



등록특허 10-2415436



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월30일
(11) 등록번호 10-2415436
(24) 등록일자 2022년06월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/397* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *C07D 401/06* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *C07D 491/04* (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/397 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7033984
- (22) 출원일자(국제) 2015년04월16일
심사청구일자 2020년04월13일
- (85) 번역문제출일자 2016년12월05일
- (65) 공개번호 10-2016-0149277
- (43) 공개일자 2016년12월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/000793
- (87) 국제공개번호 WO 2015/169421
국제공개일자 2015년11월12일
- (30) 우선권주장
14001613.0 2014년05월07일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문현
WO2006003148 A1
WO2013012723 A1
WO2014036022 A1

(73) 특허권자
메르크 패텐트 게엠베하
독일 64293 다틈스타트 프랑크푸르터 스트라세
250

(72) 발명자
부흐슈탈러 한스-페터
독일 64347 그리스하임 넥카르슈트라쎄 6
도르슈 디에터
독일 64372 오버-람슈타트 코니히스베르거 슈트라
쎄 17아

(74) 대리인
특허법인코리아나

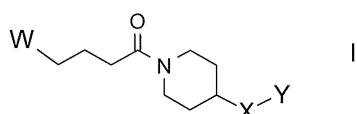
전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 이소영

(54) 발명의 명칭 헤테로시클릴-부탄아미드 유도체

(57) 요약

화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 염, 호변이성질체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물



[식 중, W, X 및 Y는 청구항 제 1 항에 제시된 의미를 가짐]

은, 탄키라아제 억제제이며, 특히 암, 심혈관계 질환, 중추 신경계 손상 및 각종 형태의 염증과 같은 질환의 치료에 이용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4985 (2013.01)

C07D 401/06 (2013.01)

C07D 413/04 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

C07D 487/04 (2013.01)

C07D 491/04 (2013.01)

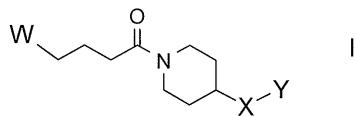
C07D 495/04 (2013.01)

명세서

청구범위

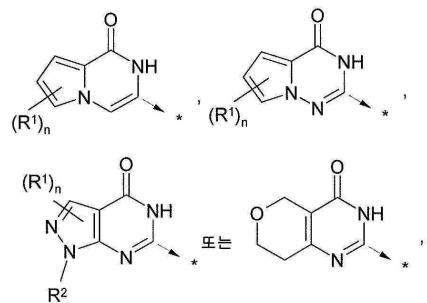
청구항 1

화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[식 중,

W 는



(여기서, * 는 프로필렌 모이어티 (moiety) 예의 부착 지점을 나타냄)

를 나타내고,

X 는 O, CO 를 나타내거나, 또는 부재 (absent) 이고,

Y 는 Ar 또는 Het¹ 을 나타내고,

R¹ 은 H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CHF₂, CH₂OH 또는 OCH₃ 를 나타내고,

R² 는 H 또는 CH₃ 을 나타내고,

Ar 은 페닐 (이는 미치환되거나, 또는 Hal, NO₂, CN, A, OR³, S(O)_mR³, N(R³)₂, COA, COOR³, CON(R³)₂, SO₂N(R³)₂, NR³COR³, NR³SO₂A, NR³CON(R³)₂ 및/또는 Het² 로 단일-, 이중-, 또는 삼중치환됨) 을 나타내고,

Het¹ 은 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딜 또는 피리다지닐 (이들은 각각 미치환되거나, 또는 Hal, NO₂, Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, CON(R³)₂, Het² 및/또는 =O 로 단일- 또는 이중치환됨) 을 나타내고,

Het² 는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딜 또는 피리다지닐 (이들은 각각 미치환되거나, 또는 Hal, NO₂, Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, CON(R³)₂ 및/또는 =O 로 단일- 또는 이중치환됨) 을 나타내고,

Ar¹ 은 페닐 (이는 미치환되거나, 또는 Hal, NO₂, CN, A, OR³, S(O)_mR³, N(R³)₂, COA, COOR³, CON(R³)₂, NR³COR³ 및/또는 NR³SO₂A 로 단일-, 이중-, 또는 삼중치환됨) 을 나타내고,

A 는 1 ~ 8 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬 (여기서 1 또는 2 개의 비(非)인접 CH- 및/또는 CH_2 -기는 N- 또는 O-원자로 대체될 수 있고, 1~7 개의 H-원자는 F, Cl 및/또는 OH 로 대체될 수 있음) 을 나타내고,

R^3 은 H, 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,

m 은 0, 1 또는 2 를 나타내고,

n 은 1 또는 2 를 나타냄].

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서,

Ar 이 페닐 (이)는 미치환되거나, 또는 Hal, CN, A 및/또는 OR^3 로 단일-, 이중-, 또는 삼중치환됨) 을 나타내는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

Het¹ 이 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딜 또는 피리다지닐 (이들은 각각 미치환되거나, 또는 Ar¹, CN, A, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, Het² 및/또는 =O 로 단일- 또는 이중치환됨) 을 나타내는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

Het² 가 피리미딜을 나타내는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

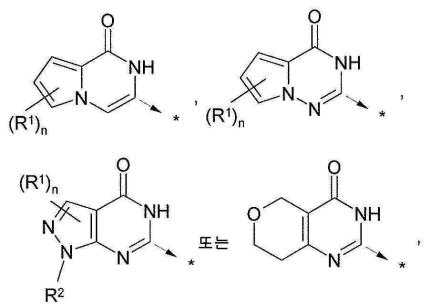
Ar¹ 이 페닐을 나타내는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

W 가



(여기서, * 는 프로필렌 모이어티에의 부착 지점을 나타냄)

를 나타내고,

X 가 0, CO 를 나타내거나, 또는 부재이고,

Y 가 Ar 또는 Het¹ 을 나타내고,

R¹ 이 H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CHF₂, CH₂OH 또는 OCH₃ 를 나타내고,

R² 가 H 또는 CH₃ 을 나타내고,

Ar 이 폐닐 (이는 미치환되거나, 또는 Hal, CN, A 및/또는 OR³ 로 단일-, 이중-, 또는 삼중치환됨) 을 나타내고,

Het¹ 이 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딜 또는 피리다지닐 (이들은 각각 미치환되거나, 또는 Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, Het² 및/또는 =O 로 단일- 또는 이중치환됨) 을 나타내고,

Het² 가 피리미딜을 나타내고,

Ar¹ 이 폐닐을 나타내고,

A 가 1 ~ 8 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬 (여기서 1 또는 2 개의 비인접 CH- 및/또는 CH₂-기는 N- 또는 O-원자로 대체될 수 있고, 1-7 개의 H-원자는 F, Cl 및/또는 OH 로 대체될 수 있음) 을 나타내고,

R³ 이 H, 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

Hal 이 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,

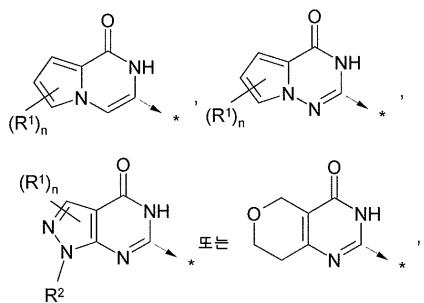
n 이 1 또는 2 를 나타내는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

W 가



(여기서, * 는 프로필렌 모이어티에의 부착 지점을 나타냄)

를 나타내고,

X 가 CO 를 나타내거나, 또는 부재이고,

Y 가 Ar 또는 Het¹ 을 나타내고,

R^1 이 H, F 또는 CH_3 를 나타내고,

R^2 가 H 또는 CH_3 을 나타내고,

Ar 이 페닐 (이는 Hal 및/또는 OR³로 단일- 또는 이중치환됨) 을 나타내고,

Het¹ 이 피라졸릴 또는 퍼리딜 (이들은 각각 미치환되거나, 또는 A, OR³, N(R³)₂ 및/또는 Het²로 단일- 또는 이중치환됨)을 나타내고,

Het² 가 피리미딜을 나타내고,

A 가 1 - 8 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

R^3 이 H , 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

Hal 이 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,

n 이 1 을 나타내는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 하기 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

번호	명칭
"C1"	3-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C2"	3-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C3"	3-{4-[4-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C4"	3-{4-[4-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C5"	4-{1-[4-(1-옥소-1,2-디하드로-피롤로[1,2-a]피라진-3-일)-부티릴]-피페리딘-4-일옥시}-벤조니트릴
"C6"	3-{4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피페리딘-1-일]-부틸}-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C7"	4-{1-[4-(6-메틸-1-옥소-1,2-디하드로-피롤로[1,2-a]피라진-3-일)-부티릴]-피페리딘-4-일옥시}-벤조니트릴
"C8"	3-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C9"	6-플루오로-3-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C11"	6-클로로-3-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C14"	3-[4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C15"	3-[4-[4-(6-메톡시피리딘-3-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C16"	2-아미노-5-[1-[4-(1-옥소-2H-피롤로[1,2-a]피라진-3-일)부타노일]피페리딘-4-카르보닐]피리딘-3-카르보니트릴

"C17"	3-[4-[4-(6-아미노-5-피리미딘-2-일-피리딘-3-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C18"	3-[4-[4-(4-플루오로벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C20"	3-[4-[4-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일]-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C21"	3-[4-[4-(6-메톡시피리다진-3-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C22"	3-[4-[4-(1-메틸피라졸-4-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C23"	3-[4-[4-(1-메틸피라졸-3-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C24"	3-[4-[4-(0이속사졸-4-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C25"	3-[4-[4-(1-메틸이미다졸-4-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C26"	3-[4-[4-(3-메틸이미다졸-4-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C27"	3-[4-[4-(1-메틸이미다졸-2-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C28"	3-[4-[4-(3-메톡시-6-옥소-피리다진-1-일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C29"	3-[4-[4-(3-메틸-6-옥소-피리다진-1-일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C30"	6-(히드록시메틸)-3-[4-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C31"	7-플루오로-3-[4-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온

"C36"	2-[4-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
"C37"	2-[4-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-7-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
"C38"	2-[4-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-6-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
"C39"	6-플루오로-2-[4-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
"C41"	6-[4-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-1-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-4-온
"C42"	6-[4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-1-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-4-온
"C43"	6-[4-[4-(6-메톡시피리딘-3-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-1-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-4-온
"C44"	2-아미노-5-[1-[4-(1-메틸-4-옥소-5H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일)부타노일]-4-피페리딜]파리딘-3-카르보니트릴
"C45"	6-[4-[4-(6-아미노-5-피리미딘-2-일-3-피리딜)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-1-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-4-온
"C46"	1-메틸-6-[4-옥소-4-[4-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1-피페리딜]부틸]-5H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-4-온
"C47"	4-[1-[4-(1-메틸-4-옥소-5H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일)부타노일]-4-피페리딜]옥시]벤조니트릴
"C48"	6-[4-[4-(4-플루오로벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-1-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-4-온
"C49"	6-[4-[4-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-1-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-4-온
"C50"	6-[4-[4-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)벤조일]-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-1-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-4-온

"C51"	6-[4-[4-(6-메톡시피리다진-3-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-1-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온
"C52"	2-[4-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-3,4a,5,7,8,8a-헥사하이드로피라노[4,3-d]피리미딘-4-온
"C53"	7-플루오로-2-[4-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
"C57"	3-{4-[4-(6-메톡시-피리딘-3-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C62"	6-메틸-3-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C71"	7-플루오로-3-{4-[4-(6-메톡시-피리딘-3-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
"C78"	7-플루오로-3-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온

" C136"	2-{4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소- 부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C137"	2-{4-[4-(6-메톡시-피리딘-3-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소- 부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온

" C138"	6-아미노-1'-[4-(4-옥소-3,4-디히드로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']바이파리디닐-5-카르보니트릴
" C139"	2-[4-(6-아미노-5-피리미딘-2-일-3',4',5',6'-테트라히드로-2'H-[3,4']바이파리디닐-1'-일)-4-옥소-부틸]-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C140"	2-{4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피페리딘-1-일]-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C141"	4-{1-[4-(4-옥소-3,4-디히드로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-피페리딘-4-일옥시}-벤조니트릴
" C142"	2-{4-[4-(4-플루오로-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C143"	2-{4-[4-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C144"	2-(4-{4-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일]-피페리딘-1-일}-4-옥소-부틸)-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C146"	2-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C147"	2-{4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C148"	2-{4-[4-(6-메톡시-피리딘-3-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C149"	6-아미노-1'-[4-(7-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']바이파리디닐-5-카르보니트릴
" C150"	2-[4-(6-아미노-5-피리미딘-2-일-3',4',5',6'-테트라히드로-2'H-[3,4']바이파리디닐-1'-일)-4-옥소-부틸]-7-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C151"	7-메틸-2-{4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피페리딘-1-일]-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C152"	4-{1-[4-(7-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-피페리딘-4-일옥시}-벤조니트릴

" C153"	2-{4-[4-(4-플루오로-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C154"	2-{4-[4-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C155"	2-(4-{4-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일]-피페리딘-1-일}-4-옥소-부틸)-7-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C157"	7-메틸-2-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C158"	2-{4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C159"	2-{4-[4-(6-메톡시-피리딘-3-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C160"	6-아미노-1'-[4-(6-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-1',2',3',4',5',6'-헥사하이드로-[3,4']바이피리디닐-5-카르보니트릴
" C161"	2-[4-(6-아미노-5-피리미딘-2-일-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']바이피리디닐-1'-일)-4-옥소-부틸]-6-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C162"	6-메틸-2-{4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피페리딘-1-일]-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C163"	4-{1-[4-(6-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-피롤로[2,1-f]-[1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-피페리딘-4-일옥시}-벤조니트릴
" C164"	2-{4-[4-(4-플루오로-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C165"	2-{4-[4-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C166"	2-(4-{4-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일]-피페리딘-1-일}-4-옥소-부틸)-6-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C168"	6-메틸-2-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C169"	6-플루오로-2-{4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온

" C170"	6-플루오로-2-[4-[4-(6-메톡시-피리딘-3-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸]-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C171"	6-아미노-1'-[4-(6-플루오로-4-옥소-3,4-디하이드로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-1',2',3',4',5',6'-헥사하이드로-[3,4']바이피리디닐-5-카르보니트릴
" C172"	2-[4-(6-아미노-5-피리미딘-2-일-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']바이피리디닐-1'-일)-4-옥소-부틸]-6-플루오로-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C173"	6-플루오로-2-[4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피페리딘-1-일]-부틸]-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C174"	4-{1-[4-(6-플루오로-4-옥소-3,4-디하이드로-피롤로[2,1-f]-[1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-피페리딘-4-일옥시}-벤조니트릴
" C175"	6-플루오로-2-[4-[4-(4-플루오로-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸]-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C177"	6-플루오로-2-(4-{4-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일]-피페리딘-1-일}-4-옥소-부틸)-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C179"	6-플루오로-2-[4-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸]-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온

