁-C₆)알콕시의 대표적 예는 비제한적으로 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 2-플루오로에톡시, 트라이플루오로메톡시 및 펜타플루오로에톡시를 포함한다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알킬티오"는 황 원자를 통해 모분자에 부착된 상기에 정의된 (C₁-C₆)알킬 기를 나타낸다. (C₁-C₆)알킬티오의 대표적 예는 비제한적으로 티오메틸, 티오에틸, 티오프로필 등을 포함한다.

[0048] 본원에 사용된 용어 "임의적으로 치환된 (C₁-C₆)알킬티오"는 하나 이상의 수소 원자가 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, -SF₅, (C₁-C₆)알킬티오, 니트로, -C(=O)-R⁵ 및 -N(R⁵)(R⁶)(이때, R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 대체된 상기에 정의된 (C₁-C₆)알킬티오 기를 나타낸다.

[0049] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "(C₃-C₈)사이클로알킬"은 포화 탄소환형 분자로부터 수소를 제거함으로써 수득한 탄소환형 치환기를 나타내며, 환형 골격은 3 내지 8개의 탄소를 갖는다. "(C₃-C₈)사이클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄소환형 분자로부터 수소를 제거하여 수득된 탄소환형 치환기를 나타낸다. "사이클로알킬"은 일환형 고리일 수 있고, 이의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 또한, 불포화 지방족 사이클로알킬, 예컨대 비제한적으로 사이클로헥센일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로펜텐일, 사이클로헵텐일 및 사이클로옥텐일이 사이클로알킬의 정의에 포함된다. 대안적으로, 사이클로알킬은 하나 초과와 고리를 함유할 수 있고, 예를 들어 "(C₄-C₈)바이사이클로알킬"이다. 용어 "(C₄-C₈)바이사이클로알킬"은 4 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 이환형

고리계를 나타낸다. 바이사이클로알킬을 융합될 수 있고, 예를 들어 바이사이클로[1.1.0]부탄일, 바이사이클로[2.1.0]펜탄일, 바이사이클로[2.2.0]헥산일, 바이사이클로[3.1.0]헥산일, 바이사이클로[3.2.0]헵탄일 및 바이사이클로[3.3.0]옥탄일이다. 또한, 용어 "바이사이클로알킬"은 가교된 바이사이클로알킬 시스템, 예컨대 비제한적으로 바이사이클로[2.2.1]헵탄일 및 바이사이클로[1.1.1]펜탄일을 포함한다.

[0050] 용어 "임의적으로 치환된 (C_3 - C_8)사이클로알킬"은 하나 이상의 수소 원자 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 니트로, $-C(=O)-R^5$ 및 $-N(R^5)(R^6)$ (이때, R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1 - C_6)알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 대체된 상기에 정의된 (C_3 - C_8)사이클로알킬을 나타낸다.

[0051] 본원에 사용된 "헤테로사이클로알킬"은 고리 탄소 원자 중 하나 이상이 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 헤테로 원자로 대체된 상기에 정의된 사이클로알킬을 나타낸다. 용어 "(4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클로알킬 치환기가 총 4 내지 6개의 고리 원자를 함유하고, 이들 중 하나 이상이 헤테로 원자임을 의미한다. 용어 "(4- 내지 8-원)헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클로알킬 치환기가 총 4 내지 8개의 고리 원자를 함유하고, 이들 중 하나 이상이 헤테로 원자임을 의미한다. "(4- 내지 10-원)헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클로알킬 치환기가 총 4 내지 10개의 고리 원자를 함유함을 의미한다. "(6-원)헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클로알킬 치환기가 총 6개의 고리 원자를 함유하고, 이들 중 하나 이상이 헤테로 원자임을 의미한다. "(4- 내지 8-원)산소-함유 헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클로알킬 치환기가 총 4 내지 8개의 고리 원자를 함유하고, 이들 중 하나 이상이 산소 원자임을 의미한다. "(4- 내지 6-원)산소-함유 헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클로알킬 치환기가 총 4 내지 6개의 고리 원자를 함유하고, 이들 중 하나 이상이 산소 원자임을 의미한다. "(5-원)헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클로알킬 치환기가 총 5개의 고리 원자를 함유하고, 이들 중 하나 이상이 헤테로 원자임을 의미한다. 헤테로사이클로알킬은 10개 이하의 총 구성원을 갖는 단일 고리일 수 있다. 대안적으로, 본원에 정의된 헤테로사이클로알킬은 함께 융합된 2 또는 3개의 고리를 포함할 수 있되, 하나 이상의 상기 고리는 고리 원자로서 헤테로 원자(즉, 질소, 산소 또는 황)를 함유한다. 헤테로사이클로알킬 치환기는 적절한 원자수를 갖는 질소 원자를 통해 또는 임의의 고리 탄소 원자를 통해 본 발명의 화합물의 코어에 부착될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 잔기는 적절한 원자수를 갖는 질소 원자에서 또는 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 임의적으로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0052] 또한, 페닐 또는 나프틸 고리에, 또는 헤테로아릴 고리, 예컨대 비제한적으로 피리딘일 고리 또는 피리미딘일 고리에 융합된 헤테로사이클로알킬이 "헤테로사이클로알킬"의 정의에 포함된다.

[0053] 헤테로사이클로알킬 고리의 예는 비제한적으로 아제티딘일, 다이하이드로퓨란일, 다이하이드로티오펜일, 테트라하이드로티오펜일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로트리아진일, 테트라하이드로피라졸릴, 테트라하이드로옥사진일, 테트라하이드로피리미딘일, 옥타하이드로벤조퓨란일, 옥타하이드로벤즈이미다졸릴, 옥타하이드로벤조티아졸릴, 이미다졸리딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 피라졸리딘일, 티오모폴린일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티아진일, 테트라하이드로티아다리아진일, 테트라하이드로옥사졸릴, 모폴린일, 옥세탄일, 다이옥세탄일, 다이옥솔란일, 다이옥산일, 옥사판일, 다이옥사판일, 옥사칸일, 다이옥사칸일, 테트라하이드로다리아진일, 옥사진일, 옥사티아진일, 퀴놀리딘일, 크로만일, 이소크로만일, 다이하이드로벤조다이옥신일, 벤조다이옥솔릴, 벤조옥사진일, 인돌린일, 다이하이드로벤조퓨란일, 테트라하이드로퀴놀릴, 이소크로밀, 다이하이드로-1H-이소인돌릴, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄온일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄일 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 고리의 추가적 예는 테트라하이드로퓨란-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, 이미다졸리딘-1-일, 이미다졸리딘-2-일, 이미다졸리딘-4-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 1,4-옥사제판-1-일, 이소티아졸리딘일, 1,3-티아졸리딘-3-일, 1,2-피라졸리딘-2-일, 1,2-테트라하이드로티아진-2-일, 1,3-티아지닌-3-일, 1,2-테트라하이드로다리아진-2-일, 1,3-테트라하이드로다리아진-1-일, 1,4-옥사진-4-일, 옥사졸리딘온일, 2-옥소-피페리딘일(예를 들어, 2-옥소-피페리딘-1-일) 등을 포함한다.

[0054] 용어 "임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬"[예를 들어, 임의적으로 치환된 (4- 내지 10-원)헤테로사이클로알킬]은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, (C_1 - C_6)알킬티오, 니트로, $-C(=O)-R^5$ 및 $N(R^5)(R^6)$ (이때, R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1 - C_6)알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 대체된 상기에 정의된 헤테로사이클로알킬을 나타낸다.

- [0055] "(C₆-C₁₀)아릴"은 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 공액된 파이-전자 시스템을 갖는 올(all)-탄소 일환형 또는 융합된-고리 다환형 방향족 기, 예컨대 페닐 또는 나프틸을 나타낸다.
- [0056] 용어 "임의적으로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, -SF₅, (C₁-C₆)알킬티오, 니트로, -C(=O)-R⁵ 및 -N(R⁵)(R⁶)(이때, R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 대체된 상기에 정의된 (C₆-C₁₀)아릴을 나타낸다.
- [0057] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 고리에 산소(O), 황(S) 및 질소(N)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 고리원(고리-형성 원자)을 갖는 일환형 또는 융합된-고리 다환형 방향족 헤테로환형 기를 나타낸다. "(5- 내지 14-원)헤테로아릴" 고리는 고리 원자 중 하나 이상이 헤테로 원자(즉, 산소, 질소 또는 황)이고 나머지 고리 원자가 탄소, 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 고리를 나타낸다. "(5- 내지 10-원)헤테로아릴" 고리는 고리 원자 중 하나 이상이 헤테로 원자(즉, 산소, 질소 또는 황)이고 나머지 고리 원자가 탄소, 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 고리를 나타낸다. "(5- 내지 8-원)헤테로아릴" 고리는 고리 원자 중 하나 이상이 헤테로 원자(즉, 산소, 질소 또는 황)이고 나머지 고리 원자가 탄소, 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 5 내지 8개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 고리를 나타낸다. "(5- 내지 8-원)질소-함유 헤테로아릴" 고리는 고리 원자 중 하나 이상이 질소이고 나머지 고리 원자가 탄소, 산소, 황 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 5 내지 8개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 고리를 나타낸다. "(5- 내지 6-원)헤테로아릴"은 고리 원자 중 하나 이상이 헤테로 원자(즉, 산소, 질소 또는 황)이고 나머지 고리 원자는 탄소, 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 고리를 나타낸다. "(5- 내지 6-원)질소-함유 헤테로아릴"은 고리 원자 중 하나 이상이 질소이고 나머지 고리 원자가 탄소, 산소, 황 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 5 내지 6 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 고리를 나타낸다. "(6-원)질소-함유 헤테로아릴"은 고리 원자 중 하나 이상이 질소이고 나머지 고리 원자가 탄소, 산소, 황 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 고리를 나타낸다. "(5-원)질소-함유 헤테로아릴"은 고리 원자 중 하나 이상이 질소이고 나머지 고리 원자가 탄소, 산소, 황 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 고리를 나타낸다. 헤테로아릴은 단일 고리, 또는 2 또는 3개의 융합된 고리일 수 있다. 헤테로아릴의 예는 비제한적으로 6-원 고리 치환기, 예컨대 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일 및 피리다진일; 5-원 헤테로아릴, 예컨대 트리아졸일, 이미다졸일, 퓨란일, 이소옥사졸일, 이소티아졸일, 1,2,3-, 1,2,4, 1,2,5- 또는 1,3,4-옥사다리아졸일, 옥사졸일, 티오펜일, 티아졸일, 이소티아졸일 및 피라졸일; 6/5-원 융합된 고리 치환기, 예컨대 인돌일, 인다졸일, 벤조퓨란일, 벤즈이미다졸일, 벤조티엔일, 벤조옥사다리아졸일, 벤조티아졸일, 이소벤조티오펜일, 벤조티오펜일, 벤즈이소옥사졸일, 벤조옥사졸일, 벤조다이옥솔일, 퓨라노피리딘일, 푸린일, 이미다조피리딘일, 이미다조피리미딘일, 피롤로피리딘일, 피라졸로피리딘일, 피라졸로피리미딘일, 티에노피리딘일, 트리아아졸로피리미딘일, 트리아아졸로피리딘일(예를 들어, 5,6,7,8-테트라하이드로[1,2,4]트리아아졸로[1,5-a]피리딘-2-일) 및 안트라닐일; 및 6/6-원 융합된 고리 치환기, 예컨대 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 신놀린일, 퀴나졸린일, 옥소크로만일 및 1,4-벤조옥사진일을 포함한다.
- [0058] 질소-함유 헤테로아릴은 비제한적으로 트리아아졸일, 이미다졸일, 이소옥사졸일, 이소티아졸일, 1,2,3-, 1,2,4, 1,2,5- 또는 1,3,4-옥사다리아졸일, 옥사졸일, 티아졸일, 이소티아졸일, 피라졸일, 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 인돌일, 인다졸일, 벤즈이미다졸일, 벤조옥사다리아졸일, 벤조티아졸일, 벤즈이소옥사졸일, 벤조옥사졸일, 퓨라노피리딘일, 푸린일, 이미다조피리딘일, 이미다조피리미딘일, 피롤로피리딘일, 피라졸로피리미딘일, 티에노피리딘일, 트리아아졸로피리미딘일, 트리아아졸로피리딘일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 신놀린일 및 퀴나졸린일을 포함한다. 5-원 질소-함유 헤테로아릴은 비제한적으로 트리아아졸일, 이미다졸일, 이소옥사졸일, 이소티아졸일, 1,2,3-, 1,2,4, 1,2,5- 또는 1,3,4-옥사다리아졸일, 옥사졸일, 티아졸일, 이소티아졸일 및 피라졸일을 포함한다. 6-원 질소-함유 헤테로아릴은 비제한적으로 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일 및 피리다진일을 포함한다.
- [0059] 헤테로아릴은 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬 기에 또는 헤테로사이클로알킬 기에 임의적으로 융합될 수 있음으로 이해된다.
- [0060] 헤테로아릴 치환기는 적절한 원자가를 갖는 질소 원자를 통해 또는 임의의 고리 탄소 원자를 통해 본 발명의 화

합물의 코어에, 또는 코어 상의 아미드 잔기의 질소에 부착될 수 있다. 헤테로아릴 잔기는 적절한 원자가를 갖는 질소 원자에서 또는 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 임의적으로 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다.

[0061] 용어 "임의적으로 치환된 (5- 내지 14-원)헤테로아릴", "임의적으로 치환된 (5- 내지 8-원)헤테로아릴", "임의적으로 치환된 (5- 내지 6-원)헤테로아릴" 및 "임의적으로 치환된 (5- 내지 6-원)질소-함유 헤테로아릴"은 하나 이상의 수소 원자가, 화학적으로 허용되는 경우, 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-\text{SF}_5$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬티오, 니트로, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^5$ 및 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ (이때, R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 대체된 상기에 정의된 (5- 내지 14-원)헤테로아릴, (5- 내지 8-원)헤테로아릴, (5- 내지 6-원)헤테로아릴 및 (5- 내지 6-원)질소-함유 헤테로아릴을 나타낸다. 치환기는 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 헤테로아릴 잔기에, 또는 헤테로 원자가 적절한 원자가를 갖는 질소인 경우 헤테로 원자에 부착될 수 있다.

[0062] 본원에 사용된 "할로" 또는 "할로젠"은 염소, 불소, 브롬 또는 요오드 원자를 나타낸다.

[0063] 본원에 사용된 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 $-\text{OH}$ 기를 의미한다.

[0064] 본원에 사용된 "시아노"는 $-\text{CN}$ 기를 의미하고, 이는 또한 $\text{---}\text{C}\equiv\text{N}$ 로 도시될 수 있다.

[0065] 본원에 사용된 "니트로"는 $-\text{NO}_2$ 기를 의미한다.

[0066] 본원에 사용된 "옥소"는 $=\text{O}$ 잔기를 의미한다. 옥소가 탄소 원자 상에서 치환되는 경우, 이들은 함께 카본일 잔기 $[-\text{C}(=\text{O})-]$ 를 형성한다. 옥소가 황 원자 상에서 치환되는 경우, 이들은 함께 설펀일 잔기 $[-\text{S}(=\text{O})-]$ 를 형성하고; 2개의 옥소 기가 황 원자 상에서 치환되는 경우, 이들은 함께 설펀일 잔기 $[-\text{S}(=\text{O})_2-]$ 를 형성한다.

[0067] 본원에 사용된 "임의적으로 치환된"은 치환이 임의적임을 의미하고, 따라서 치환되지 않은 원자 및 잔기 및 치환된 원자 및 잔기 모두를 포함한다. "치환된" 원자 또는 잔기는 지정된 원자 또는 잔기 상의 임의의 수소가 지시된 치환기로부터 선택된 것으로 대체될 수 있되(최대한으로는, 지정된 원자 또는 잔기 상의 모든 수소 원자가 지시된 치환기로부터 선택된 것으로 대체될 수 있음), 지정된 원자 또는 잔기의 정상 원자가를 초과하지 않고, 이러한 치환은 안정한 화합물을 야기함을 지시한다. 예를 들어, 메틸 기(즉, $-\text{CH}_3$)가 임의적으로 치환되는 경우, 탄소 원자 상의 3개 이하의 수소 원자가 치환기로 대체될 수 있다.

[0068] 본원에 사용된 바와 같이, 언급되지 않는 한, 치환기의 부착점은 치환기의 임의의 적합한 위치에 존재할 수 있다. 예를 들어, 피리딘일(또는 피리딜)은 2-피리딘일(또는 피리딘-2-일), 3-피리딘일(또는 피리딘-3-일) 또는 4-피리딘일(또는 피리딘-4-일)일 수 있다.

[0069] "치료 효과량"은 치료될 장애의 하나 이상의 증상을 어느 정도로 완화시키는 투여된 화합물의 양을 나타낸다.

[0070] "환자"는 온혈 동물, 예를 들어 돼지, 소, 닭, 말, 기니피그, 마우스, 래트, 게르빌루스쥐, 고양이, 토끼, 개, 원숭이, 침팬지 및 인간을 나타낸다.

[0071] 달리 지시하지 않는 한, 본원에 사용된 "치료함" 또는 "치료하다"는 이러한 용어가 적용된 장애 또는 질환 또는 예방하거나; 이러한 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상을 역전시키거나, 경감시키거나, 그 진행을 억제함을 의미한다. 달리 지시하지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "치료"는 "치료함"이 바로 위에 정의된 바와 같이 치료함의 행위를 나타낸다. 또한, 용어 "치료함"은 개체의 보조 및 신보조(neo-adjuvant) 치료를 포함한다.

[0072] "약학적으로 허용되는"은 물질 또는 조성물이 제형에 포함되는 다른 성분 및/또는 이를 사용하여 치료받을 포유 동물과 화학적으로 및/또는 독성학적으로 양립할 수 있음을 지시한다.

[0073] "동형"은 동일한 단백질의 임의의 여러 상이한 형태를 의미한다.

[0074] "동질효소" 또는 "동종효소"는 상이한 아미노산 서열을 가지나 동일한 화학 반응을 촉진시키는 밀접히 관련된 효소를 의미한다.

[0075] "이성질체"는 하기에 정의되는 "입체 이성질체" 및 "기하 이성질체"를 의미한다.

[0076] "입체 이성질체"는 하나 이상의 키랄 중심을 보유한 화합물을 나타내고, 이는 R 또는 S 배열로 각각 존재할 수

있다. 입체 이성질체는 모든 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체 및 에피 이성질체 형태, 뿐만 아니라 이들의 라세미체 및 혼합물을 포함한다.

[0077] "기하 이성질체"는 시스, 트랜스, 안티, E(entgegen) 및 Z(zusammen) 형태, 및 이들의 혼합물로 존재할 수 있는 화합물을 나타낸다.

[0078] 본원은 용어 "치환기", "라디칼" 및 "기"를 상호교환적으로 사용한다.

[0079] 치환기가 군으로부터 "독립적으로 선택되는" 것으로서 기재되는 경우, 치환기의 각각의 예는 각각 독립적으로 선택된다. 따라서, 각각의 치환기는 다른 치환기와 동일할 수 있거나 상이할 수 있다.

[0080] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "화학식 I"은 하기에 "본 발명의 화합물"로서 언급될 수 있다. 또한, 이러한 용어는 이의 수화물, 용매화물, 이성질체, 결정질 및 비결정질 형태, 동형체, 다형체 및 대사물을 포함하는 본 발명의 화합물의 모든 형태를 포함하는 것으로 정의된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 비용매화된 형태 및 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용매 또는 물이 단단히 결합된 경우, 복합체는 습도와 상관없이 잘 정의된 화학 양론을 가질 것이다. 그러나, 채널 용매화물 및 흡습성 화합물에서와 같이 용매 또는 물이 약하게 결합된 경우, 물/용매 함량은 습도 및 건조 조건에 의존적일 것이다. 이러한 경우, 비화학양론이 일반적일 것이다.

[0081] 본 발명의 화합물은 포접체 또는 다른 복합체로서 존재할 수 있다. 복합체, 예컨대 포접체, 약물-호스트 포접 복합체가 본 발명의 범주에 포함되, 약물 및 호스트는 화학양론적 또는 비화학양론적 양으로 존재한다. 또한, 화학양론적 또는 비화학양론적 양으로 존재할 수 있는 2개 이상의 유기 및/또는 무기 성분을 함유하는 본 발명의 화합물의 복합체가 포함된다. 생성된 복합체는 이온화되거나 부분적으로 이온화되거나 이온화되지 않을 수 있다. 이러한 복합체의 검토를 위해 문헌[J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975)]을 참조한다.

[0082] 본 발명의 화합물은 비대칭 탄소 원자를 갖는다. 본 발명의 화합물의 탄소-탄소 결합은 본원에서 실선 (—), 실위지() 또는 점위지()를 사용하여 도시될 수 있다. 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 도시하기 위한 점선의 사용은 이러한 탄소 원자에서의 모든 가능한 입체 이성질체(예를 들어, 구체적 거울상 이성질체, 라세미 혼합물 등)가 포함됨을 의미한다. 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 도시하기 위한 점위지 또는 실위지의 사용은 도시된 입체 이성질체가 존재함을 의미한다. 라세미 화합물로 존재하는 경우, 점위지 및 실위지는 절대적 입체화학보다는 상대적 입체화학을 정의하기 위해 사용된다. 이러한 지시된 상대적 입체화학을 갖는 라세미 화합물은 (+/-)로 표시될 수 있다. 예를 들어, 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물은 입체 이성질체(시스 및 트랜스 이성질체 포함), 광학 이성질체(예컨대 R 및 S 거울상 이성질체), 부분입체 이성질체, 기하 이성질체, 회전 이성질체, 회전배열 이성질체, 회전장애 이성질체 및 이들의 혼합물(예컨대 라세미체 및 부분입체 이성질체 쌍)로서 존재할 수 있음으로 의도된다. 본 발명의 화합물은 하나 초과 유형의 이성질체화를 나타낼 수 있다. 또한 산부가 또는 염기부가 염이 포함되, 상대 이온이 광학적으로 활성이거나(예를 들어 D-락테이트 또는 L-리신) 라세미(예를 들어 DL-타르트레이트 또는 DL-아르기닌)이다.

[0083] 임의의 라세미체가 결정화되는 경우, 2개의 상이한 결정이 가능하다. 제1 유형은 하나의 동질 형태의 결정이 둘 다의 거울상 이성질체를 동량으로 함유하도록 생성된 상기에 언급된 라세미 화합물(트루 라세미체)이다. 제2 유형은 2개의 형태의 결정이 각각 단일 거울상 이성질체를 포함하여 동량으로 생성된 라세미 혼합물 또는 콘글로메레이트이다.

[0084] 본 발명의 화합물은 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 염의 형태로 사용될 수 있다. 특정 화합물에 따라, 화합물의 염은 하나 이상의 염의 물리적 특성(예컨대 상이한 온도 및 습도에서 향상된 약학적 안정도, 또는 물 또는 오일에서 바람직한 용해도) 때문에 유리할 수 있다. 일부 예에서, 화합물의 염은 화합물의 단리, 정제 및/또는 분할에서 보조로서 사용될 수 있다.

[0085] 염이 환자에게 투여되는 것으로 의도되는 경우(예를 들어 생체의 환경에서 사용되는 것과는 대조됨), 염은 바람직하게 약학적으로 허용된다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물을 산의 음이온 또는 염기의 양이온과 함함으로써 제조된, 일반적으로 인간 소비에 적합한 것으로 고려되는 염을 나타낸다. 약학적으로 허용되는 염은 특히 본 발명의 방법의 생성물로서 특히 유용한데, 이는 모분자에 비해 큰 수용해도 때문이다.

[0086] 가능한 경우 본 발명의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 산부가 염은 무기산, 예컨대 비제한적으로 염화수소산, 브롬화수소산, 불화수소산, 붕산, 플루오로붕산, 인산, 메타-인산, 질산, 탄산, 설폰산 및 황산, 및 유기

산, 예컨대 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글리콜산, 이소티온산, 락트산, 락토바이오톡산, 말레산, 말산, 메탄설폰산, 트라이플루오로메탄설폰산, 석신산, 톨루엔설폰산, 타르타르산 및 트라이플루오로아세트산으로부터 유도된 것을 포함한다. 적합한 유기산은 일반적으로 비제한적으로 지방족, 지환족, 방향족, 아르알리파틱, 헤테로환형, 카복시산 및 설폰산 부류의 유기산을 포함한다.

[0087] 적합한 유기산의 구체적 예는 비제한적으로 아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 포르메이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 다이글루코네이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 글루쿠로네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 피루베이트, 아스파르테이트, 글루타메이트, 벤조에이트, 안트라닐레이트, 스테아레이트, 살리실레이트, p-하이드록시벤조에이트, 페닐아세테이트, 만델레이트, 엠보네이트(파모에이트), 메탄설폰네이트, 에탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, 판토테네이트, 톨루엔설폰네이트, 2-하이드록시에탄설폰네이트, 설파닐레이트, 사이클로헥실아미노-설폰네이트, 알젠산, β -하이드록시부티르산, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 아디페이트, 알기네이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설폰네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 도데실설페이트, 글리코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌-설폰네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙테네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 티오시아네이트 및 운데카노에이트를 포함한다.

[0088] 또한, 본 발명의 화합물이 산성 잔기를 갖는 경우, 적합한 약학적으로 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적합한 유기 리간드를 사용하여 형성된 염, 예를 들어 사차 암모늄 염을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 염기 염은 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 콜린, 다이에틸아민, 다이올아민, 글리신, 리신, 메글루민, 올아민, 트로메타민 및 아연 염을 포함하는 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다.

[0089] 유기 염은 이차, 삼차 또는 사차 아민 염, 예컨대 트로메타민, 다이에틸아민, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로케인, 콜린, 다이에탄올-아민, 에틸렌다이아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로케인으로부터 제조될 수 있다. 염기성 질소-함유 기는 제제, 예컨대 저급 알킬(C_1 - C_6) 할라이드(예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 다이알킬 설페이트(예를 들어 다이메틸, 다이에틸, 다이부틸 및 다이아릴 설페이트), 장쇄 할라이드(예를 들어 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 아릴알킬 할라이드(예를 들어 벤질 및 페넬 브로마이드) 등을 사용하여 사차화될 수 있다.

[0090] 하나의 실시양태에서, 산 및 염기의 헤미 염이 형성될 수 있고, 예를 들어 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염이다.

[0091] 특정한 본 발명의 화합물은 기하 이성질체로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 보유할 수 있고, 따라서 2개 이상의 입체 이성질체 형태로서 존재할 수 있다. 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 개별적 입체 이성질체 및 기하 이성질체, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 개별적 거울상 이성질체는 합성에서 키랄 분리에 의해 또는 관련된 거울상 이성질체를 사용함으로써 획득될 수 있다.

[0092] 또한, 본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 형태 및 약학적으로 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본 발명의 목적을 위해 용매화되지 않은 형태와 동등한 것으로 고려된다. 또한, 화합물은 하나 이상의 결정질 상태, 즉, 다형체로 존재할 수 있거나, 이들은 비정질 고체로 존재할 수 있다. 모든 이러한 형태는 청구범위에 포괄된다.

[0093] 또한, 소위 본 발명의 화합물의 "전구약물"이 본 발명의 범주내에 포함된다. 따라서, 스스로 적은 약리학적 활성을 갖거나 가지지 않는 본 발명의 화합물의 특정 유도체는 신체 내로 또는 상에 투여되는 경우 예를 들어 가수분해 절단에 의해 목적되는 활성을 갖는 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체는 "전구약물"로서 지칭된다. 전구약물의 사용에 대한 추가적 정보는 문헌["Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella)] 및 ["Bioreversible Carriers in Drug Design," Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)]에서 찾아볼 수 있다. 본 발명에 따른 전구약물은 예를 들어 본 발명의 화합물에 존재하는 적절한 작용기를 예를 들어 문헌["Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)]에 기재되어 있는 "전구-잔기"로서 당업자에게 공지되어 있는 특정 잔기로 대체함으로써 생성될 수 있다.

[0094] 또한, 본 발명은 보호기를 함유하는 본 발명의 화합물을 포괄한다. 또한, 당업자는 본 발명의 화합물이 정제 또는 저장에 유용하고 환자에게 투여되기 전에 제거될 수 있는 특정 보호기를 사용하여 제조될 수 있음을 인식하고 있을 것이다. 작용기의 보호 및 탈보호는 문헌["Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973)] 및 ["Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T. W.

Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)]에 기재되어 있다.

[0095] 또한, 본 발명은 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 가지나 자연에서 지배적인 원자량 또는 질량수와는 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된, 본원에 언급된 것과 동일한 모든 약학적으로 허용되는 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 포함시키기에 적합한 동위원소의 예는 비제한적으로 수소의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H ; 탄소의 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C ; 염소의 동위원소, 예컨대 ^{36}Cl ; 불소의 동위원소, 예컨대 ^{18}F ; 요오드의 동위원소, 예컨대 ^{123}I 및 ^{125}I ; 질소의 동위원소, 예컨대 ^{13}N 및 ^{15}N ; 산소의 동위원소, 예컨대 ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O ; 인의 동위원소, 예컨대 ^{32}P ; 및 황의 동위원소, 예컨대 ^{35}S 를 포함한다. 예를 들어, 방사성 동위원소를 포함하는 특정한 동위원소 표지된 본 발명의 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구(예를 들어 분석)에 유용하다. 방사성 동위원소인 삼중수소, 즉, ^3H , 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 는 이의 혼입의 용이성 및 용이한 검출의 수단의 관점에서 이러한 목적에 특히 유용하다. 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉, ^2H 로 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로부터 야기된 특정 치료적 유리점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{15}F , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 으로 치환은 기질 수용체 점유를 시험하기 위한 양전자 방출 단층 촬영(PET) 연구에 유용할 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 종래의 기술에 의해 또는 수반된 반응식 및/또는 실시예 및 제조예에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 이전에 사용된 표지되지 않은 시약 대신 적절한 동위원소 표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명에 따른 약학적으로 허용되는 용매화물은 결정화의 용매가 동위원소로 치환될 수 있는, 예를 들어 D_2O , 아세톤- d_6 또는 $\text{DMSO}-\text{d}_6$ 인 것을 포함한다. 하기에 기재되는 실시예 1 내지 97에 예시된 화합물을 포함하는 본 발명의 화합물은 이들 화합물의 동위원소 표지된 버전(예컨대 비제한적으로 중수소 및 삼중수소 동위원소 및 상기에 논의된 모든 다른 동위원소)을 포함한다.

[0096] 특정한 실시양태에서, 본 발명은 양전자 방출 단층 촬영(PET)을 사용하여 조직(예를 들어 뇌)에서 PDE4B 수용체를 이미징화하고 정량화하는 데 유용한 신규하고 선택적이고 방사성 표지된 PDE4 리간드에 관한 것이다.

[0097] 특정한 실시양태에서, 본 발명은 4-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-10-일)-2- ^{18}F 플루오로벤조니트릴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 생체의 또는 생체내 조직, 세포 또는 숙주의 이미징화를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

[0098] 화합물

[0099] 상기에 기재된 화학식 I의 화합물은 A로 표현된 고리 잔기에 융합된 피롤로[1,2-a]피라진은 코어를 갖는다. 상기에 기재된 바와 같이, A는 그가 부착된 탄소 원자와 함께, 융합된 (4- 내지 8-원)산소-함유 헤테로사이클로알킬 고리, 융합된 페닐 고리 또는 융합된 (5- 내지 8-원)질소-함유 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있다(즉, 고리 A의 (4- 내지 8-원)산소-함유 헤테로사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로아릴은 피롤로[1,2-a]피라진은 코어의 피롤 고리에 융합되고, 따라서 융합된 (4- 내지 8-원)산소-함유 헤테로사이클로알킬, 융합된 페닐 및 융합된 헤테로아릴로서 지칭된다).

[0100] 특정한 실시양태에서, 화학식 I에서, A는 임의적으로 치환된 융합된 (4- 내지 8-원)산소-함유 헤테로사이클로알킬 고리, 임의적으로 치환된 융합된 페닐 고리 또는 임의적으로 치환된 융합된 (5- 내지 6-원) 질소-함유 헤테로아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0101] 특정한 실시양태에서, A가 융합된 (4- 내지 8-원)산소-함유 헤테로사이클로알킬 고리인 경우, 헤테로사이클로알킬 고리는 옥세탄일, 다이하이드로퓨란일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 옥세판일 및 옥소칸일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0102] 특정한 실시양태에서, A는 옥세탄일, 다이하이드로퓨란일, 테트라하이드로퓨란일 및 테트라하이드로피란일로 이루어진 군으로부터 선택된 융합된 (4- 내지 6-원)산소-함유 헤테로사이클로알킬 고리이다. 특정한 실시양태에서, 융합된 (4- 내지 6-원)산소-함유 헤테로사이클로알킬 고리는 테트라하이드로피란일이다.

[0103] 특정한 다른 실시양태에서, A는 융합된 페닐 고리이다.

[0104] 특정한 다른 실시양태에서, A가 융합된 (5- 내지 6-원)질소-함유 헤테로아릴 고리인 경우, 헤테로아릴 고리는 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 트리아졸일, 이미다졸일, 이소옥사졸일, 이소티아졸일, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- 또는 1,3,4-옥사다리아졸일, 옥사졸일, 티아졸일, 이소티아졸일 및 피라졸일로 이루어진 군으

로부터 선택된다.

- [0105] 특정한 실시양태에서, A는 트리아졸릴, 이미다졸릴, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-, 1,2,4, 1,2,5- 또는 1,3,4-옥사다리아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 및 피라졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 융합된 (5-원)질소-함유 헤테로아릴 고리이다. 특정한 실시양태에서, 융합된 (5-원)질소-함유 헤테로아릴 고리는 티아졸릴이다.
- [0106] 특정한 실시양태에서, A는 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일 및 피리다진일로 이루어진 군으로부터 선택된 융합된 (6-원)질소-함유 헤테로아릴 고리이다. 특정한 실시양태에서, A는 융합된 피리딘일 고리이다. 특정한 실시양태에서, A는 융합된 피리미딘일 고리이다. 특정한 실시양태에서, A는 융합된 피라진일 고리이다. 특정한 실시양태에서, A는 융합된 피리다진일 고리이다.
- [0107] 임의의 전술된 실시양태에서, 화학적으로 허용되는 경우, A는 임의적으로 1 내지 3개의 R^8 으로 치환되되, 각각의 R^8 은 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 니트로, $N(R^5)(R^6)$, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬티오, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 및 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0108] 특정한 실시양태에서, R^8 이 할로젠인 경우, 할로젠은 플루오로 및 클로로로부터 선택된다.
- [0109] 특정한 다른 실시양태에서, R^8 이 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬인 경우, 알킬은 메틸, 에틸 또는 프로필로부터 선택되고, 메틸, 에틸 및 프로필은 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬은 비제한적으로 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 플루오로에틸, 다이플루오로에틸, 트라이플루오로에틸 등을 포함한다.
- [0110] 또 다른 실시양태에서, R^8 이 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시인 경우, 알콕시는 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시로부터 선택되고, 메톡시, 에톡시 및 프로폭시는 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 알콕시는 비제한적으로 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로에톡시, 다이플루오로에톡시, 트라이플루오로에톡시 등을 포함한다.
- [0111] 특정한 실시양태에서, A는 치환되지 않는다.
- [0112] A의 상기에 언급된 임의의 아속이 상기 및 하기에 기재되는 R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} 및 n에 대한 임의의 실시양태와 함께 조합될 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0113] 또 다른 실시양태에서, 상기에 기재된 화학식 I에서, R^1 은 임의적으로 치환된 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 (4- 내지 10-원)헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 (C_6-C_{10}) 아릴 및 임의적으로 치환된 (5- 내지 14-원)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0114] 특정한 실시양태에서, R^1 이 임의적으로 치환된 (C_3-C_6) 사이클로알킬인 경우, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥센일, 사이클로헥사다이엔일 및 사이클로펜텐일로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, (C_3-C_6) 사이클로알킬은 사이클로펜틸이다.
- [0115] 또 다른 실시양태에서, R^1 이 임의적으로 치환된 (4- 내지 10-원)헤테로사이클로알킬인 경우, 헤테로사이클로알킬은 아제티딘일, 다이하이드로퓨란일, 다이하이드로티오펜일, 테트라하이드로티오펜일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로트리아진일, 테트라하이드로피라졸릴, 테트라하이드로옥사진일, 테트라하이드로피리미딘일, 옥타하이드로벤조퓨란일, 옥타하이드로벤조이미다졸릴, 옥타하이드로벤조티아졸릴, 이미다졸리딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 피라졸리딘일, 티오모폴린일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티아진일, 테트라하이드로티아다리아진일, 테트라하이드로옥사졸릴, 모폴린일, 옥세탄일, 테트라하이드로다이아진일, 옥사진일, 옥사티아진일, 퀴누클리딘일, 크로만일, 이소크로만일, 다이하이드로벤조다이옥신일, 벤조다이옥솔릴, 벤조옥사진일, 인돌린일, 다이하이드로벤조퓨란일, 테트라하이드로퀴놀릴, 이소크로밀, 다이하이드로-1H-이소인돌릴, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄온일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄일 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 헤테로사이클로알킬 고리의 추가적 예는 테트라하이드로퓨란-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, 이미다졸리딘-1-일, 이미다졸리딘-2-일, 이미다졸리딘-4-일, 피

롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 1,4-옥사제관-1-일, 이소티아졸리딘일, 1,3-티아졸리딘-3-일, 1,2-피라졸리딘-2-일, 1,2-테트라하이드로티아진-2-일, 1,3-티아지난-3-일, 1,2-테트라하이드로다이아진-2-일, 1,3-테트라하이드로다이아진-1-일, 1,4-옥사진-4-일, 옥사졸리딘온일 및 2-옥소-피페리딘일을 포함한다. 특정한 실시양태에서, (4- 내지 10-원)헤테로사이클로알킬은 다이하이드로벤조퓨란일이다.

[0116] 특정한 다른 실시양태에서, R^1 은 아제티딘일, 다이하이드로퓨란일, 다이하이드로티오펜일, 테트라하이드로티오펜일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로트리아진일, 테트라하이드로피라졸릴, 테트라하이드로옥사진일, 테트라하이드로피리미딘일, 이미다졸리딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 피라졸리딘일, 티오모폴린일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티아진일, 테트라하이드로티아다이아진일, 테트라하이드로옥사졸릴, 모폴린일, 옥세탄일, 옥사진일 및 옥사티아진일로 이루어진 군으로부터 선택된 임의적으로 치환된 (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬이다.

[0117] 특정한 다른 실시양태에서, R^1 이 임의적으로 치환된 (C_6-C_{10})아릴인 경우, 아릴은 페닐 또는 나프틸로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, (C_6-C_{10})아릴은 페닐이다.

[0118] 특정한 실시양태에서, R^1 이 임의적으로 치환된 (5- 내지 10-원)헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 퓨란일, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, 1,3,4-옥사다이아졸릴, 옥사졸릴, 티오펜일, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 벤조퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤조티엔일, 벤조옥사다이아졸릴, 벤조티아졸릴, 이소벤조티오펜일, 벤조티오펜일, 벤즈이소옥사졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조다이옥솔릴, 퓨라노피리딘일, 푸린일, 이미다조피리딘일, 이미다조피리미딘일, 피롤로피리딘일, 피라졸로피리딘일, 피라졸로피리미딘일, 티에노피리딘일, 트리아졸로피리미딘일, 트리아졸로피리딘일, 안트라닐릴, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 신놀린일, 퀴나졸린일, 옥스코로만일 및 1,4-벤조옥사진일로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, (5- 내지 10-원)헤테로아릴은 트리아졸로피리딘일 또는 퓨로피리딘일이다.

[0119] 특정한 다른 실시양태에서, R^1 은 옥사졸릴, 피라졸릴, 티오펜일, 티아졸릴, 트리아졸릴, 피리딘일 및 피리미딘일로 이루어진 군으로부터 선택된 임의적으로 치환된 (5- 내지 6-원)헤테로아릴이다.

[0120] 특정한 실시양태에서, R^1 은 피라졸릴 또는 트리아졸릴로부터 선택된 임의적으로 치환된 (5-원)질소-함유 헤테로아릴이다.

[0121] 특정한 다른 실시양태에서, R^1 은 피리딘일 또는 피리미딘일로부터 선택된 임의적으로 치환된 (6-원)질소-함유 헤테로아릴이다.

[0122] 임의의 전술된 실시양태에서, 화학적으로 허용되는 경우, R^1 은 임의적으로 1 내지 3개의 R^9 으로 치환되되, 각각의 R^9 은 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 니트로, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬티오, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, $-N(R^5)(R^6)$, $-(SO_2)R^7$ 및 $-S(=O_2)N(R^5)(R^6)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되, 각각의 경우 R^5 및 R^6 는 수소 및 (C_1-C_6)알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, R^7 은 (C_1-C_6)알킬이다.

[0123] 특정한 실시양태에서, R^9 이 할로젠인 경우, 할로젠은 플루오로 및 클로로로부터 선택된다.

[0124] 특정한 다른 실시양태에서, R^9 이 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬인 경우, 알킬은 메틸, 에틸 또는 프로필로부터 선택되고, 메틸, 에틸 및 프로필은 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬은 비제한적으로 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 플루오로에틸, 다이플루오로에틸, 트라이플루오로에틸 등을 포함한다.

[0125] 또 다른 실시양태에서, R^9 이 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시인 경우, 알콕시는 메톡시, 에톡시 또는 프로톡시

로부터 선택되고, 메톡시, 에톡시 및 프로폭시는 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 알콕시는 비제한적으로 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로에톡시, 다이플루오로에톡시, 트라이플루오로에톡시 등을 포함한다.

[0126] R^1 의 상기에 언급된 임의의 아속이 상기 및 하기에 기재되는 A, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} 및 n에 대한 임의의 실시양태와 함께 조합될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0127] 또 다른 실시양태에서, 상기에 기재된 화학식 I에서, R^2 는 수소, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의적으로 치환된 (C_3-C_8)사이클로알킬, 임의적으로 치환된 (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬 및 임의적으로 치환된 (5- 내지 6-원)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0128] 특정한 실시양태에서, R^2 는 수소이다.

[0129] 특정한 다른 실시양태에서, R^2 가 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬인 경우, 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 알킬은 메틸이다. 다른 실시양태에서, 알킬은 에틸이다. 다른 실시양태에서, 알킬은 프로필이다.

[0130] 특정한 다른 실시양태에서, R^2 가 임의적으로 치환된 (C_3-C_8)사이클로알킬인 경우, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥센틸 또는 사이클로옥틸로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 사이클로알킬은 사이클로프로필이다.

[0131] 특정한 다른 실시양태에서, R^2 가 임의적으로 치환된 (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬인 경우, 헤테로사이클로알킬은 아제티딘일, 다이하이드로퓨란일, 다이하이드로티오펜일, 테트라하이드로티오펜일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로트라이아진일, 테트라하이드로피라졸릴, 테트라하이드로옥사진일, 테트라하이드로피리미딘일, 이미다졸리딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 피라졸리딘일, 티오모폴린일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티아진일, 테트라하이드로티아다아진일, 테트라하이드로옥사졸릴, 모폴린일, 옥세탄일, 옥사진일 및 옥사티아진일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0132] 특정한 다른 실시양태에서, R^2 가 임의적으로 치환된 (5- 내지 6-원)헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 옥사졸릴, 피라졸릴, 티오펜일, 티아졸릴, 트리아아졸릴, 피리딘일 및 피리미딘일로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, R^2 는 옥사졸릴이다. 특정한 다른 실시양태에서, R^2 는 트리아아졸릴이다. 특정한 다른 실시양태에서, R^2 는 피리미딘일이다.

[0133] 임의의 전술된 실시양태에서, 화학적으로 허용되는 경우, R^2 는 임의적으로 1 내지 3개의 R^8 으로 치환되되, 각각의 R^8 은 할로겐, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬티오, 임의적으로 치환된, 니트로, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0134] 특정한 실시양태에서, R^8 이 할로겐인 경우, 할로겐은 플루오로 및 클로로로부터 선택된다.

[0135] 특정한 다른 실시양태에서, R^8 이 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬인 경우, 알킬은 메틸, 에틸 또는 프로필로부터 선택되고, 메틸, 에틸 및 프로필은 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬은 비제한적으로 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 플루오로에틸, 다이플루오로에틸, 트라이플루오로에틸 등을 포함한다.

[0136] 또 다른 실시양태에서, R^8 이 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시인 경우, 알콕시는 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시로부터 선택되고, 메톡시, 에톡시 및 프로폭시는 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 알콕시는 비제한적으로 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로에톡시, 다이플루오로에톡시, 트라이플루오로에톡시 등을 포함한다.

- [0137] R^2 의 상기에 언급된 임의의 아속이 상기 및 하기에 기재되는 A , R^1 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} 및 n 에 대한 임의의 실시양태와 함께 조합될 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0138] 특정한 실시양태에서, 화학식 I에서, R^{3a} 는, 화학적으로 허용되는 경우, 수소, 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 니트로, $N(R^5)(R^6)$, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬티오, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시 및 임의적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0139] 특정한 실시양태에서, R^{3a} 는 수소이다.
- [0140] 특정한 실시양태에서, R^{3a} 가 할로젠인 경우, 할로젠은 플루오로 및 클로로로부터 선택된다.
- [0141] 특정한 다른 실시양태에서, R^{3a} 가 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬인 경우, 알킬은 메틸, 에틸 또는 프로필로부터 선택되고, 메틸, 에틸 및 프로필은 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬은 비제한적으로 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 플루오로에틸, 다이플루오로에틸, 트라이플루오로에틸 등을 포함한다. 특정한 실시양태에서, R^{3a} 는 메틸이다.
- [0142] 또 다른 실시양태에서, R^{3a} 가 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시인 경우, 알콕시는 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시로부터 선택되고, 메톡시, 에톡시 및 프로폭시는 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 알콕시는 비제한적으로 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로에톡시, 다이플루오로에톡시, 트라이플루오로에톡시 등을 포함한다.
- [0143] R^{3a} 의 상기에 언급된 임의의 아속이 상기 및 하기에 기재되는 A , R^1 , R^2 , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} 및 n 에 대한 임의의 실시양태와 함께 조합될 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0144] 특정한 실시양태에서, 화학식 I에서, R^2 및 R^{3a} 는 이들이 부착된 질소 및 탄소 원자와 함께, 아제티딘일, 피롤리딘일 및 모폴린일로 이루어진 군으로부터 선택된 임의적으로 치환된 (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.
- [0145] 임의의 전술된 실시양태에서, R^2 및 R^{3a} 가 이들이 부착된 질소 및 탄소 원자와 함께 (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬을 형성하는 경우, 화학적으로 허용되는 경우, 헤테로사이클로알킬은 1 내지 3개의 R^8 으로 치환될 수 있되, 각각의 R^8 은 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 니트로, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 및 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0146] R^2 및 R^{3a} 의 상기에 언급된 임의의 아속이 상기 및 하기에 기재되는 A , R^1 , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} 및 n 에 대한 임의의 실시양태와 함께 조합될 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0147] 특정한 실시양태에서, 화학식 I에서, 존재하는 경우 R^{3b} 는, 화학적으로 허용되는 경우, 수소, 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 니트로, $N(R^5)(R^6)$, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬티오, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시 및 임의적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0148] 특정한 실시양태에서, R^{3b} 는 수소이다.
- [0149] 특정한 실시양태에서, R^{3b} 가 할로젠인 경우, 할로젠은 플루오로 및 클로로로부터 선택된다.
- [0150] 특정한 다른 실시양태에서, R^{3b} 가 임의적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬인 경우, 알킬은 메틸, 에틸 또는 프로필로부터 선택되고, 메틸, 에틸 및 프로필은 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬은 비제한적으로 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 플루오로에틸, 다이플루오로

에틸, 트라이플루오로에틸 등을 포함한다. 특정한 실시양태에서, R^{3b} 는 메틸이다.

[0151] 또 다른 실시양태에서, R^{3b} 가 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시인 경우, 알콕시는 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시로부터 선택되고, 메톡시, 에톡시 및 프로폭시는 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 알콕시는 비제한적으로 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로에톡시, 다이플루오로에톡시, 트라이플루오로에톡시 등을 포함한다.

[0152] R^{3b} 의 상기에 언급된 임의의 아속이 상기 및 하기에 기재되는 A, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{4a} , R^{4b} 및 n에 대한 임의의 실시양태와 함께 조합될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0153] 특정한 실시양태에서, 화학식 I에서, 화학적으로 허용되는 경우, R^{3a} 및 R^{3b} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로부터 선택된 임의적으로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬을 형성한다. 특정한 실시양태에서, 사이클로알킬은 사이클로프로필이다.

[0154] R^{3a} 및 R^{3b} , 및 이들이 부착된 탄소 원자의 상기에 언급된 임의의 아속이 상기 및 하기에 기재되는 A, R^1 , R^2 , R^{4a} 및 R^{4b} 에 대한 임의의 실시양태와 함께 조합될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0155] 특정한 실시양태에서, 화학식 I에서, 화학적으로 허용되는 경우, R^{4a} 는 수소, 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 니트로, $-N(R^5)(R^6)$, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬티오, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 및 임의적으로 치환된 (C_3-C_8)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0156] 특정한 실시양태에서, R^{4a} 는 수소이다.

[0157] 특정한 실시양태에서, R^{4a} 가 할로젠인 경우, 할로젠은 플루오로 및 클로로로부터 선택된다.

[0158] 특정한 다른 실시양태에서, R^{4a} 가 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬인 경우, 알킬은 메틸, 에틸 또는 프로필로부터 선택되고, 메틸, 에틸 및 프로필은 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬은 비제한적으로 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 플루오로에틸, 다이플루오로에틸, 트라이플루오로에틸 등을 포함한다. 특정한 실시양태에서, R^{4a} 는 메틸이다.

[0159] 또 다른 실시양태에서, R^{4a} 가 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시인 경우, 알콕시는 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시로부터 선택되고, 메톡시, 에톡시 및 프로폭시는 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 알콕시는 비제한적으로 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로에톡시, 다이플루오로에톡시, 트라이플루오로에톡시 등을 포함한다.

[0160] R^{4a} 의 상기에 언급된 임의의 아속이 상기 및 하기에 기재되는 A, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4b} 및 n에 대한 임의의 실시양태와 함께 조합될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0161] 특정한 실시양태에서, 화학식 I에서, 존재하는 경우 R^{4b} 는, 화학적으로 허용되는 경우, 수소, 할로젠, 옥소, 시아노, 하이드록시, $-SF_5$, 니트로, $-N(R^5)(R^6)$, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬티오, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 및 임의적으로 치환된 (C_3-C_8)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0162] 특정한 실시양태에서, R^{4b} 는 수소이다.

[0163] 특정한 실시양태에서, R^{4b} 가 할로젠인 경우, 할로젠은 플루오로 및 클로로로부터 선택된다.

[0164] 특정한 다른 실시양태에서, R^{4b} 가 임의적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬인 경우, 알킬은 메틸, 에틸 또는 프로필로부터 선택되고, 메틸, 에틸 및 프로필은 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬은 비제한적으로 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 플루오로에틸, 다이플루오로

에틸, 트라이플루오로에틸 등을 포함한다. 특정한 실시양태에서, R^{4b} 는 메틸이다.

[0165] 또 다른 실시양태에서, R^{4b} 가 임의적으로 치환된 (C_1 - C_6)알콕시인 경우, 알콕시는 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시로부터 선택되고, 메톡시, 에톡시 및 프로폭시는 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 알콕시는 비제한적으로 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 플루오로에톡시, 다이플루오로에톡시, 트라이플루오로에톡시 등을 포함한다.

[0166] 또 다른 실시양태에서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (C_3 - C_6)사이클로알킬 또는 (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬을 형성하고, 화학적으로 허용되는 경우, (C_3 - C_6)사이클로알킬 또는 (4- 내지 6-원)헤테로사이클로알킬은 임의적으로 1 내지 3개의 R^8 으로 치환된다.