" C191"	1-메틸-5-[4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸]-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온
" C192"	2-[4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸]-3,5,7,8-테트라하이드로-피라노[4,3-d]피리미딘-4-온
" C193"	2-[4-[4-(6-메톡시-피리딘-3-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸]-3,5,7,8-테트라하이드로-피라노[4,3-d]피리미딘-4-온
" C194"	6-아미노-1'-[4-(4-옥소-3,5,7,8-테트라하이드로-4H-피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)-부티릴]-1',2',3',4',5',6'-헥사하이드로-[3,4']바이피리디닐-5-카르보니트릴
" C195"	2-[4-(6-아미노-5-피리미딘-2-일-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']바이피리디닐-1'-일)-4-옥소-부틸]-3,5,7,8-테트라하이드로-피라노[4,3-d]피리미딘-4-온
" C196"	2-[4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피페리딘-1-일]-부틸]-3,5,7,8-테트라하이드로-피라노[4,3-d]피리미딘-4-온
" C197"	4-[1-[4-(4-옥소-3,5,7,8-테트라하이드로-4H-피라노[4,3-d]피리미딘-2-일)-부티릴]-피페리딘-4-일옥시]-벤조니트릴
" C198"	2-[4-[4-(4-플루오로-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸]-3,5,7,8-테트라하이드로-피라노[4,3-d]피리미딘-4-온
" C199"	2-[4-[4-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸]-3,5,7,8-테트라하이드로-피라노[4,3-d]피리미딘-4-온
" C200"	2-(4-[4-(4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸)-3,5,7,8-테트라하이드로-피라노[4,3-d]피리미딘-4-온
" C202"	2-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸]-3,5,7,8-테트라하이드로-피라노[4,3-d]피리미딘-4-온
" C208"	6-플루오로-3-[4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온

" C210"	3-{4-[4-(1-0이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
" C211"	3-{4-[4-(1-0이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
" C212"	6-플루오로-3-{4-[4-(1-0이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온
" C213"	6-{4-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1-메틸-1,5-디하이드로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온
" C214"	2-{4-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C215"	2-{4-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-플루오로-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C216"	6-{4-[4-(1-0이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1-메틸-1,5-디하이드로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온
" C217"	2-{4-[4-(1-0이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C218"	6-{4-[4-(1-0이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1-메틸-1,5-디하이드로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온
" C219"	2-{4-[4-(1-0이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C220"	2-{4-[4-(1-0이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C221"	6-플루오로-2-{4-[4-(1-0이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C222"	2-{4-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
" C223"	2-{4-[4-(1-0이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온

“ C228”	2-{4-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3,5,7,8-테트라하이드로-피라노[4,3-d]피리미딘-4-온
“ C229”	2-{4-[4-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3,5,7,8-테트라하이드로-피라노[4,3-d]피리미딘-4-온
“ C233”	2-{4-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
“ C234”	1-메틸-6-{4-[4-(4-메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1,5-디하이드로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온
“ C235”	2-{4-[4-(4-메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
“ C236”	6-{4-[4-(4-클로로-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1-메틸-1,5-디하이드로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온
“ C237”	2-{4-[4-(4-클로로-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온
“ C238”	6,7-디플루오로-2-{4-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온

“ C245”	6-(4-[4-[4-(1,1-디플루오로-에틸)-벤조일]-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸)-1-메틸-1,5-디하드로-피라졸로[3,4-d]파리미딘-4-온
“ C246”	6-[4-[4-(3,4-디플루오로-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸]-1-메틸-1,5-디하드로-피라졸로[3,4-d]파리미딘-4-온
“ C247”	2-[4-[4-(4-(4-클로로-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸]-3,5,7,8-테트라하이드로-피라노[4,3-d]파리미딘-4-온

" C262"	2-[4-[4-(3,4-디플루오로벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-3,5,7,8-테트라하이드로피라노[4,3-d]피리미딘-4-온
" C263"	2-[4-[4-[4-(1,1-디플루오로에틸)벤조일]-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-3,5,7,8-테트라하이드로피라노[4,3-d]피리미딘-4-온

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

암; 다발성 경화증; 재협착증; 죽상동맥경화증; 뇌졸중; 심근경색증; 심장, 폐, 내장, 신장, 간, 췌장, 비장 또는 뇌에 대한 허혈성 손상; 류마티스성 관절염; 전선; 접촉성 피부염; 또는 지연된 과민반응의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 제 1 항에 기재된 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 머리, 목, 눈, 구강, 목구멍, 식도, 기관지, 후두, 인두, 흉부, 뼈, 폐, 결장, 직장, 위, 전립선, 방광, 자궁, 자궁경부, 유방, 난소, 고환, 피부, 갑상선, 혈액, 림프절, 신장, 간, 췌장, 중추 신경계, 또는 고령 종양의 암 군으로부터 선택되는 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화합물.

청구항 14

삭제

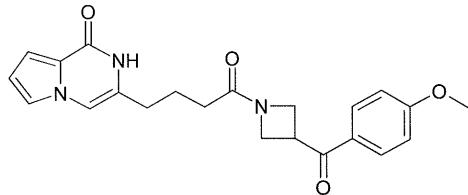
청구항 15

삭제

청구항 16

화합물

3-{4-[3-(4-메톡시)-벤조일]-아제티딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-파롤로[1,2-a]파라진-1-온 ("D1")



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 유익한 특성을 갖는 신규 화합물, 특히 약제의 제조에 사용될 수 있는 화합물의 발견을 목적으로 한다.

[0002]

본 발명은 탄키라아제 (Tankyrase) (TANK) 및 폴리(ADP-리보오스)폴리머라아제 PARP-1 의 활성을 억제하는 해테로시클릴-부탄아미드 유도체에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 암, 다발성 경화증, 심혈관계 질환, 중추 신경계 손상 및 각종 형태의 염증과 같은 질환의 치료에 유용하다. 본 발명은 또한 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 이용한 질환의 치료 방법을 제공한다.

배경 기술

[0003]

핵 효소 (nuclear enzyme) 폴리(ADP-리보오스)폴리머라아제-1 (PARP-1) 은 PARP 효소 패밀리의 일원이다. 이러한 효소의 확장 패밀리는 PARP, 예를 들어: PARP-1, PARP-2, PARP-3 및 Vault-PARP; 및 탄키라아제 (TANK), 예를 들어: TANK-1 및 TANK-2 로 이루어져 있다. PARP 는 또한 폴리(아데노신 5'-디포스포-리보오스)폴리머라아제 또는 PARS (폴리(ADP-리보오스)신텤타아제) 로서 지칭된다.

[0004]

TANK-1 은 유사분열 방추-관련 폴리(ADP-리보오스) 의 중합을 위해 요구되는 것으로 보인다. TANK-1 의 폴리(ADP-리보실)화 활성은 방추 양극성의 정확한 형성 및 유지에 중요할 수 있다. 나아가, TANK-1 의 PARP 활성은 후기 (anaphase) 전, 정상적인 텔로미어 분리를 위해 요구되는 것으로 보인다. 탄키라아제 PARP 활성의 방해는 비정상 유사분열을 유도하고, 이는 아마도 방추 체크포인트 활성화에 의한 일시적인 세포 주기 정지를 야기하여, 세포 사멸에 이르게 한다. 따라서, 탄키라아제의 억제는 종양 세포 증식에 대한 세포독성 작용을 갖는 것으로 예상된다 (WO 2008/107478).

[0005]

PARP 억제제는 [M. Rouleau et al., Nature Reviews, Volume 10, 293-301] 의 임상 암 연구 (표 2, 페이지 298) 에 기재되어 있다.

[0006]

Horvath 및 Szabo (Drug News Perspect 20(3), April 2007, 171-181) 에 의한 보고서에 따르면, 대부분의 최근 연구는 PARP 억제제가 다양한 단계에서 DNA 복구를 방해하기 때문에, 우선적으로 암 세포 사멸을 증진시킨다고 입증하였다. 보다 최근의 연구는 또한 PARP 억제제가 성장 인자 발현을 억제하거나, 또는 성장 인자-유도성 세포 증식 반응을 억제함으로써 혈관형성을 억제한다고 입증하였다. 이러한 발견은 또한 생체내 PARP 억제제의 항암 효과의 방식에 영향을 미칠 수 있다.

[0007]

또한, Tentori et al. (Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133) 에 의한 연구는, PARP 억제제가 VEGF 또는 태반의 성장 인자-유도성 이동을 과기하고, 세포-기반 시스템에서 세관 (tubule)-형 네트워크의 형성을 방지하고, 생체내 혈관형성을 손상시킨다고 제시하였다. 상기 연구는 또한 성장 인자-유도성 혈관형성이 PARP-1 높-아웃 (knock-out) 마우스에서 결핍되어 있다고 입증하였다. 상기 연구의 결과는 항-혈관형성을 위한 PARP 의 표적화에 대한 증거를 제공하며, 이는 암 치료에서 PARP 억제제의 사용에 대한 신규한 치료적 암시를 부가한다.

[0008]

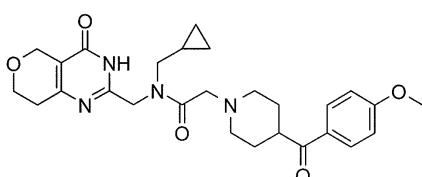
보존적 신호전달 경로에 있어서의 결함은 본질적으로 모든 암의 기원 및 거동에서 핵심적인 역할을 수행하는 것으로 널리 공지되어 있다 (E.A.Fearon, Cancer Cell, Vol. 16, Issue 5, 2009, 366-368). Wnt 경로는 항암 치료법의 표적이다. Wnt 경로의 핵심적인 특징은 β -카테닌 (catenin) 과의 복합체에 의한 β -카테닌의 조

절된 단백질분해 (열화 (degradation)) 이다. WTX, APC 또는 Axin 과 같은 단백질이 상기 분해 과정에 관여한다. β -카테닌의 적절한 열화는 다수의 암에서 관찰되었던 Wnt 경로의 부적절한 활성화를 방지하는데 중요하다. 탄키라아제는 Axin 의 활성을 억제하여, β -카테닌의 열화를 억제한다. 결과적으로, 탄키라아제 억제제는 β -카테닌의 열화를 증가시킨다. *Nature* 저널의 논문은 Wnt 신호전달을 조절하는 단백질에 대한 중요한 새로운 통찰력을 제공할 뿐 아니라, 나아가 소분자를 통하여 β -카테닌 수준 및 국부화를 억제하는 것에 대한 접근을 시사한다 (Huang et al., 2009; *Nature*, Vol 461, 614-620). 화합물 XAV939 는 DLD-1-암 세포의 성장을 억제한다. 상기 저자들은 XAV939 이 AXIN1 및 AXIN2 단백질의 수준을 증가시킴으로써 β -카테닌의 Wnt-유도성 축적을 차단했다고 밝혔다. 상기 저자들에 의한 후속 연구에서는, XAV939 가 탄키라아제 1 및 2 (TNKS1 및 TNKS2) (둘 모두 폴리(ADP-리보오스)폴리머라아제 (PARP) 단백질 패밀리의 일원임) 의 억제를 통해 AXIN 수준을 조절한다고 규명하였다 (S.J. Hsiao et al., *Biochimie* 90, 2008, 83-92).

- [0009] 본 발명에 따른 화합물 및 이의 염은 내성이 우수하면서, 매우 유용한 약리학적 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0010] 본 발명은 특히 탄키라아제 1 및 2 를 억제하는 화학식 I 의 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 TANK-유도성 질환 및 호소증상의 치료를 위한 이의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0011] 화학식 I 의 화합물은 나아가 TANK 의 활성 또는 발현의 분리 및 조사를 위해 사용될 수 있다. 또한, 이는 특히 비(非)조절된 또는 방해된 TANK 활성과 관련된 질환의 진단법에의 사용에 적합하다.
- [0012] 숙주 또는 환자는 임의의 포유류 종, 예를 들어 영장류 종, 특히 인간; 마우스, 래트 및 햄스터를 포함하는 설치류; 토끼; 말, 암소, 개, 고양이 등일 수 있다. 동물 모델은 인간 질환의 치료를 위한 모델을 제공하는 실험적 연구를 위해 중요하다.
- [0013] 본 발명에 따른 화합물로의 치료에 대한 특정한 세포의 민감성은 생체외 시험에 의해 측정될 수 있다. 통상적으로, 세포의 배양액을 항 IgM 과 같은 활성제가 표면 마커의 발현과 같은 세포 반응을 유도하기에 충분한 기간 동안, 통상적으로 약 1 시간 내지 1 주일 동안, 각종 농도로 본 발명에 따른 화합물과 조합한다. 생체외 시험은 혈액 또는 생검 샘플로부터 배양된 세포를 사용하여 수행될 수 있다. 발현된 표면 마커의 양은 상기 마커를 인지하는 특이적 항체를 사용하여 유동 세포분석기에 의해 평가된다.
- [0014] 용량은 사용된 특정한 화합물, 특정한 질환, 환자의 상태 등에 따라 달라진다. 치료적 용량은 통상적으로 환자의 생존력을 유지시키면서, 표적 조직 내 바람직하지 않은 세포군을 상당히 감소시키는데 충분한 양이다. 치료는 일반적으로 상당한 감소가 일어날 때까지, 예를 들어 세포 부담 (cell burden) 이 약 50% 이상 감소 될 때까지 지속되고, 본질적으로는 바람직하지 않은 세포가 체내에서 더이상 겹출되지 않을 때까지 지속될 수 있다.

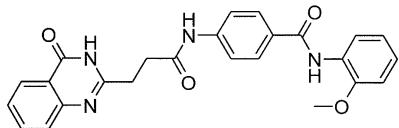
선행 기술

- [0016] E. Wahlberg et al., *Nature Biotechnology* (2012), 30(3), 283.
- [0017] M. D. Shultz et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 2013 (11.07.2013 자 공개됨).
- [0018] 상기 출판물에, 하기 벤조일피페리딘 유도체가 탄키라아제 억제제로서 기재되어 있다:



- [0019]
- [0020] IC_{50} (TNKS1) = 2 nM, IC_{50} (TNKS2) = 0.6 nM; 세포 검정: EC_{50} = 35 nM.
- [0021] H. Bregman et al., *Journal of Medicinal Chemistry* (2013), 56(3), 1341.

[0022] 하기 퀴나졸리논이 탄키라아제 억제제로서 기재되어 있다:



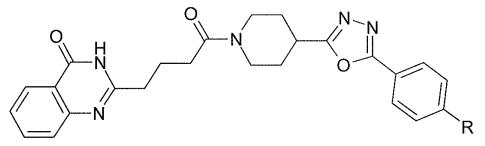
[0023]

[0024] IC_{50} (TNKS1) = 7.4 nM, IC_{50} (TNKS2) = 4.4 nM; 세포 검정: EC_{50} = 320 nM.

[0025] 본 발명의 화합물이 유의하게 보다 우수한 활성을 갖는다.

[0026] 기타 탄키라아제 억제제가 WO 2013/012723, WO 2013/010092 및 WO 2013/008217 에 기재되어 있다.

[0027] 최근에, 추가로 퀴나졸리논을 청구한 특허 (WO 2014/036022 A1) 가 공개되었다. 하나의 예를 하기에 제시한다 ($R = F$):



[0028]

[0029] 이러한 화합물에 대하여, 특히 출원에서 하기와 같은 데이터가 보고되었다: IC_{50} (TNKS1) = 18.8 nM, IC_{50} (TNKS2) = 2.59 nM; 세포 검정: EC_{50} = 247 nM.

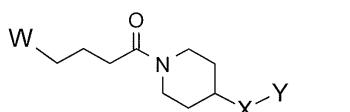
[0030] 암의 치료를 위한 옥소퀴나졸리닐-부탄아미드 유도체가 WO 2015/014442 A1 에 기재되어 있다.

[0031] 비교 데이터가 표 3 에 제시되어 있다.

발명의 내용

[0032] 발명의 요약

[0033] 본 발명은 화학식 I 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물에 관한 것이다:

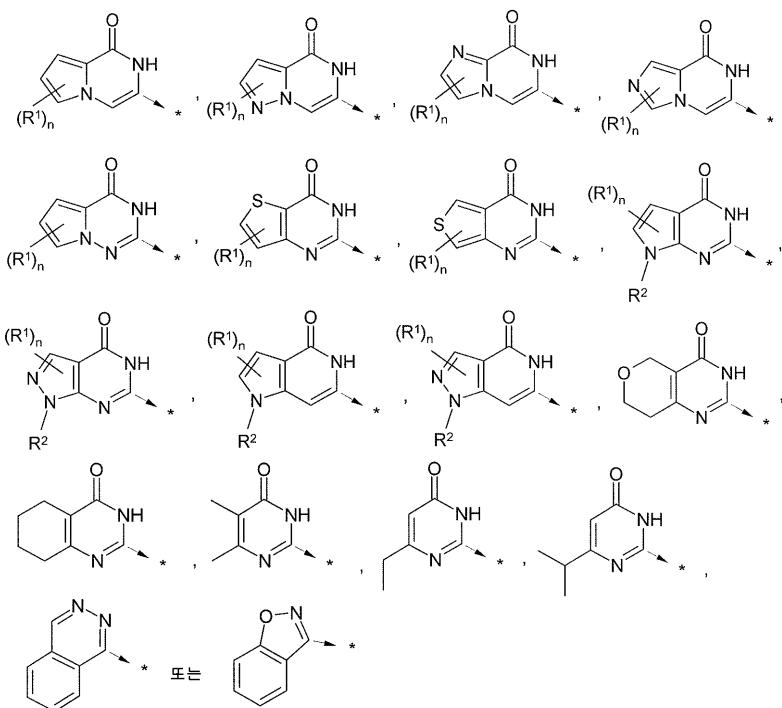


[0034]

[0035] [식 중,

[0036]

W 는



[0037]

[0038] (여기서, * 는 프로필렌 모이어티 (moiety)

[0039] 예의 부착 지점을 나타냄)

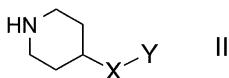
[0040] 를 나타내고,

[0041] X 는 O, CO 를 나타내거나, 또는 부재 (absent) 이고,

[0042] Y 는 Ar 또는 Het¹ 을 나타내고,[0043] R¹ 은 H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CHF₂, CH₂OH 또는 OCH₃ 를 나타내고,[0044] R² 는 H 또는 CH₃ 을 나타내고,[0045] Ar 은 페닐 (이는 미치환되거나, 또는 Hal, NO₂, CN, A, OR³, S(O)_mR³, N(R³)₂, COA, COOR³, CON(R³)₂, SO₂N(R³)₂, NR³COR³, NR³SO₂A, NR³CON(R³)₂ 및/또는 Het² 로 단일-, 이중-, 또는 삼중치환됨) 을 나타내고,[0046] Het¹ 은 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딜 또는 피리다지닐 (이들은 각각 미치환되거나, 또는 Hal, NO₂, Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, CON(R³)₂, Het² 및/또는 =O 로 단일- 또는 이중치환됨) 을 나타내고,[0047] Het² 는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딜 또는 피리다지닐 (이들은 각각 미치환되거나, 또는 Hal, NO₂, Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, CON(R³)₂ 및/또는 =O 로 단일- 또는 이중치환됨) 을 나타내고,[0048] Ar¹ 은 페닐 (이는 미치환되거나, 또는 Hal, NO₂, CN, A, OR³, S(O)_mR³, N(R³)₂, COA, COOR³, CON(R³)₂, NR³COR³ 및/또는 NR³SO₂A 로 단일-, 이중-, 또는 삼중치환됨) 을 나타내고,

- [0049] A 는 1 ~ 8 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬 (여기서 1 또는 2 개의 비(非)인접 CH- 및/또는 CH_2 -기는 N- 또는 O-원자로 대체될 수 있고, 1~7 개의 H-원자는 F, Cl 및/또는 OH로 대체될 수 있음) 을 나타내고,
- [0050] R^3 은 H, 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,
- [0051] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,
- [0052] m 은 0, 1 또는 2 를 나타내고,
- [0053] n 은 1 또는 2 를 나타냄].
- [0054] 본 발명은 또한 이러한 화합물의 광학 활성 형태 (입체이성질체), 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체 및 수화물 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0055] 나아가, 본 발명은 화학식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 유도체에 관한 것이다.
- [0056] 용어 화합물의 용매화물은 화합물과 용매 분자의 상호 인력에 의해 형성된, 화합물 상에의 불활성 용매 분자의 부가물을 의미하는 것으로 의도된다. 용매화물은, 예를 들어 1- 또는 2수화물 또는 알콕시드이다.
- [0057] 본 발명은 또한 염의 용매화물에 관한 것으로도 의도된다.
- [0058] 용어 약학적으로 허용가능한 유도체는, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물의 염 및 또한 소위 전구약물 화합물을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0059] 본원에 사용된 바 및 달리 언급되지 않는 한, 용어 "전구약물" 은 가수분해, 산화 또는 다르게는 생물학적 조건 (생체외 또는 생체내) 하에서 반응하여, 활성 화합물, 특히 화학식 I 의 화합물을 제공할 수 있는 화학식 I 의 화합물의 유도체를 의미한다. 전구약물의 예에는, 비제한적으로, 생가수분해가능한 (biohydrolyzable) 아미드, 생가수분해가능한 에스테르, 생가수분해가능한 카르바메이트, 생가수분해가능한 카르보네이트, 생가수분해 가능한 우레이드, 및 생가수분해가능한 포스페이트 유사체와 같은 생가수분해가능한 모이어티를 포함하는, 화학식 I 의 화합물의 유도체 및 대사산물이 포함된다. 특정 구현예에서, 카르복실 관능기를 갖는 화합물의 전구약물은 카르복실산의 저급 알킬 에스테르이다. 카르복실레이트 에스테르는 분자 상에 존재하는 임의의 카르복실산 모이어티를 에스테르화함으로써 간편하게 형성된다. 전구약물은 통상적으로 [Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)] 및 [Design and Application of Prodrugs (H.Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)]에 기재된 바와 같은, 널리 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0060] 표현 "유효량" 은, 예를 들어 연구원 또는 의사에 의해 추구되거나 요구되는 생물학적 또는 의학적 반응을 조직, 계, 동물 또는 인간에서 야기시키는, 약제 또는 약학적 활성 성분의 양을 나타낸다.
- [0061] 또한, 표현 "치료적 유효량" 은 이와 같은 양을 제시받지 않은 해당 대상체와 비교 시, 하기 결과를 갖는 양을 나타낸다:
- [0062] 질환, 증후군, 병태, 호소증상, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 제거, 또는 또한 질환, 호소증상 또는 장애의 진전 감소.
- [0063] 표현 "치료적 유효량" 은 또한 통상의 생리학적 기능을 증가시키는데 유효한 양을 포함한다.
- [0064] 본 발명은 또한, 예를 들어 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 또는 1:1000 비율로의, 예를 들어 2 가지 부분입체이성질체의 혼합물인, 화학식 I 의 화합물의 혼합물의 용도에 관한 것이다.
- [0065] 이는 특히 바람직하게는 입체이성질체 화합물의 혼합물이다.
- [0066] "호변이성질체" 는 서로 평형을 이루는 화합물의 이성질체 형태를 의미한다. 이성질체 형태의 농도는 화합물이 발견되는 환경에 따라 달라질 수 있고, 예를 들어 화합물이 고체인지 또는 유기 또는 수성 용액 중에 존재하는 지에 따라 달라질 수 있다.
- [0067] 본 발명은 화학식 I 의 화합물 및 이의 염, 및 하기를 특징으로 하는, 화학식 I 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체 및 입체이성질체의 제조 방법에 관한 것이다:

[0068] 화학식 II 의 화합물을,

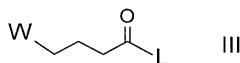


[0069]

[식 중, X 및 Y 는 청구항 제 1 항에 제시된 의미를 가짐]

[0071]

화학식 III 의 화합물



[0072]

[식 중, W 는 청구항 제 1 항에 제시된 의미를 갖고,

[0074]

L 은 Cl, Br, I, 또는 유리된 또는 반응성으로 관능적으로 개질된 OH 기를 나타냄]

[0075]

과 반응시키고/시키거나,

[0076]

화학식 I 의 염기 또는 산을 이의 염 중 하나로 전환시킴.

[0077]

상기 및 하기에서, 라디칼 W, X 및 Y 는, 명백하게 달리 언급되지 않는 한, 화학식 I 에 제시된 의미를 갖는다.

[0078]

A 는 알킬을 나타내며, 이는 미분지형 (선형) 또는 분지형이고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개의 C 원자를 갖는다. A 는 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 나아가 또한 펜틸, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필, 보다 바람직하게는, 예를 들어 트리플루오로메틸을 나타낸다.

[0079]

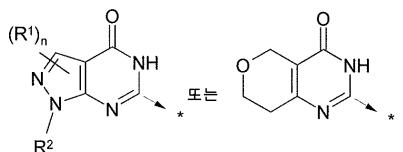
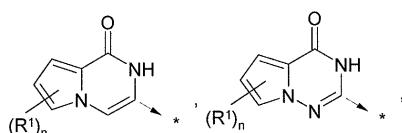
A 는 매우 특히 바람직하게는 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 C 원자를 갖는 알킬, 바람직하게는 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 또는 1,1,1-트리플루오로에틸을 나타낸다.

[0080]

나아가, A 는 바람직하게는 CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 를 나타낸다.

[0081]

W 는 바람직하게는 하기를 나타낸다:



[0082]

R^1 은 바람직하게는 H, F, Cl, CH_3 또는 CH_2OH 를 나타낸다.

[0084]

R^3 은 바람직하게는 H 또는 CH_3 를 나타낸다.

[0085]

Ar 은 바람직하게는 페닐 (이는 미치환되거나, 또는 Hal, CN, A 및/또는 OR^3 로 단일-, 이중-, 또는 삼중치환됨) 을 나타낸다.

[0086]

Het¹ 은 바람직하게는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딜 또는 피리다지닐 (이들은 각각 미치환되거나, 또는 Ar¹, CN, A, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, Het² 및/또는 =O 로 단일- 또는 이중치환됨) 을 나타낸다.

[0087] Het²는 바람직하게는 피리미딜을 나타낸다.

[0088] Ar¹은 바람직하게는 페닐을 나타낸다.

[0089] 본 발명의 전반에 걸쳐, 1회 초파로 존재하는 모든 라디칼은 동일하거나 상이할 수 있고, 즉 이들은 서로 독립적이다.

[0090] 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고, 따라서 각종 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I은 이러한 모든 형태를 포함한다.

[0091] 따라서, 본 발명은, 특히 하나 이상의 상기 라디칼이 상기 제시된 바람직한 의미 중 하나를 갖는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 화합물의 일부 바람직한 군은 화학식 Ia 내지 Ij의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물로 표현될 수 있고, 여기서 하기를 제외하고는, 보다 상세하게 지정되지 않은 라디칼들은 화학식 I에 제시된 의미를 갖는다:

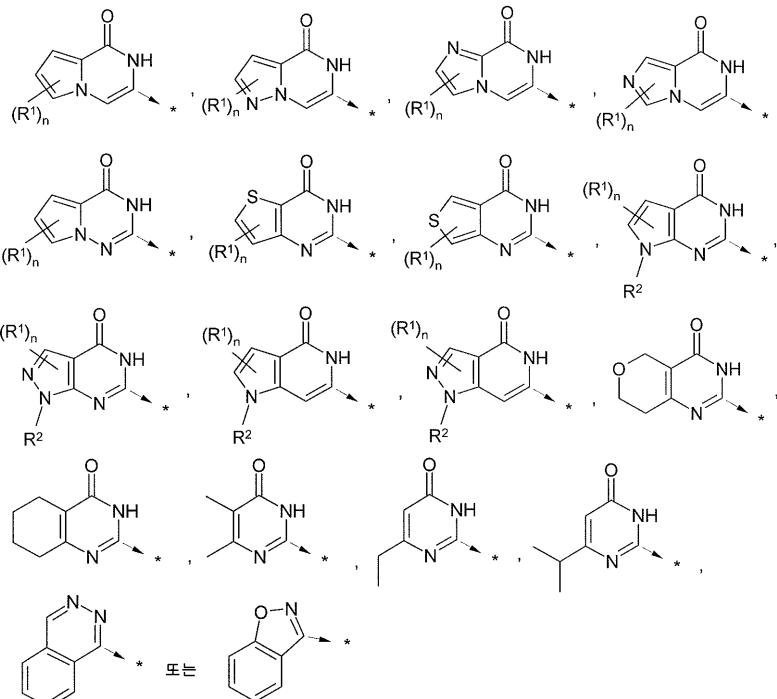
[0092] Ia에서, Ar은 페닐(이는 미치환되거나, 또는 Hal, CN, A 및/또는 OR³로 단일-, 이중-, 또는 삼중치환됨)을 나타냄;

[0093] Ib에서, Het¹은 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딜 또는 피리다지닐(이들은 각각 미치환되거나, 또는 Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, Het² 및/또는 =O로 단일- 또는 이중치환됨)을 나타냄;

[0094] Ic에서, Het²는 피리미딜을 나타냄;

[0095] Id에서, Ar¹은 페닐을 나타냄;

[0096] Ie에서, W는



[0097]

[0098] (여기서, *는 프로필렌 모이어티에의 부착 지점을 나타냄)

[0099] 를 나타내고;

[0100] X는 O, CO를 나타내거나, 또는 부재이고,

- [0101] Y 는 Ar 또는 Het¹ 을 나타내고,
- [0102] R¹ 은 H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CHF₂, CH₂OH 또는 OCH₃ 를 나타내고,
- [0103] R² 는 H 또는 CH₃ 을 나타내고,
- [0104] Ar 은 페닐 (이는 미치환되거나, 또는 Hal, CN, A 및/또는 OR³ 로 단일-, 이중-, 또는 삼중치환됨) 을 나타내고,
- [0105] Het¹ 은 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딜 또는 피리다지닐 (이들은 각각 미치환되거나, 또는 Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, Het² 및/또는 =O 로 단일- 또는 이중치환됨) 을 나타내고,
- [0106] Het² 는 피리미딜을 나타내고,
- [0107] Ar¹ 은 페닐을 나타내고,
- [0108] A 는 1 ~ 8 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬 (여기서 1 또는 2 개의 비인접 CH- 및/또는 CH₂-기는 N- 또는 O-원자로 대체될 수 있고, 1-7 개의 H-원자는 F, Cl 및/또는 OH 로 대체될 수 있음) 을 나타내고,
- [0109] R³ 은 H, 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,
- [0110] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,
- [0111] n 은 1 또는 2 를 나타냄;
- [0112] If 에서, W 는
-
- [0113]
- [0114] (여기서, * 는 프로필렌 모이어티에의 부착 지점을 나타냄)
- [0115]를 나타냄;
- [0116] Ig 에서, W 는
-
- [0117]

[0118] (여기서, * 는 프로필렌 모이어티에의 부착 지점을 나타냄)

[0119] 를 나타내고,

[0120] X 는 CO 를 나타내거나, 또는 부재이고,

[0121] Y 는 Ar 또는 Het¹ 을 나타내고,

[0122] R¹ 은 H, F 또는 CH₃ 을 나타내고,

[0123] R² 는 H 또는 CH₃ 을 나타내고,

[0124] Ar 은 페닐 (이는 Hal 및/또는 OR³ 로 단일- 또는 이중치환됨) 을 나타내고,

[0125] Het¹ 은 피라졸릴 또는 피리딜 (이들은 각각 미치환되거나, 또는 A, OR³, N(R³)₂ 및/또는 Het² 로 단일- 또는 이중치환됨) 을 나타내고,

[0126] Het² 는 피리미딜을 나타내고,

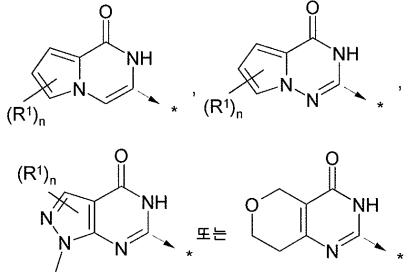
[0127] A 는 1 ~ 8 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

[0128] R³ 은 H, 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

[0129] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,

[0130] n 은 1 을 나타냄;