[0167] R^{4a} 및 R^{4b} 의 상기에 언급된 임의의 아속이 상기 및 하기에 기재되는 A, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} 및 n에 대한 임의의 실시양태와 함께 조합될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0168] 특정한 실시양태에서, 화학식 I에서, -----는 부재하거나 결합이다. 특정한 실시양태에서, -----는 결합이고, n은 0이다. 특정한 실시양태에서, -----는 부재하고, n은 1이다.

[0169] -----의 상기에 언급된 임의의 아속이 상기 및 하기에 기재되는 A, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} 및 R^{4b} 에 대한 임의의 실시양태와 함께 조합될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0170] 또 다른 실시양태에서, 선택된 본 발명의 화합물은 PDE4A, PDE4B 및/또는 PDE4C 활성을 억제하는 데 효과적인 본 발명의 화합물의 치료 효과량을 이를 필요로 하는 포유동물(바람직하게 인간)에게 투여함; 보다 바람직하게 PDE4A, PDE4B 및/또는 PDE4C에 대한 향상된 결합 친화성을 갖고 동시에 PDE4D에 대한 보다 적은 억제 활성을 보유하는 소정의 본 발명의 화합물을 투여함을 포함하여, PDE4A, PDE4B 및/또는 PDE4C-매개된 장애의 치료에 유용할 수 있다.

[0171] 특정한 다른 실시양태에서, 선택된 본 발명의 화합물은 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낼 수 있다. 특정한 다른 실시양태에서, 선택된 본 발명의 화합물은 PDE4A 동형에 대한 결합 친화성을 나타낼 수 있다. 특정한 다른 실시양태에서, 선택된 본 발명의 화합물은 PDE4C 동형에 대한 결합 친화성을 나타낼 수 있다.

[0172] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PDE4D 동형보다 PDE4B 동형에 대해 향상된 결합 친화성을 갖고, 예컨대 화합물은 PDE4D 동형보다 약 2 내지 약 325배의 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낸다. 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PDE4D 동형보다 약 10 내지 약 50배의 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낸다. 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PDE4D 동형보다 약 51 내지 약 100배의 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낸다. 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PDE4D 동형보다 약 101 내지 약 200배의 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낸다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PDE4D 동형보다 약 2배 이상의 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낸다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PDE4D 동형보다 약 5배 이상의 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낸다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PDE4D 동형보다 약 10배 이상의 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낸다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PDE4D 동형보다 약 20배 이상의 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낸다. 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PDE4D 동형보다 약 40배 이상의 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낸다. 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PDE4D 동형보다 약 50배 이상의 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낸다. 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PDE4D 동형보다 약 75배 이상의 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낸다. 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PDE4D 동형보다 약 100배 이상의 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낸다. 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PDE4D 동형보다 약 200배 이상의 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낸다. 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PDE4D 동형보다 약 325배 이상의 PDE4B 동형에 대한 결합 친화성을 나타낸다. PDE4B 및 PDE4D 동형에 대한 본 발명의 화합물의 결합 친화성을 하기 실험부의 표 9 및 10에 나타냈다.

[0173] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 배합된 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0174] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함은 다른 PDE4 동형, 특히 PDE4D 동형에 대한 결합 친화성을 갖는 화합물의 투여와 관련된 것으로 현재 생각되는 위장관 불편, 예컨대 구토, 설

사 및 메스꺼움의 감소를 야기하여 환자 수용 상태 및 전체 치료 결과의 증가도 야기할 수 있다.

[0175] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료 효과량을 중추 신경계(CNS), 신경염증성, 대사성, 자가면역 및 염증성 질병 또는 장애의 치료가 필요한 포유동물, 특히 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 중추 신경계(CNS), 신경염증성, 대사성, 자가면역 및 염증성 질병 또는 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0176] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 중추 신경계(CNS), 신경염증성, 자가면역 및 염증성 질병 또는 장애의 치료용 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0177] 약리학

[0178] 포스포다이에스테라제(PDE)의 PDE4 패밀리는 이차 전달자 환형 뉴클레오티드인 아데노신 3',5'-환형 모노포스페이트(cAMP)의 선택적 고친화성 가수분해를 특징으로 한다. PDE4A, PDE4B 및 PDE4D 아형은 구별되는 PDE4A, PDE4B 및 PDE4D 아형에 대한 영역내 및 세포내 분포를 가지면서 뇌에 걸쳐 넓게 발현되는 것으로 공지되어 있는 반면에, PDE4C 아형은 중추 신경계에 걸쳐 낮은 수준으로 발현된다(문헌[Siuciak, J. A. et al., Antipsychotic profile of rolipram: efficacy in rats and reduced sensitivity in mice deficient in the phosphodiesterase-4B (PDE4B) enzyme, Psychopharmacology (2007) 192:415-424] 참조). PDE4 아형의 위치는 이들을 중추 신경계 질병 및 장애에 대한 신규한 치료를 탐구하기 위한 관심 표적으로 만든다. 예를 들어, PDE4B는 정신분열증에 대한 유전적 감수성 인자로서 확인되었다(문헌[Millar, J. K. et al., Disrupted in schizophrenia 1 and phosphodiesterase 4B: towards an understanding of psychiatric illness, J. Physiol. 584 (2007) pp. 401-405] 참조).

[0179] PDE4 억제제인 롤리프람(rolipram)은 뉴런 염증 및 세포자멸-매개된 cAMP/CREB 신호화의 약화를 통해 래트에서 Aβ-유도된 기억 결손을 치료하거나 반전시키는 데 유용한 것으로 나타났고, AD와 관련된 인지 결손의 치료에 대한 잠재적 목표이다(문헌[Wang, C. et al., The phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram reverses Aβ-induced cognitive impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses in rats, International Journal of Neuropsychopharmacology (2012), 15, 749-766] 참조).

[0180] 또한, PDE4 억제제는 주요 우울 장애(MDD)를 앓는 개체에서 PDE4의 뇌 수준을 감소시킴으로써 항우울제 효과를 가지는 것으로 나타났다(문헌[Fujita, M. et al., C-(R)-Rolipram Positron Emission Tomography in Major Depressive Disorder, Biological Psychiatry, 71, 2012, 548-554] 참조).

[0181] 또한, PDE4 억제제는 다발성 경화증의 치료에 대한 연관성을 갖는 치료적 활성을 갖는 것으로 나타났다(문헌[Sun, X. et al., Rolipram promotes remyelination possibly via MEK-ERK signal pathway in cuprizone-induced demyelination mouse, Experimental Neurology 2012; 237:304-311] 참조).

[0182] 상기의 관점에서, 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 신경학적, 신경변성 및/또는 정신의학적 장애를 포함하는 중추 신경계의 질환 또는 질병의 치료에 대한 넓은 범위의 치료적 용도를 갖는다. 신경학적, 신경변성 및/또는 정신의학적 장애는 비제한적으로 (1) 기분[정서적] 장애; (2) 불안증 장애를 포함하는 신경증적이고 스트레스 관련된 소마토포름 장애; (3) 인간을 포함하는 포유동물에서 인지 결손 증상을 포함하는 장애; (4) 기억력의 기능 부전을 기반으로 한, 주의력 결핍, 집행 기능상의 결함(작동 기억 결손), 충동 조절 기능 장애, 추체외로 증상을 포함하는 장애; (5) 아동기 및 청소년기에 발병하는 행동 및 정서 장애; (6) 정신 발달 장애; (7) 주로 중추 신경계에 영향을 미치는 전신 위축증; (8) 추체외로 및 운동 장애; (9) 생리학적 교란 및 신체적 요인과 관련된 행동 증후군; (10) 성인의 인격 및 행동 장애; (11) 정신분열증 및 다른 정신병적 장애; (12) 정신 활성 물질 사용에 기인한 정신 및 행동 장애; (13) 과도한 성욕을 포함하는 성 기능 장애; (14) 정신 지체; (15) 인위 장애, 예를 들어 급성 환각성 조증; (16) 간헐적이고 발작성 장애인 간질; (17) 기면증; (18) 치매를 포함한다.

[0183] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 기분[정서적] 장애의 예는 비제한적으로 제I형 양극성 장애, 경조증(조증 및 혼재 형태), 제II형 양극성 장애; 우울 장애, 예컨대 단일 우울 삽화 또는 재발되는 주요 우울 장애, 만성 우울증, 정신병적 우울증, 경도 우울 장애, 산후 발병 우울 장애, 정신병적 증상을 동반하는 우울 장애; 지속적 기분[정서적] 장애, 예컨대 순환 기분 장애, 기분 저하증, 정상 기분; 월경전 증후군(PMS) 및 월경전 불쾌 장애를 포함한다.

[0184] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 신경증적이고 스트레스 관련된 소마토포름 장애의 예는 비제한적으로 불안 장애, 사회 불안 장애, 범불안 장애, 공황 장애(광장 공포증, 특정 공포증, 사회 공포증을 동반하거나 동반하지

않음), 만성 불안증 장애; 강박 장애; 극심한 스트레스에 대한 반응 및 적응 장애, 예컨대 외상후 스트레스 장애(PTSD), 급성 스트레스 장애; 다른 신경증적 장애, 예컨대 이인증-비현실감 증후군을 포함한다.

[0185] "증상으로서 인지 결손을 포함하는 장애"에서 사용된 어구 "인지 결손"은 동일한 전체 연령 개체군 내의 다른 개인과 비교하여 특정 개인에서 하나 이상의 인지 측면, 예컨대 기억력, 지적 능력, 학습 능력 및 논리 능력, 또는 주의 및 집행 기능(작동 기억)에 있어서 보통 이하의 기능 또는 차선의 기능을 나타낸다.

[0186] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 증상으로서 인지 결손을 포함하는 장애의 예는 비제한적으로 기억 상실증, 정신병(정신분열증), 파킨슨병(Parkinson's disease), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 다경색 치매, 노인성 치매, 루이스체(Lewis body) 치매, 뇌졸중, 전측두엽 치매, 진행성 핵상 마비, 헌팅턴병(Huntington's disease), HIV 질병(HIV-관련된 치매), 뇌 외상 및 약물 남용과 전적으로는 아니지만 주로 관련된 인지 결손; 경도 인지 장애 ADHD, 아스퍼거 증후군(Asperger's syndrome) 및 연령-관련 기억 손상을 포함한다.

[0187] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 일반적으로 유아기, 아동기 및 청소년기에 처음 진단된 장애의 예는 비제한적으로 활동 및 주의 교란을 포함하는 과잉 운동 장애, 주의력 결핍/행동 과잉 장애(ADHD), 운동 과잉 행위 장애; 주의력 결핍 장애(ADD); 비제한적으로 우울 행위 장애를 포함하는 행위 장애; 일시적 틱 장애, 만성 운동 또는 음성 틱 장애, 결합된 음성 및 다중 운동 틱 장애(질드라투렛 증후군(Gilles de la Tourette's syndrome)), 물질 유도된 틱 장애를 포함하는 틱 장애; 자폐성 틱 장애; 바텐병(Batten disease), 과잉 수음, 손발톱 물어뜯기, 코 후비기 및 엄지 손가락 빨기를 포함한다.

[0188] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 정신 발달 장애의 예는 비제한적으로 아스퍼거 증후군 및 레트 증후군(Rett syndrome)을 포함하는 전반 발달 장애, 자폐성 장애, 정신 지체 및 상동 운동과 관련된 아동기 자폐성 및 과활동성 장애, 운동 기능의 특정 발달 장애, 학습 숙련의 특정 발달 장애를 포함한다.

[0189] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 주로 중추 신경계에 영향을 미치는 전신 위축증의 예는 비제한적으로 헌팅턴병을 포함하는, 주로 기저핵에 영향을 미치는 다발성 경화증 전신 위축증, 및 근위축성 측삭 경화증을 포함한다.

[0190] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 기저핵의 기능 부전 및/또는 퇴화를 동반하는 추체외로 및 운동 장애의 예는 파킨슨병; 제2 파킨슨증, 예컨대 뇌염후 파킨슨증; 다른 장애에 포함되는 파킨슨증; 니만-픽병(Niemann-Pick disease), 루이체병; 기저핵의 퇴행성 질병; 진전, 본태성 진전 및 약물-유도된 진전, 간대성 근경련, 무도병 및 약물-유도된 무도병, 약물-유도된 틱 및 유키물 기원 틱, 약물-유도된 급성 긴장 이상, 약물-유도된 지발성 이상 운동증, 근육 연축, 및 진전을 포함하는 근육 경직 또는 쇠약에 관련된 장애를 포함하는 다른 추체외로 및 운동 장애; 정신 박약(경직, 다운 증후군(Down syndrome) 및 유약 X 증후군 포함) L-도파-유도된 이상 운동증; 하지 불안 증후군, 강직 증후군을 포함한다.

[0191] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 기저핵의 기능 부전 및/또는 퇴화를 동반하는 운동 장애의 추가적 예는 비제한적으로 국소 긴장 이상, 다중-국소 또는 분절성 긴장 이상, 비틀림 긴장 이상, 반구형의 전반성 및 지발성 긴장 이상(정신약리학적 약물에 의해 유도됨)을 포함하는 긴장 이상을 포함한다. 국소 긴장 이상은 자궁 긴장 이상(사경), 안검 연축(눈꺼풀 경련), 사지 긴장 이상(사지 경련, 예컨대 서경), 하악근 긴장 이상 및 연축성 발성 장애(성대 경련); 비제한적으로 신경이완제 약성 증후군(NMS), 신경이완제-유도된 파킨슨증, 신경이완제-유도된 조기 발병 또는 급성 이상 운동증, 신경이완제-유도된 급성 긴장 이상, 신경이완제-유도된 급성 좌불안석증, 신경이완제-유도된 지발성 이상 운동증, 신경이완제-유도된 진전을 포함하는 신경이완제-유도된 운동 장애를 포함한다.

[0192] 본 발명에 따른 생리학적 교란 및 신체적 요인과 관련된 행동 증후군의 예는 비제한적으로 비기질적 과면증, 수면-각성 일정의 비기질적 장애(하루주기 리듬 수면 장애), 불면증, 사건수면 및 수면 박탈을 포함하는 비기질적 수면 장애; 산후 우울증을 포함하는 정신 및 행동 장애를 포함하는 비기질적 수면 장애; 신경성 식욕부진증, 신경성 식욕항진증, 폭식 장애, 과식증, 비만, 강박적 섭식 장애 및 냉식증을 포함하는 섭식 장애를 포함한다.

[0193] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 성인의 인격 및 행동 장애의 예는 비제한적으로 정서적으로 불안정한, 경계성의, 강박적, 의존적 및 수동적-공격성 인격 장애를 포함하는 인격 장애; 간헐적 폭발 장애, 병적 도박, 병적 방화(방화광), 병적 도벽(절도광), 발모증을 포함하는 습관 및 충동 장애(충동-제어 장애); 뮌하우젠 증후군(Munchausen syndrome)을 포함한다.

[0194] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 정신분열증 및 다른 정신병적 장애의 예는 비제한적으로 상이한 유형의 연속성 또는 삽화성 정신분열증(예를 들어 편집증적, 파괴성, 긴장증적, 미분화된, 잔존의 및 정신분열형 장애); 분열형 장애(예컨대 경계성, 잠재적, 정신병전, 전구증상의, 거짓신경증 거짓정신병증 정신분열증 및 분열형 인격

장애); 지속적 망상 장애; 급성, 일시적 및 지속적 정신병적 장애; 유도된 망상 장애; 상이한 유형의 분열정동성 장애(예를 들어 조울증 또는 혼재형); 산욕 정신병 및 다른 불특정 비기질적 정신병을 포함한다.

[0195] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 정신활성 물질 사용에 기인한 정신 및 행동 장애의 예는 비제한적으로 알코올, 오피오이드, 칸나비노이드, 진정제 또는 최면제, 코카인의 사용에 기인한 정신 및 행동 장애; 카페인을 포함하는 다른 흥분제의 사용에 기인한 정신 및 행동 장애, 약물 의존 및 남용(예를 들어 마약 의존, 알코올 중독, 암페타민 및 메탐페타민 의존, 오피오이드 의존, 코카인 중독, 니코틴 의존, 및 약물 금단 증후군, 및 재발 방지), 환각제, 담배(니코틴), 휘발성 용매의 사용에 기인한 정신 및 행동 장애, 및 하기 아형 증상을 포함하는 다중 약물 사용 및 다른 정신활성 물질의 사용에 기인한 정신 및 행동 장애를 포함한다: 해로운 사용, 의존 증후군, 금단 상태 및 섭망을 동반하는 금단 상태.

[0196] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 치매의 예는 비제한적으로 혈관성 치매, 크로이츠펔트-야콥병(Creutzfeldt-Jacob disease), HIV, 머리 외상, 파킨슨병, 헌팅턴병, 픽병(Pick's disease), 알츠하이머 유형의 치매에 기인한 치매를 포함한다.

[0197] 특정한 실시양태에서, 본 발명은 치료 효과량의 본 발명의 삼환형 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 정신분열증의 치료 방법에 관한 것이다.

[0198] 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 치료 효과량의 본 발명의 삼환형 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 정신분열증과 관련된 인지 손상의 치료 방법에 관한 것이다.

[0199] 상기에 언급된 중추 신경계 장애에 더하여, 다양한 자가면역 및 염증성 세포 반응에 대한 PDE 억제제의 효과를 기재하는 광역 문헌이 당분야에 존재하고, 이는 cAMP 증가에 더하여 호산구, 중성구 및 단핵구에서 과산화물 생성, 탈과립, 주화성 및 중앙 피사 인자(TNF) 방출의 억제를 포함한다. 따라서, 본 발명의 삼환형 화합물은 자가면역 및 염증성 질병을 치료하는 데 유용할 수 있다(문헌[Schett, G. et al., Apremilast: A novel PDE4 Inhibitor in the Treatment of Autoimmune and Inflammatory Diseases, Ther. Adv. Musculoskeletal Dis. 2010; 2(5):271-278] 참조). 예를 들어, 본 발명의 화합물은 베체트병(Bechet's disease)(Id.)과 관련된 입 궤양의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 관절염과 관련된 통증의 치료(문헌[Hess, A. et al., Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system, PNAS, vol. 108, no. 9, 3731-3736 (2011)] 참조) 또는 건선 또는 건선성 관절염의 치료(문헌[Schafer, P., Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis, Biochem. Pharmacol. (2012), 15;83(12):1583-90] 참조)에 유용할 수 있다. 따라서, 또한, 본 발명의 삼환형 화합물은 강직성 척추염의 치료에 유용할 수 있다(문헌[Patan, E. et al., Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis, Ann. Rheum. Dis. (Sep. 14, 2102)] 참조). 본 발명의 화합물의 투여에 의해 치료가능한 다른 질환은 비제한적으로 급성 및 만성 기도 질병, 예컨대 비제한적으로 천식, 만성 또는 급성 기관지 수축, 만성 기관지염, 기관지 확장, 소기도 폐색증, 기종, 폐색성 또는 염증성 기도 질병, 급성 호흡곤란 증후군(ARDS), COPD, 진폐증, 계절성 알레르기 비염 또는 사계절성 알레르기 비염 또는 축농증, 및 급성 폐 손상(ALI)을 포함한다.

[0200] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 발기 기능 장애, 류마티스성 관절염, 골관절염, 골다공증, 통풍, 염증과 관련된 열, 부종 및 통증, 호산구-관련된 장애, 피부 및 결합 조직 장애, 예컨대 피부염 또는 습진, 두드러기, 결막염, 포도막염, 건선, 염증성 장 질병, 궤양성 대장염, 폐혈증, 폐혈성 쇼크, 간 손상, 폐 고혈압, 폐 부종, 골소실병, 족부 궤양 및 감염의 치료에 유용할 수 있다.

[0201] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 암의 치료에 유용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 뇌암(예를 들어 수아세포종)의 치료에 유용할 수 있다(문헌[Schmidt, A. L., BDNF and PDE4, but not GRPR, Regulate Viability of Human Medulloblastoma Cells, J. Mol. Neuroscience (2010) 40:303-310] 참조). 또한, 본 발명의 화합물은 흑색종의 치료에 유용할 수 있다(문헌[Marquette, A. et al., ERK and PDE4 cooperate to induce RAF isoform switching in melanoma, Nature Structural & Molecular Biology, vol. 18, no. 5, 584-91, 2011] 참조). 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 백혈병, 예를 들어 만성 림프구성 백혈병의 치료에 유용할 수 있다(문헌[Kim, D. H. et al., Type 4 Cyclic Adenosine Monophosphate Phosphodiesterase as a Therapeutic Target in Chronic Lymphocytic Leukemia, Blood Journal of The American Society of Hematology, October 1, 1998, vol. 92, no. 7 2484-2494] 참조).

[0202] 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 당뇨병 또는 당뇨병과 관련된 질병의 치료에 유용할 수 있다(문

현[Vollert, S. et al., The glucose-lowering effects of the PDE4 inhibitors roflumilast and roflumilast-N-Oxide in db/db mice, Diabetologia (2012) 55:2779-2788]; 및 [Wouters, E. F. M. et al., Effect of the Phosphodiesterase 4 Inhibitor Roflumilast on Glucose Metabolism in Patients with Treatment-Naive, Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012, 97, 1720-1725] 참조). 다른 예는 비제한적으로 당뇨병성 황반 퇴화, 당뇨병성 신경병증, 비만, 제I형 당뇨병, 제II형 진성 당뇨병, 특발성 제I형 당뇨병(제Ib형), 성인에서 잠재적 자가면역 당뇨병(LADA), 조기 발병 제II형 당뇨병(EOD), 청소년 발병 비정형 당뇨병(YOAD), 연소자의 성인기 발병 당뇨병(MODY), 영양실조 관련 당뇨병, 임신성 당뇨병, 대사 증후군, X 증후군, 손상된 글루코스 대사, 글루코스 과민증, 손상된 글루코스 내성(IGT)의 질환, 손상된 공복혈당의 질환, 고혈당증, 고인슐린혈증, 인슐린 내성, 대사성 산성혈증, 케톤증, 요실금(예를 들어 방광 과다활동), 당뇨병성 황반 부종, 신증 및 관련된 건강상 위험성(예를 들어 당뇨병성 신증), 증상 또는 장애를 포함한다. 이와 같이, 화합물은 과증량이거나 비만인 개인의 체지방 또는 체중을 감소시키는 데도 사용될 수 있다.

[0203] 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 향상된 내피 활성화, 손상된 내피 장벽 기능 및/또는 향상된 네오혈관신생, 예컨대 폐혈성 쇼크; 혈관 부종, 말초 부종, 교통 또는 비교통 수뇌증, 맥관 부종, 뇌 부종; 감소된 나트륨뇨 병리학; 천식, 비염, 관절염 및 류마티스성 질병 및 자가면역 질병을 포함하는 염증성 질병; 급성 및/또는 만성 신부전 또는 간부전, 사구체 경화증, 간 기능 장애; 비알코올성 지방간염(NASH), 비알코올성 지방간 질병(NAFLD), 건선, 과민성 장 질병(IBD), 크론병(Crohn's disease) 및 양성/악성 신생물과 관련된 장애의 예방 및 치료에 유용할 수 있다.

[0204] 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 척수 손상, 척수 부종, 척수 종양, 맥관 기형 또는 척수의 이상, 척수 공동증, 수척수증을 포함하는 척수 및/또는 말초 신경계의 질병의 치료에 유용할 수 있다.

[0205] 특정한 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 비제한적으로 관상 동맥 질병, 뇌혈관 질병(뇌동맥 경화증, 뇌 아밀로이드 혈관병증, 유전적 뇌일혈 및 뇌 저산소증-허혈을 포함함) 및/또는 말초혈관 질병에서 혈전증 유도된 조직 경색을 포함하는 심혈관 질병, 혈전증, 색전증 또는 허혈성 장애와 관련된 장애; 좌심실 비대, 말초 동맥 질병, 고 아포 B 지질단백혈증, 고지혈증, 고중성지질혈증, 이상지질혈증, 식후지질혈증, 안정 및 불안정 협심증, 협심증, 일과성 허혈성 발작, 뇌졸중, 간헐성 파행증, 족상 경화증, 울혈성 심부전, 고혈압, 심근 경색(예를 들어 괴사 및 세포자멸), 뇌 경색, 재관류 손상(뇌/심장), 외상성 뇌 손상, 경막하, 경막의 또는 지주막하 출혈, 편두통, 군발성 및 긴장성 두통, 수술 절차, 예컨대 혈관 우회술, 혈관 형성술 후 대반 불충분 혈전증, 혈관 형성술, 스텐트 배치, 심장 관막 치환술 후 재협착증, 수술 후 또는 집중치료 요법과 관련된 인지 감퇴 또는 섬망, 뇌 또는 안과 종양의 예방 및 치료에 추가로 유용하다.

[0206] 특정한 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 통증 질환 및 장애의 치료에 추가로 유용하다. 이러한 통증 질환 및 장애의 예는 비제한적으로 염증성 통증, 통각 과민증, 염증성 통각 과민증, 편두통, 압 통증, 골관절염 통증, 수술 후 통증, 비염증성 통증, 신경병성 통증, 말초 신경병성 통증 증후군을 포함하는 신경병성 통증의 하위 범주, 화학요법-유도된 신경병증, 복합부위 통증 증후군, HIV 감각 신경병증, 종양 침윤에 대한 이차 신경병증, 고통스러운 당뇨병성 신경병증, 환각지 통증, 대상포진 후 신경통, 유방절제 후 통증, 삼차신경 신경통, 중추 신경병성 통증 증후군, 중추 뇌졸중 후 통증, 다발성 경화증 통증, 파킨슨병 통증 및 척수 손상 통증을 포함한다.

[0207] 특정한 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 상처 치료, 상처 치유 고취, 화상, 흉터 및 관련된 질환에 추가로 유용하다.

[0208] 특정한 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 뉴런 손상 장애(안구 손상, 백내장, 눈의 당뇨병성 황반 부종 또는 황반 퇴화를 포함하는 망막증, 이명, 청각 손상 및 손실, 및 뇌 부종을 포함함)의 치료에 추가로 유용하다.

[0209] 특정한 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 이식거부, 동종이식거부, 신부전 및 간부전, 및 하지 불안 증후군의 치료에 추가로 유용하다.

[0210] 또한, 본 발명의 화합물은 IRAK 효소에 의해 매개되거나 그렇지 않으면 그와 관련된 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방에 유용하다; 방법은 효과량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여함을 포함한다.

[0211] 질병은 비제한적으로 하기 부류 중 하나일 수 있다: 자가면역 질병, 염증성 질병, 알레르기 질병, 대사성 질병, 감염-기반 질병, 외상 또는 조직 손상 기반 질병, 섬유증 질병, 유전병, IL1 경로의 과활동에 의한 질병, 심혈

관 질병, 맥관 질병, 심장 질병, 신경학적 질병, 신경변성 질병, 호흡기 질병, 폐 질병, 기도 질병, 신장 질병, 피부 및/또는 피부과 질병, 간 질병, 위장 질병, 구강 질병, 통증 및 감각 질병, 조혈 질병, 관절 질병, 근육 질병, 뼈 질병, 및 안과 및/또는 안구 질병.

- [0212] 구체적 자가면역 질병은 비제한적으로 하기를 포함한다: 류마티스성 관절염, 골관절염, 건선, 알레르기 피부염, 전신 홍반성 루푸스(및 그에 따른 합병증), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 다발성 경화증, 천식, 사구체 신염, 과민성 대장 증후군, 염증성 장 질병, 크론병, 강직성 척추염, 베체트병, 루푸스 신염, 경피증, 전신 경피증, 제I형 또는 청소년기 발병 당뇨병, 전신 탈모증, 급성 피종성 뇌척수염, 에디슨병(Addison's disease), 항인지질 항체 증후군, 악성 빈혈의 위축성 위염, 자가면역 탈모증, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 혈소판 감소증, 수포성 류천포창, 샤가스병(Chagas disease), 셀리악병(Celiac disease), 만성 간염, 코간 증후군(Cogan's syndrome), 피부근염, 자궁 내막증, 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 그레이브스병(Graves' disease), 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 하시모토병(Hashimoto's disease, 또는 하시모토 갑상선염), 용혈성 빈혈, 화농성 한선염, 특발성 혈소판 감소증 자색반, 간질성 방광염, 막 사구체병증, 국소 피부 경화증, 중증 근무력증, 기면증, 수포창, 악성 빈혈, 결절성 다발성 동맥염, 다발성 근염, 원발성 담즙성 간경변, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 정신분열증, 교감성 안염, 전신 경화증, 측두 동맥염, 갑상선염, 혈관염, 백반증, 외음부통, 베게너(Wegner) 육아종증, 손발바닥 각피증, 전신-발병 청소년기 특발성 관절염(SJIA), 또는 본원의 개별적 카테고리에 나열된 적응증.
- [0213] 구체적 염증성 질병은 비제한적으로 하기를 포함한다: 만성 폐쇄성 폐질환, 기도 과민반응성, 낭포성 섬유증, 급성 호흡곤란 증후군, 축농증, 비염, 치은염, 죽상 경화증, 만성 전립선염, 사구체신염, 궤양성 대장염, 포도막염, 치주 질환, 또는 본원의 개별적 카테고리에 나열된 적응증.
- [0214] 구체적 통증 질환은 비제한적으로 하기를 포함한다: 염증성 통증, 수술 통증, 내장 통증, 치통, 월경전 통증, 중추 통증, 화상에 기인한 통증, 편두통 또는 군발성 두통, 신경 손상, 간질성 방광염, 암 통증, 바이러스, 기생충 또는 박테리아 감염, 외상 후 손상, 과민성 대장 증후군과 관련된 통증, 통풍, 본원 내에 열거된 임의의 다른 적응증 또는 본원의 개별적 카테고리에 나열된 적응증과 관련된 통증.
- [0215] 구체적 호흡기관, 기도 및 폐 질환은 비제한적으로 하기를 포함한다: 천식(이는 만성, 만기, 기관지, 알레르기, 내인성, 외인성 또는 먼지 천식을 포괄할 수 있다), 만성 폐쇄성 폐질환, 특발성 폐 섬유증, 폐 동맥 고혈압, 낭포성 섬유증, 간질성 폐 질병, 급성 폐 손상, 유육종증, 알레르기 비염, 만성 기침, 기관지염, 재발되는 기관지 폐색, 기종 또는 기관지 경련, 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0216] 구체적 위장관(GI) 장애는 비제한적으로 하기를 포함한다: 과민성 대장 증후군(IRS), 염증성 장 질병(IRD), 담석 산통 및 다른 담관 장애, 신 산통, 설사-우세 IRS, GI 팽창과 관련된 통증, 궤양성 대장염, 크론병, 과민성 대장 증후군, 셀리악병, 직장염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0217] 구체적 알레르기 질병은 비제한적으로 하기를 포함한다: 아나팔락시스, 알레르기 비염, 알레르기 피부염, 알레르기 두드러기, 혈관 부종, 알레르기 천식, 식품, 약물, 곤충 자상, 화분에 대한 알레르기 반응; 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0218] 구체적 감염-기반 질병은 비제한적으로 하기를 포함한다: 패혈증, 패혈성 쇼크, 바이러스성 질병, 말라리아, 라임병(Lyme disease), 안구 감염, 결막염, 위플병(Whipple Disease), 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0219] 구체적 외상 및 조직 손상-기반 질환은 비제한적으로 하기를 포함한다: 신사구체 손상, 재관류 손상(예를 들어 심장, 신장, 폐), 척수 손상, 조직 흉터 형성, 조직 유착, 조직 복원, 이식거부(예를 들어 심장, 폐, 골수, 연골, 각막, 신장, 팔다리, 간, 근육, 근아세포, 췌장, 이자섬, 피부, 신경, 소장, 기관), 과민증, 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0220] 구체적 섬유증 질병은 비제한적으로 하기를 포함한다: 특발성 폐 섬유증, 간 섬유증, 신장 섬유증, 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0221] 구체적인 IL1 경로의 과활동에 의한 질병은 비제한적으로 하기를 포함한다: 크리오피린(Cryopyrin)-관련된 주기적 증후군, 근염, 논문[C. A. Dinarello, A. Simon and J. W. M. van der Meer, Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases, Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(8), 633-652], url[http://dx.doi.org/10.1038/nrd3800] 및 그에 포함된 보충 정보에 포함된 적응증, 또는 본원의 개별적 질

병 카테고리에 나열된 적응증.

- [0222] 구체적 안과/안구 질환은 비제한적으로 하기를 포함한다: 포도막염, 연령-관련 황반 퇴화, 당뇨병성 황반 부종, 각결막염, 베체트병 관련된 포도막염, 봄철 결막염, 각막염, 렌즈-유도된 포도막염, 헤르페스성 각막염, 원추 각막염, 각막 내피 이상증, 눈 수포창, 무렌(Mooren) 궤양, 공막염, 그라이브즈 안증, 보그트-고야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome), 건성 각결막염, 플릭테눌, 홍채모양체염, 교감성 안염, 알레르기 결막염, 눈 신혈관 형성, 건성안 증후군, 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0223] 구체적 관절, 근육 및 뼈 장애는 비제한적으로 하기를 포함한다: 골관절염, 골다공증, 류마티스성 관절염, 청소년기 관절염, 건선성 관절염, 손의 미란성 골관절염, 관절 섬유증/외상성 무릎 손상, 전십자인대 파열, 재발성 다발연골염, 재발되는 다병소성 골수염, 마지드 증후군(Majeed syndrome), 강직성 척추염, 요추골의 통풍, 항합성효소항체 증후군, 특발성 염증성 근증, 관절 연골석회증, 전신-발병 청소년기 특발성 관절염(SJIA), 통풍 및 피로포스페이트 결정 관절염, 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0224] 구체적 피부/피부과 질병은 비제한적으로 하기를 포함한다: 건선, 아토피성 피부염, 피부 루푸스, 여드름, 피부 근염, 습진, 소양증, 경피증, 스위트 증후군(Sweet syndrome)/중성구성 피부병, 중성구성 지방층염, 단피부염(농포성 건선의 형태), 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0225] 구체적 신장 질병은 비제한적으로 하기를 포함한다: 급성 신장 손상(AKI)(패혈증-AKI, 관상동맥 우회로 이식술-AKI, 심장 수술-AKI, 비-심장 수술-AKI, 이식 수술-AKI 시스플라틴-AKI, 조영제/이미지화제 유도된-AKI), 사구체 신염, IgA 신증, 초승달 GN, 루푸스 신염, HIV 관련된 신증, 막 신증, C3 사구체병증, 고밀도 침착병, ANCA 혈관염, 당뇨병성 신증, 용혈성-요독증 증후군, 비정형 용혈성-요독증 증후군, 신 증후군, 신염 증후군, 고혈압성 신장 경화증, ApoL1 신증, 국소 분절 사구체 경화증, 알포트 증후군(Alport syndrome), 판코니 증후군(Fanconi syndrome), 결정 신증, 신장 결석증, 신 증후군, 신장 이식거부, 아밀로이드증, SJIA에서 사구체 신염, 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0226] 구체적 유전병은 비제한적으로 하기를 포함한다: 가족성 지중해열(FMF), CAPS(FCAS, 뮤클-웰즈 증후군(Muckle-Wells syndrome), NOMID/CINCA), CAPS에서 남성 저수태능, NLRP12 자가염증성 증후군, 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0227] 구체적 조혈 질병은 비제한적으로 하기를 포함한다: 용혈성 빈혈, 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0228] 구체적 간 질병은 비제한적으로 하기를 포함한다: 간 섬유증, 간 경화증, 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0229] 구체적 구강 질병은 비제한적으로 하기를 포함한다: 치은염, 치주 질환 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0230] 구체적 대사성 질병은 비제한적으로 하기를 포함한다: 제II형 당뇨병(및 그에 따른 합병증), 통풍 및 고요산혈증, 대사 증후군, 인슐린 내성, 비만, 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증.
- [0231] 또한, 본 발명의 화합물은 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 위 종양, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질, 자궁 경부, 고환, 비뇨생식관, 식도, 후두, 피부, 뼈 또는 갑상샘의 양성 또는 악성 종양, 고형 종양, 암종, 육종, 교아세포종, 신경아세포종, 다발성 골수종, 위장암, 특히 결장 암종 또는 대장 선종, 두경부 종양, 상피 과증식, 건선, 전립선 비대증, 신생물, 상피 특성의 신생물, 선종, 샘암종, 각질극세포종, 표피모양 암종, 거대 세포 암종, 비소세포 폐 암종, 림프종, 호지킨(Hodgkin) 및 비-호지킨, 유선 암종, 여포성 암종, 미분화된 암종, 유두 암종, 정상피종, 흑색종, 무통 다발성 골수종의 스멀더링(smoldering), 또는 혈액암(백혈병, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), ABC DLBCL, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 림프구성 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷(Burkitt) 림프종/백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 전립프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 발덴스트롬(Waldenstrom) 마크로글로불린혈증(WM), 비장 변연부 림프종, 다발성 골수종, 플라즈마세포종, 맥관 내 거대 B-세포 림프종을 포함함), 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증으로부터 선택된 증식성 질병의 치료에 유용하다.
- [0232] 심혈관 질환은 비제한적으로 관상동맥성 심장병, 급성 관상동맥 증후군, 허혈성 심장병, 일차 또는 재발되는 심근 경색, 이차 심근 경색, 비-ST 분절 상승 심근 경색 또는 ST 분절 상승 심근 경색, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈성 발작, 말초 동맥 폐색 질병, 협심증, 죽상 경화증, 고혈압, 심부전(예컨대 울혈성 심부전), 심장확장기 기

능 장애(예컨대 좌심실 심장확장기 기능 장애, 심장확장기 심부전 및 손상된 심장확장기 충만), 심장수축기 기능 장애(예컨대 감소된 박출율을 동반하는 심장수축기 심부전), 혈관염, ANCA 혈관염, 심근 경색 후 심장 재형성 심방세동, 부정맥(심실), 허혈, 비대 심근증, 급성심장사, 심근 및 맥관 섬유증, 손상된 동맥 순응성, 심근 괴저성 병변, 맥관 손상, 좌심실 비대, 감소된 박출율, 심장 병변, 맥관 벽 비대증, 내피 비후증, 관상동맥의 섬유소성 괴사, 유해 재형성, 뇌졸중 등, 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증을 포함한다. 또한, 정맥 혈전증, 심정맥 혈전증, 혈전성 정맥염, 동맥 색전증, 관상동맥 혈전증, 뇌동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 (a) 인공판막 또는 다른 임플란트, (b) 유치 카테터, (c) 스텐트, (d) 심폐 우회술, (e) 혈액 투석, 또는 (f) 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 다른 절차로부터 야기된 혈전증이 포함된다. 혈전증은 폐색(예를 들어 우회술 후) 및 재폐색(예를 들어 경피적 경관 관상동맥 형성술 동안 또는 그 후)을 포함함이 명시되어 있다.

[0233] 제II형 당뇨병의 심혈관 합병증은 염증과 관련되고, 따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨병 및 당뇨병성 합병증, 예컨대 큰 혈관 질병, 고혈당증, 대사 증후군, 손상된 글루코스 내성, 고요산혈증, 당뇨, 백내장, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 비만, 이상지질혈증, 고혈압, 고인슐린혈증 및 인슐린 내성 증후군, 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0234] 질병에 대한 선천면역 및 염증의 관련성은 신경염증성 및 신경변성 질환에서 입증되었다. 따라서, 본 발명의 화합물은 특히 인간을 포함하는 포유동물에서 신경염증성 및 신경변성 질환(즉, 장애 또는 질병), 예컨대 다발성 경화증, 편두통; 간질; 알츠하이머병; 파킨슨병; 뇌 손상; 뇌졸중; 뇌혈관 질병(뇌동맥 경화증, 뇌 아밀로이드 혈관병증, 유전적 뇌일혈 및 뇌 저산소증-허혈을 포함함); 인지 장애(기억 상실증, 노인성 치매, HIV 관련된 치매, 알츠하이머 관련된 치매, 헌팅턴 관련된 치매, 루이체 치매, 혈관성 치매, 약물 관련된 치매, 섬망 및 경도 인지 손상을 포함함); 정신 박약(다운 증후군 및 유약 X 증후군을 포함함); 수면 장애(파면증, 하루주기 리듬 수면 장애, 불면증, 사건수면 및 수면 박탈을 포함함) 및 정신의학적 장애(예컨대 불안증(급성 스트레스 장애, 범불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및 강박 장애를 포함함); 인위 장애(급성 환각성 조증을 포함함); 충동 조절 장애(강박적 도벽 및 간헐적 폭발 장애를 포함함); 기분 장애(제I형 양극성 장애, 제II형 양극성 장애, 조증, 혼합된 정서적 상태, 주요 우울증, 만성 우울증, 계절성 우울증, 정신병적 우울증 및 산후 우울증을 포함함); 정신운동 장애; 정신병적 장애(정신분열증, 분열정동 장애, 정신분열형 및 망상 장애를 포함함); 약물 의존(마약 의존, 알코올 중독, 암페타민 의존, 코카인 중독, 니코틴 의존 및 약물 금단 증후군을 포함함); 섭식 장애(식욕부진증, 식욕항진증, 폭식 장애, 과식증 및 냉식증을 포함); 및 소아 정신의학적 장애(주의력 결핍 장애, 주의력 결핍/과다활동 장애, 행위 장애 및 자폐증을 포함함)), 근증량성 측삭 경화증, 만성 피로 증후군, 또는 본원의 개별적 질병 카테고리에 나열된 적응증의 치료에 사용하기 위해 지시된다.

[0235] 제형

[0236] 본 발명의 화합물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관에 진입하도록 연하를 수반할 수 있거나, 구강 또는 설하 투여가 사용되어 화합물이 입으로부터 직접 혈류로 진입할 수 있다.

[0237] 또 다른 실시양태에서, 또한, 본 발명의 화합물은 혈류내, 근육내 또는 내부 장기내로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위한 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복강내, 수막강내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 및 피하 투여를 포함한다. 비경구 투여를 위한 적합한 장치는 바늘(마이크로 바늘을 포함함) 주사기, 무바늘 주사기 및 주입 기술을 포함한다.

[0238] 또 다른 실시양태에서, 또한, 본 발명의 화합물은 피부 또는 점막(즉, 진피 또는 경피)에의 국소 투여가 화합물의 전신 흡수를 야기하도록 제형화될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 또한, 본 발명의 화합물은 비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여가 화합물의 전신 흡수를 야기하도록 제형화될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 직장 또는 질 투여가 화합물의 전신 흡수를 야기하도록 제형화될 수 있다.

[0239] 화합물 및/또는 화합물을 함유하는 조성물의 투여량 양생법은 환자의 유형, 연령, 중량, 성별 및 의학적 상태; 질환의 심각도; 투여 경로; 및 사용된 특정 화합물의 활성을 포함하는 다양한 인자를 기반으로 한다. 따라서, 투여량 양생법은 폭넓게 변할 수 있다. 1일 당 1 kg의 체중 당 약 0.01 내지 약 100 mg의 투여량 수준이 상기에 언급된 질환의 치료에 유용하다. 하나의 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 총 일일 투여량은(단일 투여량 또는 분할된 투여량으로 투여됨) 전형적으로 약 0.01 내지 약 100 mg/kg이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 총 일일 투여량은 약 0.1 내지 약 50 mg/kg이고, 또 다른 실시양태에서, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg(즉, 1 kg 체중 당 본 발명의 화합물의 mg 수)이다. 하나의 실시양태에서, 투여량은 0.01 내지 10 mg/kg/일이

다. 또 다른 실시양태에서, 투여량은 0.1 내지 1.0 mg/kg/일이다. 투여량 단위 조성물은 이러한 양 또는 일일 투여량을 이루는 이의 서브멀티플을 함유할 수 있다. 많은 경우, 화합물의 투여는 하루에 여러 회(전형적으로 4회 이하) 반복될 것이다. 필요에 따라 일일 당 다중 투여량이 전형적으로 사용되어 총 일일 투여량을 증가시킬 수 있다.

[0240] 경구 투여를 위해, 조성물은 환자에 대해 투여량의 증후성 조정을 위해 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 및 500 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 약제는 전형적으로 약 0.01 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유하거나, 또 다른 실시양태에서, 약 1 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 정맥내 투여의 경우, 투여량은 일정 비 주입 동안 약 0.1 내지 약 10 mg/kg/분 범위일 수 있다.

[0241] 본 발명에 따른 적합한 개체는 포유동물 개체를 포함한다. 본 발명에 따른 포유동물은 비제한적으로 개, 고양이, 소, 염소, 말, 양, 돼지, 설치류, 토끼류, 영장류 등을 포함하고 자궁내 포유동물을 포괄한다. 하나의 실시양태에서, 인간이 적합한 개체이다. 인간 개체는 여성 또는 남성이고 임의의 발달 단계의 것이다.

[0242] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 언급된 질환의 치료용 약제의 제조를 위한 하나 이상의 본 발명의 화합물의 용도를 포함한다.

[0243] 상기에 언급된 질환의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 그 자체로 화합물로서 투여될 수 있다. 대안적으로, 약학적으로 허용되는 염이 모화합물에 비해 이의 큰 수용해도 때문에 의학적 용도에 적합하다.

[0244] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 약학 조성물을 포함한다. 이러한 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제시되는 본 발명의 화합물을 포함한다. 담체는 고체, 액체 또는 둘 다 일 수 있고, 단위 투여량 조성물(예를 들어 0.05 내지 95 중량%의 활성 화합물을 함유할 수 있는 정제)로서 화합물과 함께 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물은 표적화가능한 약물 담체로서 적합한 중합체와 결합될 수 있다. 다른 약리학적 활성 물질도 존재할 수 있다.

[0245] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 경로로, 바람직하게 이러한 경로에 적합화된 약학 조성물의 형태로 의도된 치료에 효과적인 투여량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 활성 화합물 및 조성물은 경구, 직장, 비경구 또는 국소(예를 들어 비강내 또는 안구) 투여될 수 있다.

[0246] 고체 투여량 형태의 경구 투여는 예를 들어 각각 예정된 양의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 함유하는 별개의 단위, 예컨대 경질 또는 연질 캡슐, 환약, 카세, 로젠지 또는 정제로 제공될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 경구 투여는 분말 또는 과립 형태로 존재할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 경구 투여량 형태는 설하, 예컨대 로젠지이다. 이러한 고체 투여량 형태에서, 본 발명의 화합물은 일반적으로 하나 이상의 보조제와 혼합된다. 이러한 캡슐 또는 정제는 방출 조절 제형을 함유할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환약의 경우, 투여량 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있거나 장용 코팅을 갖도록 제조될 수 있다.

[0247] 또 다른 실시양태에서, 경구 투여는 액체 투여량 형태로 존재할 수 있다. 경구 투여용 액체 투여량 형태는 예를 들어 당분야에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제(예를 들어 물)를 함유하는 약학적으로 허용되는 유화액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 또한, 이러한 조성물은 보조제, 예컨대 습윤제, 유화제, 현탁화제, 향미제(예를 들어 감미제) 및/또는 방향제를 포함할 수 있다.

[0248] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 비경구 투여량 형태를 포함한다. "비경구 투여"는 예를 들어 피하 주사, 정맥내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 주사가 가능한 제제(즉, 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액)는 적합한 분산제, 습윤제 및/또는 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있고, 데포 제형을 포함한다.

[0249] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 국소 투여량 형태를 포함한다. "국소 투여"는 예를 들어 경피 패치 또는 이온영동 장치를 통한 경피 투여, 안구내 투여, 또는 비강내 또는 흡입 투여를 포함한다. 또한, 국소 투여용 조성물은 예를 들어 국소 젤, 스프레이, 연고 및 크림을 포함한다. 국소 제형은 피부 또는 다른 영향받는 부위를 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물이 경피 장치에 의해 투여되는 경우, 투여는 저장포 및 다공성 막 유형의 패치 또는 고체 매트릭스 종류의 패치를 사용하여 달성될 수 있다. 이러한 목적을 위한 전형적 제형은 젤, 하이드로젤, 로션, 용액, 크림, 연고, 살포제, 드레싱, 포말, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 임플란트, 스폰지, 섬유, 밴드 및 마이크로 유화액을 포함한다. 또한, 리포솜이 사용될 수 있다. 전형적 담체는 알코올, 물, 미네랄 오일, 액체 페트로락탐, 백색 페트로락탐, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투 향상제가 혼입될 수 있다(예를 들어 문헌[Finnin and

Morgan, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 (1999)] 참조).