[0131] Ih 에서, W 는



[0132] (여기서, * 는 프로필렌 모이어티에의 부착 지점을 나타냄)

[0133] 를 나타내고,

[0135] X 는 O, CO 를 나타내거나, 또는 부재이고,

[0136] Y 는 Ar 또는 Het¹ 을 나타내고,

[0137] R¹ 은 H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CHF₂, CH₂OH 또는 OCH₃ 를 나타내고,

[0138] R² 는 H 또는 CH₃ 을 나타내고,

[0139] Ar 은 페닐 (이는 미치환되거나, 또는 Hal, CN, A 및/또는 OR³ 로 단일-, 이중-, 또는 삼중치환됨) 을 나타내고,

[0140] Het¹ 은 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딜 또는 피리다지닐 (이들은 각각 미치환되거나, 또는

Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, Het² 및/또는 =O 로 단일- 또는 이중치환됨) 을 나타내고,

[0141] Het² 는 피리미딜을 나타내고,

[0142] Ar¹ 은 페닐을 나타내고,

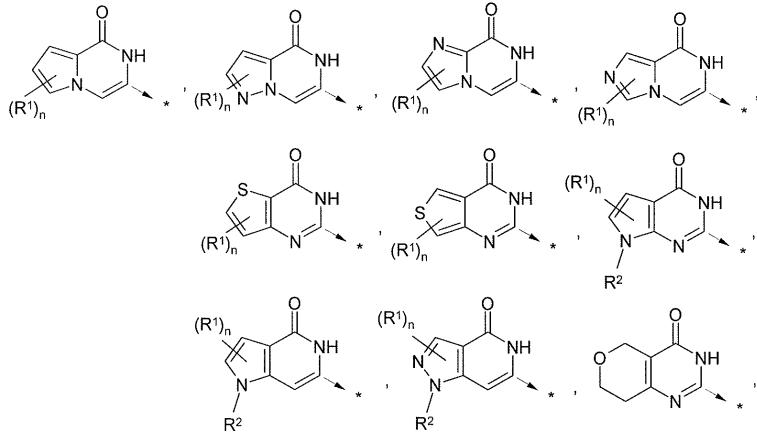
[0143] A 는 1 ~ 8 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬 (여기서 1 또는 2 개의 비인접 CH- 및/또는 CH₂-기는 N- 또는 O-원자로 대체될 수 있고, 1~7 개의 H-원자는 F, Cl 및/또는 OH로 대체될 수 있음) 을 나타내고,

[0144] R³ 은 H, 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

[0145] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,

[0146] n 은 1 또는 2 를 나타냄;

[0147] Ii 에서, W 는



[0148] (여기서, * 는 프로필렌 모이어티에의 부착 지점을 나타냄)

[0149] 를 나타내고,

[0150] X 는 O, CO 를 나타내거나, 또는 부재이고,

[0151] Y 는 Ar 또는 Het¹ 을 나타내고,

[0152] R¹ 은 H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CHF₂, CH₂OH 또는 OCH₃ 를 나타내고,

[0153] R² 는 H 또는 CH₃ 을 나타내고,

[0154] Ar 은 페닐 (이는 미치환되거나, 또는 Hal, CN, A 및/또는 OR³ 로 단일-, 이중-, 또는 삼중치환됨) 을 나타내고,

[0155] Het¹ 은 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딜 또는 피리다지닐 (이들은 각각 미치환되거나, 또는 Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, Het² 및/또는 =O 로 단일- 또는 이중치환됨) 을 나타내고,

[0156] Het² 는 피리미딜을 나타내고,

[0157] Ar¹ 은 페닐을 나타내고,

- [0159] A 는 1 - 8 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,
- [0160] R³ 은 H, 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,
- [0161] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,
- [0162] n 은 1 또는 2 를 나타냄;
- [0163] Ij 에서, W 는
-
- [0164]
- [0165] (여기서, * 는 프로필렌 모이어티에의 부착 지점을 나타냄)
- [0166] 를 나타내고,
- [0167] X 는 O, CO 를 나타내거나, 또는 부재이고,
- [0168] Y 는 Ar 또는 Het¹ 을 나타내고,
- [0169] R¹ 은 H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CH₂OH 또는 OCH₃ 를 나타내고,
- [0170] R² 는 H 또는 CH₃ 을 나타내고,
- [0171] Ar 은 페닐 (이는 미치환되거나, 또는 Hal, CN, A 및/또는 OR³ 로 단일-, 이중-, 또는 삼중치환됨) 을 나타내고,
- [0172] Het¹ 은 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딜 또는 피리다지닐 (이들은 각각 미치환되거나, 또는 Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, Het² 및/또는 =O 로 단일- 또는 이중치환됨) 을 나타내고,
- [0173] Het² 는 피리미딜을 나타내고,
- [0174] Ar¹ 은 페닐을 나타내고,
- [0175] A 는 1 - 8 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,
- [0176] R³ 은 H, 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 C-원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,
- [0177] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,
- [0178] n 은 1 또는 2 를 나타냄.
- [0179] 화학식 I 의 화합물 및 또한 이의 제조를 위한 출발 물질은, 또한 문헌 (예를 들어 표준 방법으로, 예컨대 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) 에 기재된 바와 같이, 상기 반응을 위해 공지된 적합한 반응 조건 하에서 정확하게, 공지된 방법 그대로 제조된다. 그 자체가 공지되어 있지만, 본원에서 보다 상세하게 언급되지 않은 변형들 또한 사용될 수 있다.

- [0180] 화학식 II 및 화학식 III의 출발 화합물은 일반적으로 공지되어 있다. 이들이 신규한 경우, 이들은 공지된 방법 그대로 제조될 수 있다.
- [0181] 화학식 I의 화합물은 바람직하게는 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시킴으로써 수득될 수 있다.
- [0182] 화학식 III의 화합물에서, L은 바람직하게는 Cl, Br, I, 또는 유리된 또는 반응성으로 개질된 OH기, 예를 들어, 활성화 에스테르, 1-6개의 C원자를 갖는 이미다졸리드 또는 알킬솔포닐옥시(바람직하게는 메틸솔포닐옥시 또는 트리플루오로메틸솔포닐옥시) 또는 6-10개의 C원자를 갖는 아릴솔포닐옥시(바람직하게는 페닐- 또는 p-톨릴솔포닐옥시)를 나타낸다.
- [0183] 반응은 일반적으로 산-결합제, 바람직하게는 DIPEA, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 피리딘 또는 퀴놀린과 같은 유기 염기 존재 하에서 수행된다.
- [0184] 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염, 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 약산의 또 다른 염, 바람직하게는 칼륨, 나트륨, 칼슘 또는 세슘의 첨가가, 또한 바람직할 수 있다.
- [0185] 사용되는 조건에 따라, 반응 시간은 수 분 내지 14일이고, 반응 온도는 약 -30° 내지 140°, 통상적으로는 -10° 내지 90°, 특히는 약 0° 내지 약 70°이다.
- [0186] 적합한 불활성 용매의 예는, 탄화수소, 예컨대 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 툴루엔 또는 자일렌; 염소화탄화수소, 예컨대 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 사염화탄소, 클로로포름 또는 디클로로메탄; 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올; 에테르, 예컨대 디에틸에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라하이드로푸란(THF) 또는 디옥산; 글리콜 에테르, 예컨대 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글리메(diglyme)); 캐톤, 예컨대 아세톤 또는 부타논; 아미드, 예컨대 아세트아미드, 디메틸아세트아미드 또는 디메틸포름아미드(DMF); 니트릴, 예컨대 아세토니트릴; 술폭시드, 예컨대 디메틸 술폭시드(DMSO); 탄소 황화물; 카르복실산, 예컨대 포름산 또는 아세트산; 니트로 화합물, 예컨대 니트로메탄 또는 니트로벤젠; 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트, 또는 상기 용매들의 혼합물이다.
- [0187] 아세토니트릴, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄 및/또는 DMF가 특히 바람직하다.
- [0188] 약학적 염 및 기타 형태
- [0189] 본 발명에 따른 상기 화합물은 이의 최종 비(非)-염 형태로 사용될 수 있다. 한편, 본 발명은 또한 상기 화합물을 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용하는 것을 포함하는데, 이는 각종 유기 및 무기 산 및 염기로부터 당업계에 공지된 절차에 의해 유도될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 대부분 통상적인 방법에 의해 제조된다. 화학식 I의 화합물이 카르복실기를 함유하는 경우, 이의 적합한 염 중 하나는 상기 화합물을 적합한 염기와 반응시켜 해당 염기-부가염을 수득함으로써 형성될 수 있다. 상기와 같은 염기는, 예를 들어 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 수산화리튬; 알칼리 토금속 수산화물, 예컨대 수산화바륨 및 수산화칼슘; 알칼리 금속 알콕시드, 예를 들어 칼륨 에톡시드 및 나트륨 프로록시드; 및 각종 유기 염기, 예컨대 피페리딘, 디에탄올아민 및 N-메틸글루타민이다. 화학식 I의 화합물의 알루미늄 염도 마찬가지로 포함된다. 특정한 화학식 I의 화합물의 경우, 산-부가염은 이를 화합물을, 약학적으로 허용가능한 유기 및 무기 산, 예를 들어 할로겐화수소, 예컨대 염화수소, 브롬화수소 또는 요오드화수소, 기타 광물산 및 이의 해당 염, 예컨대 술페이트, 니트레이트 또는 포스페이트 등, 및 알킬- 및 모노아릴솔포네이트, 예컨대 에탄솔포네이트, 툴루엔솔포네이트 및 벤젠솔포네이트, 및 기타 유기산 및 이의 해당 염, 예컨대 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 타르트레이트, 말레이트, 숙시네이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코르베이트 등으로 처리함으로써 형성될 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 산-부가염에는 하기가 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아르기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠솔포네이트(베실레이트), 바이솔페이트, 바이솔파이트, 브로마이드, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르솔포네이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 시트레이트, 시클로펜단프로피오네이트, 디글루코네이트, 디히드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실솔페이트, 에탄솔포네이트, 푸마레이트, 포르메이트, 갈락타레이트(점액산 유래), 갈락투로네이트, 글루코헵타노에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 헤미숙시네이트, 헤미솔페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄솔포네이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트,

말레이트, 말레이이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로젠포스페이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 올레아이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼슬페이트, 페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트, 프탈레이트.

[0190] 나아가, 본 발명에 따른 화합물의 염기 염에는 하기가 포함되지만, 이에 제한되는 것으로 의도되지 않는다: 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 철(III), 철(II), 리튬, 마그네슘, 망간(III), 망간(II), 칼륨, 나트륨 및 아연염. 상기 언급된 염 중에서, 암모늄; 알칼리 금속 염인 나트륨 및 칼륨, 및 알칼리 토금속 염인 칼슘 및 마그네슘이 바람직하다. 약학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기로부터 유도된 화학식 I의 화합물의 염에는 하기의 염이 포함되지만, 이에 제한되는 것으로 의도되지 않는다: 1차, 2차 및 3차 아민, 치환 아민, 또한 천연 발생 치환 아민, 시클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 클로로프로카인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민(벤파민), 디시클로헥실아민, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민(hydramine), 이소프로필아민, 리도카인, 리신, 메글루민, N-메틸-D-글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민 및 트리스(히드록시메틸)메틸아민(트로메타민).

[0191] 염기성 질소-함유기를 함유하는 본 발명의 화합물은, (C_1-C_4)-알킬 할라이드, 예를 들어 메틸, 에틸, 이소프로필 및 tert-부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디(C_1-C_4)알킬 술페이트, 예를 들어 디메틸, 디에틸 및 디아밀 술페이트; ($C_{10}-C_{18}$)알킬 할라이드, 예를 들어 데실, 도데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 아릴(C_1-C_4)알킬 할라이드, 예를 들어 벤질 클로라이드 및 페네틸 브로마이드와 같은 제제를 사용하여 4 차화될 수 있다. 본 발명에 따른 수- 및 유-용해성 화합물 모두 상기와 같은 염을 사용하여 제조될 수 있다.

[0192] 바람직한 상기 언급된 약학적 염에는 하기가 포함되지만, 이에 제한되는 것으로 의도되지 않는다: 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 베실레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 헤미숙시네이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 이세티오네이트, 만델레이트, 메글루민, 니트레이트, 올레아이트, 포스포네이트, 피발레이트, 나트륨 포스페이트, 스테아레이트, 술페이트, 술포살리실레이트, 타르트레이트, 티오말레이트, 토실레이트 및 트로메타민.

[0193] 히드로클로라이드, 디히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 말레이이트, 메실레이트, 포스페이트, 술페이트 및 숙시네이트가 특히 바람직하다.

[0194] 화학식 I의 염기성 화합물의 산-부가 염은, 통상의 방식으로 유리 염기 형태를 염의 형성을 야기하는 충분량의 목적하는 산과 접촉시킴으로써 제조된다. 유리 염기는 통상의 방식으로 상기 염 형태를 염기와 접촉시키고, 유리 염기를 단리함으로써 재생될 수 있다. 유리 염기 형태는 극성 용매 중에서의 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 이의 해당 염 형태와 어느 정도 차이가 있지만; 본 발명의 목적을 위하여, 상기 염은 다르게는 이의 각각의 유리 염形态에 해당한다.

[0195] 언급된 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기-부가염은, 금속 또는 아민, 예컨대 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민을 이용하여 형성된다. 바람직한 금속은 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘이다. 바람직한 유기 아민은 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸-D-글루카민 및 프로카인이다.

[0196] 본 발명에 따른 산성 화합물의 염기-부가염은, 통상의 방식으로 유리 산 형태를 염의 형성을 야기하는 충분량의 목적하는 염기와 접촉시킴으로써 제조된다. 유리 산은 통상의 방식으로 상기 염 형태를 산과 접촉시키고, 유리 산을 단리함으로써 재생될 수 있다. 유리 산 형태는 극성 용매 중에서의 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 이의 해당 염 형태와 어느 정도 차이가 있지만; 본 발명의 목적을 위하여, 상기 염은 다르게는 이의 각각의 유리 산 형태에 해당한다.

[0197] 본 발명에 따른 화합물이 이러한 유형의 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있는 기를 하나 초과로 함유하는 경우, 본 발명은 또한 다중 염(multiple salt)을 포함한다. 전형적인 다중 염 형태에는, 예를 들어 하기가 포함되지만, 이에 제한되는 것으로 의도되지 않는다: 바이타르트레이트, 디아세테이트, 디푸마레이트, 디메글루민, 디포스페이트, 디나트륨 및 트리히드로클로라이드.

[0198] 상기에서 언급된 바와 관련하여, 본 문맥에서 표현 "약학적으로 허용가능한 염"은, 화학식 I의 화합물을 이의

염 중 하나의 형태로 포함하는 활성 성분으로서, 특히 상기 염 형태가 활성 성분의 유리 형태 또는 이전에 사용되었던 활성 성분의 임의의 기타 염 형태와 비교하여, 활성 성분에 개선된 약동학적 특성을 부여하는 경우를 의미하는 것으로 의도된다. 활성 성분의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 또한 이전에는 갖지 않았던 목적하는 약동학적 특성을 처음으로 상기 활성 성분에 제공할 수 있고, 나아가 체내 이의 치료적 효능에 있어서 상기 활성 성분의 약력학에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다.

[0199] 동위원소

나아가, 화학식 I의 화합물에는 이의 동위원소-라벨된 형태가 포함되는 것으로 의도된다. 화학식 I의 화합물의 동위원소-라벨된 형태는, 화합물 중 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자의 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자 또는 원자들로 대체된 것을 제외하고는, 상기 화합물과 동일하다. 용이하게 입수가능하고, 널리 공지된 방법에 의해 화학식 I의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예에는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 각각 예를 들어 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 이 포함된다. 상기 언급된 동위원소 및/또는 기타 원소의 기타 동위원소 중 하나 이상을 함유하는, 화학식 I의 화합물, 이의 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 일부인 것으로 의도된다. 화학식 I의 동위원소-라벨된 화합물은 다수의 유익한 방식으로 사용될 수 있다. 예를 들어, ^3H 또는 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 화학식 I의 동위원소-라벨된 화합물은 약제 및/또는 기질 조직 분포 검정에 적합하다. 이러한 방사성 동위원소, 즉 트리튬 (^3H) 및 탄소-14 (^{14}C)는, 간단한 제조 및 탁월한 검출능으로 인해 특히 바람직하다. 보다 무거운 동위원소, 예를 들어 듀테륨 (^2H)의 화학식 I의 화합물에의 혼입은, 이러한 동위원소-라벨된 화합물의 보다 우수한 대사 안정성에 의한 치료적 이점을 갖는다. 보다 우수한 대사 안정성은 증가된 생체내 반감기 또는 보다 적은 투여량으로 번역되며, 이는 대부분의 경우 본 발명의 바람직한 구현예를 나타낼 수 있다. 화학식 I의 동위원소-라벨된 화합물은, 통상적으로 비(非)동위원소-라벨된 반응물을 용이하게 입수가능한 동위원소-라벨된 반응물로 대체하여, 본 발명의 실시예 부분 및 제조 부분에 있는 합성 반응식 및 관련 설명에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

듀테륨 (^2H)은 또한 1차 동력학적 동위원소 효과 (primary kinetic isotope effect)에 의한 화합물의 산화적 대사를 조정하기 위한 목적으로, 화학식 I의 화합물에 혼입될 수 있다. 1차 동력학적 동위원소 효과는 동위원소 핵의 교환에 의해 야기된 화학 반응 속도의 변화로, 이는 결국 상기 동위원소 교환 후 공유 결합 형성을 위해 요구되는 기저 상태 에너지의 변화에 의해 야기된다. 보다 무거운 동위원소의 교환은 통상적으로 화학 결합을 위한 기저 상태 에너지를 낮추기 때문에, 속도-제한 결합 과정에서 속도를 감소시킨다. 결합 과정이 다중-생성물 반응의 좌표에 따라 안장점 (saddle-point) 영역에서 또는 그 부근에서 일어나는 경우, 생성물 분포 비율은 실질적으로 변경될 수 있다. 설명으로서: 듀테륨이 비(非)교환가능한 위치에서 탄소 원자에 결합되는 경우, $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 2-7$ 의 속도차가 통상적이다. 이러한 속도차가 산화에 민감한 화학식 I의 화합물에 성공적으로 적용되는 경우, 생체내 이러한 화합물의 프로파일은 극적으로 변경되어, 개선된 약동학적 특성을 유도 할 수 있다.

치료제의 발견 및 개발의 경우, 당업자는 바람직한 생체외 특성을 유지하면서 약동학적 변수를 최적화하기 위해 노력한다. 불량한 약동학적 프로파일을 갖는 다수의 화합물은 산화적 대사에 민감한 것으로 간주하는 것이 타당하다. 현재 이용가능한 생체외 간 마이크로솜 검정은 이러한 유형의 산화적 대사 과정에 대한 유용한 정보를 제공하며, 이는 결국 상기와 같은 산화적 대사에 대한 저항을 통해 개선된 안정성을 갖는 중수소화된 화학식 I의 화합물의 합리적인 설계를 가능하게 한다. 이에 따라, 화학식 I의 화합물의 약동학적 프로파일에서의 유의한 개선이 수득되고, 이는 생체내 반감기 ($t_{1/2}$), 최대 치료 효과 농도 (C_{max}), 용량 반응 곡선 하면적 (AUC), 및 F의 증가의 관점에서; 및 감소된 청소율 (clearance), 용량 및 재료비의 관점에서 정량적으로 표현될 수 있다.

하기는 상기를 예시하기 위한 것으로 의도된다: 산화적 대사를 위한 다중 잠재적 공격 부위, 예를 들어 질소 원자에 결합된 수소 원자 및 벤질형 수소 원자들을 갖는 화학식 I의 화합물은, 수소 원자의 각종 조합물이 듀테륨 원자로 대체된 일련의 유사체로서 제조되기 때문에, 이러한 수소 원자 중 일부, 대부분 또는 전부가 듀테륨 원자로 대체된다. 반감기 측정은 산화적 대사에 대한 저항성의 개선이 개선되는 정도 범위의 유리하고 정확한 측정을 가능하게 한다. 이러한 방식으로, 모 (parent) 화합물의 반감기는 이러한 유형의 듀테륨-수소 교환의 결과로서 100% 까지 연장될 수 있다고 확인되었다.

- [0204] 화학식 I의 화합물에서 듀테륨-수소 교환은, 바람직하지 않은 독성 대사산물의 감소 또는 제거를 위한 출발 화합물의 대사산물 스펙트럼의 유리한 변경을 달성하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 독성 대사산물이 산화적 탄소-수소 (C-H) 결합 절단을 통해 일어나는 경우, 특정한 산화가 속도 결정 단계가 아닌 경우라도, 중수소화된 유사체는 원하지 않는 대사산물의 생성을 크게 감소 또는 제거할 수 있다고 합리적으로 추정될 수 있다. 듀테륨-수소 교환에 대한 당업계의 최신 추가 정보는, 예를 들어 하기에서 확인할 수 있다: [Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990], [Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987], [Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985], [Gillette et al., Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994] 및 [Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993].
- [0205] 본 발명은 나아가 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 임의로 부형제 및/또는 아쥬반트 (adjuvant)를 포함하는 약제에 관한 것이다.
- [0206] 약학적 제형은, 투여량 단위 당 소정량의 활성 성분을 포함하는 투여량 단위 형태로 투여될 수 있다. 상기와 같은 단위는 치료되는 병태, 투여 방법 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물을 0.5 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 특히 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg 포함할 수 있거나, 또는 약학적 제형은 투여량 단위 당 소정량의 활성 성분을 포함하는 투여 단위 형태로 투여될 수 있다. 바람직한 투여량 단위 제형은 상기 제시된 바와 같은, 1 일 용량 또는 부분-용량, 또는 이의 해당 분율의 활성 성분을 포함하는 제형이다. 나아가, 이러한 유형의 약학적 제형은 약학 업계에 일반적으로 공지되어 있는 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0207] 약학적 제형은 임의의 목적하는 적합한 방법, 예를 들어 경구 (구강 또는 설하 포함), 직장내, 비강내, 국소 (구강, 설하 또는 경피 포함), 질내 또는 비경구 (폐하, 근육내, 정맥내 또는 피부내 포함) 방법을 통해 투여에 적용될 수 있다. 상기와 같은 제형은, 예를 들어 활성 성분을 부형제(들) 또는 아쥬반트(들)과 조합함으로써 약학 업계에 공지된 모든 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0208] 경구 투여에 적합한 약학적 제형은, 예를 들어 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비수성액 중의 용액 또는 혼탁액; 식용 포말 (foam) 또는 포말 식품; 또는 수중유 (oil-in-water) 액체 에멀젼 또는 유중수 (water-in-oil) 액체 에멀젼과 같은 개별 단위로 투여될 수 있다.
- [0209] 따라서, 예를 들어 정제 또는 캡슐 형태로의 경구 투여의 경우, 활성 성분은, 예를 들어 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구용, 무독성 및 약학적으로 허용가능한 불활성 부형제와 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고, 이를 유사한 방식으로 분쇄된 약학적 부형제, 예를 들어 전분 또는 만니톨과 같은 식용 탄수화물과 혼합함으로써 제조된다. 마찬가지로 향미제, 보존제, 분산제 및 염료가 존재할 수 있다.
- [0210] 캡슐은 상기 기재된 바와 같은 분말 혼합물을 제조하고, 이를 성형된 젤라틴 쉘에 충전함으로써 제조된다. 충전 작업 전에, 활제 (glidant) 및 윤활제, 예를 들어 고도로 분산된 규산, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 폴리에틸렌 글리콜이 고체 형태로 상기 분말 혼합물에 첨가될 수 있다. 캡슐 복용 후 약제의 이용가능성을 개선시키기 위하여, 마찬가지로 봉해제 또는 가용화제, 예를 들어 한천 (agar-agar), 탄산칼슘 또는 탄산나트륨이 첨가될 수 있다.
- [0211] 또한, 바람직하거나 또는 요구되는 경우, 적합한 결합제, 윤활제 및 봉해제 뿐 아니라, 염료도 마찬가지로 혼합물 내에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제에는 전분, 젤라틴, 천연 당류, 예를 들어 글루코오스 또는 베타-락토오스, 옥수수로부터 제조된 감미제, 천연 및 합성 고무, 예를 들어 아카시아, 트래거캔스 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등이 포함된다. 이러한 투여량 형태에 사용되는 윤활제에는, 나트륨 올레아이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등이 포함된다. 봉해제에는 전분, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 잔탄검 등이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 정제는, 예를 들어 분말 혼합물을 제조하고, 상기 혼합물을 과립화 또는 건식-압착하고, 윤활제 및 봉해제를 첨가하고, 전체 혼합물을 압착하여 정제를 생성함으로써 제형화된다. 분말 혼합물은, 적합한 방식으로 분쇄된 화합물을, 상기 기재된 바와 같은 희석제 또는 염기, 및 임의로 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제, 파라핀과 같은 용해 지연제, 4차 염과 같은 흡수 촉진제 및/또는 벤토나이트, 카올린 또는 디칼슘 포스페이트와 같은 흡수제와 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 이를 결합제, 예를 들어 시럽, 전분 페이스트, 아카디아 점액 또는 셀룰로오스 또는 중합체 물질의 용액으로 습윤화하고, 체 (sieve)를 통해 압착함으로써 과립화될 수 있다. 과립화에 대한 대안으로서, 분말 혼합물을 타정기에 통과시킴으로써, 비균일한 모양의 덩어리를 수득하고, 이를 부수

어 과립을 형성할 수 있다. 상기 과립에 스테아르산, 스테아레이트 염, 탈크 또는 광유를 첨가하여 윤활시켜, 정제 캐스팅 몰드에 달라붙는 것을 방지할 수 있다. 그 후, 윤활화된 혼합물을 압착하여 정제를 수득한다. 또한, 본 발명에 따른 화합물을 자유-유동성 불활성 부형제와 조합한 후, 과립화 또는 건식-압착 단계를 수행하지 않고, 바로 압착시켜 정제를 수득할 수 있다. 셀락 (shellac) 밀봉층으로 이루어진 투명 또는 불투명 보호층, 당 또는 중합체 물질층 및 왁스의 광택층이 존재할 수 있다. 상이한 투여량 단위 사이의 구별을 가능하게 하기 위하여, 이러한 코팅에 염료가 첨가될 수 있다.

[0212] 경구용 액체, 예를 들어 용액, 시럽 및 엘릭시르 (elixir) 는, 제공된 양이 화합물의 사전지정된 양을 포함하도록 투여량 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은, 상기 화합물을 적합한 향미제와 함께 수용액 중에 용해시킴으로써 제조될 수 있고, 엘릭시르는 무독성 알코올계 비히클 (vehicle) 을 사용하여 제조된다. 혼탁액은, 상기 화합물을 무독성 비히클 중에 분산시킴으로써 제형화될 수 있다. 가용화제 및 유화제, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알코올 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 향미 첨가제, 예를 들어 박하 오일 또는 천연 감미제 또는 사카린, 또는 기타 인공 감미제 등이 마찬가지로 첨가될 수 있다.

[0213] 경구 투여용 투여량 단위 제형은, 목적하는 경우, 마이크로캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 상기 제형은 또한 방출이 연장 또는 지연되는 방식으로, 예를 들어 미립자 물질을 중합체, 왁스 등으로 코팅하거나 또는 이에 삽입함으로써 제조될 수 있다.

[0214] 화학식 I 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 및 입체이성질체는 또한 리포좀 전달 시스템 형태, 예를 들어 소형 단일라멜라 (unilamellar) 소포, 대형 단일라멜라 소포 및 다중라멜라 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포좀은 각종 인지질, 예를 들어 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[0215] 화학식 I 의 화합물 및 이의 염, 호변이성질체 및 입체이성질체는 또한 단일클론 항체를 상기 화합물 분자에 커플링되는 개별 담체로서 사용하여 전달될 수 있다. 상기 화합물은 또한 표적화된 약제 담체로서 가용성 중합체에 커플링될 수 있다. 상기와 같은 중합체에는, 팔미토일 라디칼로 치환된, 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미도페놀, 폴리히드록시에틸아스파르타미도페놀 또는 폴리에틸렌 옥시드 폴리리신이 포함될 수 있다. 상기 화합물은 나아가 약제의 제어된 방출을 달성하기에 적합한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리-엡실론-카프로락톤, 폴리히드록시부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드록시피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.

[0216] 경피 투여에 적합한 약학적 제형은 수용자의 표피와 연장된 밀접한 접촉을 위해 독립적인 플라스터 (plaster) 로서 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 활성 성분은 문헌 [Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)]에서 일반적인 용어로 기재된 이온도입법 (iontophoresis) 에 의해 플라스터로부터 전달될 수 있다.

[0217] 국소 투여에 적합한 약학적 화합물은 연고, 크림, 혼탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제형화될 수 있다.

[0218] 눈 또는 기타 외부 조직, 예를 들어 구강 및 피부의 치료를 위해, 제형물은 바람직하게는 국소 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고로 제공되는 제형의 경우, 활성 성분은 파라핀계 또는 수흔화성 크림 기재 중 어느 하나와 함께 이용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 기재 또는 유중수 기재를 갖는 크림이 수득되도록 제형화될 수 있다.

[0219] 눈의 국소 적용에 적합한 약학적 제형에는, 활성 성분이 적합한 담체, 특히 수성 용매 중에 용해 또는 혼탁된 점안액이 포함된다.

[0220] 구강 국소 적용에 적합한 약학적 제형에는, 로젠지 (lozenge), 향정 및 구강세정제가 포함된다.

[0221] 직장 투여에 적합한 약학적 제형은 좌약 또는 관장제의 형태로 투여될 수 있다.

[0222] 담체 물질이 고체인 비강내 투여에 적합한 약학적 제형은, 입자 크기가, 예를 들어 20 - 500 미크론 범위인 조분말 (coarse powder) 을 포함하며, 이는 코담배 (snuff) 가 흡입되는 방식으로, 즉 코에 가까이 놓여진 분말을 함유하는 용기로부터 비강내 경로를 통한 신속한 흡입에 의해 투여된다. 담체 물질로서 액체를 갖는 비강내 스프레이 또는 점비약으로서의 투여에 적합한 제형은, 물 또는 오일 중의 활성 성분 용액을 포함한다.

[0223] 흡입 투여에 적합한 약학적 제형은, 에어로졸, 분무기 또는 취입기가 구비된 각종 유형의 가압 디스펜서에 의해

생성될 수 있는 미립자 가루 또는 미스트를 포함한다.

[0224] 질내 투여에 적합한 약학적 제형은 페서리 (pessary), 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 밸포체 또는 스프레이 제형으로서 투여될 수 있다.

[0225] 비경구 투여에 적합한 약학적 제형에는, 제형이 치료될 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 항산화제, 완충제, 정균제 (bacteriostatic) 및 용질을 포함하는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 혼탁 매질 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 혼탁액이 포함된다. 상기 제형은 단일 용량 또는 다중 용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 투여될 수 있으며, 냉동 건조 (동결건조) 상태로 보관될 수 있기 때문에, 사용 직전에 멸균 담체 액체, 예를 들어 주사용수를 첨가하기만 하면 된다. 레시피에 따라 제조되는 주사 용액 및 혼탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0226] 상기 특히 언급된 구성성분 이외에, 상기 제형은 또한 특정 유형의 제형에 대하여 당업계에서 통상적인 기타 제제를 포함할 수 있음을 말할 것도 없고; 따라서, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제형은 향미제를 포함할 수 있다.