- [0250] 눈에 국소 투여에 적합한 제형은 예를 들어 본 발명의 화합물이 적합한 담체에 용해되거나 현탁화된 점안액을 포함한다. 눈 또는 귀 투여에 적합한 전형적 제형은 등장성의 pH-조정된 멸균 염수 중의 미분화된 현탁액 또는 용액의 점적의 형태일 수 있다. 눈 또는 귀 투여에 적합한 다른 제형은 연고, 생분해성(예를 들어 흡수성 젤 스폰지, 콜라겐) 및 비-생분해성(예를 들어 실리콘) 임플란트, 웨이퍼, 렌즈, 및 미립자성 또는 소포성 시스템, 예컨대 니오솜 또는 리포솜을 포함한다. 중합체, 예컨대 가교결합된 폴리아크릴산, 폴리비닐 알코올, 히알루론산, 셀룰로스계 중합체, 예를 들어 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 또는 메틸 셀룰로스, 또는 헤테로폴리사카라이드 중합체, 예를 들어 젤란검은 방부제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드와 함께 혼합될 수 있다. 또한, 이러한 제형은 이온영동에 의해 전달될 수 있다.
- [0251] 비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여를 위해, 본 발명의 활성 화합물은 환자에 의해 압착되거나 펌핑되는 펌프 스프레이 용기로부터 용액 또는 현탁액의 형태로 또는 적합한 추진체를 사용하는 가압된 용기 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이 방식으로 편리하게 전달된다. 비강내 투여에 적합한 제형은 전형적으로 건조 분말 흡입기로부터 건조 분말(단독으로; 혼합물, 예를 들어 락토즈와의 건조 배합물로서; 예를 들어 포스포리피드, 예컨대 포스파티딜 콜린과 혼합된 구성성분 입자로서)의 형태로 또는 적합한 추진체, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판을 사용하거나 사용하지 않는 가압된 용기, 펌프, 스프레이, 애틀라이저(바람직하게 미세 안개를 생성하는 전기유체역학을 사용하는 애틀라이저) 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이로서 투여된다. 비강내 사용을 위해, 분말은 생접착제, 예를 들어 키토산 또는 사이클로덱스트린을 포함할 수 있다.
- [0252] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 직장 투여량 형태를 포함한다. 이러한 직장 투여량 형태는 예를 들어 좌제의 형태로 존재할 수 있다. 코코아 버터가 전통적 좌제 기재이나, 다양한 대안이 적절하게 사용될 수 있다.
- [0253] 또한, 약학 분야에 공지된 다른 담체 물질 및 투여 모드가 사용될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 임의의 주지된 약학 기술, 예컨대 효과적 제형화 및 투여 절차에 의해 제조될 수 있다. 효과적인 제형화 및 투여 절차에 대한 고려 사항은 당분야에 주지되어 있고 표준 교과서에 기재되어 있다. 약물의 제형화는 예를 들어 문헌 [Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975]; [Lieberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999]에 논의되어 있다.
- [0254] 본 발명의 화합물은 다양한 질환 또는 질병 상태의 치료에서 단독으로 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 동시에(동일한 투여량 형태로 또는 개별적 투여량 형태로) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 예시적 치료제는 예를 들어 대사자극성 글루타메이트 수용체 작용제일 수 있다.
- [0255] "조합으로" 2개 이상의 화합물의 투여는 2개의 화합물을, 하나의 존재가 나머지 하나의 생물학적 효과를 달라지게 하는 시간적으로 충분히 가까이 투여함을 의미한다. 2개 이상의 화합물은 동시에, 병행으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 추가적으로, 동시 투여는, 투여 전 화합물의 혼합에 의해 또는 동일한 시점에서 상이한 해부학적 부위에서 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 화합물을 투여함으로써 수행될 수 있다.
- [0256] 어구 "병행 투여", "공동-투여", "동시 투여" 및 "동시에 투여되는"은 화합물이 조합으로 투여됨을 의미한다.
- [0257] 본 발명은 본 발명의 PDE4 억제제 화합물 및 하나 이상의 추가적 약학 활성제의 조합의 사용을 포함한다. 활성제의 조합이 투여되는 경우, 이들은 순차적으로 또는 동시에 별개의 투여량 형태 또는 합해진 단일 투여량 형태로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 소정의: (a) 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 제1 제제; (b) 제2 약학 활성제; 및 (c) 약학적으로 허용되는 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 포함한다.
- [0258] 다양한 약학 활성제가 치료될 질병, 장애 또는 질환에 따라 본 발명의 화합물과 함께 사용하기 위해 선택될 수 있다. 본 발명의 조성물과 조합으로 사용될 수 있는 약학 활성제는 비제한적으로 하기를 포함한다:
- [0259] (i) 아세틸콜린에스테라제 억제제, 예컨대 도네페질 하이드로클로라이드(ARICEPT, MEMAC), 피소스티그민 살리실레이트(ANTILIRIUM), 피소스티그민 설페이트(ESERINE), 메트리포네이트, 네오스티그민, 간스티그민, 피리도스티그민(MESTINON), 엠베노늄(MYTELASE), 데마카륨, 데비오(Debio) 9902(ZT-1로도 공지됨; 데비오파(Debiopharm)), 리바스티그민(EXELON), 라도스티길, NP-0361, 갈란타민 하이드로브로마이드(RAZADYNE, RIMINYL, NIVALIN), 타크린(COGNEX), 툴세린, 벨나크린 말레이트, 메모퀸, 후퍼진 A(HUP-A; 뉴로하이테크

(NeuroHitech)), 펜세린, 에드로포늄(ENLON, TENSILON) 및 INM-176;

[0260] (ii) 아밀로이드-β(또는 이의 단편), 예컨대 pan HLA DR-결합 에피토프에 결합된 Aβ₁₋₁₅(PADRE), ACC-001(엘란(Elan)/웨쓰(Wyeth)), ACI-01, ACI-24, AN-1792, 애프토프(Affitope) AD-01, CAD106 및 V-950;

[0261] (iii) 아밀로이드-β(또는 이의 단편)에 대한 항체, 예컨대 포네주맙, 솔라네주맙, 바피네우주맙(AAB-001로도 공지됨), AAB-002(웨쓰/엘란), ACI-01-Ab7, BAN-2401, 정맥내 Ig(감마GARD), LY2062430(인간화된 m266; 릴리(Lilly)), R1450(로슈(Roche)), ACU-5A5, huC091, 및 WO 04/032868, WO 05/025616, WO 06/036291, WO 06/069081, WO 06/118959, US 2003/0073655, US 2004/0192898, US 2005/0048049, US 2005/0019328, EP 0994728, EP 1257584, US 5,750,349에 개시된 것;

[0262] (iv) 아밀로이드-저해제 또는 -억제제(아밀로이드 생성, 축적 및 원섬유화를 감소시키는 것 포함), 예컨대 디메본, 다부네티드, 에프로디세이트, 류프롤리드, SK-PC-B70M, 셀레코싯, 로바스타틴, 아나프소스, 옥시라세탐, 프라미라세탐, 바레니콜린, 니세르콜린, 콜로스트리닌, 비스노크림세린(BNC로도 공지됨), NIC5-15(휴메네틱스(Humanetics)), E-2012(에이사이(Eisai)), 피오글리타존, 클리오퀴놀(PBT1로도 공지됨), PBT2(프라나 바이오 테크놀로지(Prana Biotechnology)), 플루르바이프로펜(ANSAID, FROBEN) 및 이의 R-거울상 이성질체 타렌플루르빌(FLURIZAN), 니트로플루르바이프로펜, 페노프로펜(FENOPRON, NALFON), 이부프로펜(ADVIL, MOTRIN, NUROFEN), 이부프로펜 리시네이트, 메클로페남산, 메클로페나메이트 나트륨(MECLOMEN), 인도메타신(INDOCIN), 디클로페낙 나트륨(VOLTAREN), 디클로페낙 칼륨, 설린닥(CLINORIL), 설린닥 설파이드, 디플루니잘(DOLOBID), 나프록센(NAPROSYN), 나프록센 나트륨(ANAPROX, ALEVE), ARC031(아처 파마슈티컬즈(Archer Pharmaceuticals)), CAD-106(사이토스(Cytos)), LY450139(릴리), 인슐린-분해 효소(인슐린신으로도 공지됨), 은행나무 추출물 Egb-761(ROKAN, TEBONIN), 트라미프로세이트(CEREBRIL, ALZHEMED), 에프로디세이트(FIBRILLEX, KIACTA), 화합물 W(3,5-비스(4-니트로페녹시)벤조산), NGX-96992, 네프릴리신(중성 엔도펩티다제(NEP)로도 공지됨), 스킨로-이노시톨(스킬리톨로도 공지됨), 아트로바스타틴(LIPITOR), 심바스타틴(ZOCOR), KLVFF-(EEX)3, SKF-74652, 이부타모렌 메실레이트, BACE 억제제, 예컨대 ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, E2609 및 TTP-854; 감마 세크레타제 조절제, 예컨대 ELND-007; 및 RAGE(후기 당화 반응 최종 산물에 대한 수용체) 억제제, 예컨대 TTP488(트랜스테크(Transtech)) 및 TTP4000(트랜스테크), 및 PTI-777을 포함하는 US 7,285,293에 개시된 것;

[0263] (v) 알파-아드레날린 수용체 작용제, 예컨대 구안파신(INTUNIV, TENEX), 클로니딘(CATAPRES), 메타라미놀(ARAMINE), 메틸도파(ALDOMET, DOPAMET, NOVOMEDOPA), 티자니딘(ZANAFLEX), 페닐에프린(네오시네프린으로도 공지됨), 메톡사민, 시라졸린, 구안파신(INTUNIV), 로팩시딘, 자일라진, 모다피닐(PROVIGIL), 아드라피닐 및 아모다피닐(NUVIGIL);

[0264] (vi) 베타-아드레날린 수용체 차단제(베타 차단제), 예컨대 카테올롤, 에스몰롤(BREVIBLOC), 라베탈롤(NORMODYNE, TRANDATE), 옥스프레놀롤(LARACOR, TRASACOR), 핀돌롤(VISKEN), 프로판올롤(INDERAL), 소탈롤(BETAPACE, SOTALEX, SOTACOR), 티몰롤(BLOCADREN, TIMOPTIC), 아세부톨롤(SECTRAL, PRENT), 나돌롤(CORGARD), 메토프롤롤 타르트레이트(LOPRESSOR), 메토프롤롤 석시네이트(TOPROL-XL), 아테놀롤(TENORMIN), 부톡사민 및 SR 59230A(사노피(Sanofi));

[0265] (vii) 항콜린제, 예컨대 아미트립틸린(ELAVIL, ENDEP), 부트립틸린, 벤즈트롭핀 메실레이트(COSENTIN), 트라이헥시페니딜(ARTANE), 다이벤하이드라민(BENADRYL), 오페나드린(NORFLEX), 히오스키아민, 아트로핀(ATROPEN), 스코폴라민(TRANSDERM-SCOP), 스코폴라민 메틸브로마이드(PARMIN), 다이사이클로메린(BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE), 톨테로딘(DETROL), 옥시부티닌(DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), 펜티에네이트 브로마이드, 프로판텔린(PRO-BANTHINE), 사이클리진, 이미프라민 하이드로클로라이드(TOFRANIL), 이미프라민 말레에이트(SURMONTIL), 로페프라민, 데지프라민(NORPRAMIN), 독세핀(SINEQUAN, ZONALON), 트리미프라민(SURMONTIL) 및 글리코피롤레이트(ROBINUL);

[0266] (viii) 항경련제, 예컨대 카바마제핀(TEGRETOL, CARBATROL), 옥스카바제핀(TRILEPTAL), 페니토인 나트륨(PHENYTEK), 포스페니토인(CEREBYX, PRODILANTIN), 디발프로엑스 나트륨(DEPAKOTE), 가바펜틴(NEURONTIN), 프레가발린(LYRICA), 토피리메이트(TOPAMAX), 발프로산(DEPAKENE), 발프로에이트 나트륨(DEPACON), 1-벤질-5-브로모우라실, 프로가바이드, 베클라미드, 조니사미드(TRERIEF, EXCEGRAN), CP-465022, 레티라빈, 탈람파넬 및 프리미돈(MYSOLINE);

[0267] (ix) 항정신병제, 예컨대 루라시돈(LATUDA, SM-13496으로도 공지됨; 다이니폰 수미토모(Dainippon

Sumitomo)), 아리피프라졸(ABILIFY), 클로르프로마진(THORAZINE), 할로페리돌(HALDOL), 일로페리돈(FANAPTA), 플루펜티솔 데카노에이트(DEPIXOL, FLUANXOL), 레서핀(SERPLAN), 피모지드(ORAP), 플루페나진 데카노에이트, 플루페나진 하이드로클로라이드, 프로클로르페라진(COMPRO), 아세나핀(SAPHRIS), 옥사핀(LOXITANE), 몰린돈(MOBAN), 페페나진, 티오리다진, 티오티신, 트라이플루오페라진(STELAZINE), 라멜테온, 클로자핀(CLOZARIL), 노클로자핀(ACP-104), 피스페리돈(RISPERDAL), 팔리페리돈(INVEGA), 멜페론, 올란자핀(ZYPREXA), 퀘티아핀(SEROQUEL), 탈네타트, 아미של프리드, 지프라지돈(GEODON), 블로난세린(LONASEN) 및 ACP-103(아카디아 파마슈티컬즈(Acadia Pharmaceuticals));

[0268] (x) 칼슘 채널 차단제, 예컨대 로메리진, 지코노티드, 닐바디핀(ESCOR, NIVADIL), 디퍼디핀, 암로디핀(NORVASC, ISTIN, AMLODIN), 플렌디핀(PLENDIL), 니카디핀(CARDENE), 니페디핀(ADALAT, PROCARDIA), MEM 1003 및 이의 모화합물 니모디핀(NIMOTOP), 니솔디핀(SULAR), 니트렌디핀, 라시디핀(LACIPIL, MOTENS), 러카니디핀(ZANIDIP), 리파리진, 딜티아젠펜(CARDIZEM), 베라파밀(CALAN, VERELAN), AR-R 18565(아스트라제네카(AstraZeneca)) 및 에네카딘;

[0269] (xi) 카테콜 O-메틸트랜스퍼라제(COMT) 억제제, 예컨대 니테카폰, 톨카폰(TASMAR), 엔타카폰(COMTAN) 및 트로폴론;

[0270] (xii) 중추 신경계 자극제, 예컨대 아토목세틴, 레복세틴, 요힘빈, 카페인, 펜메트라진, 펜디메트라진, 페몰린, 펜캄파민(GLUCOENERGAN, REACTIVAN), 페네틸린(CAPTAGON), 피프라돌(MERETRAN), 데아놀(다이메틸아미노에탄올로도 공지됨), 메틸페니데이트(DAYTRANA), 메틸페니데이트 하이드로클로라이드(RITALIN), 텍스메틸페니데이트(FOCALIN), 암페타민(단독으로 또는 다른 CNS 자극제, 예를 들어 ADDERALL(암페타민 아스파르테이트, 암페타민 설페이트, 텍스트로암페타민 사카레이트 및 텍스트로암페타민 설페이트)과의 조합으로), 텍스트로암페타민 설페이트(DEXEDRINE, DEXTROSTAT), 메탐페타민(DESOXYN), 리스텍삼페타민(VYVANSE) 및 벤즈페타민(DIDREX);

[0271] (xiii) 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손(STERAPRED, DELTASONE), 프레드니솔론(PRELONE), 프레디솔론 아세테이트(OMNIPRED, PRED MILD, PRED FORTE), 프레드니솔론 나트륨 포스페이트(ORAPRED ODT), 메틸프레드니솔론(MEDROL); 메틸프레드니솔론 아세테이트(DEPO-MEDROL) 및 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트(A-METHAPRED, SOLU-MEDROL);

[0272] (xiv) 도파민 수용체 작용제, 예컨대 아포모르핀(APOKYN), 브로모크립틴(PARLODEL), 카버그린(DOSTINEX), 다이하이드렉시딘, 다이하이드로에르고크립틴, 페놀도пам(CORLOPAM), 리서리드(DOPERGIN), 터거리드 스퍼굴리드(PERMAX), 트리베딜(TRIVASTAL, TRASTAL), 프라미펙솔(MIRAPEX), 퀴피롤, 로피니롤(REQUIP), 로티고틴(NEUPRO), SKF-82958(글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), 카리프라진, 파도프루녹스 및 사리조탄;

[0273] (xv) 도파민 수용체 길항제, 예컨대 클로르프로마진, 플루페나진, 할로페리돌, 록스즈핀, 레스페리돈, 티오리다진, 티오티신, 트라이플루오페라진, 테트라메나진(NITOMAN, XENAZINE), 7-하이드록시아목사핀, 드로페리돌(INAPSINE, DRIDOL, DROPLETAN), 돔페리돈(MOTILIUM), L-741742, L-745870, 라클로프리드, SB-277011A, SCH-23390, 에코피팜, SKF-83566 및 메토크로프로미드(REGLAN);

[0274] (xvi) 도파민 재흡수 억제제, 예컨대 부프로피온, 사피나미드, 노미펜신 말레에이트(MERITAL), 바녹세린(GBR-12909로도 공지됨) 및 이의 데카노에이트 에스터 DBL-583, 및 아미넵틴;

[0275] (xvii) 감마-아미노-부티르산(GABA) 수용체 작용제, 예컨대 바클로펜(LIORESAL, KEMSTRO), 시클로펜, 펜토바비탈(NEMBUTAL), 프로가비드(GABRENE) 및 클로메티아졸;

[0276] (xviii) 히스타민 3(H3) 길항제, 예컨대 시프록시판, 티프롤리산트, S-38093, 이르다비산트, 피톨리산트, GSK-239512, GSK-207040, JNJ-5207852, JNJ-17216498, HPP-404, SAR-110894, 트랜스-3-플루오로-3-(3-플루오로-4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-사이클로부탄 카복시산 에틸아미드(PF-3654746, 및 US 2005/0043354, US 2005/0267095, US 2005/0256135, US 2008/0096955, US 2007/1079175, US 2008/0176925; WO 2006/136924, WO 2007/063385, WO 2007/069053, WO 2007/088450, WO 2007/099423, WO 2007/105053, WO 2007/138431, WO 2007/088462, 및 US 7,115,600에 개시된 것);

[0277] (xix) 면역 조절제, 예컨대 글라티라머 아세테이트(공중합체-1로도 공지됨; COPAXONE), MBP-8298(합성 미엘린 기재 단백질 펩티드), 다이메틸 퓨마레이트, 핑굴리모드(FTY720으로도 공지됨), 로퀴니멕스(LINOMIDE), 라퀴니모드(ABR-215062 및 SAIK-MS로도 공지됨), ABT-874(인간 항-IL-12 항체; 애보트(Abbott)), 리투시맵(RITUXAN), 레플루노미드, 시클레소니드, 알렘투주맵(CAMPATH), 다클리주맵(ZENAPAX) 및 나탈리주맵(TYSABRI);

- [0278] (xx) 면역 억제제, 예컨대 메토크렉세이트(TREXALL, RHEUMATREX), 미톡산트론(NOVANTRONE), 테리플루노미드, 서플라타스트 토실레이트, 미코페놀레이트 모페틸(CELLCEPT), 미코페놀레이트 나트륨(MYFORTIC), 아자티오프린(AZASAN, IMURAN), 머캅토프린(PURI-NETHOL), 사이클로포스파미드(NEOSAR, CYTOXAN), 보클로스포린, PUR-118, AMG 357, AMG 811, BCT197, 클로람부실(LEUKERAN), 클라드리빈(LEUSTATIN, MYLINAX), 알파-페토단백질, 에타너셉트(ENBREL), 레플루노미드, 시클레소나이드 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, d-페니실라민, 아우라노핀, 설파살라진, 나트륨 아우로티오말레이트, 사이클로스포린, 크로몰린, 인플릭시맵, 아달리무맵, 세르톨리주맵 페골, 골리무맵, 리툽시맵, 오크렐리주맵, 오파투무맵 및 4-벤질옥시-5-((5-운데실-2H-피롤-2-일리텐)메틸)-2,2'-바이-1H-피롤(PNU-156804로도 공지됨);
- [0279] (xxi) 인터페론 베타-1a(AVONEX, REBIF) 및 인터페론 베타-1b(BETASERON, BETAIFERON)를 포함하는 인터페론;
- [0280] (xxii) 단독으로 사용되거나 DOPA 데카복시라제 억제제(예를 들어 카비도파(SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), 벤세라지드(MADOPAR), α -메틸도파, 모노플루로메틸도파, 다이플루오로메틸도파, 브로크레신 또는 m-하이드록시벤질하이드라진)와 조합된 레보도파(또는 이의 메틸 또는 에틸 에스터);
- [0281] (xxiii) N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제, 예컨대 메만틴(NAMENDA, AXURA, EBIXA), 아만타딘(SYMMETREL), 아캄프로세이트(CAMPRAL), 베손프로딜, 케타민(KETALAR), 텔루세민, 텍사나비놀, 텍세파록산, 텍스트로메토판, 텍스트로판, 트락소프로딜, CP-283097, 히만탄, 이단타돌, 이페녹사존, L-701252(메르크(Merck)), 란시세민, 레보파놀(DROMORAN), LY-233536 및 LY-235959(둘 다 릴리로부터 입수), 메타돈(DOLOPHINE), 네라맥산, 퍼진포텔, 펜시클리딘, 티아넵틴(STABLON), 디조실핀(MK-801로도 공지됨), EAB-318(웨쓰), 이보게인, 보아칸진, 틸레타민, 릴루줄(RILUTEK), 압티가넬(CERESOTAT), 가베스티넬 및 레마시미드;
- [0282] (xxiv) 모노아민 옥시다제(MAO) 억제제, 예컨대 셀레길린(EMSAM), 셀레길린 하이드로클로라이드(1-테프레닐, ELDEPRYL, ZELAPAR), 다이메틸셀레길린, 브로파로민, 페닐진(NARDIL), 트라닐시프로민(PARNATE), 모클로베미드(AURORIX, MANERIX), 베플록사톤, 사파나미드, 이소카복사지드(MARPLAN), 니알라미드(NIAMID), 라자글린(AZILECT), 이프로니아지드(MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381(키에시 파마슈티시(Chiesi Farmaceutici)), 이프로클로지드, 톨록사톤(HUMORYL, PERENUM), 비페멜란, 데속시페가닌, 하민(텔레파틴 또는 바나스테린으로도 공지됨), 하말린, 리네줄리드(ZYVOX, ZYVOXID) 및 파길린(EUDATIN, SUPIRDYL);
- [0283] (xxv) 무스카린 수용체(특히 M1 아형) 작용제, 예컨대 세비멜린, 레베티라세탐, 베타네콜 클로라이드(DUVOID, URECHOLINE), 이타멜린, 필로카핀(SALAGEN), NGX267, 아레콜린, L-687306(메르크), L-689660(메르크), 퍼트레토늄 요오다이드(FURAMON, FURANOL), 퍼트레토늄 벤젠설포네이트, 퍼트레토늄 p-톨루엔설포네이트, McN-A-343, 옥소트레모린, 삽코멜린, AC-90222(아카디아 파마슈티컬즈) 및 카바콜(CARBASTAT, MIOSTAT, CARBOPTIC);
- [0284] (xxvi) 신경 보호 약물, 예컨대 보수티닙, 콘돌리아제, 에어모클로몰, 라모트리진, 페람파넬, 아니라세탐, 미나프림, 빌루줄 2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-온 옥심, 데스모테플라제, 아나티반트, 아스타산틴, 신경펩티드 NAP(예를 들어 AL-108 및 AL-208; 둘 다 알론 테라퓨틱스(Allon Therapeutics)로부터 입수), 뉴로스트롤, 페람페넬, 이스포니클린, 비스(4- β -D-글루코피라노실옥시벤질)-2- β -D-글루코피라노실-2-이소부틸타르트레이트(닥틸로린 B 또는 DHB로도 공지됨), 포모박틴, 잘리프로텐(XAPRILA), 락타시스틴, 디메볼린 하이드로클로라이드(DIMEBON), 디설펜톤(CEROVIVE), 아론트산(ONO-2506, PROGLIA, CEREACT), 시티콜린(시티딘 5'-다이포스포콜린으로도 공지됨), 에다라본(RADICUT), AEOL-10113 및 AEOL-10150(둘 다 에올루스 파마슈티컬즈(Aeolus Pharmaceuticals)로부터 입수), AGY-94806(SA-450 및 Msc-1로도 공지됨), 파립구-집락 자극 인자(AX-200으로도 공지됨), BAY-38-7271(KN-387271로도 공지됨; 바이엘 아게(Bayer AG)), 안크로드(VIPRINEX, ARWIN), DP-b99(디-팜 리미티드(D-Pharm Ltd)), HF-0220(17- β -하이드록시에피안드로스테론; 뉴론 파마슈티컬즈(Newron Pharmaceuticals)), HF-0420(올리고트로핀으로도 공지됨), 피리독살 5'-포스페이트(MC-1로도 공지됨), 마이크로플라즈민, S-18986, 피클로조탄, NP031112, 타크롤리무스, L-세틸-L-메티온일-L-알라닐-L-리실-L-글루타밀-글리실-L-발린, AC-184897(아카디아 파마슈티컬즈), ADNF-14(국립 보건원), 스틸마줄레닐 니트론, SUN-N8075(다이이치 순토리 바이오메디컬 리서치(Daichi Sntory Biomedical Research)) 및 조남파넬;
- [0285] (xxvii) 니코틴 수용체 작용제, 예컨대 에피바티딘, 부프로피온, CP-601927, 바레니클린, ABT-089(애보트), ABT-594, AZD-0328(아스트라제네카), EVP-6124, R3487(MEM3454로도 공지됨; 로슈/메모리 파마슈티컬즈(Memory Pharmaceuticals)), R4996(MEM63908로도 공지됨; 로슈/메모리 파마슈티컬즈), TC-4959 및 TC-5619(둘 다 타가셉트(Targacept)로부터 입수), 및 RJR-2403;
- [0286] (xxviii) 노르에피네프린(노르아드레날린) 재흡수 억제제, 예컨대 아토목세틴(STRATTERA), 독세핀(APONAL,

ADAPIN, SINEQUAN), 노르트립틸린(AVENTYL, PAMELOR, NORTRILEN), 아목사핀(ASENDIN, DEMOLOX, MOXIDIL), 레복세틴(EDRONAX, VESTRA), 빌록사진(VIVALAN), 마프로틸린(DEPRILEPT, LUDIOMIL, PSYMION), 부프로피온(WELLBUTRIN) 및 라닥사핀;

- [0287] (xxix) 비제한적으로 (a) PDE1 억제제(예를 들어 빈포세틴(CAVINTON, CERACTIN, INTELECTOL) 및 US 6,235,742에 개시된 것), (b) PDE2 억제제(예를 들어 에리트르-9-(2-하이드록시-3-노닐)아데닌(EHNA), BAY 60-7550, 및 US 6,174,884에 기재된 것), (c) PDE3 억제제(예를 들어 아나그렐리드, 실로스타졸, 밀리논, 올프리논, 파로그렐릴 및 피모벤단), (d) PDE4 억제제(예를 들어 아프레밀라스트, 이부딜라스트로폴루밀라스트, 롤리프람, Ro 20-1724, 이부딜라스트(KETAS), 피클라밀라스트(RP73401로도 공지됨), CDP840, 실로밀라스트(ARIFLO), 로플루밀라스트, 토피밀라스트, 오글레밀라스트(GRC 3886으로도 공지됨), 테토밀라스트(OPC-6535로도 공지됨), 리리미파스트, 테오필린(UNIPHYL, THEOLAIR), 아로필린(LAS-31025로도 공지됨), 독소필린, RPR-122818 또는 메셈브린, (e) PDE5 억제제(예를 들어 실데나필(VIAGRA, REVATIO), 타달라필(CIALIS), 바데나필(LEVITRA, VIVANZA), 우데나필, 아바나필, 디피리다몰(PERSANTINE), E-4010, E-4021, E-8010, 자프리나스트, 이오데나필, 미로데나필, DA-8159, 및 WO 2002/020521, WO 2005/049616, WO 2006/120552, WO 2006/126081, WO 2006/126082, WO 2006/126083, 및 WO 2007/122466에 개시된 것), (f) PDE7 억제제; (g) PDE8 억제제; (h) PDE9 억제제(예를 들어 BAY 73-6691(바이엘 아게), 및 US 2003/0195205, US 2004/0220186, US 2006/0111372, US 2006/0106035 및 USSN 12/118,062(출원일: 2008년 5월 9일)에 개시된 것), (i) PDE10 억제제, 예컨대 2-[4-(1-메틸-4-피리딘-4-일-1H-피라졸-3-일)페녹시메틸]퀴놀린(PF-2545920) 및 SCH-1518291; 및 (j) PDE11 억제제를 포함하는 포스포다이에스터라제(PDE) 억제제;
- [0288] (xxx) 퀴놀린, 예컨대 퀴닌(이의 하이드로클로라이드, 다이하이드로클로라이드, 설페이트, 바이설페이트 및 글리코네이트 염을 포함함), 클로로퀸, 손토퀸, 하이드록시클로로퀸(PLAQUENIL), 메플로퀸(LARIAM) 및 아모디아퀸(CAMOQUIN, FLAVOQUINE);
- [0289] (xxxi) β -세크레타제 억제제, 예컨대 ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, LY-2886721, E-2609, HPP-854, (+)-펜세린 타르트레이트(POSIPHEN), LSN-2434074(LY-2434074로도 공지됨), KMI-574, SCH-745966, Ac-rER(N²-아세틸-D-아르기닐-L-아르기닌), 록시트타틴(E64d로도 공지됨) 및 CA074Me;
- [0290] (xxxii) γ -세크레타제 억제제 및 조절제, 예컨대 BMS-708163(아바가세스트(Avagacest)), WO 2006/0430064(메르크), DSP8658(다이논), ITI-009, L-685458(메르크), ELAN-G, ELAN-Z, 4-클로로-N-[2-에틸-1(S)-(하이드록시메틸)부틸]벤젠설포아미드;
- [0291] (xxxiii) 세로토닌(5-하이드록시트립타민) 1A(5-HT_{1A}) 수용체 길항제, 예컨대 스피페론, 레보-핀돌롤, BMY 7378, NAD-299, S(-)-UH-301, NAN 190, 레코조탄;
- [0292] (xxxiv) 세로토닌(5-하이드록시트립타민) 2C(5-HT_{2C}) 수용체 작용제, 예컨대 바비카세린 및 지크로나핀;
- [0293] (xxxv) 세로토닌(5-하이드록시트립타민) 4(5-HT₄) 수용체 작용제, 예컨대 PRX-03140(에픽스(Epix));
- [0294] (xxxvi) 세로토닌(5-하이드록시트립타민) 6(5-HT₆) 수용체 길항제, 예컨대 A-964324, AVI-101, AVN-211, 미안세린(TORVOL, BOLVIDON, NORVAL), 메티오테핀(메티오테핀으로도 공지됨), 리탄세린, ALX-1161, ALX-1175, MS-245, LY-483518(SGS518로도 공지됨; 릴리), MS-245, Ro 04-6790, Ro 43-68544, Ro 63-0563, Ro 65-7199, Ro 65-7674, SB-399885, SB-214111, SB-258510, SB-271046, SB-357134, SB-699929, SB-271046, SB-742457(글락소스미스클라인), Lu AE58054(룬드벡(Lundbeck) A/S) 및 PRX-07034(에픽스);
- [0295] (xxxvii) 세로토닌(5-HT) 재흡수 억제제, 예컨대 알라프로클레이트, 시탈로프람(CELEXA, CIPRAMIL), 에스시탈로프람(LEXAPRO, CIPRALEX), 클로미프라민(ANAFRANIL), 돌록세틴(CYMBALTA), 페록세틴(MALEXIL), 펜플루라민(PONDIMIN), 노르펜플루라민, 플루옥세틴(PROZAC), 플루복사민(LUVOX), 인달핀, 밀나시프란(IXEL), 파록세틴(PAXIL, SEROXAT), 세르트랄린(ZOLOFT, LUSTRAL), 트라조돈(DESYREL, MOLIPAXIN), 벤라팍신(EFFEXOR), 지멜리딘(NORMUD, ZELMID), 비시파딘, 테스벤라팍신(PRISTIQ), 브라스펜신, 빌라조돈, 카리프라진, 뉴랄스텝 및 테소펜신;
- [0296] (xxxviii) 영양 인자, 예컨대 신경 성장 인자(NGF), 염기성 신경모세포 성장 인자(bFGF; ERSOFERMIN), 뉴로트로핀-3(NT-3), 카디오토프린-1, 뇌 유래 신경 영양 인자(BDNF), 뉴블라스틴, 메테오린, 및 신경아교세포 유래

신경 영양 인자(GDNF), 및 영양 인자의 생성을 자극하는 제제, 예컨대 프로헵토피린, 이데베논, PYM50028(COGANE; 피토팜(Phytopharm)), 및 AIT-082(NEOTROFIN);

[0297] (xxxix) 글리신 운반체-1 억제제, 예컨대 팔리플루틴, ORG-25935, JNJ-17305600 및 ORG-26041;

[0298] (xl) AMPA-유형 글루타메이트 수용체 조절제, 예컨대 페람파넬, 미밤파토, 셀루람파넬, GSK-729327, N- $\{(3S,4S)-4-[4-(5-시아노티오펜-2-일)페녹시]테트라하이드로-퓨란-3-일\}$ 프로판-2-설펜아미드 등;

[0299] (xli) 야누스 키나제 억제제(JAK), 예컨대 비제한적으로 토파시티닙, 록솔리티닙, 바리시티닙, CYT387, GLPG0634, 레스타우르티닙, 파크리티닙 및 TG101348.

[0300] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 항비만제와 함께 공동-투여될 수 있되, 항비만제는 소화관-선택적 MTP 억제제(예를 들어 디를로타피드, 미트라타피드 및 임플리타피드, R56918(CAS 번호 403987) 및 CAS 번호 913541-47-6), CCKa 작용제(예를 들어 WO 2005/116034 또는 US 2005/0267100 A1에 기재된 N-벤질-2-[4-(1H-인돌-3-일메틸)-5-옥소-1-페닐-4,5-다이하이드로-2,3,6,10b-테트라아자-벤조[e]아줄렌-6-일]-N-이소프로필-아세트아미드), 5HT_{2c} 작용제(예를 들어 로카세린), MCR4 작용제(예를 들어 US 6,818,658에 기재된 화합물), 리파제 억제제(예를 들어 세틸리스트아트(Cetilistat)), PYY₃₋₃₆(본원에 사용된 바와 같이 "PYY₃₋₃₆"은 유사체, 예컨대 폐결화된 PYY₃₋₃₆, 예를 들어 US 2006/0178501에 기재된 것을 포함함), 오피오이드 길항제(예를 들어 날트렉손), 날트렉손과 부프로프리의온의 조합, 올레오일-에스트론(CAS 번호 180003-17-2), 오비네피티드(TM30338), 프람린티드(심린(Symrin, 등록상표)), 테소펜신(NS2330), 램틴, 리라글루티드, 브로모크립틴, 올리스타트, 엑세나티드(비에타(Byetta, 등록상표)), AOD-9604(CAS 번호 221231-10-3) 및 시부트라민으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0301] 다른 항비만제는 11 β -하이드록시 스테로이드 탈수소효소-1(11 β -HSD 유형 1) 억제제, 스테아로일-CoA 불포화효소-1(SCD-1) 억제제, 콜레키스토키닌-A(CCK-A) 작용제, 모노아민 재흡수 억제제(예컨대 시부트라민), 교감신경 흥분제, β_3 아드레날린 작용제, 도파민 작용제(예컨대 브로모크립틴), 멜라노사이트-자극 호르몬 유사체, 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 램틴(OB 단백질), 램틴 유사체, 램틴 작용제, 갈라닌 길항제, 리파제 억제제(예컨대 테트라하이드로립스타틴, 즉, 올리스타트), 식욕 억제제(예컨대 뱀베신 작용제), 신경펩티드-Y 길항제(예를 들어 NPY Y5 길항제), 갑상선 효과 유사 제제, 디하이드로에피안드로스테론 또는 이의 유사체, 글루코코르티코이드 작용제 또는 길항제, 오렉신 길항제, 글루카곤-유사 펩티드-1 작용제, 섬모체 신경 영양 인자(예컨대 리제네론 파마슈티컬즈 인코포레이티드(Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 미국 뉴욕주 태리타운 소재) 및 프록터 앤드 갬블 컴패니(Procter & Gamble Company, 미국 오하이오주 신시네티 소재)로부터 입수가능한 악소킨(Axokine, 등록상표)), 인간 아구티-관련된 단백질(AGRP) 억제제, 그렐린 길항제, 히스타민 3 길항제 또는 역작용제, 뉴로메딘 U 작용제, MTP/ApoB 억제제(예를 들어 소화관-선택적 MTP 억제제, 예컨대 디를로타피드), 오피오이드 길항제, 옥렉신 길항제, 날트렉손과 부프로프리의온의 조합 등을 포함한다.

[0302] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 항당뇨병제와 공동-투여될 수 있되, 항당뇨병제는 아세틸-CoA 카복시라제-(ACC) 억제제, 예컨대 WO 2009/144554, WO 2003/072197, WO 2009/144555 및 WO 2008/065508에 기재된 것, 다이아실글리세롤 O-아실트랜스퍼라제 1(DGAT-1) 억제제, 예컨대 WO 09/016462 또는 WO 2010/086820에 기재된 것, AZD7687 또는 LCQ908, 모노아실글리세롤 O-아실트랜스퍼라제 억제제, 포스포다이에스터라제(PDE)-10 억제제, AMPK 활성화제, 설펜일우레아(예를 들어 아세트헥사미드, 클로로프로파미드, 다이아비네제, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리부리드, 글리메피리드, 글리클라지드, 글리펜티드, 글리퀴돈, 글리솔라미드, 톨라자미드 및 톨부타미드), 메글리티니드, α -아밀라제 억제제(예를 들어 텐다미스타트, 트레스타틴 및 AL-3688), α -글루코시드 하이드로라제 억제제(예를 들어 아카보스), α -글루코시다제 억제제(예를 들어 아디포신, 카미글리보스, 에미글리테이트, 미글리톨, 보글리보스, 파라디미신-Q 및 살보스타틴), PPAR γ 작용제(예를 들어 발라글리타존, 시글리타존, 다글리타존, 엔글리타존, 이사글리타존, 피오글리타존 및 로지글리타존), PPAR α/γ 작용제(예를 들어 CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 및 SB-219994), 비구아니드(예를 들어 메트포르민), 글루카곤-유사 펩티드 1(GLP-1) 조절제, 예컨대 작용제(예를 들어 엑센딘-3, 엑센딘-4, ZYOG-1 및 TTP273), 리라글루티드(빅토자(Victoza, 등록상표)), 알비글루티드, 엑세나티드(비에타(등록상표)), 비두레온(Bydureon, 등록상표)), 알비글루티드, 리시세나티드, 둘라글루티드, 세마글루티드(NN-9924), TTP-054, 단백질 티로신 포스파타제-1B(PTP-1B) 억제제(예를 들어 트로더스퀘민, 히르티오잘 추출물, 및 문헌[Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)]에 개시된 화합물), SIRT-1 활성화제(예를 들어 레즈베라트롤, GSK2245840 또는 GSK184072), 다이펩티딜 펩

티다제 IV(DPP-IV) 억제제(예를 들어 WO 2005/116014에 기재된 것, 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 두토글립틴, 리나글립틴 및 삭사글립틴), 인슐린 분비촉진제, 지방산 산화 억제제, A2 길항제, c-jun 아미노-말단 키나제(JNK) 억제제, 글루코키나제 활성화제(GKa), 예컨대 WO 2010/103437, WO 2010/103438, WO 2010/013161, WO 2007/122482에 기재된 것, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 또는 GKM-001, 인슐린, 인슐린 유사체, 글리코젠 포스포릴라제 억제제(예를 들어 GSK1362885), VPAC2 수용체 작용제, SGLT2 억제제, 예컨대 문헌[E.C. Chao et al. Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (July 2010)]에 기재된 것(다파글리플로진, 카나글리플로진, 엠파글리플로진, 토포글리플로진(CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 및 LX4211을 포함함) 및 WO 2010/023594에 기재된 것, 글루카곤 수용체 조절제, 예컨대 문헌[Demong, D.E. et al. Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137]에 기재된 것, GPR119 조절제, 특히 작용제, 예컨대 WO 2010/140092, WO 2010/128425, WO 2010/128414, WO 2010/106457, 문헌[Jones, R.M. et al. in Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170]에 기재된 것(예를 들어 MBX-2982, GSK1292263, APD597 및 PSN821), FGF21 유도체 또는 유사체, 예컨대 문헌[Kharitononkov, A. et al. et al., Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4)359-364]에 기재된 것, TGR5(GPBAR1로도 지칭됨) 수용체 조절제, 특히 작용제, 예컨대 문헌[Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396]에 기재된 것 및 INT777, GPR40 작용제, 예컨대 문헌[Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85]에 기재된 것(비제한적으로 TAK-875를 포함함), GPR120 조절제, 특히 작용제, 고친화성 니코틴산 수용체(HM74A) 활성화제, 및 SGLT1 억제제, 예컨대 GSK1614235, WO 2011/005611의 28면 35행 내지 30면 19행에서 발견되는 항당뇨병제의 목록, 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제 효소의 억제제 또는 조절제, 프록토스 1,6-다이포스포타제의 억제제, 알도스 리덕타제의 억제제, 무기질 코르티코이드 수용체 억제제, TORC2의 억제제, CCR2 및/또는 CCR5의 억제제, PKC 동형(예를 들어 PKC α , PKC β 1, PKC β 2 등)의 억제제, 지방산 신테타제의 억제제, 세린 팔미토일 트랜스퍼라제의 억제제, GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3의 조절제, 레티놀 결합 단백질 4, 글루코코르티코이드 수용체, 소마토스테인 수용체(예를 들어 SSTR1, SSTR2, SSTR3 및 SSTR5), PDHK2 또는 PDHK4의 억제제 또는 조절제, MAP4K4의 억제제, IL1베타를 포함하는 IL1 패밀리의 조절제, RXR알파의 조절제로 이루어진 군으로부터 선택되고, 적합한 항당뇨병제는 문헌[Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat., 2010, 20(12), 1627-51]에 나열된 메커니즘을 포함한다.

[0303] 바람직한 항당뇨병제는 메트포르민 및 DPP-IV 억제제(예를 들어 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 두토글립틴, 리나글립틴 및 삭사글립틴)이다. 다른 항당뇨병제는 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제 효소의 억제제 또는 조절제, 프록토스 1,6-다이포스포타제의 억제제, 알도스 리덕타제의 억제제, 무기질 코르티코이드 수용체 억제제, TORC2의 억제제, CCR2 및/또는 CCR5의 억제제, PKC 동형(예를 들어 PKC α , PKC β , PKC γ)의 억제제, 지방산 신테타제의 억제제, 세린 팔미토일 트랜스퍼라제의 억제제, GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3의 조절제, 레티놀 결합 단백질 4, 글루코코르티코이드 수용체, 소마토스테인 수용체(예를 들어 SSTR1, SSTR2, SSTR3 및 SSTR5), PDHK2 또는 PDHK4의 억제제 또는 조절제, MAP4K4의 억제제, IL1베타를 포함하는 IL1 패밀리의 조절제, RXR알파의 조절제를 포함할 수 있다.

[0304] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 콜레스테롤/지질 조절제와 공통-투여될 수 있되, 콜레스테롤/지질 조절제는 HMG-CoA 리덕타제 억제제(예를 들어 프라바스타틴, 로바스타틴, 아트로바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴, NK-104(이타바스타틴, 니스바스타틴(nisvastatin) 또는 니스바스타틴(nisbastatin)으로도 공지됨) 및 ZD-4522(로수바스타틴, 아타바스타틴 또는 비자스타틴으로도 공지됨)); HMG-CoA 리덕타제 유전자 발현 억제제; 스쿠알렌 신테타제 억제제; 스쿠알렌 에폭시다제 억제제; 스쿠알렌 사이클라제 억제제; 결합된 스쿠알렌 에폭시다제/스쿠알렌 사이클라제 억제제 CETP 억제제; 피브레이트; 니아신, 이온교환 수지, 항산화제; 담즙산 격리제(예컨대 퀘스트란); ACAT 억제제; MTP/APO β 분비 억제제; 리포옥시게나제 억제제; 콜레스테롤 흡수 억제제; 콜레스테릴 에스터 전달 단백질 억제제; 제제, 예컨대 미포머센; 및/또는 PCSK9 조절제를 포함하는 죽상 경화제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0305] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 비알코올성 지방간염(NASH) 및/또는 비알코올성 지방간 질병(NAFLD)의 치료를 위한 제제, 예컨대 오를리스타트, TZD 및 다른 인슐린 증감제, FGF21 유사체, 메트포르민, 오메가-3-산 에틸 에스터(예를 들어 로바자), 피브레이트, HMG CoA-리덕타제 억제제, 에지티베, 프로부콜, 우르소데옥시콜산, TGR5 작용제, FXR 작용제, 비타민 E, 베타인, 펜톡시필린, CB1 길항제, 카르니틴, N-아세틸시스테인, 환원된 글루타티온, 로카세린, 날트렉손과 부프로피리온의 조합, SGLT2 억제제, 펜터민, 토피라메이트, 인크레틴(GLP 및 GIP) 유사체 및 엔지오펜신-수용체 차단제와 공동-투여될 수 있다.

[0306] 추가적 치료제는 항응고제 또는 응고 억제제, 항혈소판제 또는 혈소판 억제제, 트롬빈 억제제, 혈전용해제 또는

피브린용해제, 항부정맥제, 항고혈압제, 칼슘 채널 차단제(L-형 및 T-형), 강심배당체, 이노제, 무기질 코르티코이드 수용체 길항제, NO 기증제, 예컨대 오가노니트레이트, NO 촉진제, 예컨대 포스포다이에스터라제 억제제, 콜레스테롤/지질 저하제 및 지질 프로필 요법, 항당뇨병제, 항우울제, 항염증제(스테로이드성 및 비스테로이드성), 항골다공증제, 호르몬 대체 요법, 경구 피임제, 항비만제, 항불안제, 항종식제, 항종양제, 항-케양 및 위식도 역류병 제제, 성장 호르몬 및/또는 성장 호르몬 분비촉진제, 갑상샘 유사체(갑상샘 호르몬 수용체 길항제를 포함함), 항감염제, 항바이러스제, 항박테리아제 및 항진균제를 포함한다. 적합한 무기질 코르티코이드 수용체 길항제의 예는 스프리노락톤 및 에플레레논을 포함한다.

[0307] 당업자는 본 발명의 화합물이 PCI, 스텐트 삽입, 약물 용출성 스텐트, 줄기세포 요법 및 의료 장비, 예컨대 이식된 심박조율기, 세동제거기 또는 심장 재동기화 요법을 포함하는 다른 심혈관 또는 뇌혈관 치료와 함께 사용될 수 있음을 인식할 것이다.

[0308] ICU 세팅에 사용되는 제제는 예를 들어 도부타민, 도파민, 에피네프린, 니트로글리세린, 니트로프루시드 등을 포함한다.

[0309] 혈관염을 치료하는 데 유용한 조합 제제는 예를 들어 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 미코페놀레이트, 모페틸, 리투시맙 등을 포함한다.

[0310] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 조합을 제공하되, 제2 제제는 인자 Xa 억제제, 항응고제, 항혈소판제, 트롬빈 억제제, 혈전용해제 및 피브린용해제로부터 선택된 하나 이상의 제제이다. 예시적 인자 Xa 억제제는 아픽사반 및 리바룩사반을 포함한다. 본 발명의 화합물과의 조합으로 사용하기 위해 적합한 항응고제의 예는 헤파린(예를 들어 미분획된 저분자량 헤파린, 예컨대 에녹사파린 및 달테파린)을 포함한다.

[0311] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 제2 제제는 와파린, 다비가트란, 미분획된 헤파린, 저분자량 헤파린, 합성 펜타사카라이드, 히루딘, 아가트로바나스, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 설린단, 이도메타신, 메페나메이트, 드록시캄, 디크로페낙, 설핀피라존, 피록시캄, 티클로피딘, 클로피도그렐, 티로피반, 에피티피바티드, 압식시맙, 멜라가트란, 디설파토히루딘, 조직 플라스미노겐 활성화제, 개질된 조직 플라스미노겐 활성화제, 아니스트레플라제, 우로키나제 및 스트렙토키나제로부터 선택된 하나 이상의 제제이다.

[0312] 바람직한 제2 제제는 하나 이상의 항혈소판제이다. 특히 바람직한 항혈소판제는 아스피린 및 클로피도그렐이다.

[0313] 본원에 사용된 용어 항혈소판제(또는 혈소판 억제제)는 예를 들어 혈소판의 집성, 접착 또는 과립 분비를 억제함으로써 혈소판 기능을 억제하는 제제를 의미한다. 제제는 비제한적으로 다양한 공지된 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDS), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 설린단, 인도메타신, 메페나메이트, 드록시캄, 디클로페낙, 설핀피라존, 피록시캄, 및 이들의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 포함한다. NSAIDS 중에, 아스피린(아세틸살리실산 또는 ASA) 및 COX-2 억제제, 예컨대 CELEBREX 또는 피록시캄이 바람직하다. 다른 적합한 혈소판 억제제는 IIb/IIIa 길항제(예를 들어 티로피반, 엠티피바티드 및 압식시맙), 트롬복산-A2-수용체 길항제(예를 들어 이페트로반), 트롬복산-A2-신태타제 억제제, PDE-III 억제제(예를 들어 플레탈, 디피리다몰), 및 이들의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 포함한다.

[0314] 또한, 본원에 사용된 용어 항혈소판제(또는 혈소판 억제제)는 ADP(아데노신 다이포스페이트) 수용체 길항제, 바람직하게 푸린 수용체 P₂Y₁ 및 P₂Y₁₂의 길항제(P₂Y₁₂가 보다 더 바람직함)를 포함하는 것으로 의도된다. 바람직한 P₂Y₁₂ 수용체 길항제는 티카그렐러, 프라수그렐, 티클로피딘 및 클로피도그렐(이들의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 포함함)을 포함한다. 클로피도그렐이 보다 더 바람직한 제제이다. 또한, 티클로피딘 및 클로피도그렐은 사용시 위장관에서 순한 것으로 공지되어 있기 때문에 바람직한 화합물이다.

[0315] 본원에 사용된 용어 트롬빈 억제제(또는 항트롬빈제)는 세린 프로테아제 트롬빈의 억제제를 의미한다. 트롬빈을 억제함으로써, 다양한 트롬빈-매개된 과정, 예컨대 트롬빈-매개된 혈소판 활성화(즉, 예를 들어, 혈소판의 집성 및/또는 플라스미노겐 활성화제 억제제-1 및/또는 세로토닌의 과립 분비) 및/또는 피브린 형성이 방해받는다. 많은 트롬빈 억제제가 당업자에게 공지되어 있고, 이들 억제제는 본 발명의 화합물과의 조합으로 사용되는 것으로 고려된다. 이러한 억제제는 비제한적으로 보로아르기닌 유도체, 보로펩티드, 다비가트란, 헤파린, 히루딘, 아가트로반 및 멜라가트란(이들의 약학적으로 허용되는 염 및 전구약물을 포함함)을 포함한다. 보로아르기닌 유도체 및 보로펩티드는 보론산의 N-아세틸 및 펩티드 유도체, 예컨대 리신, 오르니틴, 아르기닌, 호모아르기닌의 C-말단 알파-아미노보론산 유도체 및 이들의 상응하는 이소티오우로늄 유사체를 포함한다. 본원에 사용

된 용어 히루딘은 히루딘의 적합한 유도체 또는 유사체(본원에서 히롤로그스로도 지칭됨), 예컨대 디설파토히루딘을 포함한다. 본원에 사용된 용어 혈전용해제 또는 피브린용해제는 혈전(트롬비)를 용해시키는 제제를 의미한다. 이러한 제제는 조직 플라스미노겐 활성화제(원형 또는 재조합형) 및 이의 개질된 형태, 아니스트레플라제, 우로키나제, 스트렙토키나제, 테넥테플라제(TNK), 라노테플라제(nPA), 인자 VIIa 억제제, PAI-1 억제제(즉, 조직 플라스미노겐 활성화제 억제제의 불활성화제), 알파2-안티플라스민 억제제, 및 아니솔화된 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성화제 복합체(이들의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 포함함)를 포함한다. 본원에 사용된 용어 아니스트레플라제는 예를 들어 EP 028,489(이의 개시 내용은 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 아니솔화된 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성화제 복합체를 나타낸다. 본원에 사용된 용어 우로키나제는 이중쇄 및 단일쇄 우로키나제(후자는 본원에서 프로우로키나제로도 지칭됨) 둘 다를 의미하는 것으로 의도된다.

[0316] 적합한 항부정맥제의 예는 하기를 포함한다: 제I 부류 제제(예컨대 프로파페논); 제II 부류 제제(예컨대 메토프롤롤, 아테놀롤, 카바다이올 및 프로판올롤); 제III 부류 제제(예컨대 소탈롤, 도페틸리드, 아미오다론, 아지밀리드 및 이부틸리드); 제IV 부류 제제(예컨대 디티아젠펜 및 베라파밀); K^+ 채널 오프너, 예컨대 IACh 억제제 및 I_{Kur} 억제제(예를 들어, 화합물, 예컨대 WO 01/40231에 개시된 것).

[0317] 본 발명의 화합물은 항고혈압제와 조합으로 사용될 수 있고, 이러한 항고혈압 활성은 표준 분석(예를 들어 혈압 측정)에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정된다. 적합한 항고혈압제의 예는 하기를 포함한다: 알파 아드레날린 차단제; 베타 아드레날린 차단제; 칼슘 채널 차단제(예를 들어 딜티아젠펜, 베라파밀, 니페디핀 및 암로디핀); 혈관확장제(예를 들어 하이드랄라진), 이뇨제(예를 들어 클로로티아지드, 하이드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 하이드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트라이클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤즈티아지드, 에타크린산 트라이크리나펜, 클로르탈리돈, 토세미드, 푸로세미드, 무솔리민, 부메타니드, 트리아메테넨, 아밀로리드, 스피로노락톤); 레닌 억제제; ACE 억제제(예를 들어 캅토프릴, 조페노프릴, 포시노프릴, 에날라프릴, 세라노프릴, 실라조프릴, 델라프릴, 펜토프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 리시노프릴); AT-1 수용체 길항제(예를 들어 로자탄, 이르베자탄, 발자탄); ET 수용체 길항제(예를 들어 시탁스센탄, 아트르센탄, 및 US 5,612,359 및 US 6,043,265에 개시된 화합물); 이중 ET/AII 길항제(예를 들어 WO 00/01389에 개시된 화합물); 중성 엔도캡티다제(NEP) 억제제; 바소렙시다제 억제제(이중 NEP-ACE 억제제)(예를 들어 제모파르틸라트 및 니트레이트). 예시적 항협심증제는 이바프라딘이다.

[0318] 적합한 칼슘 채널 차단제(L-형 또는 T-형)의 예는 딜티아젠펜, 베라파밀, 니페디핀, 암로디핀 및 미베프라딜을 포함한다.

[0319] 적합한 강심배당체의 예는 디지탈리스 및 오우아바인을 포함한다.

[0320] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 이뇨제와 공동-투여될 수 있다. 적합한 이뇨제의 예는 (a) 루프 이뇨제, 예컨대 푸로세미드(예컨대 LASIX(상표)), 토세미드(예컨대 DEMADIX(상표)), 베메타니드(예컨대 BUMEX(상표)) 및 에타크린산(예컨대 EDECRIN(상표)); (b) 티아지드-형 이뇨제, 예컨대 클로로티아지드(예컨대 DIURIL(상표)), ESIDRIX(상표) 또는 HYDRODIURIL(상표)), 하이드로클로로티아지드(예컨대 MICROZIDE(상표) 또는 ORETIC(상표)), 벤즈티아지드, 하이드로플루메티아지드(예컨대 SALURON(상표)), 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 폴리티아지드, 트라이클로르메티아지드 및 인다파미드(예컨대 LOZOL(상표)); (c) 프탈이미딘-형 이뇨제, 예컨대 클로르탈리돈(예컨대 HYGROTON(상표)) 및 메톨라존(예컨대 ZAROXOLYN(상표)); (d) 퀴나졸린-형 이뇨제, 예컨대 퀴네타존; 및 (e) 칼륨-보존 이뇨제, 예컨대 트라이아메테넨(예컨대 DYRENIUM(상표)) 및 아밀로리드(예컨대 MIDAMOR(상표) 또는 MODURETIC(상표)).

[0321] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 루프 이뇨제와 공동-투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 루프 이뇨제는 푸로세미드 및 토세미드로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I의 화합물은 푸로세미드와 공동-투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I의 화합물은 토세미드(토세미드의 방출 제어 형태 또는 방출 조절 형태일 수 있음)와 공동-투여될 수 있다.

[0322] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 티아지드-형 이뇨제와 공동-투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 티아지드-형 이뇨제는 클로로티아지드 및 하이드로클로로티아지드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I의 화합물은 클로로티아지드와 공동-투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I의 화합물은 하이드로클로로티아지드와 공동-투여될 수 있다.

[0323] 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I의 화합물은 프탈이미딘-형 이뇨제와 공동-투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 프탈이미딘-형 이뇨제는 클로르탈리돈이다.

- [0324] 또 다른 실시양태에서, 또한, 본 발명의 화합물은 하기 화합물과 함께 공동-투여될 수 있다:
- [0325] 지사제, 예컨대 다이페녹실레이트(로모틸(Lomotil)) 및 로페라미드(이모뎀(Imodium));
- [0326] 담즙산 결합제, 예컨대 콜레스티라민, 알로세트론(로트로넥스(Lotronex)) 및 우비프로스톤(아미티자(Amitiza));
- [0327] 완하제, 예컨대 마그네시아유, 폴리에틸렌 글리콜(미라락스(MiraLax)), 둘코락스(Dulcolax), 코렉톨(Correctol) 및 세노코트(Senokot), 및 항콜린제 또는 진경제, 예컨대 다이사이클로민(벤틸(Bentyl));
- [0328] 림프구 활성화 억제제(비제한적으로 아바타셉트를 포함함);
- [0329] 항-IL1 트리트먼트(비제한적으로 아나킨라, 릴로나셉트, 카나키누맙, 제보키주맙, MABp1 및 MEDI-8968을 포함함);
- [0330] 경구 투여, 흡입, 주사, 국소 투여, 직장 투여, 안구 전달에 의해 투여될 수 있는 글루코코르티코이드 수용체 조절제(비제한적으로 베타메타손, 프레드니손, 하이드로코르티손, 프레드니솔론, 플루티카손 프로피오네이트, 트라이암시놀린 아세토니드, 베클로메타손, 다이프로피오네이트, 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드, 모메타손 푸로에이트, 플루오시노니드, 데속시메타손, 메틸프레드니솔론 또는 PF-04171327을 포함함);
- [0331] 아미노살리실산 유도체(비제한적으로 설파살라진 및 메살라진을 포함함);
- [0332] 항- $\alpha 4$ 인테그린제(비제한적으로 나탈리주맙을 포함함);
- [0333] $\alpha 1$ - 또는 $\alpha 2$ -아드레날린 작용제(비제한적으로 프로필헥시드린, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도에페드린 또는 나파졸린 하이드로클로라이드, 옥시메타졸린 하이드로클로라이드, 테트라하이드로졸린 하이드로클로라이드, 자일로메타졸린 하이드로클로라이드 또는 에틸노르에피네프린 하이드로클로라이드를 포함함);
- [0334] α -아드레날린 작용제(비제한적으로 메타프로테레놀, 이소프로테네롤, 알부테롤, 살부타몰, 포모테롤, 살메테롤, 터부탈린, 오시프레날린, 보톨테롤 메실레이트, 피부테롤을 포함함);
- [0335] 항콜린제(비제한적으로 이프라트로피움 브로마이드, 티오토티로피움 브로마이드, 옥시트로피움 브로마이드, 아클린디니움 브로마이드, 글리코피롤레이트, 피렌지펜 또는 텔렌제핀을 포함함);
- [0336] 또한, 본 발명은 상기에 기재된 치료법을 수행하는 데 사용하기에 적합한 키트를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 키트는 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 투여량을 위한 용기를 포함하는 제1 투여량 형태를 본 발명의 방법을 수행하는 데 충분히 다량으로 함유한다.
- [0337] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 키트는 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함한다.
- [0338] 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 당분야에 공지된 바와 유사한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 유기 화학 분야에 공지된 합성법 또는 당업자에게 친숙한 변경 및 유도체화와 함께 하기 반응식은 화합물의 제조 방법을 도시한다. 이의 변경을 포함하는 그 밖의 것은 당업자에게 용이하게 명백할 것이다.
- [0339] 본원에 사용된 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 당분야에 공지된 통상적 방법(예컨대 표준 참조 문헌 [COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-XII (published by Wiley-Interscience)]에 개시된 방법)에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 방법은 비제한적으로 하기에 기재된 것을 포함한다.
- [0340] 임의의 하기 합성 순서 동안, 고려되는 임의의 분자 상의 민감성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필수적이고/이거나 바람직할 수 있다. 이는 예컨대 문헌[T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981]; [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991]; [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999]; 및 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 2007](본원에 참고로 포함됨)에 기재된 종래의 보호기에 의해 달성될 수 있다.
- [0341] 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물 또는 호변 이성질체의 약학적으로 허용되는 염 및 방사성 동위원소는 하기에 논의된 반응식에 따라 제조될 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 반응식에서 치환기는 상기에 정의된 바와 같다. 생성물의 단리 및 정제는 통상의 기술의 화학자에게 공지된 표준 절차에 따라 달성된다.
- [0342] 당업자는 일부 경우에 반응식 1 내지 11의 화합물이 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체의 혼합물로서 생성될 것임을 인식할 것이다; 이들은 종래 기술 또는 이러한 기술의 조합, 예컨대 비제한적으로 결정화 정상

크로마토그래피, 역상 크로마토그래피 및 키랄 크로마토그래피를 사용하여 합성 반응식의 다양한 단계에서 분리되어 본 발명의 단일 거울상 이성질체를 수득할 수 있다.

[0343] 반응식, 방법 및 실시예에 사용된 다양한 기호, 어깨 글자 및 다리 글자는 표현의 편리함을 위해 및/또는 반응식에 도입되는 순서를 반영하기 위해 사용되고, 첨부된 청구범위의 기호, 어깨 글자 또는 다리 글자에 반드시 상응하는 것이 아님을 당업자는 이해할 수 있다. 반응식은 본 발명의 화합물을 합성하는 데 유용한 방법의 대표이다. 이들은 본 발명의 범주를 조금도 제한하지 않는다.

[0344] 하기 반응식 1은 상기에 도시된 화학식 I의 화합물 제조의 하나의 합성 순서를 도시하되, A는 융합된 산소-함유 헤테로사이클로알킬, 융합된 페닐 또는 융합된 헤테로아릴 고리이고; 피페라진일 고리는 포화되어 있다(C₆와 C₇ 사이의 결합은 단일 결합임).

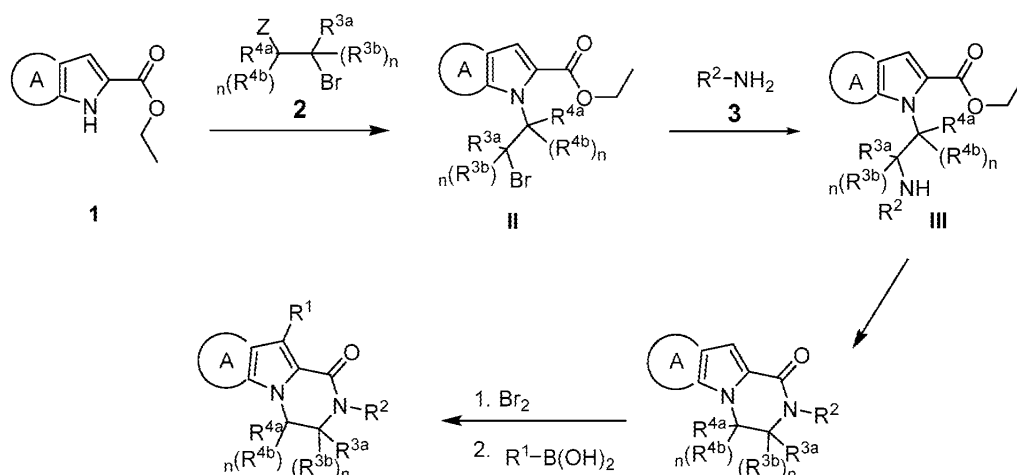
[0345] 도시된 바와 같이 합성의 초기 단계는 초기 출발 물질로서 화학식 1의 헤테로환을 사용한다. 화학식 1의 헤테로환은 양성자 스캐빈저로서 염기의 존재하에 알킬 할라이드를 통해 또는 미츠노부(Mitsunobu) 조건하에 알킬 알코올을 통해 알킬화를 수행한다. 알킬화 단계 동안, Z는 적절한 이탈기를 나타내고, 화학식 2의 R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b} 치환기 및 n은 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다. 예를 들어, 실시예 2의 최종 생성물은 반응식 1을 사용하여 제조될 수 있되, 화학식 2의 R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} 및 R^{4b} 치환기는 각각 수소를 나타내고, n은 1이다.

[0346] 반응 순서의 후속 단계는 양성자 스캐빈저로서 염기의 존재하에 실온 내지 60°C에서 화학식 II의 할라이드를 화학식 3의 아민으로 S_N2 치환반응시켜 화학식 III의 아민을 수득하는 것이다. S_N2 반응 단계 동안, 화학식 3의 아민 친핵체 상의 R² 치환기는 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기여야 한다. 예를 들어, 실시예 2의 최종 생성물을 반응식 1을 사용하여 제조될 수 있되, 화학식 3의 아민 친핵체의 R²는 사이클로프로필아민이다.

[0347] 후속 단계에서, 화학식 IV의 삼환형 고리계는 다양한 조건, 예컨대 아세토니트릴(ACN) 중 K₂CO₃, MeOH 중 Mg(OMe)₂ 또는 MeOH 중 CaCl₂하에 실온 내지 80°C에서 화학식 III의 에틸 에스터에 분자간 아민 첨가를 통해 형성될 수 있다.

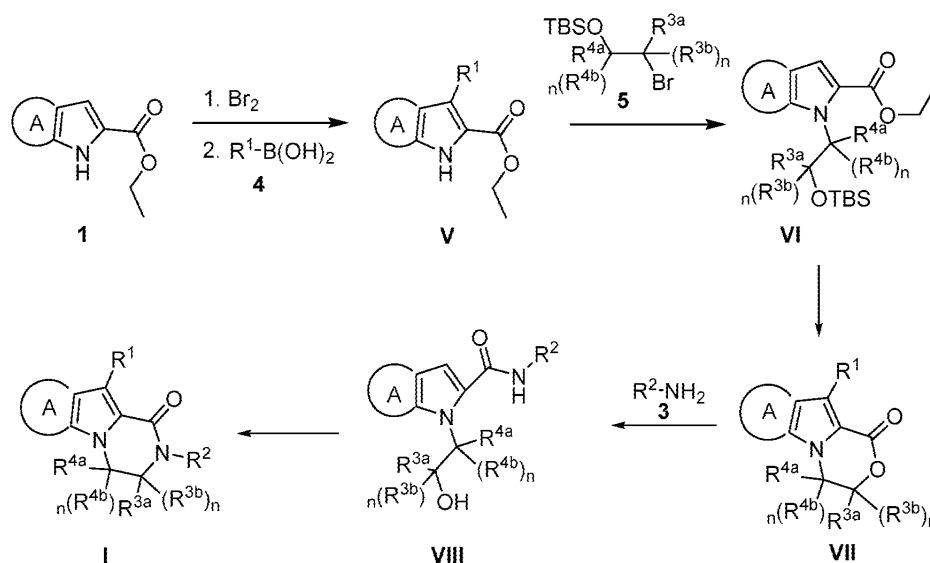
[0348] 반응식 1의 최종 단계에서, 화학식 IV의 화합물의 화학식 I의 화합물로의 전환은 친전자성 브롬화 수행 후에 스즈키(Suzuki) 커플링을 통해 달성될 수 있다. 생성된 브로마이드는 염기, 금속 촉매(Pd, Ni, Cu) 및 포스핀 리간드의 존재하에 실온 내지 100°C에서 화학식 4의 보론산과의 스즈키 커플링을 수행하여 목적하는 화학식 I의 고리계를 수득한다(문헌[de Vries, J. G. Topics in Organometallic Chemistry 2012, 42, pg12-20] 및 이에 포함된 참조문헌을 참조). 스즈키 커플링 동안, 화학식 4의 보론산의 R¹ 치환기는 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다. 예를 들어, 상기에 언급된 실시예 2의 최종 생성물은 반응식 1을 사용하여 제조될 수 있되, 화학식 4의 보론산의 R¹은 4-클로로페닐이다.

[0349] [반응식 1]



[0350]

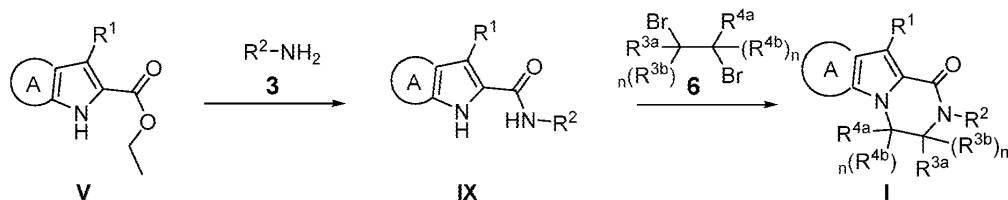
- [0351] 하기 반응식 2는 화학식 I의 화합물 제조의 대안적 합성 순서를 기재하되, A는 융합된 산소-함유 헤테로사이클로알킬, 융합된 페닐 또는 융합된 헤테로아릴 고리이고; 피페라진일 고리는 포화되어 있다(C_6 와 C_7 사이의 결합은 단일 결합임).
- [0352] 도시된 바와 같이 합성의 초기 단계는 초기 출발 물질로서 화학식 1의 헤테로환을 사용한다. 화학식 1의 헤테로환은 친전자성 브롬화를 수행한 후에, 염기, 금속 촉매(Pd, Ni, Cu) 및 포스핀 리간드의 존재하에 실온 내지 100°C 에서 화학식 4의 보론산과의 스즈키 커플링을 수행하여 화학식 V의 화합물을 수득한다. 커플링 동안, 화학식 4의 보론산의 R^1 치환기는 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.
- [0353] 스즈키 커플링 단계 후에, 화학식 VI의 화합물은 표준 조건하에 화학식 5의 실릴 에터 작용화된 알킬 할라이드를 사용한 알킬화를 통해 제조될 수 있다. 알킬화 단계 동안, 화학식 5의 R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} 및 R^{4b} 치환기 및 n은 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.
- [0354] 후속 단계에서, 화학식 VII의 락톤은 실릴 탈보호 및 산성 조건하에 실온 내지 100°C 에서 화학식 VI의 화합물의 후속적 락톤 형성에 의해 생성될 수 있다.
- [0355] 알킬화 단계 후에, 화학식 VIII의 화합물은 화학식 3의 아민의 존재하에 락톤의 헤미아세탈로의 환원에 의해 생성될 수 있다. 첨가 과정 동안, 화학식 3의 아민의 R^2 치환기는 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.
- [0356] 반응식 2의 최종 단계에서, 화학식 VIII의 화합물의 화학식 I의 화합물로의 전환은 표준 미츠노부 조건하에 달성될 수 있다(문헌[Mitsunobu, O. Synthesis 1981, 1, pg1-28] 및 이에 포함된 참조문헌 참조).
- [0357] [반응식 2]



- [0358]
- [0359] 하기 반응식 3은 화학식 I의 화합물 제조의 대안적 합성 순서를 기재하되, A는 융합된 산소-함유 헤테로사이클로알킬, 융합된 페닐 또는 융합된 헤테로아릴 고리이고; 피페라진일 고리는 포화되어 있다(C_6 와 C_7 사이의 결합은 단일 결합임).
- [0360] 도시된 바와 같이 합성의 초기 단계는 초기 출발 물질로서 화학식 V의 화합물을 사용한다. 화학식 V의 화합물은 다양한 조건을 통해 목적되는 아미드로 직접 전환될 수 있다; 이들 중 일부는 반응식 1의 화학식 IV의 합성에 기재되어 있다. 대안적으로, 화학식 V로 도시된 화합물은 비누화를 수행하여 산성 또는 염기성 조건하에 실온 내지 80°C 에서 카복시산을 생성한 후에, 이를 아미드 커플링 또는 탈수제, 예컨대, 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피란 2,4,6-트라이옥사이드(T3P), O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 다이사이클로헥실카보다이미드(DCC) 등의 존재하에 -20 내지 100°C 범위의 온도에서 화학식 3의 아민과 커플링할 수 있다. 커플링 동안, 화학식 3의 아민의 R^2 치환기는 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.

[0361] 반응식 3의 최종 단계에서, 화학식 IX의 화합물은 염기의 존재하에 100℃의 온도에서 화학식 6의 치환된 비스할라이드를 사용하여 알킬화되어 화학식 I의 화합물을 생성할 수 있다. 알킬화 단계 동안, 화학식 6의 R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} 및 R^{4b} 치환기 및 n은 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.

[0362] [반응식 3]



[0363]

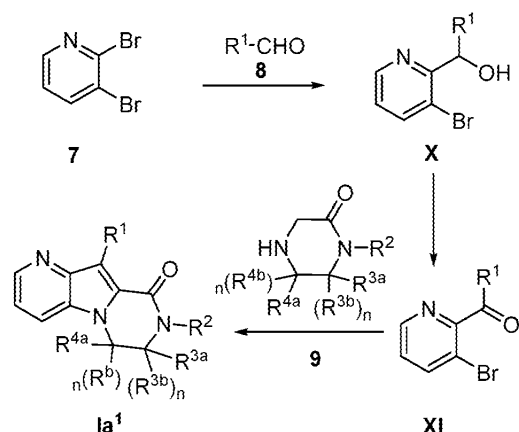
[0364] 하기 반응식 4는 화학식 I의 부분집합인 화학식 Ia¹의 화합물 제조의 잠재적 합성 순서를 기재하되, A는 융합된 피리딘일 고리이고; 피페라진일 고리는 포화되어 있다(C₆와 C₇ 사이의 결합은 단일 결합임).

[0365] 도시된 바와 같이 합성의 초기 단계는 초기 출발 물질로서 화학식 7의 2,3-다이브로모피리딘을 사용한다. 화학식 7의 2,3-다이브로모피리딘은 리튬 공급원, 예컨대 TMSCH₂Li 및 LiDMEA의 존재하에 2번 위치에서 금속-할로겐 교환을 수행한 후에, 생성된 음이온을 친전자체, 예컨대 화학식 8의 알데하이드에 첨가하여 화학식 X의 알코올을 수득한다. 음이온을 친전자체에 첨가하는 단계 동안, 화학식 8의 알데하이드의 R¹ 치환기는 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.

[0366] 후속 단계에서, 화학식 XI의 화합물은 표준 산화 조건, 예컨대 MnO₂, 스원(Swern) 산화 또는 데스-마틴(Dess-Martin) 퍼요오디난을 사용하는 화학식 X의 알코올의 산화에 의해 생성될 수 있다.

[0367] 반응식 4의 최종 단계에서, 화학식 XI의 화합물의 화학식 Ia¹의 화합물로의 전환은 금속 촉매 커플링에 의해 수행된다. 화학식 XI의 화합물은 염기, 금속 촉매(Pd, Ni, Cu) 및 포스핀 리간드의 존재하에 실온 내지 100℃에서 화학식 9의 치환된 피페라진-2-온과의 금속-매개된 부흐발트-하르트빅(Buchwald-Hartwig) 유형 커플링을 수행하여 화학식 Ia¹의 화합물을 수득한다(문헌[Buchwald, S. L. et al. Current Organic Synthesis 2011, 8(1), pg53-78] 및 이에 포함된 참조문헌 참조). 금속-매개된 커플링 동안, 화학식 9의 피페라진-2-온의 R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} 및 R^{4b} 치환기 및 n은 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.

[0368] [반응식 4]



[0369]

[0370] 하기 반응식 5는 화학식 I의 부분집합인 화학식 Ia¹의 화합물 제조의 대안적 합성 순서를 기재하되, A는 융합된 피리딘일 고리이고; 피페라진일 고리는 포화되어 있다(C₆와 C₇ 사이의 결합은 단일 결합임).

[0371] 도시된 바와 같이 합성의 초기 단계는 초기 출발 물질로서 화학식 10의 2-브로모-3-할로피리딘을 사용한다. 화

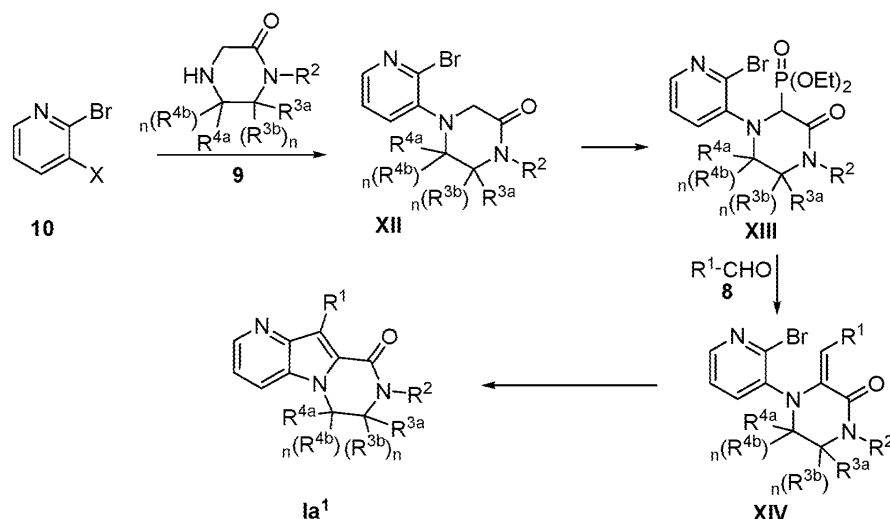
화학식 10의 2-브로모-3-할로피리딘은 염기, 금속 촉매(Pd, Ni, Cu) 및 포스핀 리간드의 존재하에 실온 내지 100℃에서 화학식 9의 치환된 피페라진-2-온과의 금속 촉매 커플링을 수행하여 화학식 XII의 화합물을 수득한다. 이러한 변형 동안, X는 적절한 이탈기이고, 화학식 9의 피페라진-2-온의 R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} 및 R^{4b} 치환기 및 n은 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.

[0372] 후속 단계에서, 화학식 XIII의 화합물은 화학식 XII의 화합물로부터 염기의 존재하에 0 내지 -78℃에서 다이에틸 클로로포스페이트의 첨가에 의해 제조될 수 있다.

[0373] 후속 단계에서, 화학식 XIV의 화합물은 오너-워즈워스-에몬스(Horner-Wadsworth-Emmons) 반응을 사용하여 화학식 XIII의 화합물 및 화학식 8의 알데하이드의 축합에 의해 생성될 수 있다(문헌[Maryanoff, B.E. et al. Chemical Review 1989, 89, pg 863-927] 및 이에 포함된 참조문헌 참조). 오너-워즈워스-에몬스 반응 동안, 화학식 8의 알데하이드의 R¹ 치환기는 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.

[0374] 반응식 5의 최종 단계에서, 화학식 Ia¹의 화합물은 염기, 금속 촉매 및 포스핀 리간드의 존재하에 50 내지 100℃에서 화학식 XIV의 화합물의 분자내 헵(Heck) 반응을 통해 제조될 수 있다(문헌[de Vries, J. G. Topics in Organometallic Chemistry 2012, 42, pg3-11] 및 이에 포함된 참조문헌 참조).

[0375] [반응식 5]



[0376]

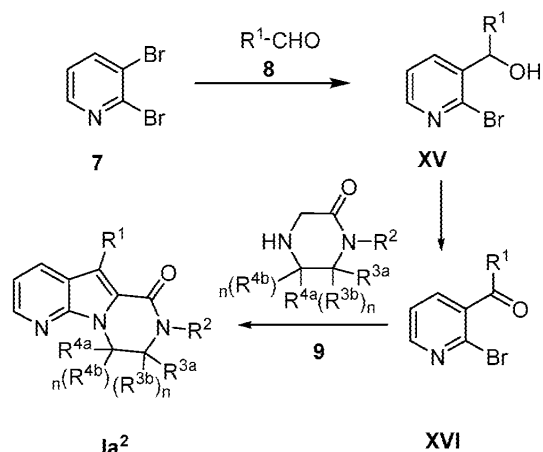
[0377] 하기 반응식 6은 화학식 I의 부분집합인 화학식 Ia²의 화합물에 대한 합성 순서를 기재하되, A는 "반전된" 융합된 피리딘 고리이고; 피페라진일 고리는 포화되어 있다(C₆와 C₇ 사이의 결합은 단일 결합임).

[0378] 도시된 바와 같이 합성의 초기 단계는 초기 출발 물질로서 화학식 7의 2,3-다이브로모피리미딘을 사용한다. 화학식 7의 2,3-다이브로모피리미딘은 금속 교환을 수행한 후에, 화학식 8의 알데하이드에 상응하는 음이온을 첨가하여 화학식 XV의 알코올을 수득한다(문헌[Trecourt, F Tetrahedron 2000, 56(10), 1349-1360] 참조). 음이온 첨가 동안, 화학식 8의 알데하이드의 R¹ 치환기는 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.

[0379] 후속 단계에서, 화학식 XVI의 화합물은 실온에서 화학식 XV의 알코올의 산화에 의해 생성될 수 있다.

[0380] 반응식 6의 최종 단계에서, 화학식 XVI의 화합물의 화학식 Ia²의 화합물로의 전환은 금속 촉매 커플링 반응에 의해 발생한다. 화학식 XVI의 화합물은 염기, 금속 촉매(Pd, Ni, Cu) 및 포스핀 리간드의 존재하에 실온 내지 100℃에서 화학식 9의 피페라진-2-온과의 금속 커플링을 수행하여 화학식 Ia²의 화합물을 수득한다. 금속 커플링 동안, 화학식 9의 피페라진-2-온의 R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} 및 R^{4b} 치환기 및 n은 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.

[0381] [반응식 6]



[0382]

[0383] 하기 반응식 7은 화학식 I의 화합물 제조의 합성 순서를 기재하되, A는 융합된 산소-함유 헤테로사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로아릴 고리이고; 피페라진일 고리는 포화되거나 불포화되어 있고(C₆와 C₇ 사이의 결합은 단일 결합 또는 이중 결합임); C₆와 C₇ 사이의 결합이 단일 결합일 때, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} 및 R^{4b}는 수소이거나; C₆와 C₇ 사이의 결합이 이중 결합일 때, R^{3a} 및 R^{4a}는 수소이고, R^{3b} 및 R^{4b}는 부재하고, n은 0이다.

[0384] 도시된 바와 같이 합성의 초기 단계는 초기 출발 물질로서 화학식 V의 화합물을 사용한다. 화학식 V의 화합물은 미츠노부 조건을 통해 알릴 알코올을 사용한 알킬화(문헌[Current Organic Chemistry (2009), 13(16), 1610-1632] 참조) 또는 S_N2 조건을 통해 알릴 할라이드를 사용한 알킬화를 수행하여 화학식 XVII의 알릴 피롤로 피리딘을 수득한다. 알킬화 단계 동안, 화학식 V의 R¹ 치환기는 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.

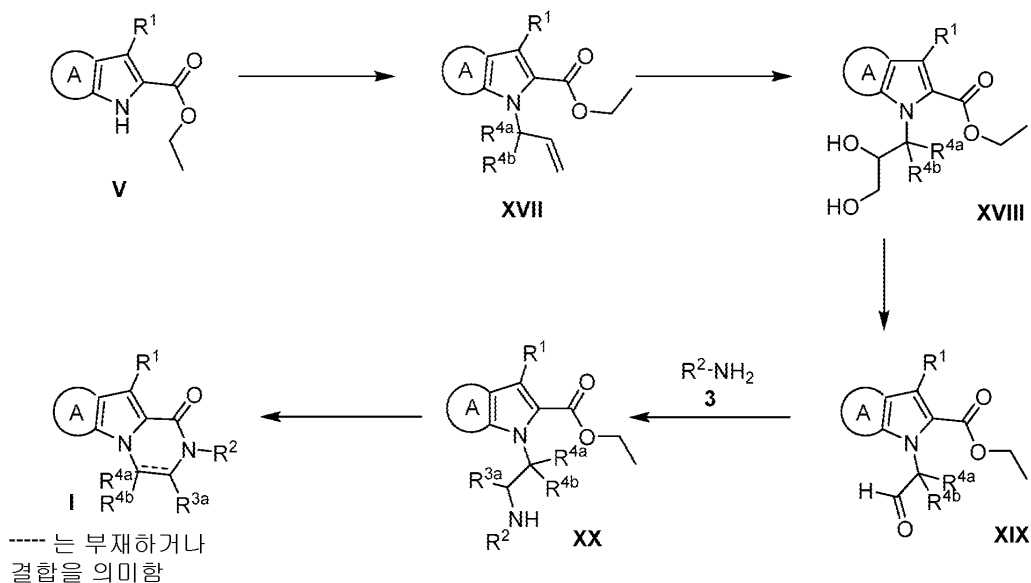
[0385] 후속 단계에서, 화학식 XVIII의 화합물은 화학식 XVII의 화합물로부터 산화 조건, 예컨대 OsO₄하에 생성될 수 있다.

[0386] 알켄의 산화 후에, 화학식 XIX의 화합물은 시약, 예컨대 NaIO₄ 등을 사용하는 다이올의 산화성 절단에 의해 화학식 XVIII의 화합물을 수득하여 제조될 수 있다.

[0387] 후속 단계에서, 화학식 XX의 화합물은 환원성 아민화 조건하에 실온 내지 80℃에서 화학식 XIX의 화합물 및 화학식 3의 아민의 조합에 의해 생성될 수 있다. 환원성 아민화 동안, 화학식 3의 아민의 R² 치환기는 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.

[0388] 반응식 7의 최종 단계에서, 화학식 XX의 화합물의 화학식 I의 화합물의 혼합물로의 전환은 극성 양성자성 용매 중 루이스산을 사용하여 처리함으로써 달성될 수 있다. 이어서, 화학식 I의 화합물(포화된 형태 및 불포화된 형태)은 크로마토그래피법에 의해 분리될 수 있다.

[0389] [반응식 7]



[0390]

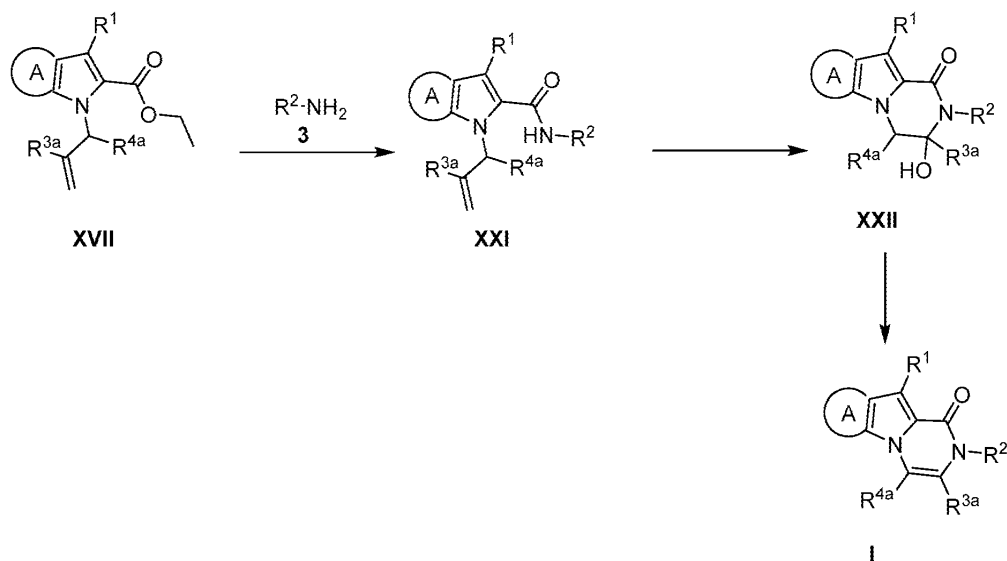
[0391] 하기 반응식 8은 화학식 I의 화합물 제조의 대안적 합성 순서를 기재한다(이때, A는 융합된 산소-함유 헤테로사이클로알킬, 융합된 페닐 또는 융합된 헤테로아릴 고리이고; 피페라진일 고리는 불포화되어 있고; R^{3b} 및 R^{4b}는 부재하고; n은 0이다).

[0392] 도시된 바와 같이 합성의 초기 단계는 초기 출발 물질로서 화학식 XVII의 화합물(반응식 7)을 사용한다. 화학식 XVII의 화합물은 루이스산의 존재하에 적절한 아민으로 처리함에 의한 에스터의 직접 전환에 의해 또는 산성 또는 염기성 조건하에 비누화의 2-단계법에 의해 아마이드 형성을 수행하여 카복시산을 수득하고, 이를 아마이드 커플링 또는 탈수제, 예컨대, 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피란 2,4,6-트라이옥사이드(T3P), 0-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 다이사이클로헥실카보다이미드(DCC) 등의 존재하에 -20 내지 100℃에서 화학식 3의 아민과 혼합하여 화학식 XXI의 화합물을 생성할 수 있다. 커플링 동안, 화학식 XVII의 R¹, R^{3a} 및 R^{4a} 치환기 및 화학식 3의 아민의 R² 치환기는 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.

[0393] 아마이드 커플링 단계 후에, 화학식 XXII의 화합물은 화학식 XXI의 화합물의 알켄 잔기의 산화성 절단에 의해 제조될 수 있다.

[0394] 반응식 8의 최종 단계에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I의 화합물을 형성하는 산성 조건하에 화학식 XXII의 화합물의 탈수에 의해 형성될 수 있다.

[0395] [반응식 8]



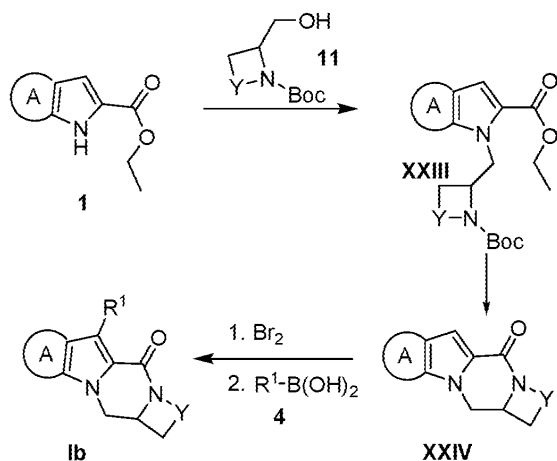
[0396]

[0397] 하기 반응식 9는 화학식 I의 또 다른 부분집합인 화학식 Ib의 융합된 아마이드의 합성을 기재하되, A는 융합된 산소-함유 헤테로사이클로알킬, 융합된 페닐 또는 융합된 헤테로아릴 고리이고; R² 및 R^{3a}는 이들이 부착된 질소와 함께 (4- 내지 6-원) 헤테로사이클로알칸 고리를 형성하고; R^{4a}는 수소이고; 피페라진일 고리는 포화되어 있고; Y는 -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- 또는 -CH₂-CH₂-O-이다. 도시된 바와 같이 합성의 초기 단계는 초기 출발 물질로서 화학식 1의 화합물을 사용한다. 화학식 1의 화합물은 표준 미츠노부 조건하에 화학식 11의 알코올을 사용한 알킬화를 수행하여 화학식 XXIII의 화합물을 수득한다. 미츠노부 단계 동안, 화학식 11의 알코올 상의 Y 치환기는 최종 생성물 또는 이의 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기이어야 한다.

[0398] 이어서, 화학식 XXIII의 화합물은 산성 조건하에 탈보호된 후에, Mg(OMe)₂에 의해 촉진되는 에틸 에스테르에 분자 내 아민 첨가하여 화학식 XXIV의 융합된 아마이드를 수득한다.

[0399] 반응식 9의 최종 단계에서, 화학식 XXIV의 화합물의 화학식 Ib의 화합물로의 전환은 친전자성 브롬화 후에 스즈키 커플링에 의해 달성된다. 화학식 XXIV의 화합물은 친전자성 브롬화를 수행하여 아릴/헤테로아릴 브로마이드를 수득하고, 이는 염기, 금속 촉매(Pd, Ni, Cu) 및 포스핀 리간드의 존재하에 실온 내지 100℃에서 화학식 4의 보론산과의 스즈키 커플링을 수행하여 목적하는 화학식 Ib의 고리계를 수득한다. 스즈키 커플링 동안, 화학식 4의 보론산의 R¹ 치환기는 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.

[0400] [반응식 9]

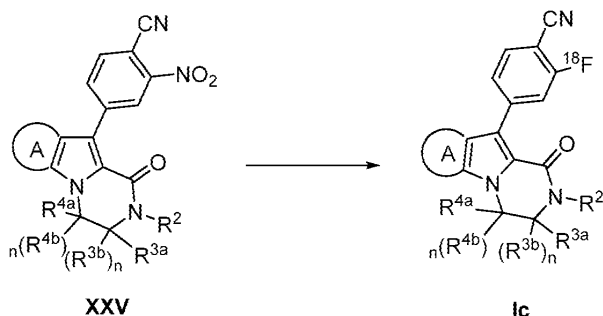


[0401]

[0402] 하기 반응식 10은 화학식 I의 또 다른 부분집합인 화학식 Ic의 화합물 제조의 합성 순서를 기재하되, A는 융합된 산소-함유 헤테로사이클로알킬, 융합된 페닐 또는 융합된 헤테로아릴 고리이고; 피페라진일 고리는 포화되어

있다(C_6 와 C_7 사이의 결합은 단일 결합임). 반응식 1 내지 3에 의해 제조할 수 있는 화학식 XXV의 화합물로부터 출발하여 화학식 XXV의 화합물의 니트로 기를 염기, 예컨대, K_2CO_3 또는 KOAc의 존재하에 $[^{18}F]$ 불화물 음이온으로 치환하여 화학식 Ic의 화합물을 수득한다.

[반응식 10]



하기 반응식 11은 화학식 I의 또 다른 부분집합인 화학식 Ia⁵의 화합물 제조의 잠재적 합성 순서를 기재하되, A는 융합된 테트라하이드로피란 고리이고; 피페라진일 고리는 포화되어 있다. 도시된 바와 같이 합성의 초기 단계는 초기 출발 물질로서 화학식 12의 메틸 1H-피롤-2-카복시레이트를 사용한다. 화학식 12의 메틸 1H-피롤-2-카복시레이트는 양성자 스캐빈저로서 염기의 존재하에 화학식 2의 알킬 할라이드를 통하여 또는 미츠노부 조건하에 알킬 알코올을 통해 알킬화를 수행하여 화학식 XXVI의 화합물을 형성한다. 알킬화 단계 동안, Z는 적절한 이탈기이고, 화학식 2의 R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} 및 R^{4b} 치환기 및 n은 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다. 합성 순서의 후속 단계는 화학식 XXVII의 아민을 수득하는, 양성자 스캐빈저로서 염기의 존재하에 실온 내지 60°C에서 아민으로 할라이드의 S_N2 치환이다. S_N2 반응 단계 동안, 화학식 3의 아민 친핵체 상의 R² 치환기는 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기이어야 한다.

후속 단계에서, 화학식 XXVIII의 락탐은 다양한 조건, 예컨대 아세토니트릴(ACN) 중 K_2CO_3 , MeOH 중 $Mg(OMe)_2$ 또는 MeOH 중 $CaCl_2$ 하에 실온 내지 80°C에서 메틸 에스테르에 분자간 아민 첨가에 의해 형성될 수 있다.

반응식 11의 후속 단계에서, 화학식 XXIX의 화합물은 $POCl_3$ 및 N,N-다이메틸 포름아미드의 존재하에 화학식 XXVIII의 화합물의 포르밀화를 통해 제조될 수 있다.

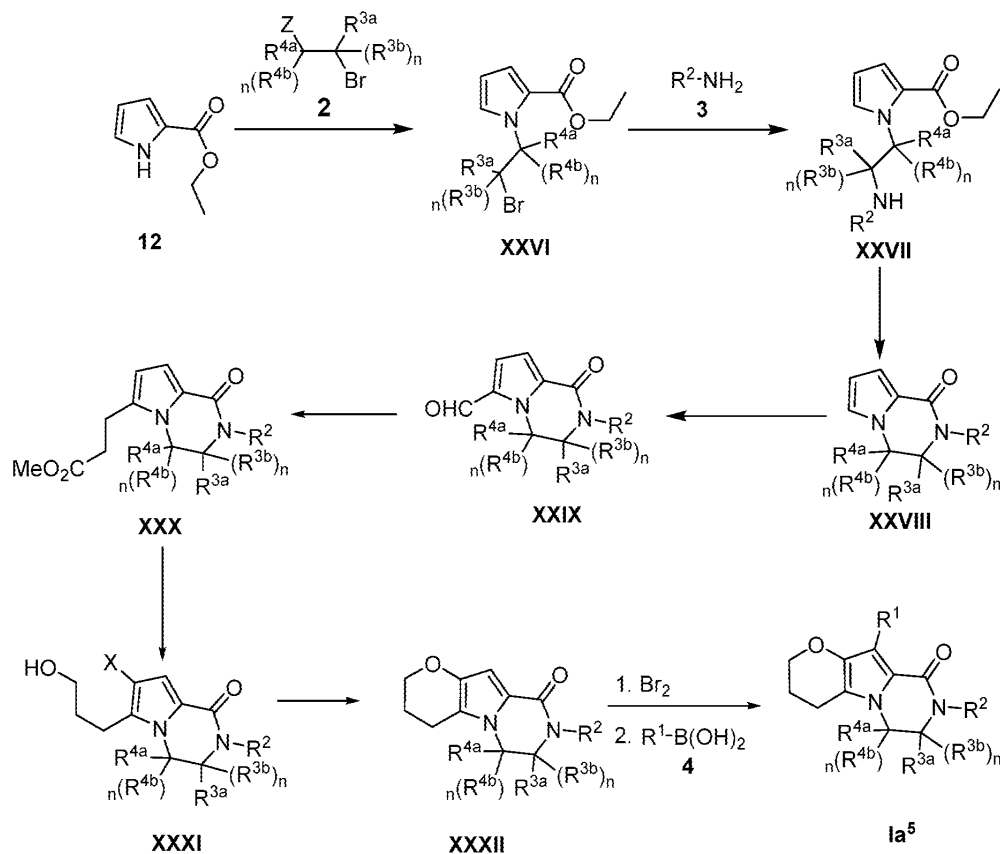
포르밀화 단계 후에, 화학식 XXX의 화합물은 화학식 XXIX의 화합물에 대한 오너-워즈워쓰-에몬스 또는 비티히(Wittig) 반응을 수행한 후에, 금속 촉매(Pd, Pt 등) 및 수소의 존재하에 생성된 알켄의 환원에 의해 제조될 수 있다.

후속 단계에서, 화학식 XXXI의 화합물은 친전자성 브롬화(예컨대 NBS 또는 Br_2) 후에, 금속 수소화물($LiBH_4$, $LiAlH_4$ 등)로 에스테르의 환원을 수행하여 수득될 수 있다.

이어서, 화학식 XXXII의 화합물을 염기 및 금속 촉매(Cu, Pt)의 존재하에 100 내지 120°C에서 화학식 XXXI의 화합물의 분자내 폐환에 의해 제조한다.

반응식 11의 최종 단계에서, 화학식 XXXII의 화합물의 화학식 Ia⁵의 화합물로의 전환은 친전자성 브롬화(NBS 또는 Br_2) 후에 스즈키 커플링에 의해 달성될 수 있다. 화학식 XXXII의 화합물을 친전자성 브롬화시켜 헤테로아릴 브로마이드를 수득하고, 이를 염기, 금속 촉매(Pd, Ni, Cu) 및 포스핀 리간드의 존재하에, 실온 내지 100°C에서 화학식 4의 보론산과의 스즈키 커플링을 수행하여 목적하는 화학식 Ia⁵의 고리계를 수득한다(문헌[de Vries, J. G. Topics in Organometallic Chemistry 2012, 42, pg 12-20] 및 이에 포함된 참조문헌 참조). 스즈키 커플링 동안, 화학식 4의 보론산의 R¹ 치환기는 최종 생성물에서 목적되는 바와 동일한 잔기 또는 이의 보호된 변형이어야 한다.

[0412] [반응식 11]

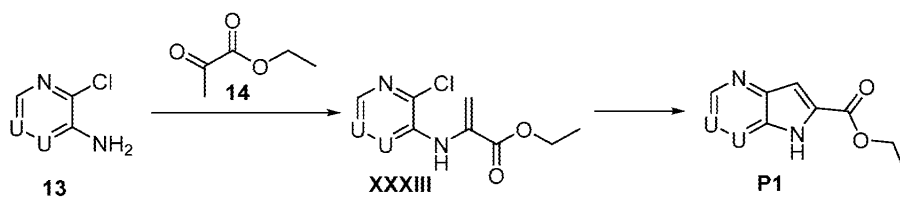


[0413]

[0414] 하기 반응식 P1은 화학식 P1의 화합물 제조에 대한 합성 순서를 기재하되, U는 탄소 또는 질소이다. 화학식 P1의 화합물의 합성은 상기 반응식 1, 2 및 9에 도시된 바와 같이 화학식 1의 화합물의 제조에 대해 사용된 하나의 합성 순서이다. 도시된 바와 같이 합성의 초기 단계는 초기 출발 물질로서 화학식 13의 헤테로환을 사용한다. 화학식 13의 헤테로환은 촉매량의 산의 존재하에 화학식 14의 2-옥소프로파노에이트와의 축합을 수행하여 화학식 XXXIII의 화합물을 수득한다(문헌[Trecourt, F Tetrahedron 2000, 56(10), 1349-1360] 참조).

[0415] 후속 단계에서, 화학식 P1의 화합물은 염기 및 금속 촉매의 존재하에 100 내지 140℃에서 화학식 XXXIII의 화합물의 분자내 핵 반응에 의해 생성될 수 있다.

[0416] [반응식 P1]

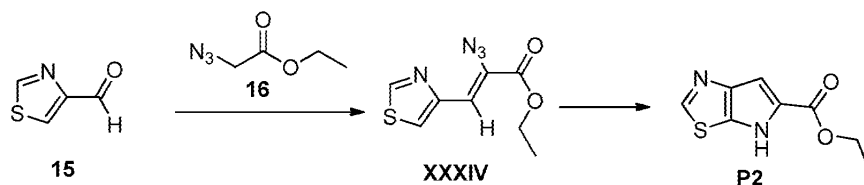


[0417]

[0418] 하기 반응식 P2는 화학식 P2의 화합물 제조의 합성 순서를 기재한다. 화학식 P2의 화합물의 합성은 상기 반응식 1, 2 및 9에 도시된 화학식 1의 화합물의 제조에 대해 사용된 또 다른 합성 순서이다. 도시된 바와 같이 합성의 초기 단계는 초기 출발 물질로서 화학식 15의 헤테로환을 사용한다. 화학식 15의 헤테로환은 염기의 존재하에 화학식 16의 에틸 2-아지도아세테이트와의 축합을 수행하여 화학식 XXXIV의 화합물을 수득한다.

[0419] 후속 단계에서, 화학식 P2의 화합물은 100 내지 140℃에서 화학식 XXXIV의 화합물의 고리화 반응을 통해 생성될 수 있다.

[0420] [반응식 P2]



[0421]

[0422] 실험 절차 및 작업 실시예

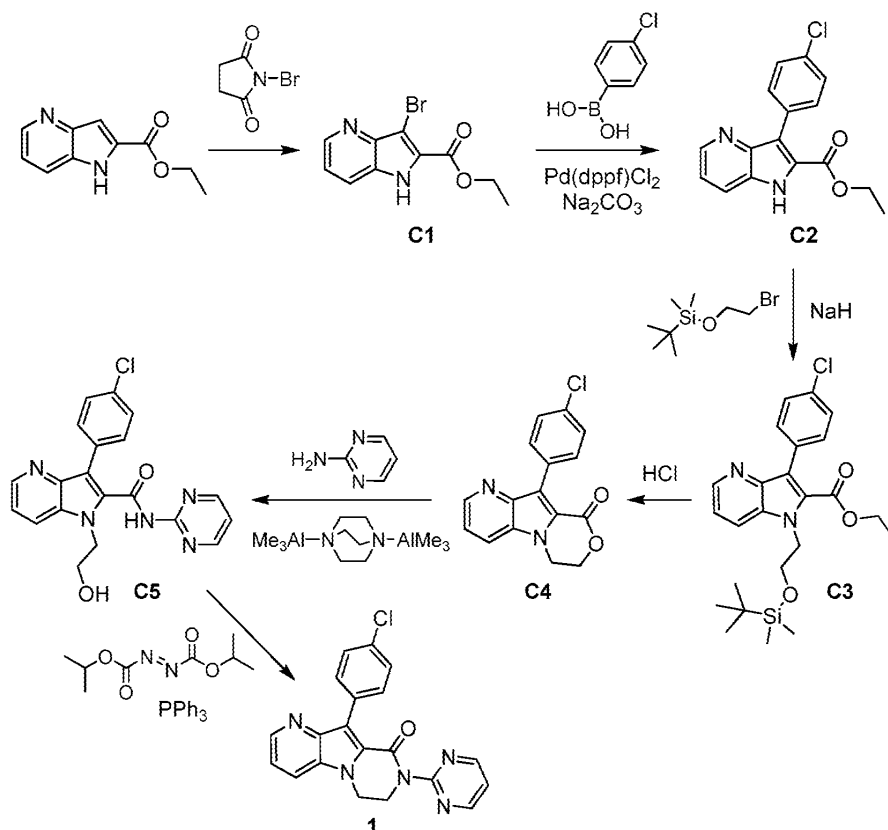
[0423] 다양한 본 발명의 화합물의 합성이 하기에 제공된다. 본 발명의 범주 내의 추가적 화합물은 단독으로 또는 일반적으로 당분야에 공지된 기술과 조합으로 이들 실시예에 제시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0424] 실험을 일반적으로 특히 산소- 또는 습기-민감성 시약 또는 중간체가 사용된 경우 불활성 대기(질소 또는 아르곤)하에 수행하였다. 상업적 용매 및 시약을 일반적으로 추가적 정제없이 사용하였다. 적절한 경우 무수 용매, 일반적으로 아크로스오가닉스(Acros Organics)의 아크로실(AcroSeal, 등록상표) 제품 또는 이엠디 케미컬즈(EMD Chemicals)의 드라이솔브(DriSolv, 등록상표) 제품을 사용하였다. 다른 경우, 물에 대한 하기 QC 기준을 달성할 때까지, 상업적 용매를 4Å 분자체로 패킹된 컬럼에 통과시켰다: a) 다이클로로메탄, 톨루엔, N,N-다이메틸포름아미드 및 테트라하이드로퓨란의 경우 <100 ppm; b) 메탄올, 에탄올, 1,4-다이옥산 및 다이이소프로필아민의 경우 <180 ppm. 매우 민감한 반응의 경우, 용매를 금속성 나트륨, 칼슘 하이드라이드 또는 분자체로 추가로 처리하고 사용 직전에 증류시켰다. 생성물을 추가적 반응을 수행하거나 생물학적 실험을 위해 추출되기 전에 일반적으로 진공하에 건조하였다. 질량 분석 데이터는 액체 크로마토그래피-질량 분석(LCMS), 대기압 화학적 이온화(APCI) 또는 기체 크로마토그래피-질량 분석(GCMS) 기기 장치로부터 보고되었다. 핵자기 공명(NMR)에 대한 화학적 이동 데이터는 사용된 중수소화된 용매의 잔여 피크를 참조하여 백만분의 일(ppm, δ)로 표현하였다. 일부 예에서, 키랄 분리를 수행하여 특정한 본 발명의 화합물의 거울상 이성질체 또는 회전장애 이성질체(또는 회전장애 거울상 이성질체)로 분리하였다(일부 예에서, 분리된 회전장애 이성질체를 이들의 용리 순서에 따라 ENT-1 및 ENT-2로 지정하였다). 일부 예에서, 거울상 이성질체 또는 회전장애 이성질체의 광학 회전을 편광기를 사용하여 측정하였다. 이의 관찰된 회전 데이터(또는 이의 특정한 회전 데이터)에 따라, 시계방향으로 회전하는 거울상 이성질체 또는 회전장애 이성질체(또는 회전장애 거울상 이성질체)를 (+)-거울상 이성질체 또는 (+)-회전장애 이성질체[또는 (+) 회전장애 거울상 이성질체]로 지정하고 반시계방향으로 회전하는 거울상 이성질체 또는 회전장애 이성질체(또는 회전장애 거울상 이성질체)를 (-)-거울상 이성질체 또는 (-)-회전장애 이성질체[또는 (-) 회전장애 거울상 이성질체]로 지정하였다.