[0227] 화학식 I 의 화합물의 치료적 유효량은, 예를 들어 동물의 연령 및 체중, 치료가 요구되는 정확한 병태, 및 이의 중증도, 제형의 성질 및 투여 방법을 포함하는 다수의 인자에 따라 달라지며, 궁극적으로는 치료하는 의사 또는 수의사에 의해 결정된다. 하지만, 본 발명에 따른 화합물의 유효량은 일반적으로 1 일 당 수용자 (포유동물) 체중의 0.1 내지 100 mg/kg, 특히 통상적으로는 1 일 당 체중의 1 내지 10 mg/kg 범위이다. 따라서, 체중이 70 kg 인 성체 포유동물에 대한 1 일 당 실제량은 통상적으로 70 내지 700 mg이며, 이 양은 1 일 당 단일 용량으로서 또는 통상적으로는 총 1 일 용량이 동일해지도록 1 일 당 일련의 부분 용량으로서 (예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6 회) 투여될 수 있다. 이의 염 또는 용매화물 또는 생리학적 관능성 유도체의 유효량은, 본 발명에 따른 화합물 그 자체의 유효량의 분획으로서 결정될 수 있다. 유사한 용량이 상기 언급된 기타 병태의 치료에 적합한 것으로 추정될 수 있다.

[0228] 이러한 유형의 조합 치료는 개별적인 치료 성분을 동시적, 연속적 또는 개별적으로 제공함으로써 달성될 수 있다. 이러한 유형의 조합 생성물은 본 발명에 따른 화합물을 이용한다.

[0229] 본 발명은 나아가 하나 이상의 화학식 I 의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변이성질체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 하나 이상의 추가 약제 활성 성분을 포함하는 약제에 관한 것이다.

[0230] 본 발명은 또한 하기의 개별 팩으로 이루어진 세트 (키트) 에 관한 것이다:

[0231] (a) 유효량의, 화학식 I 의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변이성질체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및

[0232] (b) 유효량의 추가 약제 활성 성분.

[0233] 상기 세트는 적합한 용기, 예컨대 박스, 개별 병, 백 (bag) 또는 앰플을 포함한다. 상기 세트는, 예를 들어 각각 유효량의 화학식 I 의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변이성질체 및 입체이성질체 및 이들의 모든 비율의 혼합물,

[0234] 및 유효량의 용해된 또는 동결건조된 형태의 추가 약제 활성 성분을 함유하는, 별개의 앰플들을 포함할 수 있다.

[0235] 본원에 사용된 바, 용어 "치료" 는, 장애 또는 질환과 관련된 증상을 부분적 또는 전체적으로 경감시키는 것, 또는 상기 증상의 추가 진전 또는 악화를 느리게 하거나 중단시키는 것, 또는 상기 질환 또는 장애의 발전 위험이 있는 대상체에서 상기 질환 또는 장애를 방지하거나 예방하는 것을 의미한다.

[0236] 화학식 (I) 의 화합물과 관련된 용어 "유효량" 은, 장애 또는 질환과 관련된 증상을 부분적 또는 전체적으로 경감시키거나, 또는 상기 증상의 추가 진전 또는 악화를 느리게 하거나 중단시키거나, 또는 본원에 개시된 질환, 예컨대 염증성 병태, 면역학적 병태, 암 또는 대사적 병태의 발전 위험이 있거나 또는 이를 앓고 있는 대상체에서 상기 질환 또는 장애를 방지하거나 예방할 수 있는 양을 의미할 수 있다.

[0237] 하나의 구현예에서, 화학식 (I) 의 화합물의 유효량은, 예를 들어 생체외 또는 생체내에서, 세포 내 탄카라아제를 억제하는 양이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I) 의 화합물의 유효량은 비(非)처리된 세포 내 탄카라아제의 활성과 비교 시, 세포 내 탄카라아제를 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 99% 억제한다.

예를 들어 약학적 조성물 내 화학식 (I)의 화합물의 유효량은, 목적하는 효과를 달성할 수 있는 수준일 수 있다: 예를 들어, 경구 및 비경구 투여의 경우 모두, 단위 투여량으로, 대상체의 체중의 약 0.005 mg/kg 내지 대상체의 체중의 약 10 mg/kg.

[0238] 용도

본 발명의 화합물은 암, 다발성 경화증, 심혈관계 질환, 중추 신경계 손상 및 각종 형태의 염증의 치료에서, 포유동물, 특히 인간을 위한 약학적 활성 성분으로서 적합하다.

본 발명은 암, 다발성 경화증, 심혈관계 질환, 중추 신경계 손상 및 각종 형태의 염증의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 및 입체이성질체의 용도를 포함한다.

[0241] 염증성 질환의 예에는, 류마티스성 관절염, 건선, 접촉성 피부염, 지연된 과민반응 등이 포함된다.

[0242] 또한, 포유동물에서의 탄카라아제-유도성 질환 또는 탄카라아제-유도성 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 및 입체이성질체의 용도가 포함되며, 이는 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 상기와 같은 치료를 필요로 하는 병든 포유동물에게 투여하는 방법에서의 용도이다. 치료양은 특정한 질환에 따라 달라지며, 이는 큰 어려움 없이 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0243] 표현 "탄카라아제-유도성 질환 또는 병태"는 하나 이상의 탄카라아제의 활성에 의존하는 병리학적 병태를 의미한다. 탄카라아제 활성과 관련된 질환에는, 암, 다발성 경화증, 심혈관계 질환, 중추 신경계 손상 및 각종 형태의 염증이 포함된다.

[0244] 본 발명은 특히 탄카라아제의 억제, 조절 및/또는 조절 억제가 역할을 하는 질환의 치료에 사용하기 위한,

[0245] 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물에 관한 것이다.

[0246] 본 발명은 특히 탄카라아제의 억제에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물에 관한 것이다.

[0247] 본 발명은 특히 암, 다발성 경화증, 심혈관계 질환, 중추 신경계 손상 및 각종 형태의 염증의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물에 관한 것이다.

[0248] 본 발명은 특히 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체 또는 용매화물을, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암, 다발성 경화증, 심혈관계 질환, 중추 신경계 손상 및 각종 형태의 염증의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0249] 화학식 I의 화합물로 치료 또는 예방하기에 유용한 대표적인 암에는, 비제한적으로, 머리, 목, 눈, 구강, 목구멍, 식도, 기관지, 후두, 인두, 흉부, 뼈, 폐, 결장, 직장, 위, 전립선, 방광, 자궁, 자궁경부, 유방, 난소, 고환 또는 기타 생식기, 피부, 갑상선, 혈액, 림프절, 신장, 간, 췌장, 뇌, 중추신경계, 고형 종양 및 혈인성 종양의 암이 포함된다.

[0250] 화학식 I의 화합물로 치료 또는 예방하기에 유용한 대표적인 심혈관계 질환에는, 비제한적으로, 재협착증, 죽상동맥경화증 및 이의 결과, 예컨대 뇌졸중, 심근경색증, 심장, 폐, 내장, 신장, 간, 췌장, 비장 또는 뇌에 대한 허혈성 손상이 포함된다.

[0251] 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 종식성, 자가면역성, 항염증성 또는 감염성 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

[0252] 바람직하게는, 본 발명은 질환이 암인 방법에 관한 것이다.

[0253] 특히 바람직하게는, 본 발명은 질환이 암이고, 하나 이상의 기타 활성 약제의 투여와 동시에, 순차적으로 또는 교대로 투여되는 방법에 관한 것이다.

[0254] 상기 개시된 화학식 I의 화합물은 항암제를 비롯한 기타 공지된 치료제와 조합으로 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 바, 용어 "항암제"는 암의 치료를 위해, 암을 앓는 환자에게 투여되는 임의의 제제에 관한

것이다.

[0255] 상기 정의된 항암 치료는 단독 치료법으로서 적용되거나, 본원에 개시된 화학식 I 의 화합물에 더하여, 통상의 수술법 또는 방사선요법 또는 약물요법을 포함할 수 있다. 상기와 같은 약물요법, 예를 들어 화학요법 또는 표적 요법에는, 하기 항종양제 중 하나 이상, 바람직하게는 하나가 포함될 수 있다:

알킬화제

[0257] 예컨대, 알트레타민 (altretamine), 벤다무스틴 (bendamustine), 부술판 (busulfan), 카르무스틴 (carmustine), 클로람부실 (chlorambucil), 클로르메틴 (chlormethine), 시클로포스파미드 (cyclophosphamide), 다카르바진 (dacarbazine), 이포스파미드 (ifosfamide), 임프로솔판 (improsulfan), 토실레이트 (tosilate), 로무스틴 (lomustine), 멜팔란 (melphalan), 미토브로니톨 (mitobronitol), 미토락톨 (mitolactol), 니무스틴 (nimustine), 라니무스틴 (ranimustine), 테모졸로미드 (temozolomide), 티오태파 (thiotepa), 트레오솔판 (treosulfan), 메클로레타민 (mechlorethamine), 카르보퀸 (carboquone);

[0258] 아파지퀸 (apaziquone), 포테무스틴 (fotemustine), 글루포스파미드 (glufosfamide), 팔리포스파미드 (palifosfamide), 피포브로만 (pipobroman), 트로포스파미드 (trofosfamide), 우라무스틴 (uramustine), TH-302⁴, VAL-083⁴;

백금 화합물

[0260] 예컨대, 카르보플라틴 (carboplatin), 시스플라틴 (cisplatin), 에프타플라틴 (eptaplatin), 미리플라틴 (miriplatine) 수화물, 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 로바플라틴 (lobaplatin), 네다플라틴 (nedaplatin), 피코플라틴 (picoplatin), 사트라플라틴 (satraplatin);

[0261] 로바플라틴 (lobaplatin), 네다플라틴 (nedaplatin), 피코플라틴 (picoplatin), 사트라플라틴 (satraplatin);

DNA 개질제

[0263] 예컨대, 암루비신 (amrubicin), 비산트렌 (bisantrene), 데시타빈 (decitabine), 미톡산트론 (mitoxantrone), 프로카르바진 (procarbazine), 트라벡테딘 (trabectedin), 클로파라빈 (clofarabine);

[0264] 암사크린 (amsacrine), 브로스탈리신 (brostallicin), 픽산트론 (pixantrone), 라로무스틴 (laromustine)^{1,3};

토포이소미라아제 (topoisomerase) 억제제

[0266] 예컨대, 에토포시드 (etoposide), 이리노테칸 (irinotecan), 라족산 (razoxane), 소부족산 (sobuzoxane), 테니포시드 (teniposide), 토포테칸 (topotecan);

[0267] 아모나피드 (amonafide), 벨로테칸 (belotecan), 엘리프티늄 아세테이트 (elliptinium acetate), 보렐록신 (voreloxin);

미세소관 (microtubule) 개질제

[0269] 예컨대, 카바지탁셀 (cabazitaxel), 도세탁셀 (docetaxel), 에리불린 (eribulin), 이자베필론 (ixabepilone), 파클리탁셀 (paclitaxel), 빈블라스틴 (vinblastine), 빙크리스틴 (vincristine), 비노렐빈 (vinorelbine), 빈데신 (vindesine), 빈플루닌 (vinflunine);

[0270] 포스브레타볼린 (fosbretabulin), 테세탁셀 (tesetaxel);

대사길항물질 (antimetabolite)

[0272] 예컨대, 아스파라기나아제 (asparaginase)³, 아자시티딘 (azacitidine), 칼슘 레보폴리네이트 (calcium levofolinate), 카페시타빈 (capecitabine), 클라드리빈 (cladribine), 시타라빈 (cytarabine), 에노시타빈 (enocitabine), 플록수리딘 (floxuridine), 플루다라빈 (fludarabine), 플루오로우라실 (fluorouracil), 켐시타빈 (gemcitabine), 메르캅토퓨린 (mercaptopurine), 메토트렉세이트 (methotrexate), 네라라빈 (nelarabine), 페메트렉세드 (pemetrexed), 프랄라트렉세이트 (pralatrexate), 아자티오프린 (azathioprine), 티오구아닌 (thioguanine), 카르모푸르 (carmofur);

[0273] 독시플루리딘 (doxifluridine), 엘라시타라빈 (elacytarabine), 랄티트렉세드 (raltitrexed), 사파시타빈

(sapacitabine), 테가푸르 (tegafur)^{2,3}, 트리메트렉세이트 (trimetrexate);

항암 항생제

예컨대, 블레오마이신 (bleomycin), 닉티노마이신 (dactinomycin), 독소루비신 (doxorubicin), 에피루비신 (epirubicin), 이다루비신 (idarubicin), 레바미솔 (levamisole), 밀테포신 (milt efosine), 미토마이신 C (mitomycin C), 로미depsin (romidepsin), 스트렙토조신 (streptozocin), 발루비신 (valrubicin), 지노스타틴 (zinostatin), 조루비신 (zorubicin), 다우노루비신 (daunorubicin), 플리카마이신 (plicamycin);

아클라루비신 (aclarubicin), 페플로마이신 (peplomycin), 피라루비신 (pirarubicin);

호르몬/길항제

예컨대, 아바렐릭스 (abarelix), 아비라테론 (abiraterone), 비칼루타미드 (bicalutamide), 부세렐린 (buserelin), 칼루스테론 (calusterone), 클로로트리아니센 (chlorotrianisene), 테가렐릭스 (degarelix), 덱사메타손 (dexamethasone), 에스트라디올 (estradiol), 플루오코르톨론 (fluocortolone), 플루옥시메스테론 (fluoxymesterone), 플루타미드 (flutamide), 폴베스트란트 (fulvestrant), 고세렐린 (goserelin), 히스트렐린 (histrelin), 류프로렐린 (leuprorelin), 메게스트롤 (megestrol), 미토тан (mitotane), 나파렐린 (nafarelin), 난드롤론 (nandrolone), 닐루타미드 (nilutamide), 옥트레오티드 (octreotide), 프레드니솔론 (prednisolone), 랄록시펜 (raloxifene), 타목시펜 (tamoxifen), 티로트로핀 알파 (thyrotropin alfa), 토레미펜 (toremifene), 트릴로스탄 (trilostane), 트립토렐린 (triptorelin), 디에틸스틸베스트롤 (diethylstilbestrol);

아콜비펜 (acolbifene), 다나졸 (danazol), 데스로렐린 (deslorelin), 에피티오스타놀 (epitiostanol), 오르테로넬 (orteronel), 엔잘루타미드 (enzalutamide)^{1,3};

아로마타아제 (aromatase) 억제제

예컨대, 아미노글루테티미드 (aminoglutethimide), 아나스트로졸 (anastrozole), 엑세메스탄 (exemestane), 파드로졸 (fadrozole), 레트로졸 (letrozole), 테스토락톤 (testolactone);

포르메스탄 (formestane);

소분자 키나아제 억제제

예컨대, 크리조티닙 (crizotinib), 다사티닙 (dasatinib), 엘로티닙 (erlotinib), 이마티닙 (imatinib), 라파티닙 (lapatinib), 널로티닙 (nilotinib), 파조파닙 (pazopanib), 레고라페닙 (regorafenib), 루솔리티닙 (ruxolitinib), 소라페닙 (sorafenib), 수니티닙 (sunitinib), 반데타닙 (vandetanib), 베무라페닙 (vemurafenib), 보수티닙 (bosutinib), 게피티닙 (gefitinib), 악시티닙 (axitinib);