[0425] 검출가능한 중간체를 통해 진행하는 반응에 LCMS가 뒤따르고 후속적 시약의 첨가 전에 완전한 전환을 진행하였다. 다른 실시예 또는 방법의 절차를 참조하는 합성의 경우, 반응 조건(반응 시간 및 온도)은 다양할 수 있다. 일반적으로, 반응에 박막 크로마토그래피 또는 질량 분석이 뒤따르고, 적절한 경우 후처리를 수행하였다. 정제는 실험 사이에 변할 수 있다: 일반적으로 용리제/구배에 사용된 용매 및 용매비를 적절한 R_f 또는 체류 시간을 제공하도록 선택하였다.

[0426] 실시예 1

[0427] 10-(4-클로로페닐)-8-(피리미딘-2-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(1)



[0428]

[0429] 단계 1: 에틸 3-브로모-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(C1)의 합성

[0430] N-브로모석신이미드(15.4 g, 86.5 mmol)를 다이클로로메탄(150 mL) 중의 에틸 1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(15.0 g, 78.9 mmol)의 0°C 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 다이클로로메탄(150 mL) 및 물(200 mL)을 첨가한 후에, 수층을 다이클로로메탄(3 x 150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액(5 x 50 mL)으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 황색 고체로 수득하였다. 수율: 13 g, 48 mmol, 61%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (br s, 1H), 8.65 (dd, J=4.5, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.49 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[0431]

[0432] 단계 2: 에틸 3-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(C2)의 합성

[0433] 본 실험을 5회 수행하였다. 1,4-다이옥산(20 mL) 및 물(2 mL) 중의 C1(1.08 g, 4.01 mmol), (4-클로로페닐)보론산(936 mg, 5.99 mmol) 및 탄산 나트륨(1.27 g, 12.0 mmol)의 혼합물에 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(146 mg, 200 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 교반한 후에, 진공에서 농축하였다. 물(30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액(3 x 20 mL)으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 황색 고체로 수득하였다. 총 수율: 5.2 g, 17 mmol, 85%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (br s, 1H), 8.62 (dd, J=4.5, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 7.43 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.30 (dd, J=8.3, 4.5 Hz, 1H), 4.36 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0433]

[0434] 단계 3: 에틸 1-(2-([tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시)에틸)-3-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(C3)의 합성

[0434] 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%, 1.4 g, 35 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드(30 mL)의 혼합물을 0°C로 냉각

하고 N,N-다이메틸포름아미드(40 mL) 중의 C2(7.00 g, 23.3 mmol)의 용액으로 점적식으로 처리하였다. 이를 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 0℃로 냉각하였다. (2-브로모에톡시)(tert-부틸)다이메틸실란(11.2 g, 46.8 mmol)을 첨가한 후에, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 물(150 mL)로 토크하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액(5 x 50 mL)으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 황색 오일로 수득하였다. 수율: 6.8 g, 15 mmol, 64%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (dd, J=4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (br AB 사중항, J_{AB}=8.6 Hz, Δν_{AB}=22.3 Hz, 4H), 7.26 (dd, J=8.4, 4.5, 1H, 추정됨; 부분적으로 용매 피크에 의해 가려짐), 4.65-4.71 (m, 2H), 4.23 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.98-4.03 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.73 (s, 9H), -0.20 (s, 6H).

[0435] 단계 4: 10-(4-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-9H-피리도[2',3':4,5]피롤로[2,1-c][1,4]옥사진-9-온(C4)의 합성

[0436] 6 M 수성 염산(78 mL) 및 테트라하이드로퓨란(156 mL) 중의 C3(6.5 g, 14 mmol)의 용액을 70℃에서 3시간 동안 가열하였다. 테트라하이드로퓨란을 진공에서 제거한 후에, 수성 잔사를 서서히 포화 수성 중탄산 나트륨 용액에 붓고 다이클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액(2 x 50 mL)으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 0 내지 70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 3.23 g, 10.8 mmol, 77%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 7.75 (dd, J=8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.79-4.84 (m, 2H), 4.40-4.45 (m, 2H).

[0437] 단계 5: 3-(4-클로로페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-N-(피리미딘-2-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복사미드(C5)의 합성

[0438] 테트라하이드로퓨란(9 mL) 중의 피리미딘-2-아민(72.7 mg, 0.764 mmol)의 용액에 실온에서 비스(트라이메틸알루미늄)-1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 부가물(97%, 202 mg, 0.764 mmol)을 3개의 분획으로 2분 동안 첨가하였다. 이러한 혼합물을 5분 동안 교반한 후에, 하나의 분획의 C4(114 mg, 0.382 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 70℃에서 가열한 후에, 실온으로 냉각하고; 이때 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중에서 교반한 추가적 피리미딘-2-아민(35 mg, 0.37 mmol) 및 비스(트라이메틸알루미늄)-1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 부가물(97%, 100 mg, 0.38 mmol)의 혼합물을 5분 동안 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 추가적 3.5시간 동안 가열하였다. 이를 주위 온도로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 강염기가 될 때까지 1 M 수성 수산화 나트륨 용액으로 처리하였다; 이러한 혼합물을 3회 다이클로로메탄으로 추출하였다. 수상을 1 M 수성 염산으로 약 5 내지 6의 pH로 산성화시킨 후에, 3회 다이클로로메탄으로 추출하였다. 산성 추출물의 합한 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 생성물을 회백색 고체로 수득하였다. 수율: 119 mg, 0.302 mmol, 79%. LCMS m/z 394.1, 396.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (dd, J=4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.51 (br d, J=4.8 Hz, 2H), 8.32 (br s, 1H), 7.86 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.42 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 7.32 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.68-4.73 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H).

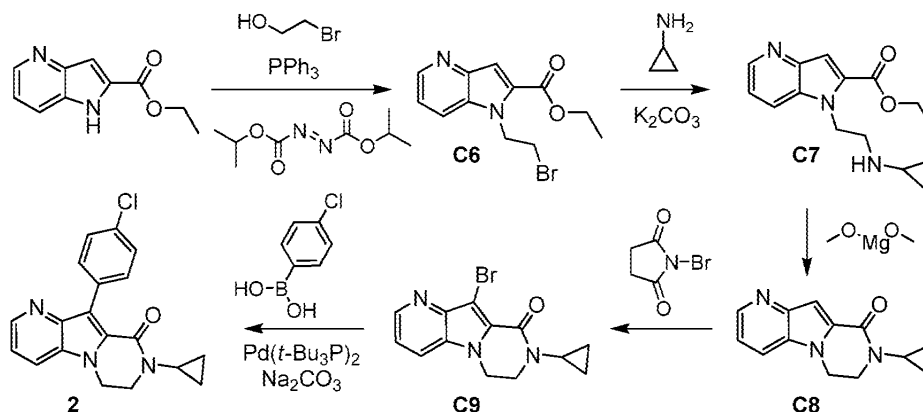
[0439] 단계 6: 10-(4-클로로페닐)-8-(피리미딘-2-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(1)의 합성

[0440] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 C5(117 mg, 0.297 mmol)의 용액에 다이이소프로필 아조다이카복사레이트(0.147 mL, 0.742 mmol) 및 중합체-지지된 트라이페닐포스핀(1.6 mmol/g, 464 mg, 0.742 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후에, 이를 에틸 아세테이트로 희석하고, 상청액을 아크로디스크(Acrodisc, 등록상표) 필터를 갖춘 일회용 시린지에 통과시켰다. 여과액을 물로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0 내지 4% 메탄올)하여 생성물을 백색 포말로 수득하였다. 수율: 99 mg, 0.26 mmol, 88%. LCMS m/z 376.1, 378.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, J=4.8 Hz, 2H), 8.66 (dd, J=4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 3H), 7.41 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 7.36 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 7.15 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.57-4.62 (m, 2H), 4.49-4.54

(m, 2H).

[0441] 실시예 2

[0442] 10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(2)



단계 1: 에틸 1-(2-브로모에틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(C6)의 합성

테트라하이드로퓨란 중의 에틸 1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(23 g, 0.12 mol), 2-브로모에탄올(37.9 g, 0.303 mol) 및 트라이페닐포스핀(79.4 g, 0.303 mol)의 용액을 0°C로 냉각하였다. 다이이소프로필 아조다이 카복시레이트(61.2 g, 0.303 mol)를 20분 동안 적가하고, 생성된 혼합물을 25°C로 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후에, 잔사를 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석하고 수성 염산(1 M, 3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 수성 추출물을 포화 수성 탄산 나트륨 용액을 사용하여 pH 8 내지 9로 염기성화시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 농축하고; 실리카겔 크로마토그래피(용리제: 5:1 페트롤륨 에터/에틸 아세테이트)하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 25 g, 84 mmol, 70%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.28 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.92 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.42 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.73 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H).

단계 2: 에틸 1-[2-(사이클로프로필아미노)에틸]-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(C7)의 합성

탄산 칼륨(17.4 g, 0.126 mol)을 아세토니트릴(400 mL) 중의 C6(25 g, 84 mmol)의 용액에 첨가한 후에, 사이클로프로필아민(192 g, 3.36 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 60°C에서 교반하고, 이를 여과한 후에, 감압하에 농축하여 고 황색 반고체(23 g)로 수득하였다. LCMS 분석에 의해 의도된 생성물 C7(m/z 273.9 [M+H]⁺) 및 분자내 고리화로부터 야기된 삼환형 화합물인 C8(m/z 227.8 [M+H]⁺) 둘 다 존재함을 확인하였다. 이러한 물질들을 추가적 정제없이 후속 단계에 사용하였다.

단계 3: 8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(C8)의 합성

마그네슘 메톡사이드(7.26 g, 84.1 mmol)를 메탄올(350 mL) 중의 C7(이전 단계로부터 수득된 것, 23 g, ≤84 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80°C에서 교반한 후에, 고체를 여과를 통해 제거하고, 여과액을 감압하에 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(용리제: 1:1 페트롤륨 에터/에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 18.5 g, 81.4 mmol, 2개의 단계에 걸쳐 97%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.19 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 0.93-0.99 (m, 2H), 0.74-0.80 (m, 2H).

단계 4: 10-브로모-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(C9)의 합성

N-브로모석신이미드(17.4 g, 97.8 mmol)를 다이클로로메탄(400 mL) 중의 C8(18.5 g, 81.4 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 25°C에서 교반하였다. 이어서, 이를 감압하에 농축하고 냉각하고 포화 수성 나트륨 티오설페이트 용액(100 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하고, 합한

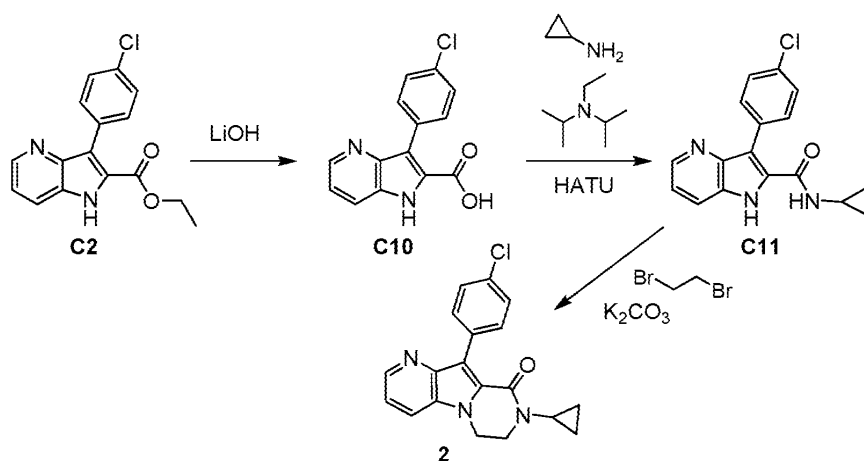
유기층을 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(용리제: 20:1 다이클로로메탄/메탄올)하여 생성물을 연황색 고체로 수득하였다. 수율: 17.9 g, 58.5 mmol, 72%. LCMS m/z 307.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 7.63 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1H, 추정됨; 부분적으로 용매 피크에 의해 가려짐), 4.23-4.28 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 0.95-1.02 (m, 2H), 0.77-0.83 (m, 2H).

[0452] 단계 5: 10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(2)의 합성

[0453] 본 반응을 4회 수행하였다. 비스(트라이-tert-부틸포스핀)팔라듐(0)(83 mg, 0.16 mmol)을 C9(500 mg, 1.63 mmol), (4-클로로페닐)보론산(509 mg, 3.26 mmol), 1,4-다이옥산(15 mL) 및 탄산 나트륨(864 g, 8.15 mmol, 수중 3 M 용액)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반한 후에, 물(50 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)으로 수층을 추출한 후에, 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)를 통해 합한 미가공 생성물을 정제하여 생성물을 황색 고체로 수득하였다. 수율: 870 mg, 2.58 mmol, 39%. LCMS m/z 337.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (dd, J=4.5, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.67 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 7.29 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.27-4.32 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 1H), 0.92-0.99 (m, 2H), 0.73-0.80 (m, 2H).

[0454] 실시예 2의 대안적 합성

[0455] 10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(2)



[0456]

[0457] 단계 1: 3-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시산(C10)의 합성

[0458] 에탄올(10 mL) 및 물(1 mL) 중의 C2(300 mg, 1.0 mmol) 및 수산화 리튬 일수화물(126 mg, 3.00 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 수성 염산으로 pH 5 미만으로 산성화시켰다. 에탄올을 진공에서 제거한 후에, 동결건조하여 생성물을 황색 고체로 수득하였다. 수율: 300 mg, 추정된 정량.

[0459] 단계 2: 3-(4-클로로페닐)-N-사이클로프로필-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복사미드(C11)의 합성

[0460] N,N-다이메틸포름아미드(6 mL) 중의 C10(200 mg, 0.73 mmol) 및 O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU, 555 mg, 1.46 mmol)의 용액에 N,N-다이이소프로필에틸아민(0.40 mL, 2.3 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 사이클로프로필아민(63 mg, 1.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에, 물로 희석하고 에틸 아세테이트(4 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 농축하고 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)(컬럼: 디크마 다이아몬실(DIKMA Diamonsil)(2) C18, 5 μm; 이동상 A: 수중 0.225% 포름산; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 10 내지 30% B)로 정제하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 20 mg, 64 μmol, 9%. LCMS m/z 311.9

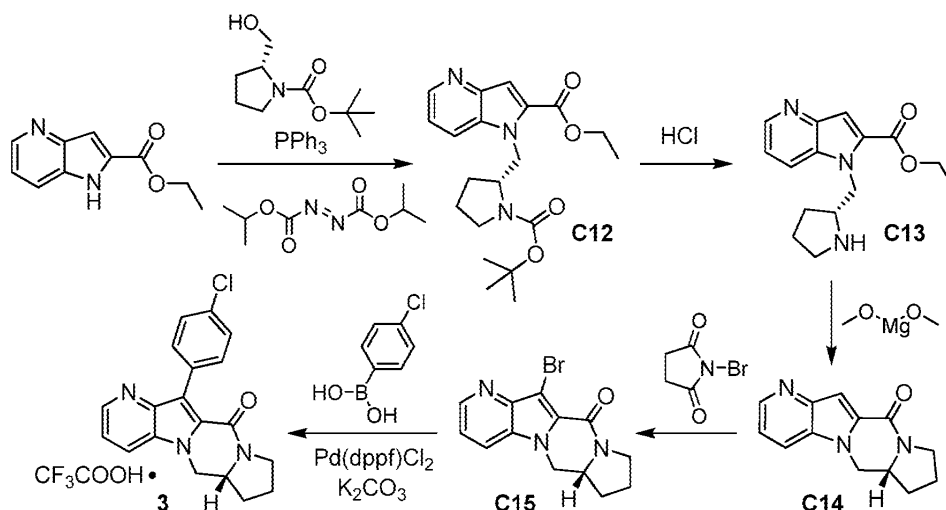
[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.26 (br s, 1H), 8.48 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.32 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 7.95-8.02 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.32-7.39 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 0.66-0.73 (m, 2H), 0.44-0.50 (m, 2H).

[0461] 단계 3: 10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온 (2)의 합성

[0462] 아세트니트릴(2.5 mL) 중의 C11(25 mg, 80 μmol), 탄산 칼륨(98 mg, 0.71 mmol) 및 1,2-다이브로모에탄(0.5 mL)의 용액을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과한 후, 여과액을 감압하에 농축하고 역상 HPLC(컬럼: 크로마실 에터니티(Kromasil Eternity)-5-C18, 5 μm; 이동상 A: 수중 0.225% 포름산; 이동상 B: 아세트니트릴; 구배: 15 내지 35% B)로 정제하여 생성물을 황색 고체로 수득하였다. 수율: 9.9 mg, 29 μmol, 36%. LCMS m/z 338.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 8.06 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.77 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.44 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 7.36 (dd, J=8.4, 4.6 Hz, 1H), 4.35-4.41 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 1H), 0.71-0.83 (m, 4H).

[0463] 실시예 3

[0464] (6aR)-12-(4-클로로페닐)-6a,7,8,9-테트라하이드로-6H,11H-피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피롤로[1,2-d]피라진-11-온, 트라이플루오로아세트이트 염 (3)



[0465]

[0466] 단계 1: 에틸 1-[[(2R)-1-(tert-부톡시카본일)피롤리딘-2-일]메틸]-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트 (C12)의 합성

[0467] 에틸 1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(200 mg, 1.05 mmol), tert-부틸 (2R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복시레이트(529 mg, 2.63 mmol) 및 트라이페닐포스핀(690 mg, 2.63 mmol)을 테트라하이드로퓨란(200 mL)에 용해시키고 0℃로 냉각하였다. 다이이소프로필 아조다이카복시레이트(0.521 mL, 2.63 mmol)를 20분 동안 적가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 불순물을 함유하고 있는 생성물(500 mg)을 수득하였다. 이 물질을 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS m/z 374.3 [M+H]⁺.

[0468] 단계 2: 에틸 1-[(2R)-피롤리딘-2-일메틸]-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(C13)의 합성

[0469] 다이에틸 에터 중의 C12(이전 단계로부터 수득된 것, ≤1.05 mmol)의 용액을 다이에틸 에터 중의 염화 수소 용액(4 M, 5 mL)으로 처리하고, 반응 혼합물을 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 분석하고, 화합물 C13으로 지배적으로 이루어짐을 발견하였다: m/z 274.2 [M+H]⁺. 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 물과 혼합하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수층을 포화 수성 탄산 나트륨 용액의 첨가를 통해 염기성화시킨 후에, 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 이들 2개의 유기층을 합하고 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하여 생성물(90 mg)을 수득하고 NMR 분석하여 본질적으로 완전히 단계 3의 생성물인 C14로 고

리화됨을 확인하였다. 그럼에도 불구하고 이 물질을 하기 단계에 사용하였다.

[0470] 단계 3: (6aR)-6a,7,8,9-테트라하이드로-6H,11H-피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-11-온(C14)의 합성

[0471] 이전 단계로부터 수득된 물질(90 mg)을 메탄올 중 마그네슘 메톡사이드의 용액(6 내지 10% 용액, 4 mL)과 혼합하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 가열하여 환류시켰다. 용매를 감압하에 증발시킨 후에, 물을 첨가하고 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하고; 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올)하여 생성물을 수득하였다. 수율: 70 mg, 0.31 mmol, 3개의 단계에 걸쳐 30%. LCMS m/z 228.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (dd, J=4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.00 (ddd, J=8.5, 1.2, 1.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.4, 4.7 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.85 (dd, J=12.1, 4.5 Hz, 1H, 추정됨; 물 피크에 의해 부분적으로 가려짐), 4.19-4.29 (m, 1H), 3.87 (dd, J=12.1, 12.1 Hz, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H).

[0472] 단계 4: (6aR)-12-브로모-6a,7,8,9-테트라하이드로-6H,11H-피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피롤로[1,2-d]피라진-11-온(C15)의 합성

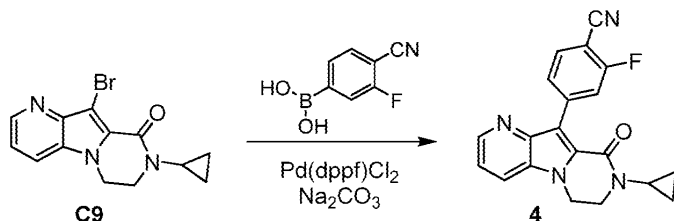
[0473] 화합물 C14를 실시예 1의 C1의 합성에 대해 기재된 방법에 따라 생성물로 전환시켰다. 이 경우, 크로마토그래피 정제를 다이클로로메탄 중 5% 메탄올을 용리제로서 사용하여 수행하였다. 수율: 70 mg, 0.23 mmol, 58%. LCMS m/z 306.0, 308.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (dd, J=4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 4.6 Hz, 1H), 4.87 (dd, J=12.1, 4.3 Hz, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 3.88 (dd, J=12.0, 12.0 Hz, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H).

[0474] 단계 5: (6aR)-12-(4-클로로페닐)-6a,7,8,9-테트라하이드로-6H,11H-피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피롤로[1,2-d]피라진-11-온, 트라이플루오로아세트산 염(3)의 합성

[0475] 화합물 C15를 실시예 1의 C2의 합성에 대해 기재된 일반적 방법에 따라 생성물로 전환시켰다. 이 경우, 역상 HPLC(컬럼: 워터스 선파이어(Waters Sunfire) C18, 5 μm; 이동상 A: 수중 0.05% 트라이플루오로아세트산(v/v); 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.05% 트라이플루오로아세트산(v/v); 구배: 10 내지 30% B)로 정제를 수행하여 생성물을 수득하였다. 수율: 33 mg, 73 μmol, 74%. LCMS m/z 338.0, 340.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (dd, J=4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.84 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 7.44 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 7.37 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.89 (dd, J=12.1, 3.9 Hz, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.87 (dd, J=12.1, 12.0 Hz, 1H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H).

[0476] 실시예 4

[0477] 4-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-10-일)-2-플루오로벤조니트릴(4)



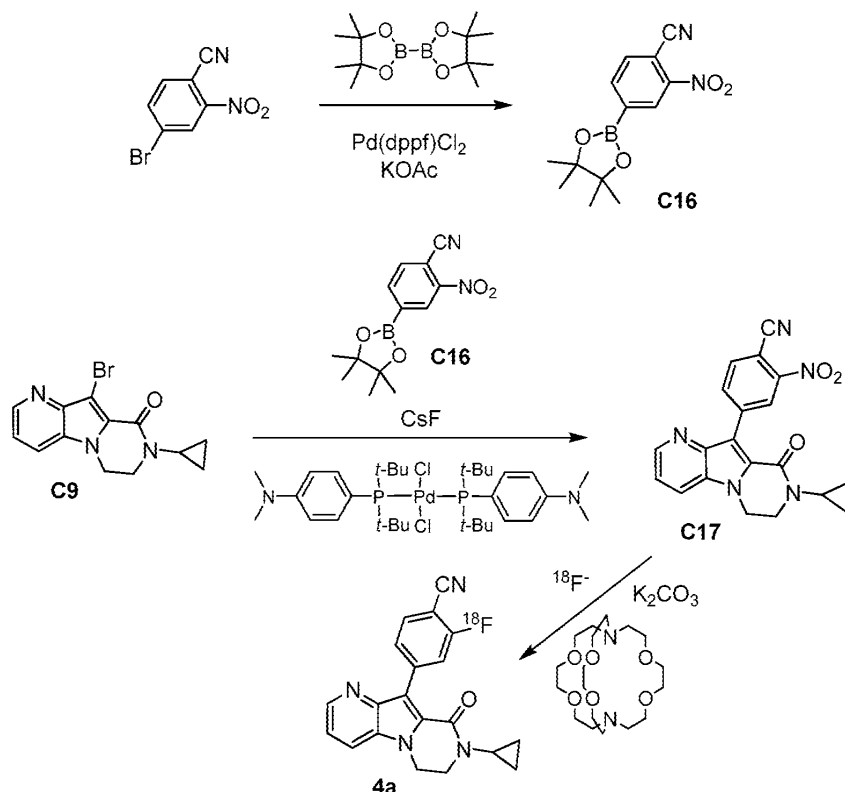
[0478]

[0479] [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(242 mg, 0.331 mmol)을 1,4-다이옥산(30 mL) 중의 탄산 나트륨(1.04 g, 9.81 mmol, 수중 3 M 용액), C9(1.0 g, 3.3 mmol) 및 (4-시아노-3-플루오로페닐)보론산(592 mg, 3.59 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 이를 물(30 mL) 및 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하였다. 수층을 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔

크로마토그래피 정제(구배: 페트롤륨 에터 중 0 내지 75% 에틸 아세테이트, 헵탄 중 80% 에틸 아세테이트를 용리제로서 사용하는 제2 컬럼이 뒤따름)하여 고체를 수득하고, 이를 다이에틸 에터 중에 슬러리화시키고 30분 동안 교반하고 여과를 통해 수집하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 590 mg, 1.70 mmol, 52%. LCMS m/z 347.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.73 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=7.9$, 7.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=8.4$, 4.5 Hz, 1H), 4.30-4.36 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 2H).

[0480] 실시예 4a

[0481] 4-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-10-일)-2-(^{18}F)플루오로벤조니트릴(4a)



[0482]

[0483] 단계 1: 2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)벤조니트릴(C16)의 합성

[0484] 4-브로모-2-니트로벤조니트릴(800 mg, 3.52 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이-1,3,2-다이옥사보로란(940 mg, 3.70 mmol) 및 아세트산 칼륨(1.0 g, 10 mmol)을 1,4-다이옥산(35 mL) 중에서 합하고, 혼합물을 15분 동안 탈기시켰다. [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(120 mg, 0.16 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각한 후에, 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용리제: 다이클로로메탄)로 정제하여 생성물을 갈색빛-황색 고체로 수득하였다. 수율: 940 mg, 3.43 mmol, 97%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (br s, 1H), 8.18 (dd, $J=7.6$, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 1.38 (s, 12H).

[0485] 단계 2: 4-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-10-일)-2-니트로벤조니트릴(C17)의 합성

[0486] C9와 C16의 반응을 실시예 13의 C49의 합성에 대해 기재되는 방법을 사용하여 수행하였다. 생성물을 황색 고체로 수득하였다. 수율: 315 mg, 0.844 mmol, 98%. LCMS m/z 374.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J=4.4$, 1.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, $J=7.9$, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=8.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=8.3$, 4.4 Hz, 1H), 4.33-4.40 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H),

2.82-2.89 (m, 1H), 0.91-0.99 (m, 2H), 0.73-0.81 (m, 2H). HRMS (m/z): $C_{20}H_{15}N_3O_3$ 에 대한 $[M+H]^+$ 계산치: 374.1248; 실측치: 374.1246.

[0487] 단계 3: 4-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-10-일)-2-(^{18}F)플루오로벤조니트릴(4a)의 합성

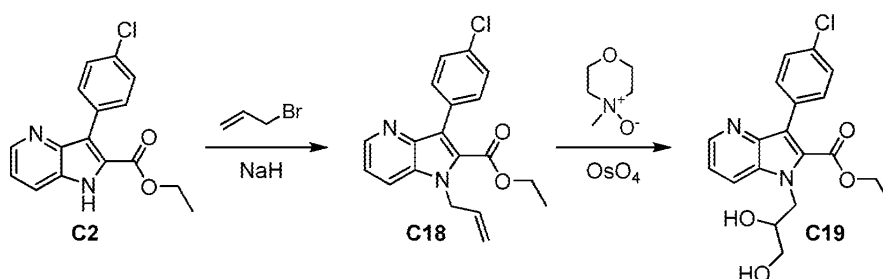
[0488] 수중 $[^{18}F]$ 불화물을 CTI RDS-111 사이클로트론 상에서 $^{18}O(p,n)^{18}F$ 핵 반응으로 생성하였다. p/n 반응을 위한 출발 물질은 후야이/이소플렉스(Huayi/Isoflex)의 97% O-18 풍부한 물이다; 조사를 빔라인 2 F-18 HP 타겟(부피 = 2.4 mL) 상에서 30분 동안 60 μ amp에서 수행하였다. 반-분취 HPLC 컬럼을 이동상과 15분 동안 3 mL/분으로 평형시킨 후에, 실험을 개시하였다.

[0489] 활성을 상기 타겟으로부터 하적시키고 바로 제너럴 일렉트릭(General Electric) FX-FN 합성 모듈 상의 유리 V-바이알로 전달하였다. $[^{18}F]$ 불화물을 에탄올(1 mL) 후에 물(1 mL)로 미리 처리된 크로마픽스(Chromafix) PS- HCO_3 카트리지(마슈레-나이겔(Macherey-Nagel))에 물과 함께 통과시킨 후에, 시린지를 사용하여 물을 제거하였다. 불화물을 물(0.5 mL) 중의 탄산 칼륨(3 mg, 20 μ mol)의 용액으로 용리시킨 후에, 아세토니트릴(1 mL) 중의 4,7,13,16,21,24-헥사옥사-1,10-다이아자바이사이클로[8.8.8]헥사코산(크립토폭스(Kryptofix, 등록상표) 222, 20 mg, 53 μ mol)의 용액으로 용리시켰다. F-18/크립토폭스 혼합물을 건조시킨 후에, 잔사를 무수 N,N-다이메틸포름아미드(0.5 mL) 중의 C17(2 mg, 6 μ mol)의 용액에 용해시키고 130°C에서 10분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 35°C로 냉각한 후에, 0.05 M 암모늄 아세테이트 중의 30% 아세토니트릴(4.5 mL)로 희석하였다. 생성된 연황색 용액을 워터스 알루미나(Waters Alumina) N Sep-Pak 라이트 카트리지[물(10 mL)로 미리 처리됨]를 통과시켜 중간 바이알로 보냈다. 이어서, 미가공 반응 혼합물을 레오다인 루프(Rheodyne loop, 5.0 mL)의 자동화된 충전에 의해 반-분취 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) 페닐-헥실, 10 x 250 mm, 5 μ m; 용리제: 0.05 M 수성 암모늄 아세테이트 중 30% 아세토니트릴; 유속: 6.0 mL/분)로 정제한 후에, 컬럼 상에 주입하였다. 화합물(4a)과 관련된 활성을 33 내지 36분(14000 cps) 동안 용리하고, 화합물(4a) 수집을 2000 cps에서 개시하고 6000 cps에서 중단하였다. 화합물(4a)의 체류 시간은 34분이었다. 이러한 수집과 관련된 HPLC 용리제를 아스코르브산(12 mg)을 함유하는 물(50 mL)로 희석한 후에, 처리된 페노메넥스 스트라타(Phenomenex Strata, 등록상표) C18-E 50 mg 카트리지 상에 포집하였다. 카트리지를 물(3 mL)로 세척한 후에, 에탄올(0.5 mL) 및 함유 용액(4.5 mL)으로 용리하였다. 합성의 말에 화합물(4a)의 특이적 활성: 14305 Ci/mmol; 생성물 활성: 289 mCi; 화합물(4a)의 방사화학적 순도: >99%; 화학적 순도: >99%.

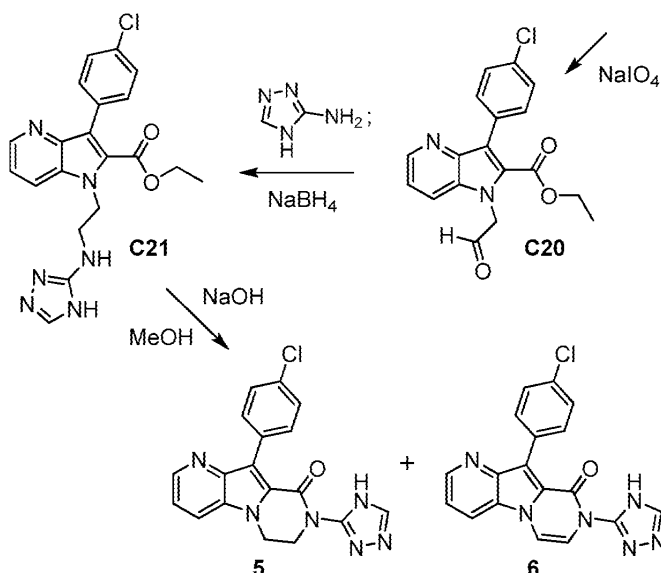
[0490] 화합물(4a)을 분석 HPLC(컬럼: 페노메넥스 제미니(Gemini, 등록상표) C18, 150 x 4.6 mm, 4 μ m; 용리제: 45:55 아세토니트릴/물; 유속: 1.0 mL/분)에 의해 7.8분의 체류 시간으로 실시예 4의 화합물과 공용리하였다.

[0491] 실시예 5 및 6

[0492] 10-(4-클로로페닐)-8-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(5) 및 10-(4-클로로페닐)-8-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(8H)-온(6)



[0493]



[0494]

[0495]

[0496]

단계 1: 에틸 3-(4-클로로페닐)-1-(프로프-2-엔-1-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(C18)의 합성

수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%, 150 mg, 3.75 mmol)을 N,N-다이메틸포름아미드(10 mL) 중의 C2(750 mg, 2.49 mmol)의 0°C 용액에 서서히 첨가하였다. 10분 후에, 3-브로모프로프-1-엔(99%, 0.432 mL, 4.98 mmol)을 적가하고, 냉각을 제거하였다. 4.5시간 후에, 반응 혼합물을 물(25 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 유기층을 반포화 수성 염화 나트륨 용액(4 x 50 mL)으로 세척한 후에, 포화 수성 염화 나트륨 용액(50 mL)으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 5 내지 50% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 황색 오일(900 mg)로 수득하였다. 이 물질을 후속 단계에 직접 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (dd, $J=4.5$, 1.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=8.5$, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (br AB 사중항, $J_{AB}=8.7$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=33.5$ Hz, 4H), 7.30 (dd, $J=8.5$, 4.5 Hz, 1H), 5.98-6.09 (m, 1H), 5.17-5.22 (m, 3H), 4.99-5.06 (m, 1H), 4.25 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

[0497]

단계 2: 에틸 3-(4-클로로페닐)-1-(2,3-다이하이드록시프로필)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(C19)의 합성

[0498]

4-메틸모폴린 N-옥사이드 일수화물(674 mg, 4.99 mmol)을 테트라하이드로퓨란(35 mL) 중의 C18(이전 단계로부터 수득된 것, 900 mg, ≤ 2.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 20분 후에, 산화 오스뮴(*tert*-부탄올 중 2.5 중량% 용액, 0.94 mL, 75 μmol)을 혼합물에 첨가하였다. 4.5시간 후에, 반응 생성물을 10% 수성 나트륨 티오설페이트 용액(20 mL)의 첨가를 통해 캔칭하고, 혼합물을 20분 동안 교반하고, 이를 에틸 아세테이트(4 x 45 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 수성 나트륨 티오설페이트 용액 및 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 850 mg, 2.27 mmol, 2개의 단계에 걸쳐 91%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (dd, $J=4.6$, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=8.5$, 1.3 Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.32 (dd, $J=8.6$, 4.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, $J=14.5$, 4.1 Hz, 1H), 4.55 (dd, $J=14.5$, 7.9 Hz, 1H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.99-4.05 (m, 1H), 3.61 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=11.3$, 4.7 Hz, 1H), 3.55 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=11.3$, 5.2 Hz, 1H), 1.08 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

[0499]

단계 3: 에틸 3-(4-클로로페닐)-1-(2-옥소에틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(C20)의 합성

[0500]

화합물 C19(상기 단계 1 및 2와 유사한 반응 순서로부터 수득됨, ≤ 2.49 mmol)를 에틸 아세테이트 및 테트라하이드로퓨란의 1:1 혼합물(50 mL)에 용해시키고 물(30 mL) 중의 과옥소산 나트륨(815 mg, 4.27 mmol)의 용액으로 점적으로 처리하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 추가적 과옥소산 나트륨(815 mg, 4.27 mmol)으로 처리하고 LCMS 분석에 의해 출발 물질이 소비됨을 확인할 때까지 반응을 수행하였다. 중아황산 나트륨 수용액(10%, 30 mL)을 첨가하고, 수층을 에틸 아세테이트(2 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하고; 실리카겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0 내지 70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 고체로 수득하였다. 수율: 290 mg, 0.846 mmol, $\geq 34\%$. LCMS m/z

341.1, 343.1 [M-1]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (s, 1H), 8.60 (dd, $J=4.5$, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.5$, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (br AB 사중항, $J_{AB}=8.4$ Hz, $\Delta v_{AB}=33$ Hz, 4H), 7.30 (dd, $J=8.5$, 4.5 Hz, 1H), 4.87-5.04 (m, 2H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

[0501] 단계 4: 에틸 3-(4-클로로페닐)-1-[2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일아미노)에틸]-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(C21)의 합성

[0502] 화합물 C20(200 mg, 0.58 mmol), 4H-1,2,4-트리아졸-3-아민(65.0 mg, 0.773 mmol), 및 에탄올 및 톨루엔의 5:1 혼합물(15 mL)을 바이알 내에서 합하고 80°C에서 4시간 동안 가열하였다. 이때, 캡을 제거하고, 반응 혼합물을 용매의 80%가 증발될 때까지 100°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후에, 혼합물을 수소화 붕소 나트륨(73.1 mg, 1.93 mmol) 및 메탄올(10 mL)로 처리하고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 포화 수성 중탄산 나트륨 용액(10 mL)을 첨가하고, 교반을 30분 동안 계속하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)와 물(30 mL) 사이에 분배하고, 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액(30 mL)으로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미가공 생성물(265 mg)을 수득하고, 이를 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

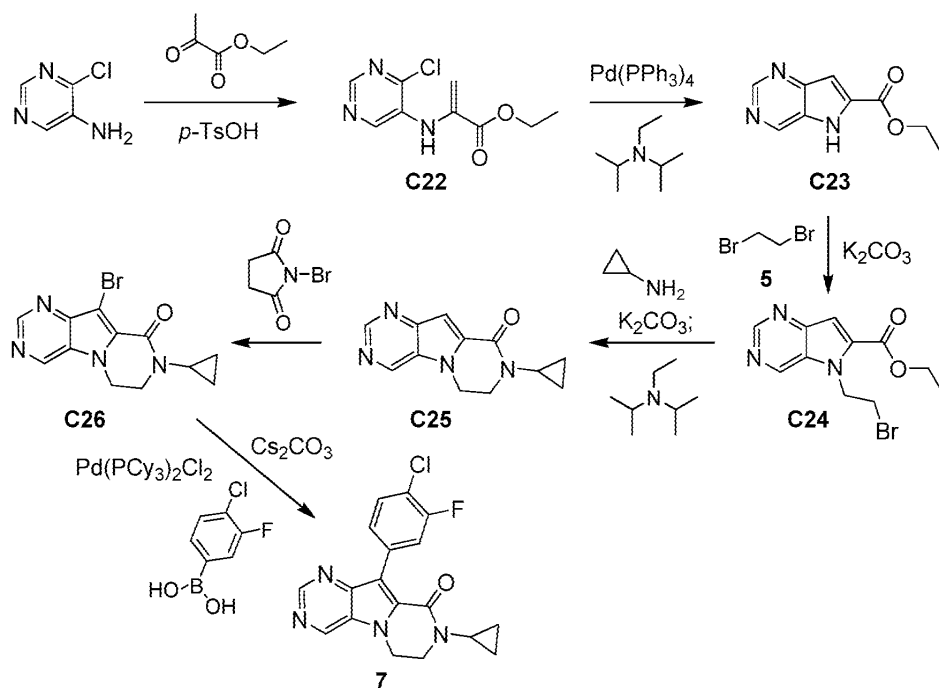
[0503] 단계 5: 10-(4-클로로페닐)-8-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(5) 및 10-(4-클로로페닐)-8-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(8H)-온(6)의 합성

[0504] 화합물 C21(이전 단계로부터 수득됨, ≤ 0.58 mmol)을 메탄올(15 mL)에 용해시키고 수성 수산화 나트륨 용액(2 M, 2 mL)으로 처리하였다. 실온에서 6시간 후에, LCMS 분석은 예상된 생성물(5) 및 불포화 유사체(6) 둘 다의 존재를 지시하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(130 mL)와 물(10 mL) 사이에 분배하고, 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 미가공 생성물을 C21에 대해 수행된 유사한 반응으로부터 수득된 화합물(78 mg, ≤ 0.19 mmol)과 합하여 물질(250 mg)을 수득하였다. 이의 3분의 1을 역상 HPLC(컬럼: 워터스 엑스브릿지(Waters XBridge) C18, 5 μm ; 이동상 A: 수중 0.03% 수산화 암모늄(v/v); 이동상 B: 아세트오니트릴 중 0.03% 수산화 암모늄(v/v); 구배: 20 내지 30% B)하여 생성물(5)을 수득하였다. 수율: 4.0 mg, 11 μmol , 2개의 단계에 걸쳐 4%. 5: LCMS m/z 365.1, 367.1 [M+H] $^+$. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), 특징적 피크: δ 8.54 (d, $J=4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.78 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.49 (br d, $J=8$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J=8.4$, 4.4 Hz, 1H), 4.62 (br s, 2H).

[0505] 미가공 생성물 중 또 다른 3분의 1을 역상 HPLC(컬럼: 워터스 엑스브릿지 C18, 5 μm ; 이동상 A: 수중 0.03% 수산화 암모늄(v/v); 이동상 B: 아세트오니트릴 중 0.03% 수산화 암모늄(v/v); 구배: 20 내지 30% B)를 사용하여 정제하여 화합물(6)을 수득하였다. 수율: 2.6 mg, 7.2 μmol , 2개의 단계에 걸쳐 3%. 6: LCMS m/z 363.1, 365.1 [M+H] $^+$. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (dd, $J=4.4$, 1 Hz, 1H), 8.64 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.12 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.80 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J=8.4$, 4.4 Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.28 (br d, $J=5.7$ Hz, 1H).

[0506] 실시예 7

[0507] 10-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피라진노[1',2':1,5]피롤로[3,2-d]피리미딘-9(6H)-온(7)



[0508]

[0509]

단계 1: 에틸 2-[(4-클로로피리미딘-5-일)아미노]프로프-2-에노에이트(C22)의 합성

[0510]

물을 딥-스타크(Dean-Stark) 트랩을 사용하여 공비증류로 제거하면서 톨루엔 (100 mL) 중의 4-클로로피리미딘-5-아민(8.0 g, 62 mmol), 에틸 2-옥소프로파노에이트(14.4 g, 124 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물(0.90 g, 4.7 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 작은 부피로 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 황색 고체로 수득하였다. 수율: 2.1 g, 9.2 mmol, 15%.

[0511]

단계 2: 에틸 5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-카복시레이트(C23)의 합성

[0512]

피리딘(25 mL) 중의 C22(2.1 g, 9.2 mmol), *N,N*-다이이소프로필에틸아민(3 mL) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.2 g, 0.2 mmol)의 혼합물을 질소로 여러 회 탈기시키고 140°C에서 4시간 동안 교반하였다. 용매 진공에서 용매를 제거한 후에, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 갈색 고체로 수득하였다. 수율: 500 mg, 2.6 mmol, 28%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.05 (d, $J=0.5$ Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 4.50 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[0513]

단계 3: 에틸 5-(2-브로모에틸)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-카복시레이트(C24)의 합성

[0514]

아세트니트릴(20 mL) 중의 C23(400 mg, 2.1 mmol), 1,2-다이브로모에탄(1.57 g, 8.36 mmol) 및 탄산 칼륨(1.1 g, 8.0 mmol)의 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(20 mL)에 붓고, 이를 감압하에 농축하여 아세트니트릴을 제거하였다. 수성 잔사를 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 생성물을 갈색 고체로 수득하였다. 수율: 350 mg, 1.2 mmol, 57%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.01 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

[0515]

단계 4: 8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피라지노[1',2':1,5]피롤로[3,2-d]피리미딘-9(6H)-온(C25)의 합성

[0516]

아세트니트릴(10 mL) 중의 C24(300 mg, 1.0 mmol) 및 사이클로프로필아민(3.0 g, 52 mmol)의 용액에 탄산 칼륨(284 mg, 2.05 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공에서 제거하고, 잔사를 아세트니트릴(15 mL) 및 *N,N*-다이이소프로필에틸아민(5 mL)과 혼합하고 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하여 생성물을 갈색 고체로 수득하였다. 수율: 180 mg, 0.79 mmol, 79%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 8.91 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=0.7$

Hz, 1H), 4.33-4.38 (m, 2H), 3.87-3.92 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 0.98-1.04 (m, 2H), 0.78-0.84 (m, 2H).

[0517] 단계 5: 10-브로모-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피라지노[1',2':1,5]피롤로[3,2-d]피리미딘-9(6H)-온(C26)의 합성

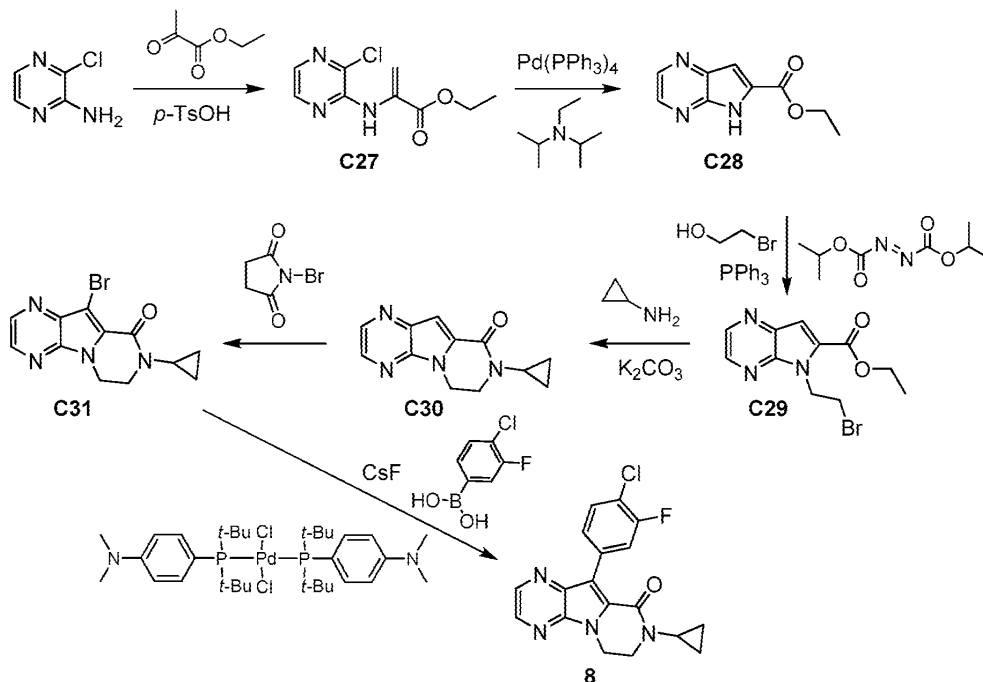
[0518] 크로마토그래피 정제를 이 경우에는는 수행하지 않은 점을 제외하고 실시예 1의 C1의 합성에 대해 기재된 방법을 사용하여 화합물 C25를 생성물로 전환시켰다. 생성물을 갈색 고체로 수득하였다. 수율: 500 mg, 1.6 mmol, 91%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 4.39-4.44 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 1H), 0.99-1.05 (m, 2H), 0.80-0.85 (m, 2H).

[0519] 단계 6: 10-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피라지노[1',2':1,5]피롤로[3,2-d]피리미딘-9(6H)-온(7)의 합성

[0520] 화합물 C26(400 mg, 1.3 mmol), (4-클로로-3-플루오로페닐)보론산(341 mg, 1.96 mmol) 및 탄산 세슘(1.0 g, 3.1 mmol)을 1,4-다이옥산(20 mL) 및 물(2 mL)의 혼합물 중에서 합하고, 질소로 2분 동안 탈기시켰다. 다이클로로비스(트라이사이클로헥실포스핀)-팔라듐(II)(20 mg, 27 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃로 18시간 동안 가열한 후에, 진공에서 농축하고 물(50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압하에 농축하고 역상 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: 페노메넥스 제미니 C18, 8 μm; 이동상 A: 수성 암모니아, pH 10; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 36 내지 56% B)로 정제하여 생성물을 황색 고체로 수득하였다. 수율: 30 mg, 84 μmol, 6%. LCMS m/z 357.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.65 (dd, J=10.2, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (br dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.2, 7.8, 1H), 4.39-4.45 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 2H), 2.85-2.92 (m, 1H), 0.97-1.04 (m, 2H), 0.77-0.83 (m, 2H).

[0521] 실시예 8

[0522] 10-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피롤로[1,2-a:4,5-b']다이피라진-9(6H)-온(8)



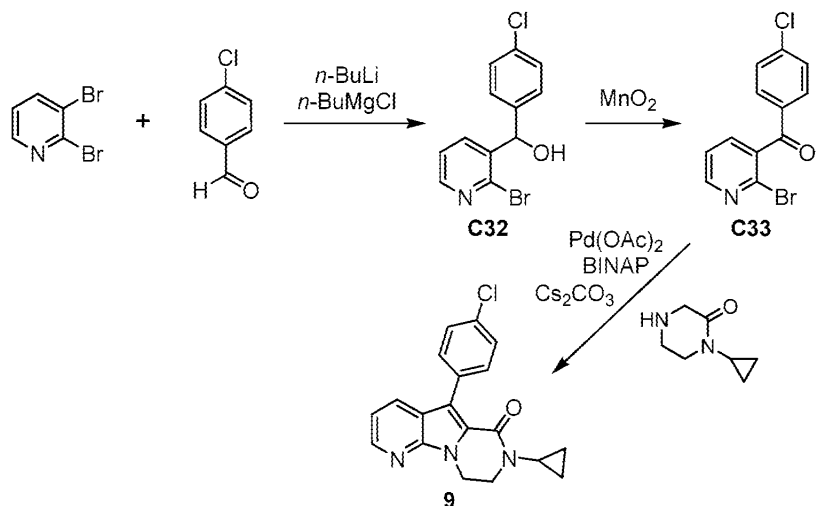
[0524]

[0525] 단계 1: 에틸 2-[(3-클로로피라진-2-일)아미노]프로프-2-에노에이트(C27)의 합성

[0526] 3-클로로피라진-2-아민을 실시예 7의 C22의 합성에 대해 기재된 방법을 사용하여 생성물로 전환시켰다. 생성물을 백색 고체로 분리하였다. 수율: 14.0 g, 61.5 mmol, 77%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (br s, 1H), 8.09 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.87 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.36 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H).

- [0527] 단계 2: 에틸 5H-피콜로[2,3-b]피라진-6-카복시레이트(C28)의 합성
- [0528] 화합물 C27을 실시예 7의 C23의 합성에 대해 기재된 방법에 따라 생성물로 전환시켰다. 생성물을 황색 고체로 수득하였다. 수율: 7.6 g, 40 mmol, 83%. LCMS m/z 191.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.43 (br s, 1H), 8.63 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.51 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.48 (t, J=7.2 Hz, 3H).
- [0529] 단계 3: 에틸 5-(2-브로모에틸)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-6-카복시레이트(C29)의 합성
- [0530] 화합물 C28을 실시예 3의 C12의 합성에 대해 기재된 방법을 사용하여 2-브로모에탄올과 반응시켰다. 이 경우, 크로마토그래피를 페트롤륨 에터 중 10 내지 40% 에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 수행하고, 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 2.0 g, 6.7 mmol, 64%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.13 (t, J=7.1 Hz, 2H), 4.46 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.74 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, J=7.2 Hz, 3H).
- [0531] 단계 4: 8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피콜로[1,2-a:4,5-b']다이피라진-9(6H)-온(C30)의 합성
- [0532] 아세트니트릴(100 mL) 중의 C29(2.0 g, 6.7 mmol) 및 사이클로프로필아민(33 mL)의 용액에 탄산 칼륨(2.8 g, 20 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거한 후에, 잔사를 다이클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 다이클로로메탄(2 x 80 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액(50 mL)으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 70 내지 100% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 황색 고체로 수득하였다. 수율: 665 mg, 2.91 mmol, 43%. LCMS m/z 228.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.40-4.45 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 1H), 0.97-1.04 (m, 2H), 0.78-0.84 (m, 2H).
- [0533] 단계 5: 10-브로모-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피콜로[1,2-a:4,5-b']다이피라진-9(6H)-온(C31)의 합성
- [0534] 실시예 1의 C1의 합성에 대해 기재된 방법을 통해 C30을 생성물로 전환시켰다. 이 경우, 다이클로로메탄 중 0 내지 9% 메탄올의 크로마토그래피를 사용하여 생성물을 황색 고체로 수득하고, ¹H NMR에 의해 많은 불순물을 보유했음을 확인하였다. 수율: 3.0 g, 9.8 mmol, <75%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.44-4.48 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 0.97-1.04 (m, 2H), 0.79-0.86 (m, 2H).
- [0535] 단계 6: 10-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피콜로[1,2-a:4,5-b']다이피라진-9(6H)-온(8)의 합성
- [0536] 1,4-다이옥산(8 mL) 중의 C31(190 mg, 0.62 mmol), (4-클로로-3-플루오로페닐)보론산(220 mg, 1.26 mmol) 및 불화 세슘(380 mg, 2.50 mmol)의 혼합물을 질소로 2분 동안 탈기시켰다. 비스[다이-tert-부틸(4-다이메틸아미노페닐)포스핀]다이클로로팔라듐(II)(22 mg, 31 μmol)을 첨가한 후에, 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공에서 제거하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 에틸 아세테이트)한 후에 분취 박막 실리카겔 크로마토그래피(용리제: 1:1 페트롤륨 에터/에틸 아세테이트)하여 생성물을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 32.2 mg, 90.2 μmol, 15%. LCMS m/z 356.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=10.4, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (br dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.0, 7.9 Hz, 1H), 4.46-4.52 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 2H), 2.85-2.92 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 2H), 0.76-0.83 (m, 2H).
- [0537] 실시예 9

[0538] 5-(4-클로로페닐)-7-사이클로프로필-8,9-다이하이드로피리도[3',2':4,5]피콜로[1,2-a]피라진-6(7H)-온(9)



[0539]

[0540] 단계 1: (2-브로모피리딘-3-일)(4-클로로페닐)메탄올(C32)의 합성

[0541] n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.56 mL, 1.4 mmol)을 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중 n-부틸마그네슘 클로라이드(다이에틸 에터 중 2.0 M, 0.35 mL, 0.70 mmol)의 0℃ 용액에 적가하였다. 이를 10분 동안 교반한 후에, 혼합물을 -78℃로 냉각하고 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 2,3-다이브로모피리딘(474 mg, 2.00 mmol)의 용액으로 점적으로 처리하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 4-클로로벤즈알데하이드(422 mg, 3.00 mmol)를 첨가하고; 교반을 -78℃에서 10분 동안 계속하고, 0℃에서 10분 동안 수행하였다. 포화 수성 중탄산 나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 5 내지 45% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 무색 검으로 수득하였다. 수율: 0.28 g, 0.94 mmol, 47%. LCMS m/z 297.9, 299.9, 301.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (ddd, J=4.7, 2.0, 0.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J=7.7, 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.34-7.35 (m, 4H), 7.33 (ddd, J=7.7, 4.7, 0.5 Hz, 1H), 6.13 (br s, 1H).

[0542] 단계 2: (2-브로모피리딘-3-일)(4-클로로페닐)메탄올(C33)의 합성

[0543] 다이클로로메탄(5 mL) 중의 C32(0.28 g, 0.94 mmol) 및 산화 망간(IV)(815 mg, 9.37 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 추가적 다이클로로메탄을 사용하여 규조토를 통해 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0 내지 40% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 203 mg, 0.684 mmol, 73%. LCMS m/z 295.9, 297.9, 299.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (dd, J=4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.67 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.44 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1H).

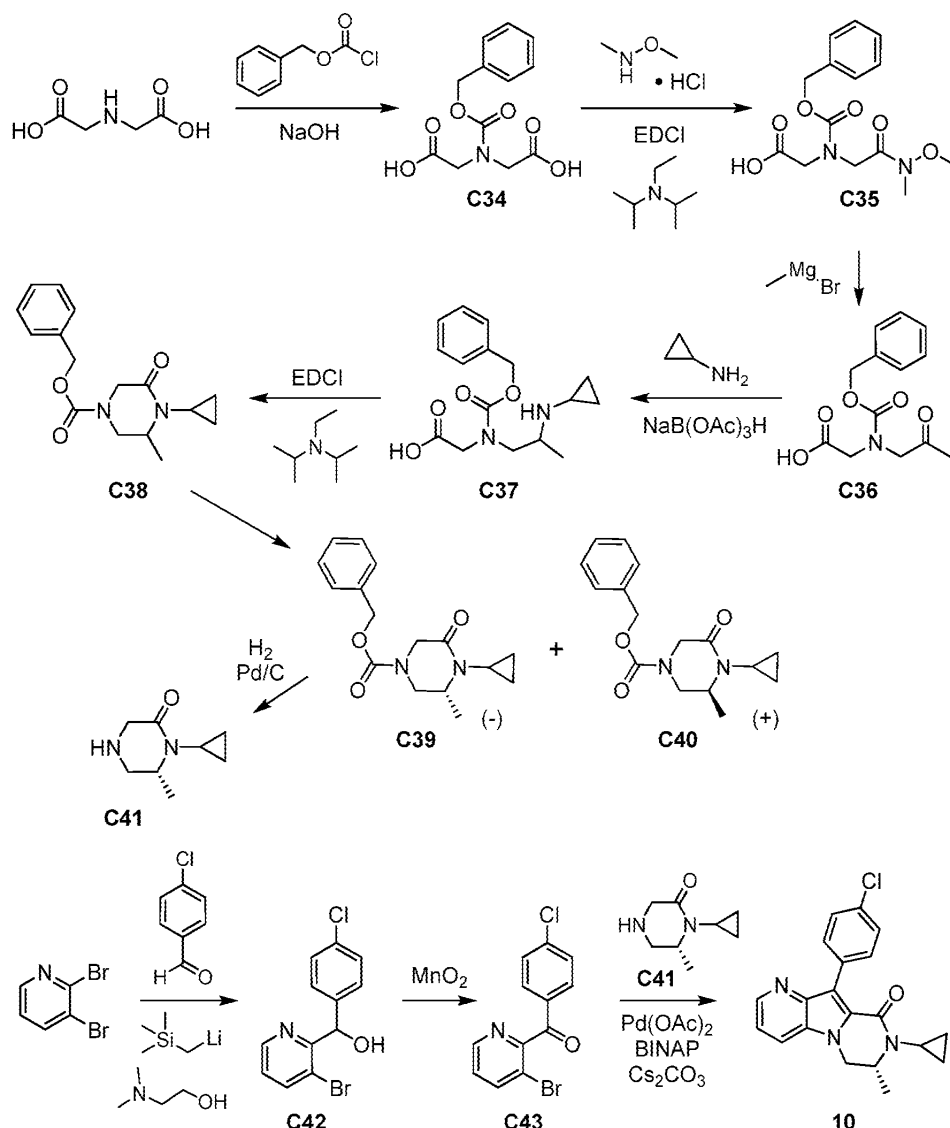
[0544] 단계 3: 5-(4-클로로페닐)-7-사이클로프로필-8,9-다이하이드로피리도[3',2':4,5]-피콜로[1,2-a]피라진-6(7H)-온(9)의 합성

[0545] 톨루엔(1 mL) 중의 C33(137 mg, 0.462 mmol), 1-사이클로프로필피페라진-2-온(97.9 mg, 0.554 mmol) 및 탄산 세슘(903 mg, 2.77 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 톨루엔(0.5 mL) 중의 아세트산 팔라듐(II)(5.2 mg, 23 μmol) 및 1,1'-바이나프탈렌-2,2'-다이일비스(다이페닐포스판)(BINAP, 14.3 mg, 23.0 μmol)의 혼합물로 처리하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열한 후에, 여과하였다. 여과액을 실리카겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 10 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제한 후에; 에틸 아세테이트/헵탄으로부터 결정화하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 83 mg, 0.25 mmol, 54%. LCMS m/z 338.1, 340.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (dd, J=4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (br AB 사중항, J_{AB}=8.7 Hz, Δν_{AB}=44.1 Hz, 4H), 7.22 (dd, J=8.0, 4.6 Hz, 1H), 4.38-4.44 (m, 2H), 3.76-3.82 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 1H), 0.69-0.82 (m, 4H).

[0546] 실시예 10

[0547]

(7R)-10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7-메틸-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피콜로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(10)



[0548]

[0549]

단계 1: 2,2'-[(벤질옥시)카본일]이미노}다이아세트산(C34)의 합성

[0550]

2,2'-이미노다이아세트산(150 g, 1.13 mol) 및 수성 수산화 나트륨 용액(2 N, 1.5 L, 3 mol)의 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 0℃에서 벤질 클로로포르메이트(211 g, 1.24 mol)를 적가한 후에, 반응 혼합물을 10℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(1 L)로 세척하고, 수층을 약 pH 2로 산성화시키고 에틸 아세테이트(2 x 1 L)로 추출하였다. 이들 2개의 유기층을 합하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 생성물을 황색 검으로 수득하였다. 수율: 180 g, 0.674 mol, 60%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (br s, 2H), 7.27-7.37 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.19 (br s, 2H), 4.13 (br s, 2H).

[0551]

단계 2: ([벤질옥시)카본일]{2-[메톡시(메틸)아미노]-2-옥소에틸}아미노}아세트산(C35)의 합성

[0552]

N,N-다이메틸포름아미드(900 mL) 중의 C34(180 g, 0.674 mol)의 용액에 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸 카보다이미드 하이드로클로라이드(EDCI, 97 g, 0.51 mol), N,N-다이이소프로필에틸아민(65 g, 0.50 mol) 및 N,O-다이메틸하이드록시아민 하이드로클로라이드(46 g, 0.47 mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 10℃에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거한 후에, 잔사를 에틸 아세테이트(2 L)에 용해시키고 1 N 수성 염산으로 세척하고 수성 중탄산 나트륨 용액으로 추출하였다. 수성 중탄산 나트륨 상을 수성 염산을 사용하여 약 pH 2로 조정 한 후에, 에틸 아세테이트(2 L)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하여 생성물을 황색 검(155 g)으로 수득하고, 이의 ¹H NMR

스펙트럼 시험으로부터 이것이 회전 이성질체의 혼합물로 이루어지는 것으로 추정하였다. 이러한 물질을 후속 단계에 직접 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 특징적 피크: δ 7.29-7.40 (m, 5H), 5.14-5.21 (m, 2H), 3.51 및 3.81 (2 s, 총 3H), 3.30 및 3.21 (2 s, 총 3H).

[0553] 단계 3: N-[(벤질옥시)카본일]-N-(2-옥소프로필)글리신(C36)의 합성

[0554] 메틸마그네슘 브로마이드(다이에틸 에터 중 3.0 M, 670 mL, 2.0 mol)를 테트라하이드로퓨란(2 L) 중의 C35(이전 반응으로부터 수득됨, 155 g, ≤ 0.47 mol)의 0℃ 용액에 적가하고, 생성된 혼합물을 12℃로 서서히 가온하고 그 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화 암모늄 용액의 첨가에 의해 침전하고 수성 염산을 사용하여 약 pH 2로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 1 N 수성 수산화 나트륨 용액의 첨가에 의해 염기성화 시키고; 염기성 수상을 에틸 아세테이트로 세척한 후에, 수성 염산을 사용하여 약 pH 2로 산성화시키고 에틸 아세테이트(2 L)로 추출하였다. 이러한 유기 추출물을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미가공 생성물(60 g)을 적색 오일로서 수득하고, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0555] 단계 4: N-[(벤질옥시)카본일]-N-[2-(사이클로프로필아미노)프로필]글리신(C37)의 합성

[0556] 다이클로로메탄(2 L) 중의 C36(60 g, ≤ 230 mmol)의 용액에 사이클로프로필아민(39 g, 0.68 mol), 나트륨 트라이아세트옥시보로하이드라이드(145 g, 0.684 mol) 및 아세트산(20 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 13℃에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 미가공 생성물을 주황색 오일로 수득하고, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0557] 단계 5: 벤질 4-사이클로프로필-3-메틸-5-옥소피페라진-1-카복시레이트(C38)의 합성

[0558] 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸카보다이미드 하이드로클로라이드(EDCI, 200 g, 1.04 mol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(215 g, 1.66 mol)을 N,N-다이메틸포름아미드(2 L) 중의 C37(이전 단계로부터 수득된 것)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 14℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트(1.5 L)에 용해시키고, 1 N 수성 염산, 포화 수성 중탄산 나트륨 용액 및 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 순차적으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 30 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 황색 오일로 수득하였다. 수율: 18 g, 62.4 mmol, 4개의 단계에 걸쳐 13%. LCMS m/z 288.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.41 (m, 5H), 5.16 (AB 사중항, $J_{\text{AB}}=12.4$ Hz, $\Delta v_{\text{AB}}=7.6$ Hz, 2H), 4.23-4.36 (br m, 1H), 3.97 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 3.69-3.84 (br m, 1H), 3.36-3.60 (br m, 2H), 2.60-2.69 (m, 1H), 1.21-1.33 (br m, 3H), 1.00-1.10 (m, 1H), 0.69-0.80 (m, 2H), 0.48-0.61 (br m, 1H).

[0559] 단계 6: 벤질 (3R)-4-사이클로프로필-3-메틸-5-옥소피페라진-1-카복시레이트(C39) 및 벤질 (3S)-4-사이클로프로필-3-메틸-5-옥소피페라진-1-카복시레이트(C40)의 분리

[0560] 화합물 C38(2.60 g, 9.02 mmol)을 초임계 유체 크로마토그래피(컬럼: 페노메넥스 러스(Lux) 셀룰로스-4; 용리제: 3:1 이산화 탄소/메탄올)로 이의 요소 거울상 이성질체로 분리하였다. 음성(-) 회전을 나타내는 고체로서 수득된 제1 용리 거울상 이성질체를 C39로 지정하였다. 수율: 1.0 g, 3.5 mmol, 39%. 양성(+) 회전을 나타내는 겔로서 수득된 제2 용리 거울상 이성질체를 C40으로 지정하였다. 수율: 1.0 g, 3.5 mmol, 39%. 이들 2개의 화합물의 절대 배열을 C39로부터 유래된 생성물에 대한 X-선 결정 구조 결정을 기초하여 지시된 바와 같이 지정하였다; 하기 실시예 10에 대한 X-선 데이터를 참조한다. C39: LCMS m/z 289.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.41 (m, 5H), 5.16 (AB 사중항, $J_{\text{AB}}=12.5$ Hz, $\Delta v_{\text{AB}}=7.0$ Hz, 2H), 4.29 (br d, $J=18.0$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 3.70-3.84 (br m, 1H), 3.37-3.59 (br m, 2H), 2.60-2.69 (m, 1H), 1.21-1.33 (br m, 3H), 1.00-1.10 (m, 1H), 0.69-0.80 (m, 2H), 0.48-0.61 (br m, 1H). C40: LCMS m/z 289.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.41 (m, 5H), 5.16 (AB 사중항, $J_{\text{AB}}=12.4$ Hz, $\Delta v_{\text{AB}}=7.0$ Hz, 2H), 4.29 (br d, $J=18$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 3.70-3.84 (br m, 1H), 3.47-3.59 (br m, 1H), 3.42 (br d, $J=13.5$ Hz, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 1.22-1.32 (br m, 3H), 1.00-1.10 (m, 1H), 0.69-0.79 (m, 2H), 0.49-0.60 (br m, 1H).

[0561] 단계 7: (6R)-1-사이클로프로필-6-메틸피페라진-2-온(C41)의 합성

- [0562] 탄소 상의 팔라듐(10%, 습윤물, 40 mg)을 에탄올 (12 mL) 중의 C39(200 mg, 0.694 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 파르(Parr) 진탕기 상에서 50 psi 수소에서 18시간 동안 수소화시킨 후에, 규조토를 통해 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하여 생성물을 오일로 수득하였다. 수율: 103 mg, 0.668 mmol, 96%. LCMS m/z 155.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.47 (AB 사중항, $J_{AB}=17.3$ Hz, $\Delta v_{AB}=11.6$ Hz, 2H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.13 (dd, $J=13.2$, 4.6 Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=13.0$, 5.5 Hz, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.02-1.11 (m, 1H), 0.66-0.76 (m, 2H), 0.53-0.62 (m, 1H).
- [0563] 단계 8: 3-브로모피리딘-2-일)(4-클로로페닐)메탄올(C42)의 합성
- [0564] 본 화합물을 문헌[P. C. Gros and F. Elaachbouni, Chem. Commun. 2008, 4813-4815]의 방법을 사용하여 합성하였다. [(트라이메틸실릴)메틸]리튬(펜탄 중 1.0 M 용액, 12.7 mL, 12.7 mmol)을 톨루엔(14 mL) 중의 2-(다이메틸아미노)에탄올(423 μ L, 4.22 mmol)의 0°C 용액에 적가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 -30°C로 냉각하고 톨루엔(6 mL) 중의 2,3-다이브로모피리딘(1.0 g, 4.2 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 40분 동안 -30°C에서 교반하고, 톨루엔(5 mL) 중의 4-클로로벤즈알데하이드(99%, 899 mg, 6.33 mmol)의 용액을 적가하고, 교반을 30분 동안 -30°C에서 계속하였다. 이때, 반응 생성물을 포화 수성 중탄산 나트륨 용액(25 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 이를 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0 내지 40% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 949 mg, 3.18 mmol, 76%. LCMS m/z 298.0, 300.0, 302.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (dd, $J=4.7$, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.20 (dd, $J=8.0$, 4.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.27 (br s, 1H).
- [0565] 단계 9: (3-브로모피리딘-2-일)(4-클로로페닐)메탄올(C43)의 합성
- [0566] 크로마토그래피 정제를 수행하지 않은 것을 제외하고 실시예 9의 C33의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C42를 생성물로 전환시켰다. 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 257 mg, 0.867 mmol, 98%. LCMS m/z 295.9, 297.9, 300.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (dd, $J=4.7$, 1.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, $J=8.2$, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.46 (br d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J=8.2$, 4.7 Hz, 1H).
- [0567] 단계 10: (7R)-10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7-메틸-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(10)의 합성
- [0568] 화합물 C43을 실시예 9의 화합물(9)의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 C41과 반응시켰다. 이 경우, 실리카겔 크로마토그래피한 후에, 생성된 황색 유리질 고체(155 mg)를 다이에틸 에터(1 mL)로 처리하고 진공에서 농축하고; 잔사를 다이에틸 에터(1 mL) 및 펜탄(1 mL)과 혼합하고, 용액으로부터 고체 침전이 중단될 때까지 추가적 펜탄으로 나누어 처리하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔사 물질을 생성물 내로 에틸 아세테이트로 행켰다. 감압하에 농축하여 연황색 고체(135 mg)를 수득하였다. 이를 펜탄(1.5 mL)과 혼합하고 3분 동안 초음파 처리한 후에, 30분 동안 방치하였다. 펜탄을 피펫으로 제거한 후에, 잔사를 진공하에 건조하여 생성물을 백색에 가까운 고체로 수득하였다. 수율: 115 mg, 0.327 mmol, 57%. LCMS m/z 352.2, 354.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (dd, $J=4.5$, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J=8.4$, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J=8.4$, 4.5 Hz, 1H), 4.28 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=12.1$, 4.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, ABX 패턴의 절반, $J=12.1$, 1.7 Hz, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 1.39 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.09-1.17 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 1H), 0.78-0.86 (m, 1H), 0.57-0.64 (m, 1H).
- [0569] 화합물 10의 분획을 tert-부틸 메틸 에터 및 hexan으로부터 재결정화하였다. 생성된 결정 중 하나를 X-선 구조 분석하고, 이는 나타난 절대 입체화학을 규명하였다. 결정학 데이터가 하기에 제공된다.
- [0570] 실시예 10의 단일 결정 X-선 분석
- [0571] 데이터 수집을 실온에서 브루커(Bruker) APEX 회절계 상에 수행하였다. 데이터 수집은 오메가 및 파이 스캔으로 구성되었다. 데이터 수집은 결정이 작고 약하게 회절하여 매우 길었다. 결정은 결면 쌍정 형성을 하지 않는 것으로 밝혀졌고, 집약 동안 도메인을 분리하여 보정하였다.
- [0572] 구조를 공간군 P1에서 SHELX 소프트웨어 스위트를 사용하는 직접 방법에 의해 해결하였다. 이어서, 구조를 풀-

매트릭스 최소제곱법에 의해 보정하였다. 모든 비수소 원자를 발견하고 이방성 변위 파라미터를 사용하여 보정하였다. 비대칭 단위에서 중첩된 4개의 분자는 이들이 거의 동일함을 나타낸다. 셀_나우(Cell_now), 플라톤 및 프레임 파일은 비대칭 단위가 4개의 독립적인 분자와 정확하게 동일함을 시사한다.

- [0573] 모든 수소 원자를 계산된 위치에 위치시키고 이들의 담체 원자 상에 라이딩시켰다. 최종 보정은 모든 수소 원자에 대한 등방성 변위 파라미터를 포함하였다.
- [0574] 절대 배열은 플랑크 파라미터의 실험을 기반으로 하였다. 이 경우, 절대 배열에 대한 범위 내에 속하는 플랑크 파라미터는 0.0729(esd = 0.0197)이었다.
- [0575] 최종 R-지수는 4.8%였다. 최종 차분 푸리에(Fourier)는 누락 없음 및 부적절한 전자 밀도를 밝혔다.
- [0576] 적절한 결정, 데이터 수집 및 보정을 하기 표 1에 요약하여 나타냈다. 원자 좌표계, 결합 길이, 결합 각, 비틀림 각 및 변위 파라미터를 하기 표 2 내지 5에 나타냈다.
- [0577] 소프트웨어 및 참조문헌
- [0578] [SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997]
- [0579] [PLATON, A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13]
- [0580] [MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457]
- [0581] [R. W. Hooft et al., J. Appl. Cryst. 2008, 41, 96-103]
- [0582] [H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881]

[0583] [표 1]

화합물(10)에 대한 결정 데이터 및 구조 보정

실험식	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O	
화합식량	351.82	
온도	298(2) K	
파장	1.54178 Å	
결정계	삼사정계	
공간군	P1	
단위 격자 치수	a = 9.4957(5) Å	α = 111.160(3)°.
	b = 12.2095(7) Å	β = 91.353(3)°.
	c = 16.3038(9) Å	γ = 92.260(3)°.
부피	1759.95(17) Å ³	
Z	4	
밀도(계산치)	1.328 Mg/m ³	
흡수 계수	2.017 mm ⁻¹	
F(000)	736	
결정 크기	0.25 x 0.08 x 0.05 mm ³	
데이터 수집에 대한 쉼타 범위	2.91 내지 54.36°.	
지수 범위	-10 ≤ h ≤ 9, - 12 ≤ k ≤ 11, 0 ≤ l ≤ 17	
수집된 반사	4247	
독립 반사	4247 [R(int) = 0.0000]	
쉼타(= 54.36°)에 대한 완전성	98.9%	
흡수 보정	실험적임	
최대 및 최소 투과	0.9059 및 0.6326	
보정법	F ² 에 대한 플- 메트릭스 최소제곱법	
데이터 / 제한 / 파라미터	4247 / 3 / 905	
F ² 에 대한 적합도	1.038	

[0584]

최종 R 지수 [I>2σ(I)]	R1 = 0.0484, wR2 = 0.1173	
R 지수(모든 데이터)	R1 = 0.0590, wR2 = 0.1241	
절대 구조 파라미터	0.07(2)	
최대 회절 피크 및 홈	0.429 및 -0.183 e.Å ⁻³	

[0585]

[0586] [표 2]

[0587] 직교화된 U^{ij} 텐서의 기록의 3분의 1로서 정의된 화합물(10) U(eq)에 대한 원자 좌표계(x 10⁴) 및 상응하는 등방성 변위 파라미터(Å² x 10³)

	x	y	z	U(eq)
C(1)	2819(7)	7758(6)	1067(4)	54(2)
C(2)	2816(10)	5873(8)	971(7)	92(3)
C(3)	2645(10)	5462(8)	67(7)	89(3)
C(4)	2536(8)	6217(7)	-379(5)	71(2)
C(5)	2627(7)	7386(6)	152(5)	54(2)
C(6)	2866(6)	9029(6)	1423(4)	52(2)
C(7)	2734(7)	9361(6)	697(4)	52(2)
C(8)	2841(7)	10521(7)	611(5)	59(2)
C(9)	1702(7)	9531(6)	-857(4)	60(2)
C(10)	2456(8)	8456(7)	-921(4)	66(2)

[0588]

C(11)	2460(10)	11682(8)	-280(6)	90(3)
C(12)	3770(12)	12211(12)	-383(9)	138(5)
C(13)	2760(13)	11790(10)	-1124(7)	116(4)
C(14)	149(8)	9440(8)	-707(5)	77(2)
C(15)	2969(7)	9747(6)	2363(4)	54(2)
C(16)	2150(8)	10699(7)	2708(5)	69(2)
C(17)	2166(9)	11365(7)	3601(5)	71(2)
C(18)	3015(8)	11071(6)	4154(4)	62(2)
C(19)	3852(9)	10122(7)	3843(5)	75(2)
C(20)	3818(8)	9464(6)	2937(5)	67(2)
C(21)	5586(6)	5928(6)	8160(4)	52(2)
C(22)	5138(9)	4040(8)	7290(5)	76(2)
C(23)	5399(9)	3643(7)	7981(6)	76(2)
C(24)	5767(8)	4431(7)	8807(5)	69(2)
C(25)	5864(6)	5605(6)	8882(4)	52(2)
C(26)	5802(6)	7201(6)	8451(4)	49(2)
C(27)	6166(7)	7559(6)	9334(4)	48(2)
C(28)	6408(7)	8757(6)	10032(4)	52(2)
C(29)	7533(7)	7741(6)	10930(4)	54(2)
C(30)	6474(7)	6728(6)	10504(4)	55(2)
C(31)	7233(8)	9958(6)	11483(4)	65(2)
C(32)	8427(10)	10740(7)	11513(5)	87(3)
C(33)	8380(9)	10184(7)	12171(5)	78(2)
C(34)	9006(7)	7443(6)	10604(5)	64(2)
C(35)	5609(6)	7899(6)	7892(4)	49(2)
C(36)	6435(7)	8917(6)	7997(5)	62(2)
C(37)	6170(8)	9578(6)	7484(5)	66(2)
C(38)	5054(8)	9268(7)	6884(4)	57(2)
C(39)	4253(8)	8265(7)	6739(4)	62(2)
C(40)	4512(7)	7591(6)	7243(4)	57(2)
C(41)	450(6)	8270(6)	6292(5)	57(2)
C(42)	64(9)	10131(9)	7121(6)	92(3)

[0589]

C(43)	254(9)	10515(8)	6433(7)	88(3)
C(44)	565(8)	9732(7)	5628(5)	72(2)
C(45)	687(7)	8585(7)	5561(5)	59(2)
C(46)	604(6)	6999(7)	6011(4)	58(2)
C(47)	914(6)	6657(6)	5134(4)	53(2)
C(48)	1088(7)	5460(7)	4467(4)	58(2)
C(49)	2132(7)	6486(6)	3549(4)	55(2)
C(50)	1170(7)	7477(6)	3961(4)	59(2)
C(51)	1900(8)	4282(7)	3051(5)	70(2)
C(52)	756(12)	3406(9)	2572(6)	104(3)
C(53)	1654(11)	3987(8)	2101(5)	98(3)
C(54)	3658(8)	6818(8)	3878(6)	79(2)
C(55)	468(6)	6309(6)	6583(4)	57(2)
C(56)	1320(7)	5393(7)	6514(5)	64(2)
C(57)	1140(8)	4721(7)	7017(5)	68(2)
C(58)	106(9)	4950(8)	7622(5)	70(2)
C(59)	-746(8)	5875(8)	7715(5)	73(2)
C(60)	-564(7)	6568(7)	7218(4)	60(2)
C(61)	7319(6)	6558(6)	3410(4)	51(2)
C(62)	7332(8)	8464(8)	3511(6)	73(2)
C(63)	7243(8)	8859(7)	4421(5)	71(2)
C(64)	7181(7)	8088(6)	4848(5)	59(2)
C(65)	7209(6)	6900(6)	4314(4)	48(2)
C(66)	7323(7)	5319(6)	3047(4)	55(2)
C(67)	7220(7)	4967(6)	3750(4)	52(2)
C(68)	7314(7)	3788(7)	3824(4)	56(2)
C(69)	6304(6)	4683(6)	5271(4)	52(2)
C(70)	7057(7)	5842(6)	5386(4)	54(2)
C(71)	7187(7)	2650(6)	4755(4)	59(2)
C(72)	8594(9)	2202(7)	4767(6)	80(2)
C(73)	7825(10)	2666(8)	5592(6)	84(2)
C(74)	4747(7)	4639(7)	5044(5)	72(2)

[0590]

C(75)	7429(8)	4579(6)	2102(4)	59(2)
C(76)	6651(9)	3514(7)	1707(5)	71(2)
C(77)	6872(9)	2797(7)	847(5)	77(2)
C(78)	7815(9)	3178(7)	379(4)	69(2)
C(79)	8561(9)	4217(7)	732(5)	74(2)
C(80)	8367(8)	4937(6)	1586(4)	63(2)
CI(01)	3045(3)	11885(2)	5266(1)	93(1)
CI(02)	4685(3)	10170(2)	6283(1)	98(1)
CI(03)	8100(3)	2264(2)	-718(1)	103(1)
CI(04)	-200(3)	4067(2)	8219(2)	103(1)
N(1)	2891(7)	7008(6)	1502(4)	76(2)
N(2)	2559(5)	8372(5)	-63(3)	54(1)
N(3)	2431(6)	10554(5)	-181(3)	58(1)
N(4)	5237(6)	5150(6)	7352(3)	63(2)
N(5)	6246(5)	6603(5)	9589(3)	51(1)
N(6)	7041(6)	8805(4)	10786(3)	52(1)
N(7)	140(6)	9025(7)	7089(4)	74(2)
N(8)	975(5)	7622(5)	4871(4)	56(1)
N(9)	1583(6)	5426(5)	3682(3)	56(1)
N(10)	7372(6)	7338(6)	2994(4)	65(2)
N(11)	7132(5)	5928(5)	4522(3)	49(1)
N(12)	7051(5)	3738(5)	4626(3)	51(1)
O(1)	3294(6)	11398(5)	1227(3)	82(2)
O(2)	6008(5)	9626(4)	9901(3)	68(1)
O(3)	783(6)	4578(5)	4620(3)	81(2)
O(4)	7650(6)	2929(5)	3214(3)	80(2)

[0591]

[0592]

[표 3]

[0593] 화합물(10)에 대한 결합 길이[Å] 및 각[°]

C(1)-N(1)	1.348(9)	C(21)-C(25)	1.392(9)
C(1)-C(5)	1.398(9)	C(21)-C(26)	1.457(9)
C(1)-C(6)	1.445(10)	C(22)-N(4)	1.322(10)
C(2)-N(1)	1.341(11)	C(22)-C(23)	1.400(12)
C(2)-C(3)	1.377(13)	C(23)-C(24)	1.370(11)
C(3)-C(4)	1.370(12)	C(24)-C(25)	1.394(10)
C(4)-C(5)	1.374(10)	C(25)-N(5)	1.370(8)
C(5)-N(2)	1.374(8)	C(26)-C(27)	1.377(9)
C(6)-C(7)	1.388(9)	C(26)-C(35)	1.469(9)
C(6)-C(15)	1.463(9)	C(27)-N(5)	1.376(8)
C(7)-N(2)	1.384(8)	C(27)-C(28)	1.499(9)
C(7)-C(8)	1.473(10)	C(28)-O(2)	1.228(8)
C(8)-O(1)	1.228(8)	C(28)-N(6)	1.337(8)
C(8)-N(3)	1.354(9)	C(29)-N(6)	1.492(8)
C(9)-N(3)	1.468(9)	C(29)-C(30)	1.507(9)
C(9)-C(10)	1.491(10)	C(29)-C(34)	1.519(9)
C(9)-C(14)	1.507(10)	C(30)-N(5)	1.455(8)
C(10)-N(2)	1.440(8)	C(31)-C(32)	1.442(11)
C(11)-C(12)	1.420(14)	C(31)-N(6)	1.456(8)
C(11)-N(3)	1.444(10)	C(31)-C(33)	1.488(11)
C(11)-C(13)	1.461(12)	C(32)-C(33)	1.463(11)
C(12)-C(13)	1.449(14)	C(35)-C(36)	1.397(9)
C(15)-C(20)	1.366(9)	C(35)-C(40)	1.405(9)
C(15)-C(16)	1.376(10)	C(36)-C(37)	1.380(10)
C(16)-C(17)	1.387(10)	C(37)-C(38)	1.369(10)
C(17)-C(18)	1.347(10)	C(38)-C(39)	1.357(10)
C(18)-C(19)	1.378(11)	C(38)-Cl(02)	1.758(7)
C(18)-Cl(01)	1.723(7)	C(39)-C(40)	1.380(10)
C(19)-C(20)	1.401(10)	C(41)-N(7)	1.341(9)
C(21)-N(4)	1.342(8)	C(41)-C(45)	1.398(10)
		C(41)-C(46)	1.466(10)
		C(42)-N(7)	1.337(11)

[0594]

C(42)-C(43)	1.376(13)
C(43)-C(44)	1.364(11)
C(44)-C(45)	1.375(11)
C(45)-N(8)	1.345(9)
C(46)-C(47)	1.380(9)
C(46)-C(55)	1.470(10)
C(47)-N(8)	1.391(8)
C(47)-C(48)	1.492(10)
C(48)-O(3)	1.216(8)
C(48)-N(9)	1.361(8)
C(49)-N(9)	1.466(8)
C(49)-C(50)	1.510(10)
C(49)-C(54)	1.519(10)
C(50)-N(8)	1.447(8)
C(51)-N(9)	1.452(9)
C(51)-C(53)	1.469(11)
C(51)-C(52)	1.483(12)
C(52)-C(53)	1.482(13)
C(55)-C(56)	1.379(10)
C(55)-C(60)	1.403(9)
C(56)-C(57)	1.361(10)
C(57)-C(58)	1.372(10)
C(58)-C(59)	1.381(11)
C(58)-Cl(04)	1.716(8)
C(59)-C(60)	1.377(11)
C(61)-N(10)	1.354(8)
C(61)-C(65)	1.387(9)
C(61)-C(66)	1.413(10)
C(62)-N(10)	1.330(9)
C(62)-C(63)	1.390(11)
C(63)-C(64)	1.358(10)
C(64)-C(65)	1.398(10)

C(65)-N(11)	1.347(8)
C(66)-C(67)	1.366(9)
C(66)-C(75)	1.485(9)
C(67)-N(11)	1.385(8)
C(67)-C(68)	1.492(10)
C(68)-O(4)	1.216(8)
C(68)-N(12)	1.360(8)
C(69)-N(12)	1.472(8)
C(69)-C(70)	1.507(9)
C(69)-C(74)	1.509(10)
C(70)-N(11)	1.452(8)
C(71)-N(12)	1.428(8)
C(71)-C(72)	1.466(10)
C(71)-C(73)	1.474(11)
C(72)-C(73)	1.481(11)
C(75)-C(76)	1.396(10)
C(75)-C(80)	1.401(10)
C(76)-C(77)	1.386(10)
C(77)-C(78)	1.362(11)
C(78)-C(79)	1.351(11)
C(78)-Cl(03)	1.766(7)
C(79)-C(80)	1.374(10)
N(1)-C(1)-C(5)	123.1(7)
N(1)-C(1)-C(6)	128.6(6)
C(5)-C(1)-C(6)	108.3(6)
N(1)-C(2)-C(3)	125.5(8)
C(4)-C(3)-C(2)	121.4(8)
C(3)-C(4)-C(5)	114.1(8)
N(2)-C(5)-C(4)	130.0(7)
N(2)-C(5)-C(1)	107.6(6)
C(4)-C(5)-C(1)	122.3(7)
C(7)-C(6)-C(1)	105.2(6)

[0595]

C(7)-C(6)-C(15)	130.1(6)
C(1)-C(6)-C(15)	124.6(6)
N(2)-C(7)-C(6)	109.8(6)
N(2)-C(7)-C(8)	118.2(6)
C(6)-C(7)-C(8)	131.8(6)
O(1)-C(8)-N(3)	122.7(6)
O(1)-C(8)-C(7)	121.0(6)
N(3)-C(8)-C(7)	116.3(6)
N(3)-C(9)-C(10)	108.8(5)
N(3)-C(9)-C(14)	112.5(6)
C(10)-C(9)-C(14)	113.7(6)
N(2)-C(10)-C(9)	109.1(5)
C(12)-C(11)-N(3)	119.5(9)
C(12)-C(11)-C(13)	60.4(7)
N(3)-C(11)-C(13)	121.1(8)
C(11)-C(12)-C(13)	61.2(7)
C(12)-C(13)-C(11)	58.4(7)
C(20)-C(15)-C(16)	117.4(6)
C(20)-C(15)-C(6)	121.6(6)
C(16)-C(15)-C(6)	120.9(6)
C(15)-C(16)-C(17)	122.6(7)
C(18)-C(17)-C(16)	118.9(7)
C(17)-C(18)-C(19)	120.8(6)
C(17)-C(18)-Cl(01)	119.6(6)
C(19)-C(18)-Cl(01)	119.6(6)
C(18)-C(19)-C(20)	119.2(7)
C(15)-C(20)-C(19)	121.1(7)
N(4)-C(21)-C(25)	123.4(6)
N(4)-C(21)-C(26)	128.9(6)
C(25)-C(21)-C(26)	107.7(5)
N(4)-C(22)-C(23)	125.3(7)
C(24)-C(23)-C(22)	120.2(7)

C(23)-C(24)-C(25)	115.1(7)
N(5)-C(25)-C(21)	108.1(6)
N(5)-C(25)-C(24)	130.6(7)
C(21)-C(25)-C(24)	121.2(6)
C(27)-C(26)-C(21)	104.9(5)
C(27)-C(26)-C(35)	129.9(6)
C(21)-C(26)-C(35)	125.2(6)
N(5)-C(27)-C(26)	110.5(6)
N(5)-C(27)-C(28)	117.6(5)
C(26)-C(27)-C(28)	131.8(6)
O(2)-C(28)-N(6)	123.5(6)
O(2)-C(28)-C(27)	120.1(6)
N(6)-C(28)-C(27)	116.4(6)
N(6)-C(29)-C(30)	109.1(5)
N(6)-C(29)-C(34)	112.2(5)
C(30)-C(29)-C(34)	111.8(6)
N(5)-C(30)-C(29)	108.1(5)
C(32)-C(31)-N(6)	121.3(6)
C(32)-C(31)-C(33)	59.9(6)
N(6)-C(31)-C(33)	120.0(6)
C(31)-C(32)-C(33)	61.6(6)
C(32)-C(33)-C(31)	58.5(5)
C(36)-C(35)-C(40)	116.6(6)
C(36)-C(35)-C(26)	122.9(6)
C(40)-C(35)-C(26)	120.3(6)
C(37)-C(36)-C(35)	120.9(6)
C(38)-C(37)-C(36)	120.3(7)
C(39)-C(38)-C(37)	120.7(6)
C(39)-C(38)-Cl(02)	120.0(6)
C(37)-C(38)-Cl(02)	119.3(6)
C(38)-C(39)-C(40)	119.5(6)
C(39)-C(40)-C(35)	121.8(7)

[0596]

N(7)-C(41)-C(45)	124.5(7)
N(7)-C(41)-C(46)	128.4(7)
C(45)-C(41)-C(46)	107.1(6)
N(7)-C(42)-C(43)	126.3(8)
C(44)-C(43)-C(42)	119.6(8)
C(43)-C(44)-C(45)	116.6(8)
N(8)-C(45)-C(44)	130.9(7)
N(8)-C(45)-C(41)	109.3(6)
C(44)-C(45)-C(41)	119.8(7)
C(47)-C(46)-C(41)	104.4(6)
C(47)-C(46)-C(55)	130.5(7)
C(41)-C(46)-C(55)	125.0(6)
C(46)-C(47)-N(8)	110.6(6)
C(46)-C(47)-C(48)	130.1(7)
N(8)-C(47)-C(48)	119.2(6)
O(3)-C(48)-N(9)	122.8(6)
O(3)-C(48)-C(47)	121.4(6)
N(9)-C(48)-C(47)	115.7(6)
N(9)-C(49)-C(50)	109.4(5)
N(9)-C(49)-C(54)	112.8(6)
C(50)-C(49)-C(54)	112.3(6)
N(8)-C(50)-C(49)	109.7(6)
N(9)-C(51)-C(53)	121.3(7)
N(9)-C(51)-C(52)	121.1(7)
C(53)-C(51)-C(52)	60.3(6)
C(53)-C(52)-C(51)	59.4(6)
C(51)-C(53)-C(52)	60.3(6)
C(56)-C(55)-C(60)	118.0(7)
C(56)-C(55)-C(46)	122.2(6)
C(60)-C(55)-C(46)	119.8(6)
C(57)-C(56)-C(55)	121.7(6)
C(56)-C(57)-C(58)	120.5(8)

C(57)-C(58)-C(59)	119.0(7)
C(57)-C(58)-Cl(04)	121.2(7)
C(59)-C(58)-Cl(04)	119.7(6)
C(60)-C(59)-C(58)	121.1(6)
C(59)-C(60)-C(55)	119.7(7)
N(10)-C(61)-C(65)	122.6(6)
N(10)-C(61)-C(66)	129.0(6)
C(65)-C(61)-C(66)	108.4(6)
N(10)-C(62)-C(63)	124.3(7)
C(64)-C(63)-C(62)	120.8(7)
C(63)-C(64)-C(65)	115.7(6)
N(11)-C(65)-C(61)	108.6(6)
N(11)-C(65)-C(64)	130.5(6)
C(61)-C(65)-C(64)	121.0(6)
C(67)-C(66)-C(61)	105.0(6)
C(67)-C(66)-C(75)	128.4(6)
C(61)-C(66)-C(75)	126.6(6)
C(66)-C(67)-N(11)	110.6(6)
C(66)-C(67)-C(68)	131.7(6)
N(11)-C(67)-C(68)	117.5(5)
O(4)-C(68)-N(12)	121.6(6)
O(4)-C(68)-C(67)	122.4(6)
N(12)-C(68)-C(67)	116.0(6)
N(12)-C(69)-C(70)	108.4(5)
N(12)-C(69)-C(74)	113.0(6)
C(70)-C(69)-C(74)	113.7(6)
N(11)-C(70)-C(69)	107.7(5)
N(12)-C(71)-C(72)	119.1(6)
N(12)-C(71)-C(73)	118.8(6)
C(72)-C(71)-C(73)	60.5(5)
C(71)-C(72)-C(73)	60.0(5)
C(71)-C(73)-C(72)	59.5(5)

[0597]

C(76)-C(75)-C(80)	118.0(6)
C(76)-C(75)-C(66)	122.5(6)
C(80)-C(75)-C(66)	119.5(7)
C(77)-C(76)-C(75)	120.8(7)
C(78)-C(77)-C(76)	118.7(7)
C(79)-C(78)-C(77)	122.2(7)
C(79)-C(78)-Cl(03)	119.1(6)
C(77)-C(78)-Cl(03)	118.7(7)
C(78)-C(79)-C(80)	120.1(7)
C(79)-C(80)-C(75)	120.1(7)
C(2)-N(1)-C(1)	113.6(7)
C(5)-N(2)-C(7)	109.1(5)
C(5)-N(2)-C(10)	128.9(6)
C(7)-N(2)-C(10)	121.7(6)
C(8)-N(3)-C(11)	118.0(6)
C(8)-N(3)-C(9)	121.1(6)
C(11)-N(3)-C(9)	119.7(6)
C(22)-N(4)-C(21)	114.9(6)
C(25)-N(5)-C(27)	108.8(5)
C(25)-N(5)-C(30)	128.2(5)
C(27)-N(5)-C(30)	122.3(5)
C(28)-N(6)-C(31)	117.0(5)
C(28)-N(6)-C(29)	122.8(5)
C(31)-N(6)-C(29)	120.2(5)
C(42)-N(7)-C(41)	113.1(7)
C(45)-N(8)-C(47)	108.6(5)
C(45)-N(8)-C(50)	130.0(6)
C(47)-N(8)-C(50)	121.1(5)
C(48)-N(9)-C(51)	117.2(5)
C(48)-N(9)-C(49)	122.0(5)
C(51)-N(9)-C(49)	118.9(5)
C(62)-N(10)-C(61)	115.6(6)

C(65)-N(11)-C(67)	107.5(5)
C(65)-N(11)-C(70)	128.8(5)
C(67)-N(11)-C(70)	123.6(5)
C(68)-N(12)-C(71)	119.0(6)
C(68)-N(12)-C(69)	119.9(5)
C(71)-N(12)-C(69)	119.4(5)

[0598]

[0599]

상응하는 원자를 생성하는데 사용된 대칭 변형

[0600]

[표 4]

[0601]

화합물(10)에 대한 이방성 변위 파라미터($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

[0602] 이방성 변위 지수는 하기 형태를 취한다:

$$-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	63(4)	55(5)	47(4)	19(4)	17(3)	8(3)
C(2)	129(8)	59(7)	96(7)	36(6)	44(6)	11(5)
C(3)	111(7)	48(5)	98(7)	14(5)	37(5)	3(4)
C(4)	83(5)	47(5)	72(5)	7(5)	17(4)	8(4)
C(5)	55(4)	46(5)	60(5)	16(4)	17(3)	12(3)
C(6)	56(4)	56(5)	46(4)	19(4)	9(3)	8(3)
C(7)	67(4)	52(5)	36(4)	13(4)	6(3)	5(3)
C(8)	70(5)	56(5)	54(5)	23(4)	13(4)	11(4)
C(9)	66(5)	78(5)	37(4)	23(4)	0(3)	10(4)
C(10)	71(5)	79(6)	41(4)	10(4)	16(3)	14(4)
C(11)	105(7)	91(7)	81(6)	42(5)	-5(5)	-3(5)
C(12)	110(8)	150(11)	192(13)	114(10)	-43(8)	-37(8)
C(13)	170(10)	103(8)	99(8)	71(6)	-11(7)	-24(7)
C(14)	65(5)	87(6)	77(5)	28(4)	2(4)	11(4)
C(15)	66(4)	59(5)	42(4)	23(4)	6(3)	8(3)
C(16)	81(5)	81(6)	40(4)	15(4)	5(3)	15(4)
C(17)	89(5)	72(5)	51(5)	20(4)	12(4)	19(4)
C(18)	90(5)	57(5)	38(4)	19(4)	3(4)	-14(4)
C(19)	101(6)	73(6)	61(5)	40(5)	-10(4)	1(5)
C(20)	89(5)	59(5)	53(5)	20(4)	-1(4)	7(4)
C(21)	49(4)	67(5)	38(4)	15(4)	16(3)	4(3)
C(22)	93(6)	57(6)	57(5)	-3(4)	10(4)	-11(4)
C(23)	96(6)	46(5)	68(5)	2(4)	14(4)	-15(4)
C(24)	76(5)	60(5)	63(5)	13(4)	13(4)	-3(4)
C(25)	48(4)	46(5)	53(4)	8(4)	10(3)	0(3)
C(26)	52(4)	54(4)	42(4)	18(3)	11(3)	4(3)

[0603]

C(27)	59(4)	52(4)	42(4)	26(3)	6(3)	6(3)
C(28)	64(4)	55(5)	37(4)	15(4)	3(3)	5(3)
C(29)	70(4)	55(4)	39(4)	23(3)	2(3)	0(3)
C(30)	62(4)	61(4)	47(4)	27(3)	10(3)	4(3)
C(31)	84(5)	47(4)	50(4)	2(4)	7(4)	-1(4)
C(32)	137(8)	57(5)	55(5)	4(4)	21(5)	-3(5)
C(33)	115(7)	65(5)	47(4)	13(4)	-6(4)	1(4)
C(34)	60(4)	60(5)	78(5)	34(4)	0(4)	4(3)
C(35)	47(4)	54(4)	43(4)	15(3)	13(3)	10(3)
C(36)	50(4)	73(5)	61(5)	25(4)	-6(3)	-3(3)
C(37)	77(5)	58(5)	71(5)	35(4)	1(4)	3(4)
C(38)	62(4)	76(5)	41(4)	27(4)	14(3)	20(4)
C(39)	64(4)	89(6)	32(4)	22(4)	0(3)	10(4)
C(40)	56(4)	68(5)	39(4)	10(4)	1(3)	-6(3)
C(41)	50(4)	65(5)	49(5)	12(4)	1(3)	-2(3)
C(42)	89(6)	81(8)	85(7)	4(6)	6(5)	12(5)
C(43)	91(6)	65(6)	99(7)	21(6)	6(5)	8(4)
C(44)	75(5)	67(6)	68(5)	18(5)	12(4)	4(4)
C(45)	58(4)	59(5)	57(5)	17(4)	5(3)	-2(3)
C(46)	48(4)	80(6)	40(4)	16(4)	2(3)	-6(3)
C(47)	53(4)	60(5)	44(4)	17(4)	5(3)	-7(3)
C(48)	65(5)	62(5)	48(4)	22(4)	6(3)	-10(3)
C(49)	59(4)	68(5)	43(4)	24(4)	9(3)	4(3)
C(50)	60(4)	69(5)	49(4)	22(4)	8(3)	-2(3)
C(51)	86(5)	64(5)	56(5)	17(4)	6(4)	-6(4)
C(52)	126(8)	90(7)	90(7)	25(6)	-1(6)	5(6)
C(53)	144(8)	84(6)	56(5)	11(5)	29(5)	7(6)
C(54)	61(5)	94(6)	92(6)	46(5)	-2(4)	-2(4)
C(55)	48(4)	75(5)	42(4)	16(4)	2(3)	-2(4)
C(56)	52(4)	86(5)	56(4)	30(4)	12(3)	-3(4)
C(57)	68(5)	82(5)	54(4)	25(4)	10(4)	2(4)
C(58)	78(5)	89(6)	45(4)	28(4)	4(4)	-17(5)