아파티닙 (afatinib), 알리세르티닙 (alisertib), 다브라페닙 (dabrafenib), 다코미티닙 (dacotinib), 디나시클립 (dinaciclib), 도비티닙 (dovitinib), 엔자스타우린 (enzastaurin), 닌테다닙 (nintedanib), 렌바티닙 (lenvatinib), 리니파닙 (linifanib), 린시티닙 (linsitinib), 마시티닙 (masitinib), 미도스타우린 (midostaurin), 모테사닙 (motesanib), 네라티닙 (neratinib), 오란티닙 (orantinib), 페리포신 (perifosine), 포나티닙 (ponatinib), 라도티닙 (radotinib), 리고세르티닙 (rigosertib), 티피파르티닙 (tipifarnib), 티반티닙 (tivantinib), 티보자닙 (tivozanib), 트라메티닙 (trametinib), 피마세르티닙 (pimasertib), 브리바닙 알라니네이트 (brivanib alaninate), 세디라닙 (cediranib), 아파티닙 (apatinib)⁴, 카보잔티닙 S-말레이트 (cabozantinib S-malate)^{1,3}, 이브루티닙 (ibrutinib)^{1,3}, 이코티닙 (icotinib)⁴, 부팔리십 (buparlisib)², 시파티닙 (cipatinib)⁴, 코비메티닙 (cobimetinib)^{1,3}, 이데랄리십 (idelalisib)^{1,3}, 페드라티닙 (fedratinib)¹, XL-647⁴;

광감작제

예컨대, 메톡실alen (methoxsalen)³;

포르피며 나트륨 (porfimer sodium), 탈라포르핀 (talaporfin), 템모포르핀 (temoporfin);

항체

[0290] 예컨대, 알렘투주맙 (alemtuzumab), 베실레소맙 (besilesomab), 브렌툭시맙 베도틴 (brentuximab vedotin), 세툭시맙 (cetuximab), 데노수맙 (denosumab), 이필리무맙 (ipilimumab), 오파투무맙 (ofatumumab), 파니투무맙 (panitumumab), 리툭시맙 (rituximab), 토시투모맙 (tositumomab), 트라스투주맙 (trastuzumab), 베바시주맙 (bevacizumab), 페르투주맙 (pertuzumab)^{2,3};

[0291] 카투막소맙 (catumaxomab), 엘로투주맙 (elotuzumab), 에프라투주맙 (epratuzumab), 팔레투주맙 (farletuzumab), 모가물리주맙 (mogamulizumab), 네시투무맙 (necitumumab), 니모투주맙 (nimotuzumab), 오비누투주맙 (obinutuzumab), 오카라투주맙 (ocaratumab), 오레고보맙 (oregovomab), 라무시루맙 (ramucirumab), 릴로투무맙 (rilotumumab), 실툭시맙 (siltuximab), 토실리주맙 (tocilizumab), 잘루투무맙 (zalutumumab), 자놀리무맙 (zanolimumab), 마투주맙 (matuzumab), 달로투주맙 (dalotuzumab)^{1,2,3}, 오나르투주맙 (onartuzumab)^{1,3}, 라코투모맙 (racotumomab)¹, 타발루맙 (tabalumab)^{1,3}, EMD-525797⁴, 니볼루맙 (nivolumab)^{1,3};

사이토카인

[0293] 예컨대, 알데스류킨 (aldesleukin), 인터페론 알파 (interferon alfa)², 인터페론 알파2a³, 인터페론 알파2b^{2,3};

[0294] 셀모류킨 (celmoleukin), 타소네르민 (tasonermin), 테세류킨 (teceleukin), 오프렐베킨 (oprelvekin)^{1,3}, 재조합 인터페론 베타-1a⁴;

약물 결합체 (drug conjugate)

[0296] 예컨대, 데니류킨 디프티톡스 (denileukin diftitox), 이브리투모맙 티وخ세탄 (ibritumomab tiuxetan), 이오벤구안 I123 (iodobenguane I123), 프레드니무스틴 (prednimustine), 트라스투주맙 앰탄신 (trastuzumab emtansine), 에스트라무스틴 (estramustine), 켐투주맙 (gemtuzumab), 오조가미신 (ozogamicin), 아플리베르셉트 (afiblertcept);

[0297] 신프레데킨 베수도톡스 (cintredekin besudotox), 에도트레오티드 (edotreotide), 이노투주맙 오조가미신 (inotuzumab ozogamicin), 납투모맙 에스타페나톡스 (naptumomab estafenatox), 오포르투주맙 모나톡스 (oportuzumab monatox), 테크네튬 (99mTc) 아르시투모맙 (technetium (99mTc) arcitumomab)^{1,3}, 빈타풀리드 (vintafolide)^{1,3};

백신

[0299] 예컨대, 시푸류셀 (sipuleucel)³; 비테스펜 (vitespen)³, 에메페피무트-S (emepepimut-S)³, oncoVAX⁴, 린도페피무트 (rindopepimut)³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴;

그 외

[0301] 알리트레티노인 (alitretinoin), 벡사로텐 (bexarotene), 보르테조밈 (bortezomib), 에베롤리무스 (everolimus), 이반드론산 (ibandronic acid), 이미퀴모드 (imiquimod), 레날리도미드 (lenalidomide), 렌티난 (lentinan), 메티로신 (metirosine), 미파무르티드 (mifamurtide), 패미드론산 (pamidronic acid), 페가스파르가스 (pegaspargase), 펜토스타틴 (pentostatin), 시푸류셀 (sipuleucel)³, 시조피란 (sizofiran), 타미바로텐 (tamibarotene), 템시로리무스 (temsirolimus), 탈리도미드 (thalidomide), 트레티노인 (tretinoin), 비스모데기p (vismodegib), 콜레드론산 (zoledronic acid), 보리노스타트 (vorinostat);

[0302] 셀레콕십 (celecoxib), 실렌지타이드 (cilengitide), 엔티노스타트 (entinostat), 에타니다졸 (etanidazole), 가네테스펩 (ganetespib), 이드로녹실 (idronoxil), 이니파립 (iniparib), 익사조밉 (ixazomib), 로니다민 (lonidamine), 니모라졸 (nimorazole), 파노비노스스타트 (panobinostat), 페레티노인 (peretinoin), 플리티펩신 (plitidepsin), 포말리도미드 (pomalidomide), 프로코다졸 (procodazol), 리다포롤리무스 (ridaforolimus), 타스퀴니모드 (tasquinimod), 텔로트리스타트 (telotristat), 티말파신 (thymalfasin), 티라파자민 (tirapazamine), 토세도스타트 (tosedostat), 트라베데르센 (trabedersen), 우베니멕스 (ubenimex), 밸스포다르 (valspodar), 젠디신 (gendicine)⁴, 피시바닐 (picibanil)⁴, 레올리신 (reolysin)⁴, 레타스피마이신 히드로클로로

라이드 (retaspimycin hydrochloride)^{1,3}, 트레바나닙 (trebananib)^{2,3}, 비룰리진 (virulizin)⁴, 카르필조립 (carfilzomib)^{1,3}, 엔도스타틴 (endostatin)⁴, 이무코텔 (immucothel)⁴, 벨리노스타트 (belinostat)³, MGN-1703⁴;

[0303] ¹ Prop. INN (Proposed International Nonproprietary Name): 제안된 국제 일반명

[0304] ² Rec. INN (Recommended International Nonproprietary Names): 권장된 국제 일반명

[0305] ³ USAN (United States Adopted Name): 미국 채택명

[0306] ⁴ no INN.: 일반명 없음

[0307] 하기 약어는 각각 하기와 같은 정의를 나타낸다:

[0308] aq (수성), h (시간), g (그램), L (리터), mg (밀리그램), MHz (메가헤르츠), min. (분), mm (밀리미터), mmol (밀리몰), mM (밀리몰농도), m.p. (용융점), eq (당량), mL (밀리리터), μ L (마이크로리터), ACN (아세토니트릴), AcOH (아세트산), CDCl₃ (중수소화 클로로포름), CD₃OD (중수소화 메탄올), CH₃CN (아세토니트릴), c-hex (시클로헥산), DCC (디시클로헥실 카르보디이미드), DCM (디클로로메탄), DIC (디이소프로필 카르보디이미드), DIEA (디이소프로필에틸-아민), DMF (디메틸포름아미드), DMSO (디메틸솔포시드), DMSO-d₆ (중수소화 디메틸솔포시드), EDC (1-(3-디메틸-아미노-프로필)-3-에틸카르보디이미드), ESI (전자 분무 이온화), EtOAc (에틸 아세테이트), Et₂O (디에틸 에테르), EtOH (에탄올), HATU (디메틸아미노-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-3-일옥시)메틸렌]디메틸암모늄 혼합물로포스페이트), HPLC (고성능 액체 크로마토그래피), i-PrOH (2-프로판올), K₂CO₃ (탄산칼륨), LC (액체 크로마토그래피), MeOH (메탄올), MgSO₄ (황산마그네슘), MS (질량 분석기), MTBE (메틸 tert-부틸 에테르), NaHCO₃ (탄산수소나트륨), NaBH₄ (수소화붕소나트륨), NMM (N-메틸 모르폴린), NMR (핵 자기 공명), PyBOP (벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 혼합물로포스페이트), RT (실온), Rt (체류 시간), SPE (고체상 추출), TBTU (2-(1-H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로 보레이트), TEA (트리에틸아민), TFA (트리플루오로아세트산), THF (테트라하이드로푸란), TLC (박막 크로마토그래피), UV (자외선).

[0309] 생체외 검정의 설명

[0310] 약어:

[0311] GST = 글루타티온-S-트랜스퍼라아제

[0312] FRET= 형광 공명 에너지 전이

[0313] HTRF® = (균일 시간 분해 형광 (homogenous time resolved fluorescence))

[0314] HEPES = 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진 에탄술폰산 완충액

[0315] DTT = 디티오티레이톨

[0316] BSA = 소 혈청 알부민

[0317] CHAPS = 세제

[0318] CHAPS = 3-[(3-콜라미도프로필)디메틸암모니오]-1-프로판솔포네이트

[0319] 스트렙타비딘 (streptavidin)-XLent® 는, 일부 검정, 특히 고민감성이 요구되는 검정에 대하여 개선된 성능을 갖는 결합체가 수득되도록 커플링 조건이 최적화되어 있는, 고급 스트렙타비딘-XL665 결합체이다.

[0320] 탄키라아제의 세포 억제 측정

[0321] 탄키라아제가 Axin2 의 세포 수준을 조절하는 것으로 기재되어 있기 때문에 (Huang et al., 2009; Nature), Axin2 수준의 증가를 Luminex 기반 검정에서 탄키라아제의 세포 억제 측정용 판독값으로 사용한다.

[0322] 결장 암종 세포주 DLD1 의 세포를 웰 당 1.5×10^4 개의 세포로 96 웰 플레이트 내에 풀레이팅한다. 다음날,

0.3% 의 최종 DMSO 농도로, 삼중으로, 7 단계로의 시험 화합물의 순차적 희석으로 세포를 처리한다. 24 시간 후, 세포를 용해 (lysis) 완충액 (20mM Tris/HCl pH 8.0, 150 mM NaCl, 1% NP40, 10% 글리세롤) 중에 용해시키고, 용해물을 96 웰 필터 플레이트 ($0.65 \mu\text{m}$)를 통해 원심분리하여 투명하게 만든다. Axin2 단백질을 형광 카르복시비드에 결합된 단일클론 항-Axin2 항체 (R&D Systems #MAB6078) 와 인큐베이션하여, 세포 용해물로부터 단리한다. 그 후, 결합된 Axin2 를 다중클론 항-Axin2 항체 (Cell Signaling #2151) 및 적절한 PE-형광 2차 항체를 이용하여 특이적으로 검출한다. 단리된 Axin2 단백질의 양을 제조업자의 지침에 따라 Luminex²⁰⁰ 기기 (Luminex Corporation) 에서 웨 당 100 개의 건수 (event) 를 계수함으로써 측정한다. 시험 화합물에 의한 탄카라아제의 억제는 보다 높은 수준의 Axin2 를 야기하며, 이는 검출가능한 형광의 증가와 직접적인 상관관계가 있다. 대조군으로서, 세포를 용매 단독 (중립 대조군) 및 탄카라아제 기준 억제제 IWR-2 (3E-06 M) (이는 Axin2 의 최대 증가에 대한 대조군으로서 간주함) 로 처리한다. 분석을 위하여, 수득된 데이터를 비처리된 용매 대조군에 대하여 정규화하고, Assay Explorer 소프트웨어 (Accelrys) 를 사용하여 EC₅₀ 값의 측정을 위해 피팅한다.

[0323] PARP1 검정의 설명

[0324] PARP-1 의 생화학적 활성 시험: 자가파르실화 (autoparsylation) 검정

[0325] 자가파르실화 검정은 2 단계로 진행된다: His-태그된 Parp-1 이 비오틴화 ADP-리보오스/ADP-리보오스를 보조 기질로서의 비오틴화 NAD/NAD로부터 그 자체로 전이시키는 효소 반응 및 효소의 His 태그에 결합된 크립테이트 라벨된 항-His 항체와 비오틴-파르실화 잔기에 결합된 Xlent® 라벨된-스트렙타비딘 사이의 시간 분해 FRET 를 분석하는 검출 반응. 자가파르실화 활성은 HTRF 신호의 증가를 통해 직접적으로 검출가능하다.

[0326] 자가파르실화 검정은 그라이너 저용량 nb 384-웰 마이크로티터 플레이트 내에서 384-웰 HTRF® (Cisbio, Codolet, France) 검정 포맷으로 수행한다. 35 nM His-태그된 Parp-1 (인간, 재조합, Enzo Life Sciences GmbH, Lorrach, Germany) 및 125 nM bio-NAD (Biolog, Life science Inst., Bremen, Germany) 와 보조 기질로서 800 nM NAD 의 혼합물을 총 부피 $6 \mu\text{l}$ (100 mM Tris/HCl, 4 mM Mg-클로라이드, 0.01 % IGEPAL® CA630, 1mM DTT, 0.5 % DMSO, pH 8, 13 ng/ μl 활성화 DNA (BPS Bioscience, San Diego, US)) 로 시험 화합물 (10 개의 희석 농축액) 의 부재 또는 존재 하에서, 23°C 에서 150 분 동안 인큐베이션한다. 상기 반응을 $4 \mu\text{l}$ 의 중단/검출 용액 (50 mM HEPES, 400 mM KF, 0.1 % BSA, 20 mM EDTA, pH 7.0 중의, 70 nM SA-Xlent® (Cisbio, Codolet, France), 2.5 nM Anti-His-K® (Eu-라벨된 항-His, Cisbio, Codolet, France)) 의 첨가에 의해 중단시킨다. 실온에서 1 시간 인큐베이션 후, HTRF 를 여기 파장 340 nm (레이저 모드) 및 방출 파장 615 nm 및 665 nm 에서, Envision 다중모드 판독기 (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) 를 이용하여 측정한다. 방출 신호의 비를 측정한다. 사용된 전체 값은 무(無)억제제 반응이다. 사용된 약리학적 영점 값은 최종 농도 $1 \mu\text{M}$ 의 올라파립 (Olaparib) (LCLabs, Woburn, US) 이다. 억제 값 (IC₅₀) 은 GeneData 사의 프로그램 Symyx Assay Explorer® 또는 Condosseo® 를 사용하여 측정한다.

[0327] TNKS1 및 TNKS2 ELISA 검정의 설명

[0328] TNKS 1 및 2 의 생화학적 활성 시험: 활성 ELISA (자가파르실화 검정)

[0329] TNKS 1 및 2 의 자가파르실화 활성의 분석을 위하여, 활성 ELISA 를 하기와 같이 수행한다: 제 1 단계에서, GST 태그된 TNKS 를 글루타티온 코팅된 플레이트 상에 포획한다. 이어서, 비오틴화 NAD 를 이용한 활성 검정을 상기 화합물의 존재/부재 하에서 수행한다. 효소 반응 중, GST 태그된 TNKS 는 비오틴화 ADP-리보오스를 보조 기질로서의 비오틴화 NAD로부터 그 자체로 전이시킨다. 검출을 위하여, 스트렙타비딘-HRP 결합체를 첨가하여, 비오틴화 TNKS 에 결합시키고, 이에 의해 플레이트에 포획한다. 비오틴화된 각각의 자가파르실화 TNKS 의 양을 HRP 에 대한 발광 기질을 이용하여 측정한다. 발광 신호의 수준은 자가파르실화 TNKS 의 양 및 이에 따른 TNKS 의 활성과 직접적인 상관관계가 있다.