[0604]

C(59)	53(4)	113(7)	50(5)	27(5)	10(3)	-4(4)
C(60)	53(4)	84(5)	41(4)	22(4)	7(3)	1(3)
C(61)	52(4)	57(5)	52(4)	28(4)	8(3)	3(3)
C(62)	85(5)	73(6)	78(6)	44(5)	19(4)	8(4)
C(63)	86(5)	55(5)	75(6)	24(4)	20(4)	9(4)
C(64)	60(4)	62(5)	54(4)	21(4)	14(3)	3(3)
C(65)	45(4)	60(5)	43(4)	21(4)	13(3)	5(3)
C(66)	72(5)	60(5)	37(4)	21(4)	9(3)	4(3)
C(67)	59(4)	59(5)	41(4)	20(4)	10(3)	2(3)
C(68)	72(5)	65(5)	36(4)	24(4)	9(3)	-2(4)
C(69)	61(4)	60(4)	44(4)	28(3)	19(3)	12(3)
C(70)	62(4)	57(4)	40(4)	16(3)	9(3)	-3(3)
C(71)	70(5)	57(5)	60(5)	34(4)	3(3)	-6(3)
C(72)	89(6)	68(5)	94(6)	42(5)	20(5)	14(4)
C(73)	123(7)	70(6)	69(5)	36(5)	14(5)	12(5)
C(74)	64(5)	74(5)	89(6)	43(5)	17(4)	-5(4)
C(75)	79(5)	54(5)	47(4)	21(4)	11(3)	21(4)
C(76)	94(6)	67(5)	57(5)	27(4)	1(4)	-10(4)
C(77)	119(7)	67(5)	44(5)	18(4)	-6(4)	0(4)
C(78)	121(6)	59(5)	36(4)	23(4)	18(4)	27(5)
C(79)	99(6)	72(6)	62(5)	33(5)	29(4)	26(5)
C(80)	93(5)	57(5)	39(4)	17(4)	18(4)	9(4)
CI(01)	151(2)	75(1)	49(1)	20(1)	-1(1)	-27(1)
CI(02)	132(2)	105(2)	72(1)	48(1)	3(1)	32(1)
CI(03)	170(2)	84(2)	49(1)	13(1)	24(1)	41(1)
CI(04)	129(2)	108(2)	88(2)	55(1)	17(1)	-20(1)
N(1)	95(5)	64(5)	78(4)	33(4)	32(3)	10(3)
N(2)	67(4)	50(4)	41(4)	10(3)	9(2)	11(3)
N(3)	76(4)	60(4)	44(4)	25(3)	2(3)	4(3)
N(4)	74(4)	62(4)	40(4)	4(3)	15(3)	-6(3)
N(5)	58(3)	53(4)	41(3)	17(3)	6(2)	3(3)
N(6)	70(3)	47(3)	39(3)	16(3)	3(3)	3(2)

[0605]

N(7)	73(4)	84(5)	53(4)	11(4)	4(3)	5(3)
N(8)	64(3)	51(4)	52(4)	18(3)	11(3)	-5(3)
N(9)	75(4)	48(4)	46(3)	17(3)	16(3)	-5(3)
N(10)	78(4)	63(5)	60(4)	27(4)	16(3)	10(3)
N(11)	61(3)	53(4)	33(3)	17(3)	10(2)	-5(2)
N(12)	64(3)	54(4)	42(3)	26(3)	11(2)	2(3)
O(1)	125(5)	54(3)	58(3)	13(3)	-2(3)	3(3)
O(2)	92(3)	54(3)	56(3)	18(3)	-4(2)	16(3)
O(3)	120(4)	61(3)	63(3)	26(3)	13(3)	-30(3)
O(4)	137(5)	57(3)	45(3)	16(3)	28(3)	13(3)

[0606]

[0607]

[표 5]

[0608] 화합물(10)에 대한 수소 좌표계($x \times 10^4$) 및 등방성 변위 파라미터($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
H(076)	2885	5316	1235	110
H(085)	2602	4656	-246	106
H(053)	2411	5961	-988	85
H(088)	1790	9639	-1421	72
H(05A)	1944	7764	-1330	80
H(05B)	3392	8500	-1136	80
H(062)	1786	12231	71	108
H(1A)	4607	11770	-413	166
H(1B)	3917	13055	-86	166
H(09A)	2960	11081	-1612	139
H(09B)	2268	12369	-1284	139
H(08C)	21	9305	-168	115
H(08D)	-295	8798	-1188	115
H(08E)	-270	10159	-669	115
H(070)	1562	10904	2328	83
H(079)	1600	12005	3814	85
H(066)	4432	9920	4228	90

[0609]

H(052)	4383	8824	2724	80
H(077)	4873	3477	6742	91
H(060)	5323	2842	7880	91
H(064)	5939	4199	9283	82
H(017)	7563	7907	11565	64
H(04A)	6827	6010	10538	65
H(04B)	5593	6879	10805	65
H(059)	6358	10347	11693	78
H(08F)	8274	11575	11709	105
H(08G)	9104	10468	11055	105
H(07D)	8184	10671	12770	93
H(07E)	9016	9561	12116	93
H(06A)	8994	7234	9977	96
H(06B)	9309	6794	10751	96
H(06C)	9645	8114	10877	96
H(063)	7174	9152	8418	74
H(073)	6751	10237	7547	79
H(083)	3535	8034	6304	74
H(041)	3946	6915	7150	68
H(098)	-137	10695	7660	110
H(092)	170	11304	6517	105
H(074)	690	9962	5148	86
H(049)	2100	6318	2914	66
H(03A)	1578	8201	3929	71
H(03B)	265	7303	3641	71
H(057)	2736	3945	3210	84
H(09F)	895	2585	2471	125
H(09G)	-210	3637	2670	125
H(09H)	2339	3519	1710	118
H(09I)	1234	4570	1909	118
H(07A)	3720	7022	4505	118
H(07B)	3987	7478	3735	118

[0610]

H(07C)	4229	6163	3602	118
H(065)	2036	5229	6114	77
H(097)	1723	4102	6950	81
H(081)	-1454	6032	8120	87
H(036)	-1123	7206	7302	72
H(067)	7365	9023	3247	88
H(095)	7226	9661	4742	86
H(038)	7124	8334	5456	70
H(056)	6394	4573	5836	62
H(02A)	6546	6486	5775	65
H(02B)	7998	5879	5642	65
H(082)	6421	2053	4493	71
H(08A)	9395	2673	4696	95
H(08B)	8685	1359	4509	95
H(07F)	7444	2107	5837	101
H(07G)	8155	3421	6024	101
H(09C)	4617	4742	4491	108
H(09D)	4308	5254	5496	108
H(09E)	4327	3891	5000	108
H(080)	5976	3283	2024	86
H(099)	6387	2070	594	93
H(096)	9207	4445	396	89
H(072)	8860	5663	1822	76

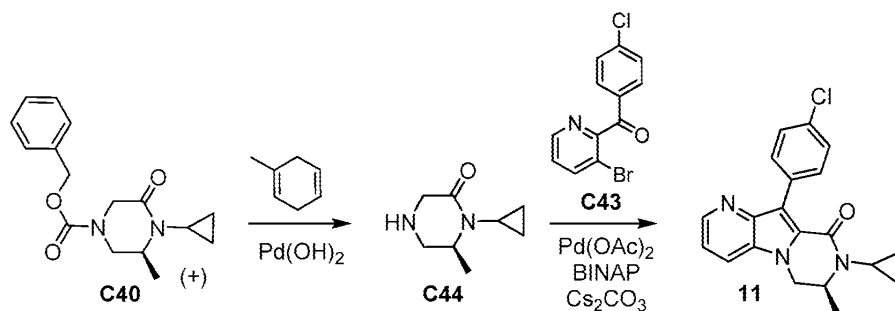
[0611]

[0612]

실시예 11

[0613]

(7S)-10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7-메틸-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(11)



[0614]

[0615]

단계 1: (6S)-1-사이클로프로필-6-메틸피페라진-2-온(C44)의 합성

[0616]

1-메틸사이클로헥사-1,4-다이에(1 mL)을 에탄올(4 mL) 중의 C40(255 mg, 0.884 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 50℃로 가열하였다. 탄소 상의 수산화 팔라듐(25 mg, 0.18 mmol)을 한번에 첨가하고, 가열을 70℃에서 3 시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 필터 케이크를 3회 에탄올로 세척하였다; 합한 여과액을 진공에서 농축하여 생성물을 오일로 수득하였다. 수율: 150 mg, 추정된 정량. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.46-3.57 (m, 3H), 3.19 (dd, J=13.0, 4.5 Hz, 1H), 2.81 (dd, J=13.1, 5.9 Hz, 1H), 2.56-2.64 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.03-1.12 (m, 1H), 0.67-0.79 (m, 2H), 0.55-0.64 (m, 1H).

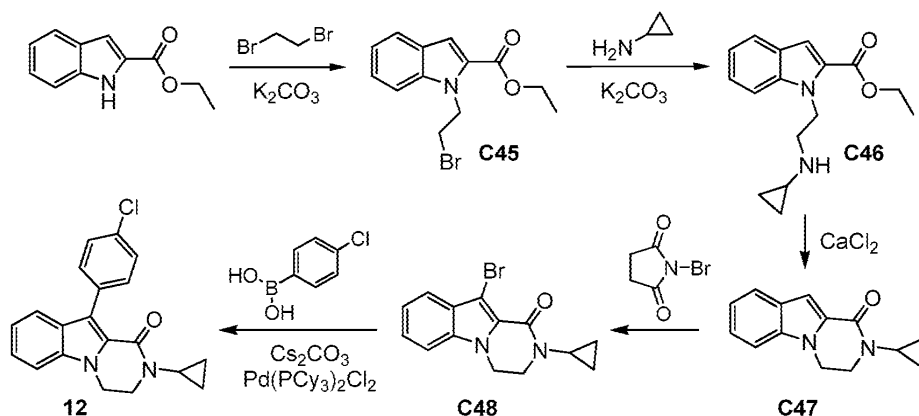
[0617]

단계 2: (7S)-10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7-메틸-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(11)의 합성

[0618] 실시예 9의 화합물(9)의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 화합물 C44를 C43과 반응시켰다; 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 123 mg, 0.350 mmol, 39%. LCMS m/z 352.2. 354.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (dd, J=4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 7.70 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 7.32 (dd, J=8.4, 4.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, ABX 패턴의 절반, J=12.1, 4.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, ABX 패턴의 절반, J=12.1, 1.6 Hz, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 1.39 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.09-1.18 (m, 1H), 0.78-0.94 (m, 2H), 0.57-0.65 (m, 1H).

[0619] 실시예 12

[0620] 10-(4-클로로페닐)-2-사이클로프로필-3,4-다이하이드로피라지노[1,2-a]인돌-1(2H)-온(12)



[0621] 단계 1: 에틸 1-(2-브로모에틸)-1H-인돌-2-카복시레이트(C45)의 합성

[0622] 에틸 1H-인돌-2-카복시레이트(4.12 g, 21.8 mmol), 1,2-다이브로모에탄(4.51 g, 24.0 mmol) 및 탄산 칼륨(4.51 g, 32.6 mmol)을 N,N-다이메틸포름아미드(100 mL)와 합하고 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 N,N-다이메틸포름아미드를 제거하고, 잔사를 물(100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액(100 mL)으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다; 실리카겔 크로마토그래피(구배: 펠트롤럼 에터 중 5 내지 9% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 544 mg, 1.84 mmol, 8%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.46 (br d, AB 사중항의 절반, J=8.3 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 4.93 (t, J=7.3 Hz, 2H), 4.40 (q, J=7 Hz, 2H), 3.70 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.43 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[0624] 단계 2: 에틸 1-[2-(사이클로프로필아미노)에틸]-1H-인돌-2-카복시레이트(C46)의 합성

[0625] 아세트니트릴(15 mL) 중의 C45(544 mg, 1.84 mmol) 및 탄산 칼륨(381 mg, 2.76 mmol)의 현탁액에 사이클로프로필아민(4.2 g, 73.6 mmol)을 첨가하고, 반응 용기를 밀폐하고 60℃에서 18시간 동안 가열한 후에, 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거한 후에, 잔사를 물(5 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액(15 mL)으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 250 mg, 0.92 mmol, 50%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8 Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.16 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 4.70 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.38 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.11 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.13-2.20 (m, 1H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.40-0.47 (m, 2H), 0.29-0.35 (m, 2H).

[0626] 단계 3: 2-사이클로프로필-3,4-다이하이드로피라지노[1,2-a]인돌-1(2H)-온(C47)의 합성

[0627] 메탄올(5 mL) 중의 C46(100 mg, 0.37 mmol)의 용액에 염화 칼슘(41 mg, 0.37 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 C46(100 mg)으로부터 유도된 동일한 반응 혼합물과 합하고 진공에서 농축하여 잔사를 수득한 후에, 이를 물로 희석하고 다이클로로메탄(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액(10 mL)으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하여 생성물을 회백색 고체로 수득하였다. 수율: 160 mg, 0.707 mmol, 96%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.10 (dd, J=7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H),

4.26-4.30 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 0.78-0.84 (m, 2H), 0.70-0.76 (m, 2H).

[0628] 단계 4: 10-브로모-2-사이클로프로필-3,4-다이하이드로피라지노[1,2-a]인돌-1(2H)-온(C48)의 합성

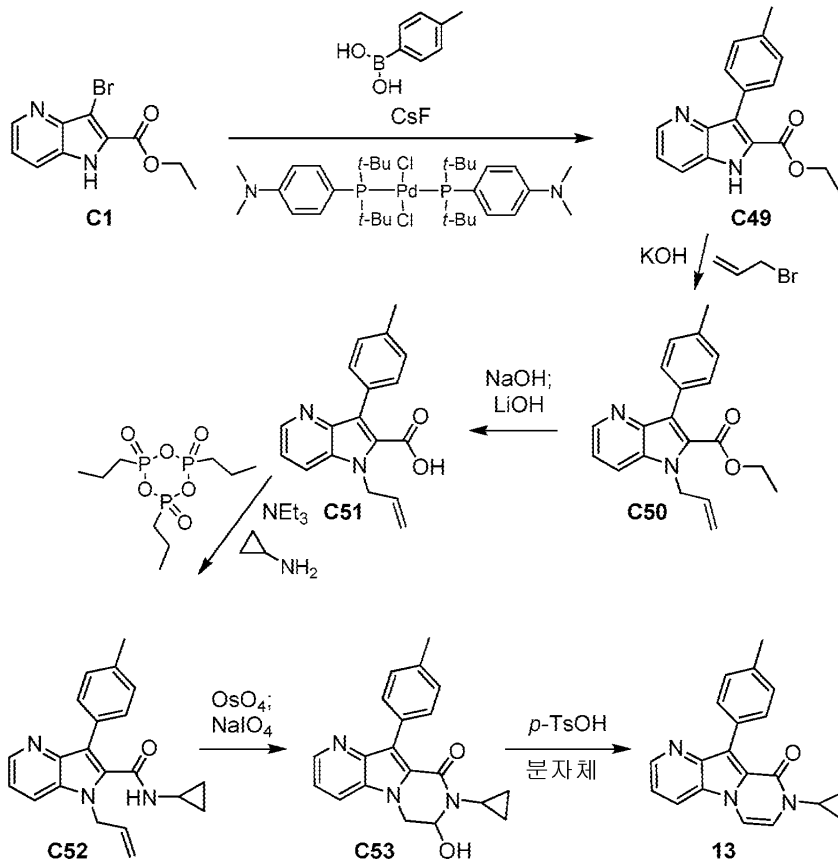
[0629] 다이클로로메탄(20 mL) 중의 C47(200 mg, 0.88 mmol)의 -50℃ 용액에 N-브로모석신이미드(180 mg, 1.01 mmol)를 첨가하였다. 5분 후에, 혼합물을 물(10 mL)로 세척하고 다이클로로메탄(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액(10 mL)으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 200 mg, 0.655 mmol, 74%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H, 추정됨; 부분적으로 용매 피크에 의해 가려짐), 4.22-4.27 (m, 2H), 3.79-3.84 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 1H), 0.94-1.01 (m, 2H), 0.76-0.82 (m, 2H).

[0630] 단계 5: 10-(4-클로로페닐)-2-사이클로프로필-3,4-다이하이드로피라지노[1,2-a]인돌-1(2H)-온(12)의 합성

[0631] 1,4-다이옥산(4 mL) 및 물(0.5 mL) 중의 C48(100 mg, 0.33 mmol), (4-클로로페닐)보론산(52 mg, 0.33 mmol) 및 탄산 세슘(210 mg, 0.644 mmol)의 혼합물을 질소로 2분 동안 탈기시켰다. 다이클로로비스(트라이사이클로헥실포스핀)팔라듐(II)(36 mg, 49 μmol)을 한번에 첨가하고, 반응 용기를 밀폐하고 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 건조 상태로 농축시키고 잔사를 분취 박막 크로마토그래피로 정제하였다; 추가적 정제를 역상 HPLC(컬럼: 페노메넥스 제미니 C18, 5 μm; 이동상 A: 수중 암모니아, pH 10; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 50 내지 70% B)로 수행하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 13.5 mg, 40.1 μmol, 12%. LCMS m/z 336.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.42 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.18 (dd, J=7.3, 7.3 Hz, 1H), 4.26-4.32 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 2H), 2.77-2.84 (m, 1H), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.71-0.78 (m, 2H).

[0632] 실시예 13

[0633] 8-사이클로프로필-10-(4-메틸페닐)피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(8H)-온(13)



[0635]

[0636] 단계 1: 에틸 3-(4-메틸페닐)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(C49)의 합성

- [0637] 톨루엔(10 mL)을 진공 배출에 의해 탈기시킨 후에, 질소를 충전하였다. 이어서, C1(138 mg, 0.513 mmol) 및 (4-메틸페닐)보론산(140 mg, 1.03 mmol)을 각각 첨가한 후에, 동일한 탈기 절차를 수행하였다. 불화 세슘 수용액(1.0 M, 2.56 mL, 2.56 mmol)을 도입한 후에, 1,2-다이클로로에탄 중의 비스[다이-tert-부틸(4-다이메틸아미노페닐)포스핀]다이클로로팔라듐(II)(45.3 mg, 64 μ mol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거한 후에, 실리카겔 크로마토그래피(용리제: 헵탄 중 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 황색 고체로 수득하였다. 수율: 137 mg, 0.489 mmol, 95%. LCMS m/z 281.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (br s, 1H), 8.60 (br d, J=4.4 Hz, 1H), 7.68 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.23 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.21 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 4.33 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H).
- [0638] 단계 2: 에틸 3-(4-메틸페닐)-1-(프로프-2-엔-1-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(C50)의 합성
- [0639] 분말화된 무수 산화 칼륨(109 mg, 1.94 mmol)을 다이메틸 설펡사이드(1.0 mL)로 처리하고 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이를 다이메틸 설펡사이드(1.0 mL) 중의 C49(136 mg, 0.485 mmol)의 용액에 첨가하고, 추가적 다이메틸 설펡사이드(0.5 mL)를 사용하여 완전한 이동을 수행하였다. 이어서, 3-브로모프로프-1-엔(82 μ L, 0.97 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이를 1 N 수성 염산을 주의하여 첨가하여 중화시켰다. 생성된 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고; 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 생성물을 황색 오일로 수득하였다. 수율: 155 mg, 0.484 mmol, 100%. LCMS m/z 321.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 7.71 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.22-7.27 (m, 3H), 5.96-6.07 (m, 1H), 5.14-5.19 (m, 3H), 5.01 (d, J=16.6 Hz, 1H), 4.22 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.11 (t, J=7.1 Hz, 3H).
- [0640] 단계 3: 3-(4-메틸페닐)-1-(프로프-2-엔-1-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시산(C51)의 합성
- [0641] 메탄올(5 mL) 중의 C50(155 mg, 0.484 mmol), 사이클로프로필아민(98%, 0.346 mL, 4.83 mmol) 및 염화 칼슘(53.7 mg, 0.484 mmol)의 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 가열한 후에, 압력병에서 65℃에서 5시간 동안 가열하였다. 주요 구성성분이 의도된 아미드가 아니나, 출발 물질의 메틸 에스터임을 LCMS에 의해 확인하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 메탄올(5 mL) 및 물(6 mL)에 용해시키고 수성 수산화 나트륨 용액(12 N, 80 μ L, 0.96 mmol)으로 처리하고 70℃로 7시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 건조상태로 농축한 후에, 에탄올, 테트라하이드로퓨란 및 물의 혼합물(1:1:1, 6 mL)에 슬러리화시켰다. 수산화 리튬(58 mg, 2.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거한 후에, 수성 잔사를 6 N 수성 염산으로 중화시키고; 이를 클로로포름 및 2-프로판올의 3:1 혼합물로 추출하고, 합한 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 생성물을 고체로 수득하였다. 수율: 105 mg, 0.359 mmol, 74%. LCMS m/z 293.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), 특징적 피크: δ 8.32 (dd, J=4.9, 1.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 7.32 (dd, J=8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.16 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 5.97-6.08 (m, 1H), 2.32 (br s, 3H).
- [0642] 단계 4: N-사이클로프로필-3-(4-메틸페닐)-1-(프로프-2-엔-1-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복사미드(C52)의 합성
- [0643] 트라이에틸아민(0.249 mL, 1.80 mmol) 및 사이클로프로필아민(0.124 mL, 1.80 mmol)을 에틸 아세테이트(4 mL) 중의 C51(105 mg, 0.359 mmol)의 슬러리에 첨가한 후에, 이를 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피란 2,4,6-트라이옥사이드(T3P, 에틸 아세테이트 중 약 50% 용액, 0.7 mL, 1 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고, 이를 포화 수성 중탄산 나트륨 용액의 첨가에 의해 켄칭하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 ½ 인치의 실리카겔을 통해 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(용리제: 헵탄 중 40% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 53 mg, 0.16 mmol, 45%. LCMS m/z 332.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 7.71 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.48 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.30 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 7.22 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 5.99-6.10 (m, 1H), 5.86 (br s, 1H), 5.14-5.19 (m, 3H), 5.04 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 0.69-0.76 (m, 2H), 0.26-0.32 (m, 2H).
- [0644] 단계 5: 8-사이클로프로필-7-하이드록시-10-(4-메틸페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라

진-9(6H)-온(C53)의 합성

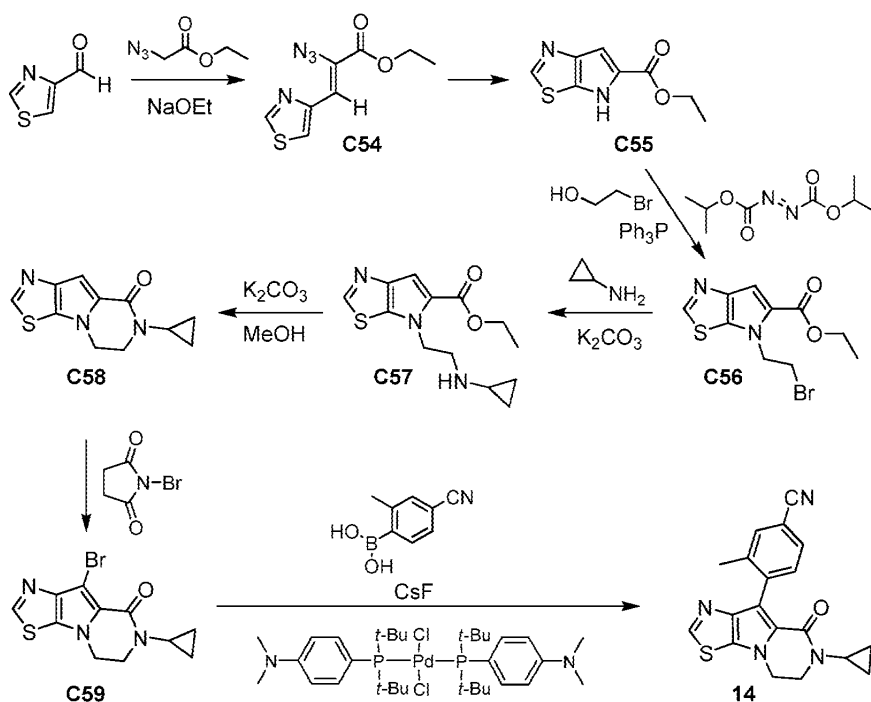
[0645] 사산화 오스뮴(*tert*-부탄올 중 2.5 중량% 용액, 0.8 mL, 60 μ mol)을 아세톤(5 mL) 및 물(5 mL) 중의 C52(53 mg, 0.16 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 과옥소산 나트륨(110 mg, 0.51 mmol)을 첨가하고, 교반을 2시간 동안 계속하고, 수성 나트륨 티오설페이트 용액을 첨가하였다. 혼합물을 다이클로로메탄과 물 사이에 분배하고, 수층을 다이클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄 및 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카겔의 플러그에 통과시키고, 용리제를 감압하에 농축하여 생성물을 연한 복숭아색 고체로 수득하고, 이를 추가적 정제없이 다음 단계에 사용하였다. 수율: 22 mg, 66 μ mol, 41%. LCMS m/z 334.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD), 특징적 피크: δ 8.42 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.03 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.54 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J=8.5$, 4.5 Hz, 1H), 7.25 (br d, $J=8$ Hz, 2H), 5.48-5.50 (m, 1H), 4.63 (dd, $J=13.1$, 1.7 Hz, 1H), 4.26 (dd, $J=13$, 3 Hz, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.41 (s, 3H).

[0646] 단계 6: 8-사이클로프로필-10-(4-메틸페닐)피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(8H)-온(13)의 합성

[0647] 다이클로로메탄(2 mL) 중의 C53(22 mg, 66 μ mol)의 용액에 분말화된 분자체를 첨가한 후에, *p*-톨루엔설폰산 일수화물(13.1 mg, 69.0 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 추가적 다이클로로메탄으로 행군 구조도를 통해 여과하고, 합한 여과액을 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(용리제: 에틸 아세테이트 후에, 1:1 에틸 아세테이트/메탄올)로 정제하였다. 이러한 물질을 다이클로로메탄과 포화 수성 중탄산 나트륨 용액 사이에 분배하고; 유기층을 감압하에 농축하여 생성물을 형광 황색 고체로 수득하였다. 수율: 16 mg, 51 μ mol, 77%. LCMS m/z 316.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (dd, $J=4.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=8.5$, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J=8.5$, 4.5 Hz, 1H), 7.30 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.05-1.11 (m, 2H), 0.85-0.91 (m, 2H).

[0648] 실시예 14

[0649] 4-(7-사이클로프로필-8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로[1,3]티아졸로[4',5':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9-일)-3-메틸벤조트릴(14)



[0650] 단계 1: 에틸 2-아지도-3-(1,3-티아졸-4-일)프로프-2-에노에이트(C54)의 합성

[0652] 나트륨 에톡사이드[나트륨 금속(7.36 g, 320 mmol) 및 에탄올(120 mL)로부터 제조됨]의 0°C 용액에 에탄올(120 mL) 중의 1,3-트리아자놀-4-카르보알데하이드(9.13 g, 80.7 mmol) 및 에틸 아지도아세테이트(20.64 g, 159.8

mmol)의 용액을 1.5시간 동안 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가적 1시간 동안 10℃에서 교반하고 -40℃로 냉각하고, 물(100 mL) 중의 염화 암모늄(8.4 g, 160 mmol)의 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 매우 찬 물에 붓고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 생성물을 회백색 고체로 수득하였다. 수율: 3.94 g, 17.6 mmol, 22%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.24 (br d, J=2.0 Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 4.38 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0653] 단계 2: 에틸 4H-피롤로[3,2-d][1,3]트리아졸-5-카복시레이트(C55)의 합성

[0654] 자일렌(200 mL) 중의 C54(2.0 g, 8.9 mmol)의 용액을 환류 온도에서 20분 동안 가열한 후에, 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 10 내지 30% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 0.83 g, 4.2 mmol, 47%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.40 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0655] 단계 3: 에틸 4-(2-브로모에틸)-4H-피롤로[3,2-d][1,3]트리아졸-5-카복시레이트(C56)의 합성

[0656] 2-브로모에탄올을 tert-부틸 (2R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복시레이트 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 3의 C12의 합성에 대해 기재된 방법을 사용하여 화합물 C56를 생성물로 전환시켰다. 이 경우, 페트롤륨 에터 중 5 내지 16% 에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 크로마토그래피를 수행하였다. 이 생성물을 백색 고체로 단리하였다. 수율: 7.0 g, 23 mmol, 92%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.84 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.35 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.80 (t, J=6.3 Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[0657] 단계 4: 에틸 4-[2-(사이클로프로필아미노)에틸]-4H-피롤로[3,2-d][1,3]트리아졸-5-카복시레이트(C57)의 합성

[0658] 실시예 12의 C46의 합성에 대해 기재된 방법에 따라 화합물 C56을 생성물로 전환시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 10 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 무색 오일로 수득하였다. 수율: 6.34 g, 22.7 mmol, 99%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.59 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.16 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 1.39 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.39-0.45 (m, 2H), 0.25-0.30 (m, 2H).

[0659] 단계 5: 7-사이클로프로필-6,7-다이하이드로[1,3]티아졸로[4',5':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-8(5H)-온(C58)의 합성

[0660] 탄산 칼륨(3.13 g, 22.6 mmol)을 메탄올(200 mL) 중의 C57(6.34 g, 22.7 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 35℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축한 후에, 잔사를 다이클로로메탄(3 x 300 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액(300 mL)으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 50 내지 80% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 황색 고체로 수득하였다. 수율: 3.5 g, 15 mmol, 66%. LCMS m/z 233.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 3.79-3.84 (m, 2H), 2.78-2.84 (m, 1H), 0.92-0.99 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H).

[0661] 단계 6: 9-브로모-7-사이클로프로필-6,7-다이하이드로[1,3]티아졸로[4',5':4,5]-피롤로[1,2-a]피라진-8(5H)-온(C59)의 합성

[0662] N-브로모석신이미드(420 mg, 2.36 mmol)를 다이클로로메탄(21 mL) 중의 C58(500 mg, 2.14 mmol)의 0℃ 용액에 첨가하였다. 0℃에서 20분 후에, 반응 혼합물을 물로 처리하고, 층을 분리하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 생성물을 연한 황갈색 고체로 수득하였다. 수율: 670 mg, 2.1 mmol, 98%. LCMS m/z 312.0, 314.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 4.17-4.21 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 0.93-0.99 (m, 2H), 0.73-0.79 (m, 2H).

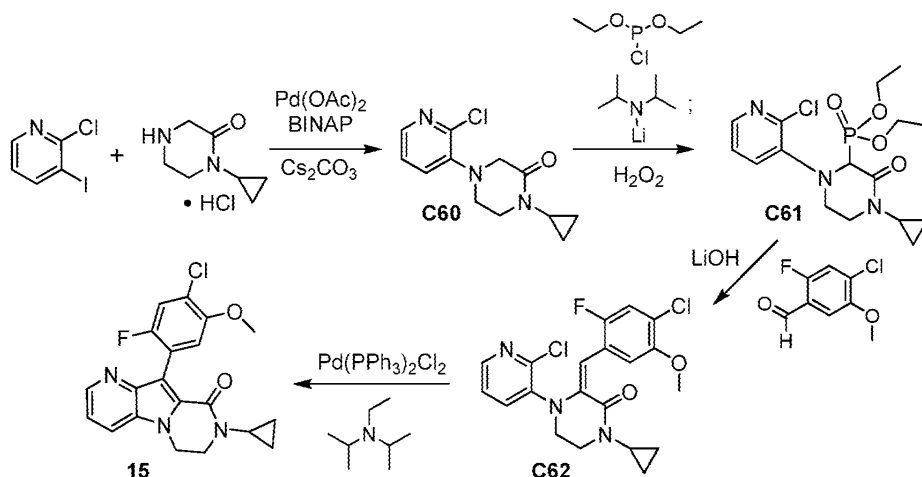
[0663] 단계 7: 4-(7-사이클로프로필-8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로[1,3]티아졸로[4',5':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9-일)-3-메틸벤조니트릴(14)의 합성

[0664] 반응을 48시간 동안 진행함을 제외하고 실시예 13의 C49의 합성에 대해 기재된 방법을 사용하여 화합물 C59를 (4-시아노-2-메틸페닐)보론산과 반응시켰다. 이 경우, 용리제로서 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 크로

마토그래피를 수행하고; 크로마토그래피로부터 분리된 물질을 다이에틸 에터 중에 30분 동안 슬러리화시킨 후에, 여과에 의해 수집하여 생성물을 고체로 수득하였다. 수율: 3.0 mg, 8.6 μ mol, 11%. LCMS m/z 349.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 4.25-4.29 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.31 (br s, 3H), 0.88-0.95 (m, 2H), 0.68-0.74 (m, 2H).

[0665] 실시예 15

[0666] 10-(4-클로로-2-플루오로-5-메톡시페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피콜로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(15)



[0667]

[0668] 단계 1: 4-(2-클로로피리딘-3-일)-1-사이클로프로필피페라진-2-온(C60)의 합성

[0669] 1,1'-바이나프탈렌-2,2'-다이일비스(다이페닐포스판)(BINAP, 2.5 g, 4.0 mmol) 및 아세트산 팔라듐(II)(1.0 g, 4.5 mmol)을 톨루엔(500 mL) 중의 1-사이클로프로필피페라진-2-온 하이드로클로라이드(12.6 g, 71.3 mmol), 2-클로로-3-요오도피리딘(20.5 g, 85.6 mmol) 및 탄산 세슘(139 g, 427 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 여러 회 질소로 탈기한 후에, 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후에, 120°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 세척하고; 합한 여과액을 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구매: 페트롤럼 에터 중 50 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 갈색 고체로 수득하였다. 수율: 7.3 g, 29.0 mmol, 41%. LCMS m/z 251.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.07 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.0, 4.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.46-3.52 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 2H), 0.73-0.80 (m, 2H).

[0670] 단계 2: 다이에틸 [1-(2-클로로피리딘-3-일)-4-사이클로프로필-3-옥소피페라진-2-일]포스포네이트(C61)의 합성

[0671] n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 8.4 mL, 21 mmol)을 테트라하이드로퓨란(40 mL) 중의 다이이소프로필아민(2.94 mL, 21.0 mmol)의 -78°C 용액에 첨가하였다. 이러한 혼합물을 10분 동안 교반한 후에, 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 C60(2.52 g, 10.0 mmol)의 용액을 적가하고, 교반을 -78°C에서 추가적 10분 동안 계속하였다. 이어서, 다이에틸 클로로포스파이트(3.16 mL, 22.0 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 유지하고, 이를 실온으로 가온하고 수성 시트르산(10% 용액, 20 mL)으로 처리하고 0°C로 냉각하였다. 과산화 수소(수중 30%, 3.4 mL, 30 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 아황산 나트륨(3.78 g, 30 mmol)을 차가운 반응 혼합물에 첨가하고, 교반을 30분 동안 계속하였다. 혼합물을 2회 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(용리제: 에틸 아세테이트 후에, 에틸 아세테이트 중 5% 메탄올)하여 담황색 오일(3.68 g)로 수득하고, LCMS 및 ¹H NMR 분석에 의해 이를 의도된 생성물 및 이의 엔올 포스페이트의 혼합물로 지정하였다. LCMS m/z 388.2 및 524.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 특징적 피크: δ [8.13 (br dd, J=4.6, 1.6 Hz) 및 8.06 (dd, J=4.6, 1.7 Hz), 총 1H], [7.49 (dd, J=7.9, 1.8 Hz) 및 7.39 (br dd, J=7.9, 1.6 Hz), 총 1H], [7.21 (br dd, J=7.9, 4.6 Hz) 및 7.15 (dd, J=7.9, 4.6 Hz), 총 1H]. 이러한 물질을 엔올 포스페이트의 가수분해를 위해 C60(총 C60: 7.81 g, 31.0 mmol)을 사용하여 여러 유사한 반응의 생성물과 합하였다: 합한 생성물을 환류 온

도에서 에탄올 중에 16시간 동안 가열한 후에, 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 에틸 아세테이트 중 0 내지 10% 메탄올)로 정제하였다. 단리된 물질(11 g)은 여전히 엔올 포스페이트를 함유하여, 에탄올(30 mL)에 용해시키고 환류 온도에서 추가적 4시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하여, 잔사를 헵탄/에틸 아세테이트로부터 결정화하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 7.0 g, 18 mmol, 58%. LCMS m/z 388.2, 390.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (dd, J=4.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=7.9, 4.6 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=22.8, 1.5 Hz, 1H), 4.13-4.27 (m, 3H), 3.98-4.08 (m, 2H), 3.26-3.45 (m, 3H), 2.79-2.86 (m, 1H), 1.33 (br t, J=7.1 Hz, 3H), 1.13 (br t, J=7.1 Hz, 3H), 0.82-0.95 (m, 2H), 0.71-0.78 (m, 1H), 0.63-0.71 (m, 1H).

[0672] 단계 3: 3-(4-클로로-2-플루오로-5-메톡시벤질리덴)-4-(2-클로로피리딘-3-일)-1-사이클로프로필피페라진-2-온(C62)의 합성

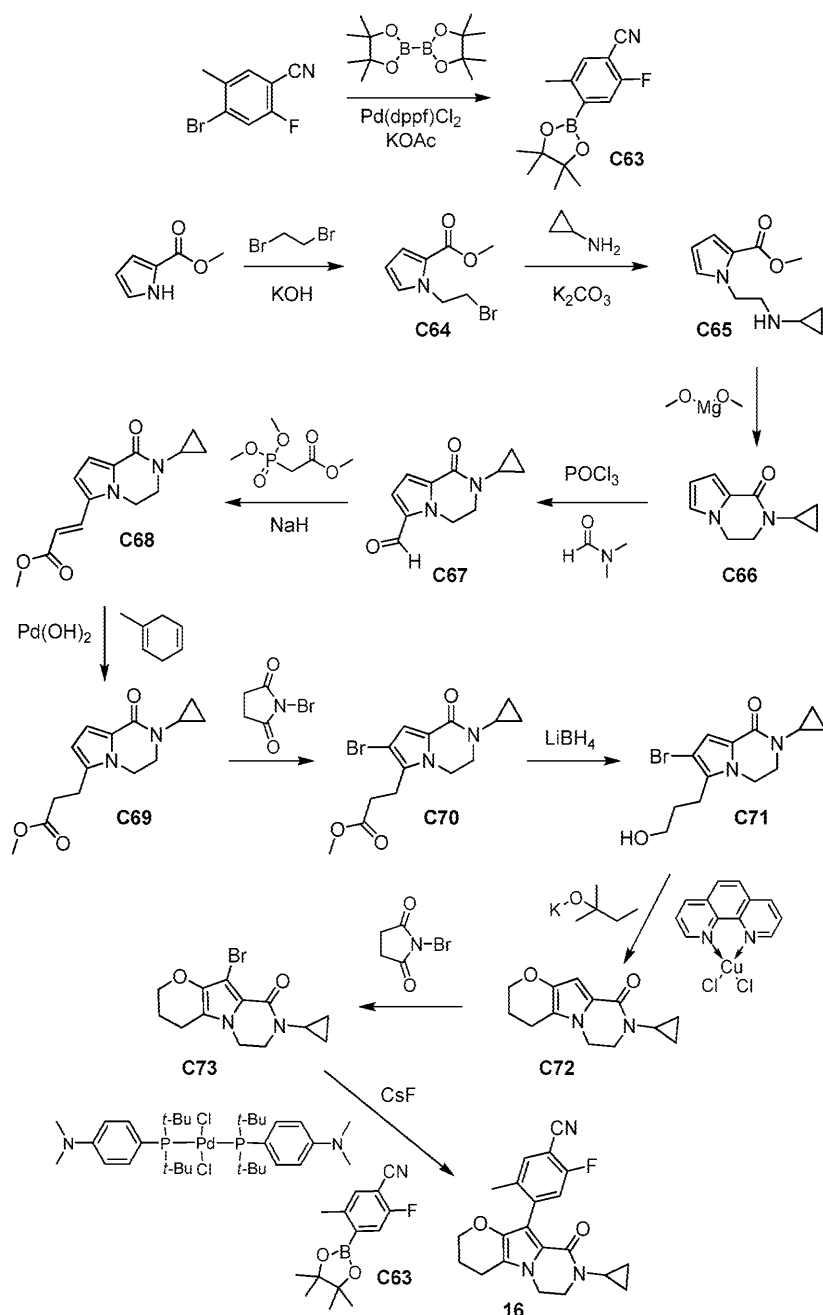
[0673] 수산화 리튬 일수화물(16.8 mg, 0.400 mmol)을 테트라하이드로퓨란(0.5 mL) 및 에탄올(50 μL) 중의 4-클로로-2-플루오로-5-메톡시벤즈알데하이드(20.7 mg, 0.110 mmol) 및 C61(38.8 mg, 0.100 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후에, 이를 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 농축하여 생성물을 수득하였다. 수율: 34 mg, 80 μmol, 80%. LCMS m/z 422.1, 424.1, 426.0 [M+H]⁺.

[0674] 단계 4: 10-(4-클로로-2-플루오로-5-메톡시페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(15)의 합성

[0675] N,N-다이메틸포름아미드(0.5 mL) 중의 C62(42.2 mg, 99.9 μmol), 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)(7.0 mg, 10 μmol) 및 N,N-다이소프로필에틸아민(87 μL, 0.50 mmol)의 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반한 후에, 진공에서 농축하였다. 역상 HPLC(컬럼: 워터스 엑스브릿지 C18, 5 μm; 이동상 A: 수중 0.03% 수산화 암모늄(v/v); 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.03% 수산화 암모늄(v/v); 구배: 30 내지 100% B)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 수율: 9.5 mg, 25 μmol, 25%. LCMS m/z 386.2, 388.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (dd, J=4.3, 1.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (br s, 2H), 2.81-2.87 (m, 1H), 0.70-0.82 (m, 4H).

[0676] 실시예 16

[0677] 4-(8-사이클로프로필-9-옥소-3,4,6,7,8,9-헥사하이드로-2H-피라노[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-10-일)-2-플루오로-5-메틸벤조니트릴(16)



[0678]

[0679]

[0680]

단계 1: 2-플루오로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)벤조니트릴(C63)의 합성

실시예 4a의 C16의 합성에 대해 기재된 방법에 따라 4-브로모-2-플루오로-5-메틸벤조니트릴을 생성물로 전환시켰다. 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 281 mg, 1.08 mmol, 45%. GCMS m/z 261 [M⁺]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.38 (br d, J=5.9 Hz, 1H), 2.51 (br s, 3H), 1.36 (s, 12H).

[0681]

단계 2: 메틸 1-(2-브로모에틸)-1H-피롤-2-카복시레이트(C64)의 합성

[0682]

수산화 칼륨(11.2 g, 200 mmol)을 다이메틸 설펑사이드(40 mL) 중의 메틸 1H-피롤-2-카복시레이트(5.0 g, 40 mmol)의 용액에 한번에 첨가하고, 혼합물을 1.25시간 동안 교반하고, 이때 산화 칼륨의 대략 절반이 용해되었다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고, 1,2-다이브로모에탄(37.5 g, 200 mmol)을 시린지를 통해 3 내지 5 분 동안 첨가하였다. 냉각을 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 다이에틸 에터(150 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배하고; 유기층을 2회 반포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고 1회 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 무색 오일로 수득하였다.

였다. 수율: 7.05 g, 30.4 mmol, 76%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (dd, $J=4.0$, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (br dd, $J=2.6$, 1.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, $J=4.0$, 2.6 Hz, 1H), 4.67 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (t, $J=6.4$ Hz, 2H).

[0683] 단계 3: 메틸 1-[2-(사이클로프로필아미노)에틸]-1H-피롤-2-카복시레이트(C65)의 합성

[0684] 실시예 2의 C7의 합성에 대해 기재된 방법을 사용하여 화합물 C64를 생성물로 전환시켰다. 생성물을 연황색 오일로 수득하였다. 수율: 6.30 g, 30.2 mmol, 99%. LCMS m/z 209.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (dd, $J=4.0$, 1.8 Hz, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.14 (dd, $J=4.0$, 2.5 Hz, 1H), 4.45 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.07 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.10-2.16 (m, 1H), 0.42-0.47 (m, 2H), 0.31-0.36 (m, 2H).

[0685] 단계 4: 2-사이클로프로필-3,4-다이하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1(2H)-온(C66)의 합성

[0686] 실시예 2의 C8의 합성에 대해 기재된 방법을 사용하여 화합물 C65를 생성물로 전환시켰다. 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 3.23 g, 18.3 mmol, 61%. LCMS m/z 177.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.93 (dd, $J=3.9$, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=2.5$, 1.6 Hz, 1H), 6.21 (dd, $J=3.8$, 2.5 Hz, 1H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.66-3.70 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 1H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.68-0.73 (m, 2H).

[0687] 단계 5: 2-사이클로프로필-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피롤로[1,2-a]피라진-6-카브알데하이드(C67)의 합성

[0688] 옥시염화 인(1.43 mL, 15.6 mmol)을 N,N-다이메틸포름아미드(98%, 1.23 mL, 15.5 mmol) 및 1,2-다이클로로에탄(15 mL)의 0°C 혼합물에 적가하였다. 20분 후에, 1,2-다이클로로에탄(10 mL) 중의 C66(2.49 g, 14.1 mmol)의 용액을 시린지를 통해 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 3.5시간 동안 가열하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가한 후에, 이를 1 M 수성 수산화 나트륨 및 소량의 포화 수성 중탄산 나트륨 용액을 사용하여 pH 9로 조정하였다. 수층을 2회 다이클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 1.18 g, 5.78 mmol, 41%. LCMS m/z 205.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.67 (s, 1H), 6.95 (AB 사중항, 업필드 절반이 넓어짐, $J_{AB}=4.2$ Hz, $\Delta v_{AB}=6.4$ Hz, 2H), 4.57-4.61 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 1H), 0.91-0.97 (m, 2H), 0.72-0.77 (m, 2H).

[0689] 단계 6: 메틸 (2E)-3-(2-사이클로프로필-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피롤로- [1,2-a]피라진-6-일)프로프-2-에노에이트(C68)의 합성

[0690] 메틸 (다이메톡시포스포릴)아세테이트(98%, 1.05 mL, 7.14 mmol)를 3 내지 4분 동안 테트라하이드로퓨란(15 mL) 중의 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%, 285 mg, 7.13 mmol)의 0°C 현탁액에 적가하였다. 추가적 테트라하이드로퓨란(10 mL)을 첨가하여 교반을 용이하게 하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 C67(1.12 g, 5.47 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 물과 다이클로로메탄 사이에 분배하였다. 수층을 2회 다이클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0 내지 4% 메탄올)하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 1.21 g, 4.65 mmol, 85%. LCMS m/z 261.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (br d, $J=15.7$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=4.2$, 0.6 Hz, 1H), 6.67 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.12-4.16 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71-3.75 (m, 2H), 2.74-2.80 (m, 1H), 0.90-0.96 (m, 2H), 0.70-0.75 (m, 2H).

[0691] 단계 7: 메틸 3-(2-사이클로프로필-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피롤로[1,2-a]피라진-6-일)프로파노에이트(C69)의 합성

[0692] 실시예 11의 C44의 합성에 대해 기재된 방법에 따라 화합물 C68을 생성물로 전환시켰다. 생성물을 회색 고체로 수득하고, 이의 분액을 추가적 정제없이 후속 단계에 사용하였다.

[0693] 단계 8: 메틸 3-(7-브로모-2-사이클로프로필-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피롤로[1,2-a]피라진-6-일)프로파노에이트(C70)의 합성

[0694] 실시예 1의 C1의 합성에 대해 기재된 방법을 사용하여 화합물 C69를 생성물로 전환시켰다. 생성물을 백색 고체

로 수득하였다. 수율: 618 mg, 1.81 mmol, 79%. LCMS m/z 341.0, 343.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.63-3.67 (m, 2H), 2.90 (dd, J=7.2, 7.1 Hz, 2H), 2.17-2.77 (m, 1H), 2.64 (dd, J=7.3, 7.0 Hz, 2H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H).

[0695] 단계 9: 7-브로모-2-사이클로프로필-6-(3-하이드록시프로필)-3,4-다이하이드로피롤로-[1,2-a]피라진-1(2H)-온 (C71)의 합성

[0696] 테트라하이드로퓨란 중의 리튬 보로하이드라이드의 용액(2 M, 1.12 mL, 2.24 mmol)을 테트라하이드로퓨란(6 mL) 중의 C70(586 mg, 1.72 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 가열하여 환류하고 실온에서 18 시간 동안 교반한 후에, 포화 수성 중탄산 나트륨 용액으로 킨칭하였다. 혼합물을 3회 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 메틸렌 클로라이드 중 0 내지 4% 메탄올)하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 429 mg, 1.37 mmol, 80%. LCMS m/z 313.1, 315.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (s, 1H), 3.99-4.04 (m, 2H), 3.61-3.68 (m, 4H), 2.70-2.78 (m, 3H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.51 (br t, J=5 Hz, 1H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H).

[0697] 단계 10: 8-사이클로프로필-3,4,7,8-테트라하이드로-2H-피라노[2',3':4,5]피롤로-[1,2-a]피라진-9(6H)-온 (C72)의 합성

[0698] 칼륨 2-메틸부탄-2-올레이트 용액(톨루엔 중 약 1.7 M, 0.44 mL, 0.75 mmol)을 시린지를 통해 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 C71(79 mg, 0.25 mmol) 및 다이클로로(1,10-페난트롤린)구리(II)(9 mg, 0.03 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 아르곤을 용액에 2분 동안 버블링시키고, 반응 혼합물을 100°C에서 마이크로파 반응기에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 이를 물 및 에틸 아세테이트로 희석하고, 수층을 2회 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 수득하였다. 수율: 17 mg, 73 μ mol, 29%. LCMS m/z 233.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.46 (s, 1H), 4.06-4.10 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.60 (dd, J=6.5, 6.5 Hz, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 0.85-0.91 (m, 2H), 0.65-0.70 (m, 2H).

[0699] 단계 11: 10-브로모-8-사이클로프로필-3,4,7,8-테트라하이드로-2H-피라노-[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온 (C73)의 합성

[0700] N-브로모석신이미드(13 mg, 73 μ mol)를 다이클로로메탄(1 mL) 중의 C72(17 mg, 73 μ mol)의 0°C 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 0°C에서 교반하였다. 이어서, 0.5 M 수성 수산화 나트륨 용액으로 세척하고 진공에서 농축하여 생성물을 황색 오일로 수득하였다. 수율: 22 mg, 71 μ mol, 97%. LCMS m/z 311.1, 313.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.13-4.17 (m, 2H), 3.83-3.87 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.61 (dd, J=6.5, 6.4 Hz, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 0.85-0.91 (m, 2H), 0.66-0.71 (m, 2H).

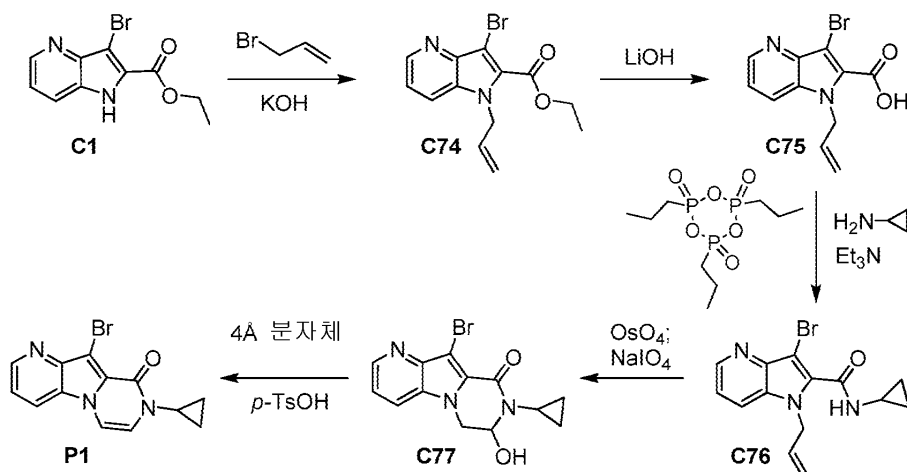
[0701] 단계 12: 4-(8-사이클로프로필-9-옥소-3,4,6,7,8,9-헥사하이드로-2H-피라노[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-10-일)-2-플루오로-5-메틸벤조니트릴(16)의 합성

[0702] 물(0.40 mL) 중의 불화 세슘(53 mg, 0.35 mmol)의 용액을 톨루엔(2 mL) 중의 C63(42.3 mg, 0.162 mmol) 및 C73(36 mg, 0.12 mmol)의 혼합물에 첨가한 후에; 비스[다이-tert-부틸(4다이메틸아미노페닐)포스핀] 다이클로로팔라듐(II)(8.5 mg, 12 μ mol)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 비우고 질소로 3회 충전하고, 반응 혼합물을 18 시간 동안 80°C에서 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 물과 다이클로로메탄 사이에 분배하였다. 수층을 2회 다이클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기층을 감압하에 농축하였다. 역상 HPLC(컬럼: 워터스 선파 이어 C18, 5 μ m; 이동상 A: 수중 0.05% 트라이플루오로아세트산(v/v); 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.05% 트라이플루오로아세트산(v/v); 구배: 30 내지 100% B)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 수율: 17 mg, 46 μ mol, 38%. LCMS m/z 366.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.70 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.98-4.01 (m, 2H), 3.94 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 2.62-2.67 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.92-1.97 (m, 2H), 0.67-0.71 (m, 2H), 0.56-0.60 (m, 2H).

[0703] 제조예

[0704] 제조예 P1

[0705] 10-브로모-8-사이클로프로필피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(8H)-온(P1)



[0706]

[0707] 단계 1: 에틸 3-브로모-1-(프로프-2-엔-1-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시레이트(C74)의 합성

[0708] 실시예 13의 C50의 합성에 대해 기재된 방법을 사용하여 화합물 C1을 생성물로 전환시켰다. LCMS 분석을 통해 반응이 완료된 것으로 판단될 때, 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 3회 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 3 내지 15% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 2.7 g, 8.7 mmol, 79%. LCMS m/z 308.9 [M+H]⁺.

[0709] 단계 2: 3-브로모-1-(프로프-2-엔-1-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복시산(C75)의 합성

[0710] 수산화 리튬(0.42 g, 17.5 mmol)을 테트라하이드로퓨란, 에탄올 및 물의 혼합물(1:1:1 비, 45 mL) 중의 C74(2.7 g, 8.7 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 생성물을 황색 고체로 수득하고, 이를 추가적 정제없이 사용하였다. 수율: 1.7 g, 6.0 mmol, 69%.

[0711] 단계 3: 3-브로모-N-사이클로프로필-1-(프로프-2-엔-1-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복사미드(C76)의 합성

[0712] 반응을 24시간 동안 진행한 것을 제외하고 실시예 13의 C52의 합성에 대해 기재된 방법을 사용하여 화합물 C75를 생성물로 전환시켰다. 생성물을 회색 고체로 수득하였다. 수율: 2.81 g, 8.78 mmol, 80%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (dd, J=4.5, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H, 추정됨; 부분적으로 용매 피크에 의해 가려짐), 6.95 (br s, 1H), 5.94-6.05 (m, 1H), 5.21 (br d, J=5.1 Hz, 2H), 5.15 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 4.97 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 0.91-0.98 (m, 2H), 0.70-0.76 (m, 2H).

[0713] 단계 4: 10-브로모-8-사이클로프로필-7-하이드록시-7,8-다이하이드로피리도- [2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온(C77)의 합성

[0714] 실시예 13의 C53의 합성에 대해 기재된 방법을 사용하여 화합물 C76을 생성물로 전환시켰다. 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 수율: 3.4 g, 11 mmol, 69%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (dd, J=4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.32-5.37 (m, 1H), 4.58 (dd, J=13.0, 1.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=12.9, 2.5 Hz, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 0.90-0.98 (m, 1H), 0.70-0.80 (m, 3H).

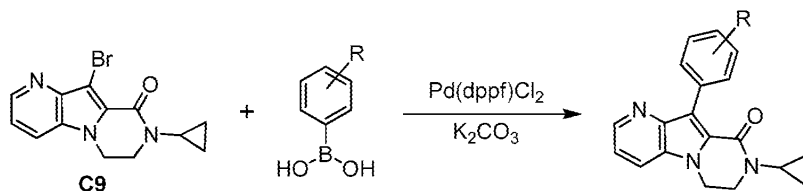
[0715] 단계 5: 10-브로모-8-사이클로프로필피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(8H)-온(P1)의 합성

[0716] 다이클로로메탄(30 mL) 중의 C77(1.0 g, 3.1 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산 일수화물(619 mg, 3.25 mmol) 및 4Å 분자체(7.9 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 18시간 후에, 이를 규조토를 통해 여과하고, 필터 패드를 다이클로로메탄으로 세척하고; 합한 여과액을 포화 수성 중탄산 나트륨 용액 및 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 순차적으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔

크로마토그래피(구배: 페트롤륨 에터 중 10 내지 50% 에틸 아세테이트)하여 생성물을 황색 고체로 수득하였다. 수율: 0.56 g, 1.8 mmol, 58%. LCMS m/z 304.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (br d, J=4.4 Hz, 1H), 7.95 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=6.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J=6.2 Hz, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 1.10-1.17 (m, 2H), 0.90-0.96 (m, 2H).

[0717] 방법 A

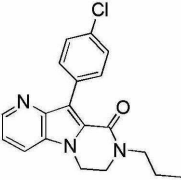
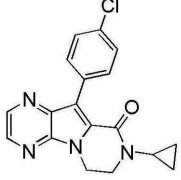
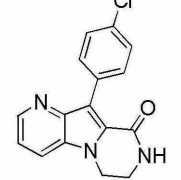
[0718] 스즈키 반응을 통한 8-사이클로프로필-10-(치환된 페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온의 합성



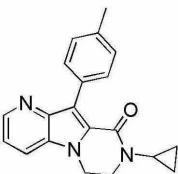
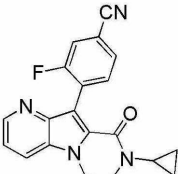
[0719] 탈기된 1,4-다이옥산(0.8 mL) 중의 C9(61 mg, 0.20 mmol)의 현탁액을 바이알에서 적절한 치환된 페닐보론산(0.3 mmol)에 첨가하였다. 수성 탄산 칼륨 용액(3 M, 0.2 mL, 0.6 mmol) 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II), 다이클로로메탄 복합물(8 mg, 0.01 mmol)을 도입하고, 반응 혼합물을 2주기의 진공 배출에 의해 탈기시킨 후에, 질소로 충전하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 20시간 동안 진탕하면서 가열한 후에, 물(1.5 mL)과 에틸 아세테이트(2.5 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 SCX-2 고체 상 추출 카트리지(실리사이클(Silicycle), 6 mL, 1 g) 상에 적재하였다. 수층의 추출을 2회 더 수행하고, 유기층을 동일한 카트리지 상에 적재하였다. 카트리지를 메탄올(5 mL)로 용리한 후에, 메탄올 중의 트라이에틸아민의 용액(1 M, 7.2 mL)으로 용리하고; 염기성 용리제를 수집하고 진공에서 농축하였다. 생성물을 역상 HPLC(컬럼: 워터스 엑스브릿지 C18, 5 μ m; 이동상 A: 수중 0.03% 수산화 암모늄(v/v); 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.03% 수산화 암모늄(v/v); 구배: 10 내지 100% B)로 정제하였다.

[0721] 상기 실시예 1 내지 16에 기재된 방법론을 사용하여, 실시예 17 내지 77을 합성하였다. 사용된 구체적인 방법 및 이들 실시예에 대한 특징화 데이터에 대한 하기 표 6 및 7을 참조한다.

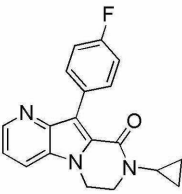
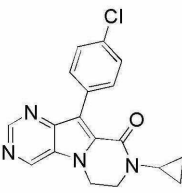
[0722] [표 6]

실시예 번호	구조	합성법: 실시예 번호; 비-상업적 출발 물질의 공급원	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); LCMS, 관찰된 이온 <i>m/z</i> [M+H] ⁺
17		실시예 2 의 대안적 합성; C10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 8.48 (dd, <i>J</i> =4.4, 1.1 Hz, 1H), 8.06 (br d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.77 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.44 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> =8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.40-4.45 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3H); 340.0
18		실시예 8; C29	8.58 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.79 (br d, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 7.45 (br d, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 4.47-4.51 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 2H); 338.9
19		C2¹	8.63 (br d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 7.81 (br d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.71 (br d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.44 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.32 (dd, <i>J</i> =8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.32-4.37 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 2H); 298.0

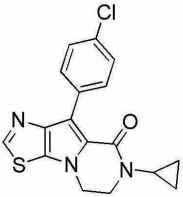
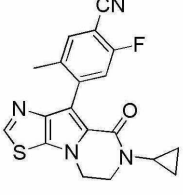
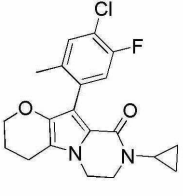
[0723]

20		실시예 8; C9	8.55 (dd, $J=4.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.68 (br d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.26 (br d, $J=8$ Hz, 2H), 7.20 (dd, $J=8.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.86-0.92 (m, 2H), 0.68-0.74 (m, 2H); 318.2
21		실시예 8; C9 ²	9.08 (s, 2H), 8.61 (dd, $J=4.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=8.5, 4.5$ Hz, 1H), 4.30-4.35 (m, 2H), 3.89-3.94 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 0.94-1.01 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 2H); 319.9
22		실시예 2; C9	8.61 (br d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.79 (br dd, $J=7.6, 7.3$ Hz, 1H), 7.72 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=9.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=8.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.22-4.44 (br m, 2H), 3.81-4.06 (br m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 0.96 (br s, 2H), 0.77 (br s, 2H); 346.9

[0724]

23		실시예 3; C9	8.60 (dd, $J=4.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.80 (br dd, $J=8.9, 5.6$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.15 (br dd, $J=8.9, 8.9$ Hz, 2H), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 1H), 0.92-0.98 (m, 2H), 0.73-0.79 (m, 2H); 322.2
24		실시예 8; C9²	8.59 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.29 (dd, $J=8.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.25-4.30 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.85-3.90 (m, 2H), 2.82- 2.89 (m, 1H), 0.93-1.00 (m, 2H), 0.73-0.80 (m, 2H); 370.1
25		실시예 7; C26	9.12 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.74 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.45 (br d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.39-4.44 (m, 2H), 3.92-3.97 (m, 2H), 2.84- 2.91 (m, 1H), 0.96-1.03 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 2H); 339.1
26		실시예 8; C9²	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 9.13 (dd, $J=2.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J=4.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=8.5, 4.5$ Hz, 1H), 4.40-4.45 (m, 2H), 3.82- 3.86 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 1H), 0.74-0.85 (m, 4H); 330.2

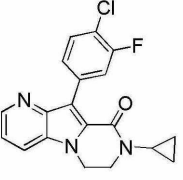
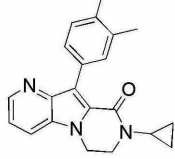
[0725]

27		실시예 8; C57	8.55 (s, 1H), 7.93 (br d, $J=8$ Hz, 2H), 7.39 (br d, $J=8$ Hz, 2H), 4.18-4.23 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.70-0.76 (m, 2H); 344.1
28		실시예 8; C57 , C63	8.55 (s, 1H), 7.50 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H, 추정됨; 부분적으로 용매 피크에 의해 가려짐), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.88-0.96 (m, 2H), 0.69-0.75 (m, 2H); 367.1
29		실시예 16; C73	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 7.36 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.92 (dd, $J=5.9$, 5.8 Hz, 2H), 3.54-3.62 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.91-1.96 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H), 0.55-0.59 (m, 2H); 375.1, 377.1
1. 화합물(C2)을 <i>tert</i>-부틸 (2-하이드록시에틸)카바메이트와 미츠노부 반응시켜 에틸 1-{2-[(<i>tert</i>-부톡시카본일)아미노]에틸}-3-(4-클로로페닐)-1<i>H</i>-피롤로[3,2-<i>b</i>]피리딘-2-카복시레이트를 수득하였다. <i>tert</i>-부톡시카본일 기의 산-메개된 제거로 에틸 1-(2-아미노에틸)-3-(4-클로로페닐)-1<i>H</i>-피롤로[3,2-<i>b</i>]피리딘-2-카복시레이트를 수득하고, 이를 50℃에서 메탄올 중의 트라이에틸아민 및 염화 칼슘을 사용하여 실시예 19로 환화시켰다. 2. 이 경우, 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일 유도체를 보론산 대신 사용하였다.			

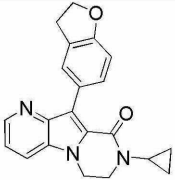
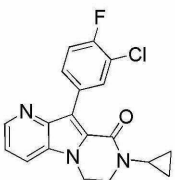
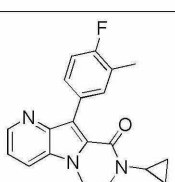
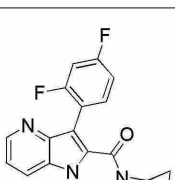
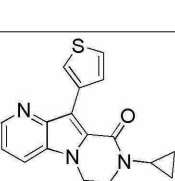
[0726]

[0727] [표 7]

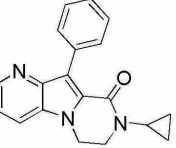
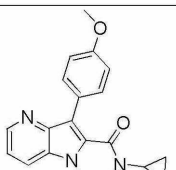
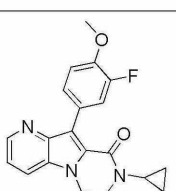
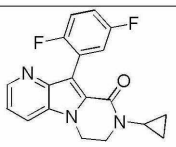
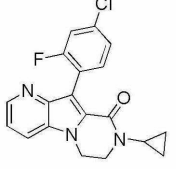
실시에 30 내지 77에 대한 합성법 및 물리화학적 데이터

실시에 번호	구조	합성법: 실시에 번호; 비-상업적 출발 물질의 공급원	LCMS, 관찰된 이온 m/z [M+H] ⁺
30		실시에 2에 대한 대안; C2¹	311.9
31		각주 2	326.0, 328.0
32		실시에 3; C9	356.1, 358.1
33		방법 A; C9	332.2
34		방법 A; C9	363.2, 365.1

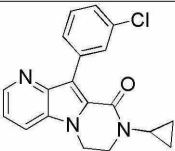
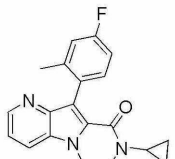
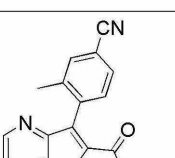
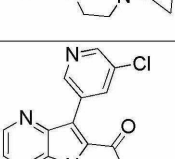
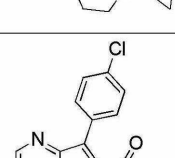
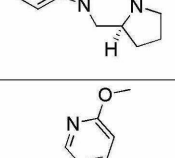
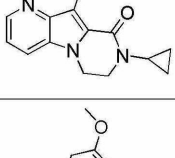
[0728]

35		방법 A; C9	346.2
36		방법 A; C9	356.1, 358.1
37		방법 A; C9	336.2
38		방법 A; C9	340.2
39		방법 A; C9	310.2
40		방법 A; C9	358.1

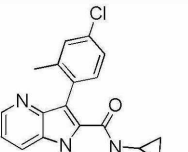
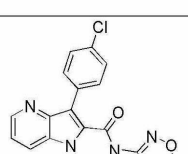
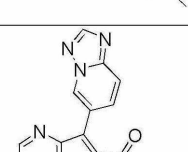
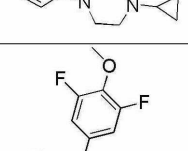
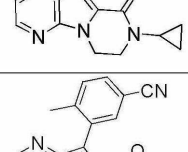
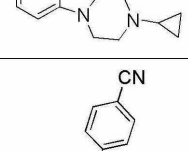
[0729]

41		방법 A; C9	322.2
42		방법 A; C9	304.2
43		방법 A; C9	329.2
44		방법 A; C9	334.2
45		방법 A; C9	352.2
46		방법 A; C9	340.2
47		방법 A; C9	356.1, 358.1

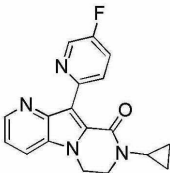
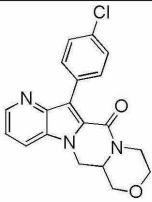
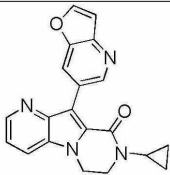
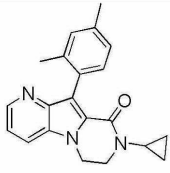
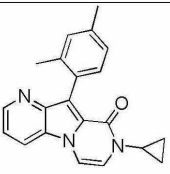
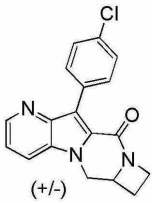
[0730]

48		방법 A; C9	338.2, 340.1
49		방법 A; C9	336.2
50		방법 A; C9³	343.2
51		방법 A; C9	339.1, 341.1
52		실시예 3	338.0, 340.0
53		실시예 3; C9	335.2
54		실시예 3; C9	352.1

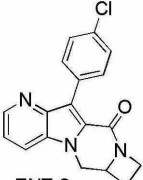
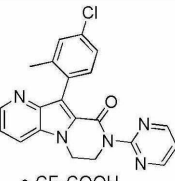
[0731]

55		실시예 3; C9 ³	306.1
56		실시예 3; C9	352.1, 354.1
57		실시예 5 및 6; C2 ⁴	379.0, 381.0
58		실시예 8; C9 ⁵	345.1
59		실시예 7; C29 ⁶	371.0
60		실시예 8; C9 ³	343.1
61		실시예 3	329.2

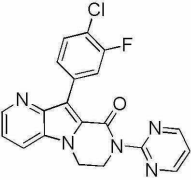
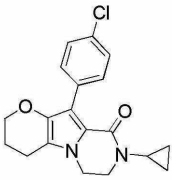
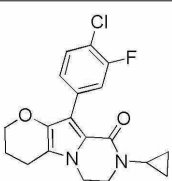
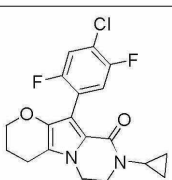
[0732]

62		실시예 15; C59	323.1
63		실시예 3 ⁷	354.2
64		실시예 15; C59	345.1
65		실시예 8; C9	332.2
66		실시예 13; C1	330.2
67		실시예 3	323.8

[0733]

68	 ENT-1	실시예 67 ⁸	324.1, 326.2
69	 ENT-2	실시예 67 ⁸	324.1, 326.1
70		실시예 8; P1	327.1
71		실시예 8; C57³	336.1
72		실시예 8; C57	353.3
73	 • CF ₃ COOH	실시예 8; C1⁹	390.2, 392.1

[0734]

74		실시예 8 ¹⁰	394.1, 396.1
75		실시예 16; C73	343.1, 345.1
76		실시예 16; C73	361.2, 363.2
77		실시예 16; C73	379.1, 381.1

1. 3-(4-클로로페닐)-*N*-메틸-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-2-카복스아미드를 고온에서 화합물(**C2**)과 메틸아민의 반응에 의해 제조하였다.

2. 에틸 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-2-카복시레이트와 2-(에틸아미노)에탄올의 염화 칼슘-매개된 반응(문헌[M. W. Bundesmann et al., *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3879-3882] 참조)으로 *N*-에틸-*N*-(2-하이드록시에틸)-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-2-카복스아미드를 수득하고, 이를 트라이페닐포스핀 및 다이이소프로필 아조다리카복시레이트와 분자내 미츠노부 반응시켜 8-에틸-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-*a*]피라진-9(6*H*)-온을 수득하였다. 이 화합물을 아세트산 은,

[0735]

아세트산 팔라듐(II), 아세트산 구리(II), 트라이페닐포스핀 및 탄산 칼륨의 존재하에 고온에서 1-브로모-4-클로로벤젠과 반응시켜 실시예 31의 화합물을 생성하였다.

3. 이 경우, 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일 유도체를 보론산 대신 사용하였다.

4. 이 경우, 중간체 에틸 3-(4-클로로페닐)-1-{2-[(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)아미노]에틸}-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-2-카복시레이트를 화합물(C2)과 2-[(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)아미노]에탄올의 미츠노부 반응에 의해 제조하였다

5. 필요한 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘을 6-브로모[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘으로부터 4,4,4',5,5,5'-옥타메틸-2,2'-바이-1,3,2-다이옥사보로란과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)-매개된 반응에 의해 제조하였다.

6. 필요한 2-(3,5-다이플루오로-4-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란을 5-브로모-1,3-다이플루오로-2-메톡시벤젠으로부터 4,4,4',5,5,5'-옥타메틸-2,2'-바이-1,3,2-다이옥사보로란과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)-매개된 반응에 의해 제조하였다.

7. 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-2-카복시산과 모폴린-3-일메탄올의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트-매개된 반응에 의해 [3-(하이드록시메틸)모폴린-4-일](1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-2-일)메탄올을 수득한 후에, 분자내 미츠노부 반응시켜 6a,7,9,10-테트라하이드로-6*H*,12*H*-피리도[2'',3'':4',5']피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-12-온을 제조하였다.

[0736]

8. 실시예 67의 라세미 화합물을 초임계 유체 크로마토그래피(컬럼: 키랄 테크놀로지스(Chiral Technologies), 키랄팩(chiralpak) AS-H, 5 μ m; 용리제: 3:1 이산화 탄소/2-프로판올)에 의해 구성성분 회전장에 거울상 이성질체로 분리하였다. 제 1 용리 회전장에 거울상 이성질체(ENT-1)를 실시예 68의 화합물로 지정하고, 제 2 용리 회전장에 거울상 이성질체(ENT-2)를 실시예 69의 화합물로 지정하였다.

9. 실시예 1에 기재된 화학반응을 사용하여 화합물(C1)을 10-브로모-6,7-다이하이드로-9H-피리도[2',3':4,5]피콜로[2,1-c][1,4]옥사진-9-온으로 전환시켰다. 이어서, 실시예 1에 기재된 바와 같이 피리미딘-2-아민으로 락톤 개환시켜 3-브로모-1-(2-하이드록시에틸)-N-(피리미딘-2-일)-1H-피콜로[3,2-b]피리딘-2-카복스아미드를 수득하고, 이를 미츠노부 반응을 사용하여 환화시켜 필요한 10-브로모-8-(피리미딘-2-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피콜로[1,2-a]피라진-9(6H)-온을 수득하였다.

10. 10-브로모-8-(피리미딘-2-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피콜로[1,2-a]피라진-9(6H)-온을 각주 9에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0737]

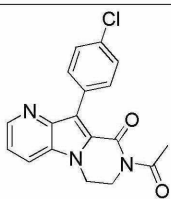
[0738]

하기 표 8의 화합물을 화합물 1 내지 77에 대해 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 제조하거나 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

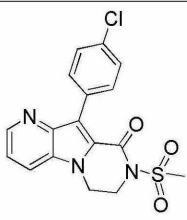
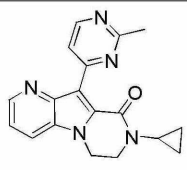
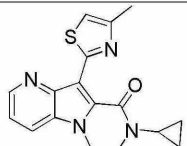
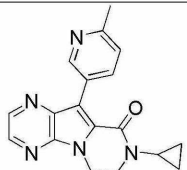
[0739]

[표 8]

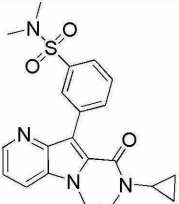
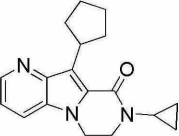
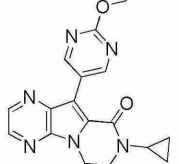
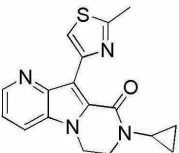
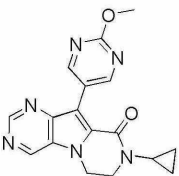
실시예 78 내지 97의 물리화학적 데이터

실시예 번호	구조	LCMS, 관찰된 이온 m/z $[M+H]^+$
78		340.1, 342.1

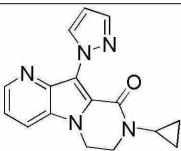
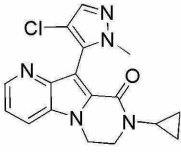
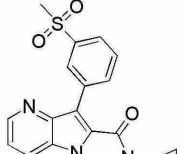
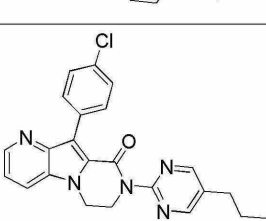
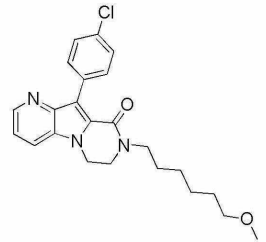
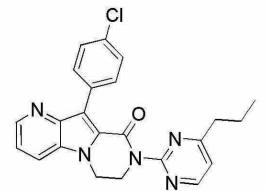
[0740]

79		376.1, 378.1
80		369.1, 371.1
81		320.1
82		325
83		320.2
84		319.1

[0741]

85		411
86		296.2
87		337
88		325
89		337.2
90		359.1
91		308.3

[0742]

92		294.1
93		342.1, 344.0
94		382.1
95		418.3, 420.3
96		412.1, 414.2
97		418.3, 420.3

[0743]

[0744]

본 발명의 화합물에 대한 PDE4A, PDE4B, PDE4C 및 PDE4D 결합 친화성을 하기 생물학적 분석을 사용하여 결정하였다:

[0745]

생물학적 분석

[0746]

인간 PDE4A3 암호화 서열(수탁번호 NP_001104779의 서열의 아미노산 2 내지 825)을 정제를 보조하도록 N-말단 His6 친화성 태그 및 c-말단 FLAG 친화성 태그를 포함하도록 조작된 배칼로바이러스 발현 벡터 pFastBac(인비트로젠(Invitrogen)) 내로 클로닝하였다. 재조합형 바크미드(Bacmid)를 단리하고 곤충 세포를 형질감염시키는 데 사용하여 바이러스 스톱을 생성하였다. 정제를 위한 세포 페이스트를 생성하기 위해, 곤충 세포를 바이러스 스톱으로 감염시키고, 감염 72시간 후에, 세포를 채취하였다. 곤충 세포 페이스트를 용해시키고, 원심분리 후에, 상청액을 Ni-NTA 아가로스(지이 헬스케어(GE Healthcare))에 연결된 배취로 모으고 250 mM 이미다졸로 용리하였다. 이러한 용리액을 FLAG 완충제(50 mM Tris HCL pH 7.5, 100 mM NaCl, 5% 글리세롤, 1 mM TCEP 및 프로테아제 억제제)로 희석하고 밤새 4°C에서 anti-FLAG M2 아가로스(시그마(Sigma))에 연결된 배취로 모았다. 아가로스를 컬럼 내에 팩킹하고 완충제로 세척하고 250 ug/ml Flag-펩티드를 사용하는 용리액을 함유하는 완충제로 용리하였다. 분획을 SDS-PAGE 쿠마시 블루(Coomassie blue) 염색을 사용하여 분석하고 순도를 기준으로 풀링하였다. 풀링된 분획을 50 mM Tris HCL pH 7.5, 150 mM NaCl, 10% 글리세롤, 2 mM TCEP 및 프로테아제 억제제 중의 S200 120ml 컬럼(지이 헬스케어) 상에 크로마토그래피하였다. PDE4A3 분획을 SDS-PAGE 쿠마시 블루 염색에 의해 분석하고 순도를 기준으로 풀링하고 50 mM Tris HCL pH 7.5, 100 mM NaCl, 20% 글리세롤, 2mM

TCEP에 대하여 투석하고 -80℃에서 냉동하고 저장하였다.

[0747] 아미노산 치환 S134E, S654A, S659A 및 S661A을 야기하는 돌연변이를 갖는 인간 PDE4B1 암호화 서열(수탁번호 Q07343의 서열의 아미노산 122 내지 736)을 정제를 보조하기 위한 N-말단 His6 친화성 태그 및 잇따른 트롬빈 절단 부위를 포함하도록 조작된 배칼로바이러스 발현 벡터 pFastBac(인비트로젠) 내로 클로닝하였다. 재조합형 바크미드를 단리하고 곤충 세포를 형질감염시키는 데 사용하여 바이러스 스톡을 생성하였다. 정제를 위한 세포 페이스트를 생성하기 위해, 곤충 세포를 바이러스 스톡으로 감염시키고, 감염 72시간 후에, 세포를 채취하였다(문헌[Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126]에 기재됨). 곤충 세포 페이스트를 용해시키고, 원심분리 후에, 상청액을 Ni-NTA 아가로스(퀴아젠(Qiagen)) 상에 크로마토그래피하였다(문헌[Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126]에 기재됨). PDE4를 함유하는 Ni-NTA 아가로스 용리 분획을 폴링하고 Q 완충제 A(20 mM Tris HCl pH 8, 5% 글리세롤, 1 mM TCEP)로 희석하여 NaCl을 약 100 mM로 감소시키고 소스(Source) 15Q(지이 헬스케어) 컬럼 상에 적재하였다. Q 완충제 A/10% 완충제 B로 기저로 세척한 후에, PDE4D를 10 내지 60% 완충제 B(20 mM Tris HCl pH 8, 1 M NaCl, 5% 글리세롤, 1 mM TCEP)의 구배로 용리하였다. PDE4D 분획을 SDS-PAGE 쿠마시 블루 염색에 의해 분석하고 순도를 기준으로 폴링하고 -80℃에서 냉동하고 저장하였다.

[0748] 인간 PDE4C1 암호화 서열(수탁번호 NP_000914.2의 서열의 아미노산 2 내지 712)을 정제를 보조하도록 N-말단 His6 친화성 태그 및 c-말단 FLAG 친화성 태그를 포함하도록 조작된 배칼로바이러스 발현 벡터 pFastBac(인비트로젠) 내로 클로닝하였다. 재조합형 바크미드를 단리하고 곤충 세포를 형질감염시키는 데 사용하여 바이러스 스톡을 생성하였다. 정제를 위한 세포 페이스트를 생성하기 위해, 곤충 세포를 바이러스 스톡으로 감염시키고, 감염 72시간 후에, 세포를 채취하였다. 곤충 세포 페이스트를 용해시키고, 원심분리 후에, 상청액을 Ni-NTA 아가로스(지이 헬스케어)에 연결된 배취로 모으고 250 mM 이미다졸로 용리하였다. 이러한 용리액을 FLAG 완충제(50 mM Tris HCL pH 7.5, 100 mM NaCl, 5% 글리세롤, 1 mM TCEP 및 프로테아제 억제제)로 희석하고 밤새 4℃에서 ant-FLAG M2 아가로스(시그마)에 연결된 배취로 모았다. 아가로스를 컬럼 내에 패킹하고 완충제로 세척하고 250 ug/ml Flag-펩티드를 사용하는 용리액을 함유하는 완충제로 용리하였다. 분획을 SDS-PAGE 쿠마시 블루 염색을 사용하여 분석하고 순도를 기준으로 폴링하였다. 폴링된 분획을 50 mM Tris HCL pH 7.5, 150 mM NaCl, 10% 글리세롤, 2 mM TCEP 및 프로테아제 억제제 중의 S200 120ml 컬럼(지이 헬스케어) 상에 크로마토그래피하였다. PDE4C1 분획을 SDS-PAGE 쿠마시 블루 염색에 의해 분석하고 순도를 기준으로 폴링하고 50 mM Tris HCL pH 7.5, 100 mM NaCl, 20% 글리세롤, 2 mM TCEP에 대하여 투석하고 -80℃에서 냉동하고 저장하였다.

[0749] 인간 PDE4D3 암호화 서열(수탁번호 Q08499-2의 서열의 아미노산 50 내지 672)의 일부를 정제를 보조하도록 C-말단 His6 친화성 태그를 포함하도록 조작된 배칼로바이러스 발현 벡터 pFastBac(인비트로젠) 내로 클로닝하였다(문헌[Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126]에 기재됨). 재조합형 바크미드를 단리하고 곤충 세포를 형질감염시키는 데 사용하여 바이러스 스톡을 생성하였다. 정제를 위한 세포 페이스트를 생성하기 위해, 곤충 세포를 감염시키고, 감염 72시간 후에, 세포를 채취하였다. 곤충 세포 페이스트를 용해시키고, 원심분리 후에, 상청액을 Ni-NTA 아가로스(퀴아젠) 상에 크로마토그래피하였다(문헌[Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126]에 기재됨). PDE4를 함유하는 Ni-NTA 아가로스 용리 분획을 폴링하고 Q 완충제 A(50 mM Tris HCl pH 8, 4% 글리세롤, 100 mM NaCl, 1 mM TCEP, 프로테아제 억제제 무-EDTA(로슈))로 희석하고 NaCl을 약 200 mM로 감소시키고 큐 세파로즈(Q Sepharose)(지이 헬스케어) 컬럼 상에 적재하였다. Q 완충제 A로 기저로 세척한 후에, PDE4D를 10 내지 60% 완충제 B(50 mM Tris HCl pH 8, 1 M NaCl, 4% 글리세롤, 1 mM TCEP)의 구배로 용리하였다. PDE4D 분획을 SDS-PAGE 쿠마시 블루 염색에 의해 분석하고 순도를 기준으로 폴링하고 -80℃에서 냉동하고 저장하였다.

[0750] PDE4A3, PDE4B1, PDE4C1 및 PDE4D3 분석은 섬광 근접 분석(SPA) 기술을 사용하여 생체의 화합물에 의한 인간 재조합형 PDE4A1, PDE4B3, PDE4C1 및 PDE4D3 효소 활성의 억제를 측정하였다. PDE4A1, PDE4B3, PDE4C1 및 PDE4D3 분석은 효소의 농도를 제외하고(80 pM PDE4A3, 40 pM PDE4B3, 40 pM PDE4C1 및 10 pM PDE4D) 동일한 파라미터를 사용하여 동시에 수행하였다. 분석을 충분한 PDE4A3, PDE4B1, PDE4C1 및 PDE4D를 함유하는 50 uL 분석 완충제(50 mM TRIS pH7.5; 1.3 mM MgCl₂; .01% Brij)를 갖는 384-웰 포맷에서 수행하여 약 20%의 기질(20 nM 3H-cAMP + 980 uM 찬 cAMP로 이루어진 1 μM cAMP) 및 억제제의 범위를 전환하였다. 반응 생성물을 30분 동안 25℃에서 항온처리하였다. 20 uL의 8 mg/ml 이트륨 실리케이트 SPA 비드(퍼킨 엘머(Perkin Elmer))의 첨가로 반응을 중단시켰다. 플레이트를 밀폐하고(탑실(TopSeal), 퍼킨 엘머), 비드를 8시간 동안 침전시키고, 그 후 이들을 트라이릭스 마이크로베타(Trilux Microbeta) 상에 밤새 판독시켰다.

[0751]

[표 9]

실시예 1 내지 77 에 대한 생물학적 데이터

실시예 번호	인간 PDE4A FL; IC ₅₀ (nM) ^a	인간 PDE4B FL; IC ₅₀ (nM) ^a	인간 PDE4C FL; IC ₅₀ (nM) ^a	인간 PDE4D FL; IC ₅₀ (nM) ^a	IUPAC 명칭
1	18.8 ^b	16.1 ^b	182 ^b	1230 ^b	10-(4-클로로페닐)-8-(피리미딘-2-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
2	<0.99	<0.42	4	75.3	10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
3	ND	1.38	ND	150	(6 <i>aR</i>)-12-(4-클로로페닐)-6 <i>a</i> ,7,8,9-테트라하이드로-6 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피롤로[1,2- <i>d</i>]피라진-11-온, 트라이플루오로아세트레이트 염
4	4.66	<0.81 ^b	17.0	36.3 ^b	4-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-10-일)-2-플루오로벤조니트릴
5	ND	5.87	ND	476	10-(4-클로로페닐)-8-(1 <i>H</i> -1,2,4-트리아졸-3-일)-7,8-다이하이드로피리도-2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온

[0752]

6	ND	8.32	ND	2670	10-(4-클로로페닐)-8-(1 <i>H</i> -1,2,4-트리아졸-3-일)피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(8 <i>H</i>)-온
7	14.3	2.53	71.4	159	10-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피라지노[1',2':1,5]피롤로[3,2- <i>d</i>]피리미딘-9(6 <i>H</i>)-온
8	1.19	<1.27	13.9	88.5	10-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피롤로[1,2- <i>a</i> :4,5- <i>b</i>]다이피라진-9(6 <i>H</i>)-온
9	129	298 ^b	127	8190 ^b	5-(4-클로로페닐)-7-사이클로프로필-8,9-다이하이드로피리도[3',2':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-6(7 <i>H</i>)-온
10	15.5	12.2 ^b	28.2	768 ^b	(7 <i>R</i>)-10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7-메틸-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
11	<0.3	<0.52 ^b	<0.57	28.7 ^b	(7 <i>S</i>)-10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7-메틸-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
12	12.0	19.2 ^b	23.5	3090 ^b	10-(4-클로로페닐)-2-사이클로프로필-3,4-다이하이드로피라지노[1,2- <i>a</i>]인돌-1(2 <i>H</i>)-온

[0753]

13	1.86	2.70	6.59	182 ^b	8-사이클로프로필-10-(4-메틸페닐)피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(8 <i>H</i>)-온
14	18.5	19.3	79.0	2090	4-(7-사이클로프로필-8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로[1,3]티아졸로[4',5':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9-일)-3-메틸벤조니트릴
15	ND	6.87	ND	442	10-(4-클로로-2-플루오로-5-메톡시페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
16	1.57	1.78	15.2	45.5	4-(8-사이클로프로필-9-옥소-3,4,6,7,8,9-헥사하이드로-2 <i>H</i> -피라노[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-10-일)-2-플루오로-5-메틸벤조니트릴
17	ND	1.00	ND	81.0	10-(4-클로로페닐)-8-프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
18	4.12	10.2	24.4	345	10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피롤로[1,2- <i>a</i> :4,5- <i>b'</i>]다이피라진-9(6 <i>H</i>)-온
19	ND	18.5	ND	1600	10-(4-클로로페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온

[0754]

20	2.52	4.88	11.5	465	8-사이클로프로필-10-(4-메틸페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
21	8.60	75.9	132	4340	8-사이클로프로필-10-(2-메틸피리미딘-5-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
22	7.47	11.3 ^b	20.2	872 ^b	4-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-10-일)-3-플루오로벤조니트릴
23	13.0°	3.13	82.0°	321	8-사이클로프로필-10-(4-플루오로페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
24	4.48	2.94 ^b	24.5	125 ^b	8-사이클로프로필-10-(3,5-다이플루오로-4-메톡시페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
25	25.0°	48.2	100°	1780	10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피라지노[1',2':1,5]피롤로[3,2- <i>d</i>]피리미딘-9(6 <i>H</i>)-온

[0755]

26	8.15	2.98 ^b	14.8	138 ^b	5-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-10-일)피리딘-2-카보니트릴
27	2.28	3.04 ^b	9.03	434 ^b	9-(4-클로로페닐)-7-사이클로프로필-6,7-다이하이드로[1,3]티아졸로[4',5':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-8(5 <i>H</i>)-온
28	3.92	2.14	21.0	85.7	4-(7-사이클로프로필-8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로[1,3]티아졸로[4',5':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9-일)-2-플루오로-5-메틸벤조니트릴
29	1.00	1.00	2.45	12.7	10-(4-클로로-5-플루오로-2-메틸페닐)-8-사이클로프로필-3,4,7,8-테트라하이드로-2 <i>H</i> -피라노[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
30	ND	27.9	ND	803	10-(4-클로로페닐)-8-메틸-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
31	ND	2.43	ND	87.9	10-(4-클로로페닐)-8-에틸-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
32	<0.45	<0.70	1.44	9.07	10-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온

[0756]

33	4.93	6.09	11.2	497	8-사이클로프로필-10-(3,4-다이메틸페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
34	0.98	<0.64	2.88	23.3	2-클로로-5-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-10-일)벤조니트릴
35	2.08	4.15	5.52	141	8-사이클로프로필-10-(2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-5-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
36	<0.67	<1.10	3.48	28.1	10-(3-클로로-4-플루오로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
37	2.52	3.76	3.30	98.7	8-사이클로프로필-10-(4-플루오로-3-메틸페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
38	5.59	10.9	21.0	569	8-사이클로프로필-10-(2,4-다이플루오로페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온

[0757]

39	ND	78.7	ND	1720	8-사이클로프로필-10-(티오펜-3-일)-7,8-다이하이드로피리도[2,3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
40	<0.41	<0.67	4.36	17.2	8-사이클로프로필-10-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2,3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
41	1.26	2.38	9.22	130	8-사이클로프로필-10-(3-플루오로페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2,3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
42	12.2	23.3	54.1	1050	8-사이클로프로필-10-페닐-7,8-다이하이드로피리도[2,3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
43	ND	26.5	ND	1470	4-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-10-일)벤조니트릴
44	33.0°	6.37	86.0°	212	8-사이클로프로필-10-(4-메톡시페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2,3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
45	1.59	5.81	7.88	281	8-사이클로프로필-10-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2,3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온

[0758]

46	2.29	4.04	6.98	203	8-사이클로프로필-10-(2,5-다이플루오로페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
47	2.00	1.14	2.88	142	10-(4-클로로-2-플루오로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
48	1.00	<0.72	3.16	19.8	10-(3-클로로페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
49	2.71	5.79	9.39	395	8-사이클로프로필-10-(4-플루오로-2-메틸페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
50	2.99	6.90	9.62	356 ^b	4-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-10-일)-3-메틸벤조니트릴
51	86.7	26.1	694	2010	10-(5-클로로피리딘-3-일)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
52	ND	12.4	ND	1110	(6 <i>aS</i>)-12-(4-클로로페닐)-6 <i>a</i> ,7,8,9-테트라하이드로-6 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-11-온

[0759]

53	ND	6.54	ND	426	8-사이클로프로필-10-(6-메톡시피리딘-3-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
54	21.2	54.6	35.8	3770	8-사이클로프로필-10-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
55	222	111 ^b	500	3700 ^b	8-사이클로프로필-10-(피리미딘-5-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
56	ND	5.52	ND	253	10-(4-클로로-2-메틸페닐)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
57	3.49	3.81 ^b	10.8	38.3 ^b	10-(4-클로로페닐)-8-(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
58	12.6	24.0	62.6	624 ^b	8-사이클로프로필-10-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-6-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
59	12.6	9.73	87.7	290	8-사이클로프로필-10-(3,5-다이플루오로-4-메톡시페닐)-7,8-다이하이드로피롤로[1,2- <i>a</i> :4,5- <i>b</i>]다이피라진-9(6 <i>H</i>)-온

[0760]

60	11.8	11.2	99.0	397	3-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-10-일)-4-메틸벤조니트릴
61	35.1	39.0 ^b	60.3	1640 ^b	4-(11-옥소-6a,7,8,9-테트라하이드로-6 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피롤로[1,2- <i>d</i>]피라진-12-일)벤조니트릴
62	ND	332	ND	>30000	8-사이클로프로필-10-(5-플루오로피리딘-2-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
63	219	32.1	731	1350	13-(4-클로로페닐)-6a,7,9,10-테트라하이드로-6 <i>H</i> ,12 <i>H</i> -피리도[2'',3'':4',5']피롤로[1',2':4,5]피라진노[2,1- <i>c</i>][1,4]옥사진-12-온
64	3.56	11.5	37.5	458	8-사이클로프로필-10-(푸로[3,2- <i>b</i>]피리딘-6-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
65	5.65	6.70	13.8	481	8-사이클로프로필-10-(2,4-다이메틸페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
66	5.42	6.87	16.7	460	8-사이클로프로필-10-(2,4-다이메틸페닐)피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(8 <i>H</i>)-온

[0761]

67	ND	4.93	ND	862	11-(4-클로로페닐)-6,6a,7,8-테트라하이드로-10H-아제토[1,2- <i>a</i>]피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>d</i>]피라진-10-온
68	26.0°	18.5	26.0°	538	11-(4-클로로페닐)-6,6a,7,8-테트라하이드로-10H-아제토[1,2- <i>a</i>]피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>d</i>]피라진-10-온, ENT-1
69	8.87	16.3 ^b	24.3	689 ^b	11-(4-클로로페닐)-6,6a,7,8-테트라하이드로-10H-아제토[1,2- <i>a</i>]피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>d</i>]피라진-10-온, ENT-2
70	2.80	2.67	8.55	108	4-(8-사이클로프로필-9-옥소-8,9-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-10-일)벤조니트릴
71	27.6	43.5	52.5	1070	5-(7-사이클로프로필-8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로[1,3]티아졸로[4',5':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9-일)피리딘-2-카보니트릴
72	3.53	4.36	15.1	90.4	4-(7-사이클로프로필-8-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로[1,3]티아졸로[4',5':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9-일)-2-플루오로벤조니트릴

[0762]

73	7.66	25.2	122	700	10-(4-클로로-2-메틸페닐)-8-(피리미딘-2-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온, 트라이플루오로아세트레이트 염
74	19.0°	27.0°	52.0°	660°	10-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-(피리미딘-2-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
75	1.26	3.99	11.7	286	10-(4-클로로페닐)-8-사이클로프로필-3,4,7,8-테트라하이드로-2 <i>H</i> -피라노[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
76	<0.31	<0.55	2.00	21.6	10-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-사이클로프로필-3,4,7,8-테트라하이드로-2 <i>H</i> -피라노[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
77	1.00	0.84	5.94	56.2	10-(4-클로로-2,5-다이플루오로페닐)-8-사이클로프로필-3,4,7,8-테트라하이드로-2 <i>H</i> -피라노[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
a. 달리 지시하지 않는 한, 값은 2 내지 9 개의 측정의 기하 평균을 나타낸다. b. 값은 10 개 이상의 측정의 기하 평균을 나타낸다. c. 값은 단일 측정을 나타낸다. ND. 값은 결정되지 않았다.					

[0763]

[0764]

실시예 78 내지 97의 화합물에 대한 생물학적 데이터를 하기 표 10에 나타냈다:

[0765] [표 10]

실시예 번호	인간 PDE4A FL; IC ₅₀ (nM) ^a	인간 PDE4B FL; IC ₅₀ (nM) ^a	인간 PDE4C FL; IC ₅₀ (nM) ^a	인간 PDE4D FL; IC ₅₀ (nM) ^a	IUPAC 명칭
78	ND	59.5	ND	30.6	8-아세틸-10-(4-클로로페닐)-7,8- 다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로 [1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
79	104	212	173	120	10-(4-클로로페닐)-8-(메틸설포닐)- 7,8- 다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로 [1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
80	44.0	66.2	106	42.8	10-(4-클로로페닐)- <i>N</i> -에틸-9-옥소- 6,7- 다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로 [1,2- <i>a</i>]피라진-8(9 <i>H</i>)-카복사미드
81	>30000 ^b	>30000	29688 ^b	>30000	8-사이클로프로필-10-(2- 메틸피리딘-4-일)-7,8- 다이하이드로피리도 [2',3':4,5] 피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
82	11100 ^b	18500	4820 ^b	>30000	8-사이클로프로필-10-(4-메틸티아졸- 2-일)-7,8- 다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로 [1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
83	ND	15400	ND	>29700	8-사이클로프로필-10-(6-메틸피리딘- 3-일)-7,8-다이하이드로피롤로[1,2- <i>a</i> :4,5- <i>b'</i>]다이피라진-9(6 <i>H</i>)-온

[0766]

84	15500 ^b	>25800	>30000 ^b	>30000	8-사이클로프로필-10-(3-메틸피리딘-2-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
85	254 ^b	437	4960 ^b	724	3-(8-사이클로프로필-9-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-10-일)- <i>N,N</i> -다이메틸벤젠설폰아미드
86	2.52	2.63	18.1	29	10-사이클로펜틸-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
87	ND	2640	ND	>28700	8-사이클로프로필-10-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7,8-다이하이드로피롤로[1,2- <i>a</i> :4,5- <i>b</i>]다이피라진-9(6 <i>H</i>)-온
88	8080 ^b	11000	8420 ^b	16100	8-사이클로프로필-10-(2-메틸티아졸-4-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온
89	ND	2960	ND	>30000	8-사이클로프로필-10-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7,8-다이하이드로피라지노[1',2':1,5]피롤로[3,2- <i>d</i>]피리미딘-9(6 <i>H</i>)-온
90	>30000 ^b	>30000	ND	>30000	8-사이클로프로필-10-(5-(다이플루오로메틸)-1-메틸-1 <i>H</i> -1,2,4-트리아졸-3-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6 <i>H</i>)-온

[0767]

91	889	2760	2360	4450	8-사이클로프로필-10-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6H)-온
92	ND	15300	ND	>29900	8-사이클로프로필-10-(1H-피라졸-1-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6H)-온
93	24000 ^b	>24700	6970 ^b	>30000	10-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6H)-온
94	720 ^b	467	1050 ^b	858	8-사이클로프로필-10-(3-(메틸설포닐)페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6H)-온
95	345	1890	649	1920	10-(4-클로로페닐)-8-(5-프로필피리미딘-2-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6H)-온
96	87.5	98.4	52.8	137	10-(4-클로로페닐)-8-(6-메톡시헥실)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6H)-온
97	287	1040	526	1130	10-(4-클로로페닐)-8-(4-프로필피리미딘-2-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2- <i>a</i>]피라진-9(6H)-온

[0768]

91	889	2760	2360	4450	8-사이클로프로필-10-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온
92	ND	15300	ND	>29900	8-사이클로프로필-10-(1H-피라졸-1-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온
93	24000 ^b	>24700	6970 ^b	>30000	10-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-8-사이클로프로필-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온
94	720 ^b	467	1050 ^b	858	8-사이클로프로필-10-(3-(메틸설폰일)페닐)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온
95	345	1890	649	1920	10-(4-클로로페닐)-8-(5-프로필피리미딘-2-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온
96	87.5	98.4	52.8	137	10-(4-클로로페닐)-8-(6-메톡시헥실)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온
97	287	1040	526	1130	10-(4-클로로페닐)-8-(4-프로필피리미딘-2-일)-7,8-다이하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[1,2-a]피라진-9(6H)-온

a. 달리 지시하지 않는 한, 값은 2 내지 9 개의 측정의 기하 평균을 나타낸다.

b. 값은 단일 측정을 나타낸다.

ND. 값은 결정되지 않았다.