[0330] 활성 ELISA 는 384 웰 글루타티온 코팅된 마이크로티터 플레이트 (Express capture Glutathione coated plate, Biocat, Heidelberg, Germany) 에서 수행한다. 상기 플레이트를 PBS 를 이용하여 사전평형화 (pre-equilibrated) 시킨다. 이어서, 상기 플레이트를 검정 완충액 (50 mM HEPES, 4 mM Mg-클로라이드, 0.05 % Pluronic F-68, 2 mM DTT, pH 7.7) 중에서, $50 \mu\text{l}$ $20 \text{ ng}/\text{웰}$ GST-태그된 Tnks-1 (1023-1327 aa, 자체적으로 (in-house) 제조함), 각각 GST-태그된 Tnks-2 (873-1166 aa, 자체적으로 제조함) 와 함께, 4°C 에서 밤새 인큐베이션한다. 상기 플레이트를 PBS-Tween-20 으로 3 회 세정한다. 상기 웰을 $50 \mu\text{l}$ 차단 (blocking) 완충액 (PBS, 0.05 % Tween-20, 0.5 % BSA) 을 이용하여 실온에서 20 분 동안 인큐베이션하여 차단한다.

그 후, 상기 플레이트를 PBS-Tween-20 으로 3 회 세정한다. 상기 효소 반응을 보조 기질로서 10 μM bio-NAD (Biolog, Life science Inst., Bremen, Germany) 를 이용하여, 50 μl 반응 용액 (50 mM HEPES, 4 mM Mg-클로라이드, 0.05 % Pluronic F-68, 1.4 mM DTT, 0.5 % DMSO, pH 7.7) 중에서, 시험 화합물 (10 개의 희석 농축액) 의 존재 또는 부재 하에서, 30°C 에서 1 시간 동안 수행한다. 상기 반응을 PBS-Tween-20 으로 3 회 세정하여 중단시킨다. 검출을 위하여, 50 μl 의, PBS/0.05% Tween-20/0.01% BSA 중의 20 ng/ μl 스트렙타비딘, HRP 결합체 (MoBiTec, Gottingen, Germany) 를 첨가하고, 상기 플레이트를 실온에서 30 분 동안 인큐베이션한다. PBS-Tween-20 으로 3 회 세정한 후, 50 μl 의 SuperSignal ELISA Femto Maximum 감응 기질 용액 (ThermoFisherScientific (Pierce), Bonn, Germany) 을 첨가한다. 실온에서 1 분 인큐베이션 후, 벌광 신호를 Envision 다중모드 판독기 (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) 를 이용하여 700 nm 에서 측정한다. 사용된 전체 값은 무역제제 반응이다. 사용된 약리학적 영점 값은 최종 농도 5 μM 의 XAV-939 (Tocris) 이다. 억제 값 (IC₅₀) 은 GeneData 사의 프로그램 Symyx Assay Explorer® 또는 Condosseo® 를 사용하여 측정한다.

[0331] 상기 및 하기에서, 모든 온도는 °C 로 표시된다. 하기 실시예에서, "통상의 후처리" 는 하기를 의미한다: 요구되는 경우, 물을 첨가하고, 요구되는 경우, 최종 생성물의 조성에 따라 pH 를 2 내지 10 으로 조정하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로 추출하고, 상을 분리하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 및/또는 결정화로 정제한다 (실리카겔 상의 Rf 값; 용리액: 에틸 아세테이트/메탄올 9:1).

[0332] 마이크로좀 안정성 시험 방법 (내인성 청소율 (Intrinsic Clearance))

[0333] 마이크로좀 안정성 검정을 사용하여 생체외 청소율 (Clint) 을 측정한다. 검정에는 대사되는 이의 내인성 경향으로 인한 화합물의 소멸률 (rate of disappearance) 측정이 포함된다 ("내인성" 은, 생체내 청소율을 정량화할 때 기여하는 소멸이, 투과성, 결합 등과 같은 기타 특성에 의해 영향을 받지 않는다는 것을 의미함).

마이크로좀 안정성 (내인성 청소율, Clint) 및 이에 따른 대사 안정성은, 일반적으로 $\mu\text{l}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질로서 제시된다. 이는, 1 mg 의 마이크로좀이 1 분 내에 화합물을 제거할 수 있는 용액의 부피로서 가시화될 수 있다.

[0334] 기기

[0335] Tecan Genesis workstation (RSP 150/8) 을 사용하여 마이크로좀 인큐베이션을 수행하였다. ABSciex API3000 질량 분석계가 결합된 Waters ACQUITY UPLC 시스템을 사용하여 분석을 수행하였다. Assay Explorer (Symyx) 을 사용하여 데이터 분석을 수행하였다.

[0336] UPLC 조건

[0337] 컬럼: Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50mm, 1.7 μm (Waters)

[0338] 이동상: A = 물 중 0.1 % 포름산; B = 아세토니트릴

구배 시간	% A	% B
초기	90	10
0.47	5	95
0.65	5	95
0.66	90	10

[0339]

[0340] 유량: 0.750 mL/분; 검출: ESI, MRM; 주입: 10 μL ; 컬럼 온도: 50°C

[0341] 화학물질

[0342] · 인산칼륨 완충액: 1 mM MgCl₂ 함유 0.05 M 인산칼륨 완충액 pH 7.4

[0343] · NADPH (니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트): 1.8 mL 인산칼륨 완충액 중 22.5 mg NADPH-Na₄

[0344] · 아세토니트릴: 50 Vol% 아세토니트릴 (1 부피 아세토니트릴, 1 부피 물)

[0345] · DMSO: 물 중 20 Vol% DMSO

[0346] · 인산 완충액 중 20 mg/ml 인간 또는 마우스 간 마이크로좀 (단백질)/ml 의 저장 용액

[0347] · 100% DMSO 중 10 mM 화합물의 저장 용액

[0348] ^1H NMR 은 내부 기준으로서 중수소화 용매의 잔류 신호를 사용하여, Bruker DPX-300, DRX-400, AVII-400 또는 500 MHz 분광계 상에서 기록하였다. 화학적 이동 (δ) 은 잔류 용매 신호 (DMSO-d₆ 중 ^1H NMR 의 경우, δ = 2.49 ppm) 에 비례하여 ppm 으로 기록하였다. ^1H NMR 데이터는 하기와 같이 기록하였다: 화학적 이동 (다중도, 커플링 상수 및 수소의 수). 다중도는 하기와 같이 약어화된다: s (단일항), d (이중항), t (삼중항), q (사중항), m (다중항), br (넓은 (broad)).

[0349] HPLC 조건:

[0350] 구배: A:B = 5.5 분 동안 90:10 → 0:100; 유량: 2.75ml/분

[0351] A: 물 + TFA (0.01%Vol.); B: 아세토니트릴 + TFA (0.01%Vol.)

[0352] 컬럼: Chromolith SpeedROD RP 18e 50-4.6

[0353] 파장: 220 nm

[0354] HPLC 조건 (2):

[0355] 구배: A:B = 5.5 분 동안 99:1 → 0:100; 유량: 2.75ml/분

[0356] A: 물 + TFA (0.01%Vol.); B: 아세토니트릴 + TFA (0.01%Vol.)

[0357] 컬럼: Chromolith SpeedROD RP 18e 50-4.6

[0358] 파장: 220 nm

[0359] HPLC/MS 조건 (A):

[0360] 구배: A:B = 3.4 분 동안 96:4 → 0:100; 유량: 2.40 ml/분

[0361] A: 물 + 포름산 (0.05 %); B: 아세토니트릴 + 포름산 (0.04 %)

[0362] 컬럼: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4.6 mm²

[0363] 파장: 220 nm

[0364] HPLC/MS 조건 (B):

[0365] 구배: 0 분: 5% B, 8 분: 100% B, 8.1 분: 100% B, 8.5 분: 5% B, 10 분 5% B

[0366] 유량: 2.0 mL/분

[0367] A: 물 + TFA (0.1%Vol.); B: 아세토니트릴 + TFA (0.1%Vol.)

[0368] 컬럼: XBridge C8, 3.5 μm , 4.6 x 50 mm

[0369] 파장: 220 nm

[0370] HPLC/MS 조건 (C):

[0371] 구배: 0 분: 0% B, 0.4 분: 0% B, 3.2 분: 100 % B, 3.8 분: 100% B, 3.81 분: 0% B, 4.5 분: 0% B; 유량: 2.0 mL/분

[0372] A: 물 + 포름산 (0.05 %); B: 아세토니트릴 + 포름산 (0.04 %)

[0373] 컬럼: Chromolith SpeedROD RP-18e, 100-3 mm

[0374] 파장: 220 nm

[0375] HPLC/MS 조건 (D):

- [0376] 구배: 0 분: 5 % B, 8 분: 100 % B, 8.1 분: 100 % B, 8.5 분: 5% B, 10 분: 5% B;
- [0377] 유량: 1 mL/분;
- [0378] A: 물 + 10 mM NH₄HCO₃; B: ACN
- [0379] 컬럼: XBridge C8, 3.5 μm, 4.6 x 50 mm
- [0380] HPLC/MS 조건 (E):
- [0381] 구배: 0 분: 0% B, 1.4 분: 100 % B, 2.0 분: 100% B, 2.01 분: 0% B, 2.5 분: 0% B; 유량: 2.0 mL/분
- [0382] A: 물 + 포름산 (0.05 %); B: 아세토니트릴 + 포름산 (0.04 %)
- [0383] 컬럼: Kinetex XB-C18 2.6 μm, 50-4.6 mm
- [0384] 파장: 220 nm
- [0385] HPLC/MS 조건 (F):
- [0386] 구배: 0 분: 10% B, 2.5 분: 95% B, 4.5 분: 95% B, 4.6 분: 10% B, 6 분: 10% B
- [0387] 유량: 1.5 mL/분
- [0388] A: 물 + TFA (0.1%Vol.); B: 아세토니트릴 + TFA (0.1%Vol.)
- [0389] 컬럼: Atlantis dC18, 4.6 x 50 mm, 5 μm
- [0390] 파장: 220 nm
- [0391] 약리학적 데이터

표 1 화학식 I의 대표적인 화합물의 탄키라아제 억제

화합물 번호	EC ₅₀ [M] TNKS 세포 검정	화합물 번호	EC ₅₀ [M] TNKS 세포 검정
"C1"	2.60 E-10	"C11"	9.00 E-10
"C2"	5.00 E-10	"C12"	4.90 E-10
"C3"	2.90 E-10	"C13"	4.10 E-07
"C4"	3.40 E-10	"C15"	1.50E-09
"C5"	1.20 E-07	"C22"	4.50 E-09
"C6"	2.80 E-08	"C31"	2.20 E-10
"C7"	4.70 E-08	"C33"	1.50 E-09
"C8"	2.80 E-09	"C34"	4.80 E-09
"C9"	7.20 E-10	"C35"	4.20 E-10
"C10"	6.70 E-09	"C36"	4.10 E-09
"C37"	1.00 E-09	"C47"	4.50 E-07
"C38"	5.40 E-09	"C48"	4.40 E-09
"C39"	3.10 E-09	"C49"	3.10 E-10
"C40"	3.20 E-09	"C50"	3.80 E-07
"C41"	1.80 E-09	"C52"	4.60 E-09
"C42"	4.80 E-09	"C54"	1.40 E-08
"C43"	4.30 E-09	"C55"	1.90 E-09
"C44"	4.00 E-07	"C56"	3.60 E-08
"C45"	4.90 E-10	"C57"	7.70 E-10
"C46"	6.60 E-08	"C62"	3.50 E-09

[0392]

" C71"	2.90 E-09	" C119"	3.30 E-08
" C78"	2.90 E-09	" C120"	1.30 E-09
" C99"	1.10 E-08	" C121"	6.80 E-08
" C105"	3.90 E-07	" C123"	3.40 E-09
" C113"	2.60 E-09	" C126"	1.30 E-08
" C114"	2.50 E-08	" C128"	3.30 E-09
" C115"	4.90 E-08	" C130"	3.30 E-08
" C116"	3.60 E-09	" C131"	1.60 E-08
" C117"	1.30 E-07	" C132"	7.70 E-10
" C118"	9.10 E-07	" C133"	6.40 E-08
" C135"	3.90 E-08	" C146"	8.70 E-08
" C136"	3.60 E-09	" C147"	8.10 E-10
" C137"	1.90 E-08	" C148"	1.40 E-09
" C138"	5.20 E-08	" C149"	3.10 E-09
" C139"	3.40 E-09	" C150"	1.10 E-09
" C140"	1.00 E-07	" C151"	1.90 E-08
" C141"	6.80 E-07	" C152"	4.80 E-08
" C142"	2.00 E-08	" C153"	1.70 E-09
" C143"	1.70 E-09	" C154"	9.70 E-10
" C144"	8.30 E-08	" C155"	1.60 E-08
" C157"	2.70 E-09	" C168"	3.40 E-08
" C158"	4.40 E-09	" C169"	2.50 E-09
" C159"	3.60 E-08	" C170"	1.90 E-08
" C160"	4.90 E-08	" C171"	4.60 E-08
" C161"	9.70 E-09	" C172"	6.80 E-09
" C162"	5.00 E-07	" C173"	8.50 E-08
" C163"	2.00 E-07	" C174"	7.80 E-07
" C164"	2.50 E-08	" C175"	3.70 E-08
" C165"	1.70 E-09	" C177"	6.70 E-08
" C166"	1.80 E-07	" C179"	1.70 E-08
" C180"	3.30 E-09	" C194"	3.10 E-06
" C181"	7.30 E-09	" C195"	3.50 E-08
" C182"	2.40 E-07	" C196"	2.00 E-06

[0393]

" C183"	1.00 E-08	" C197"	3.60 E-06
" C184"	4.70 E-07	" C198"	7.50 E-08
" C186"	1.40 E-08	" C199"	3.30 E-09
" C190"	1.90 E-07	" C200"	3.70 E-06
" C191"	2.00 E-07	" C202"	2.20 E-06
" C192"	4.90 E-08	" C207"	1.10 E-06
" C193"	1.00 E-07	" C208"	5.20 E-09
" C209"	1.00 E-08	" C219"	2.40 E-08
" C210"	3.60 E-09	" C220"	4.00 E-08
" C211"	1.40 E-08	" C221"	2.70 E-08
" C212"	6.10 E-09	" C222"	2.60 E-09
" C213"	8.60 E-08	" C223"	3.30 E-09
" C214"	1.50 E-08	" C224"	1.80 E-08
" C215"	1.80 E-08	" C225"	1.40 E-08
" C216"	5.20 E-08	" C226"	2.50 E-08
" C217"	3.00 E-08	" C227"	3.70 E-09
" C218"	1.40 E-07	" C228"	2.90 E-06
" C229"	1.60 E-06	" C239"	1.50 E-08
" C230"	4.70 E-08	" C240"	5.80 E-07
" C231"	5.40 E-09	" C241"	3.50 E-08
" C232"	5.60 E-08	" C242"	8.80 E-07
" C233"	5.40 E-08	" C243"	3.40 E-08
" C234"	1.60 E-08	" C244"	2.10 E-08
" C235"	3.90 E-09	" C245"	4.80 E-09
" C236"	2.10 e-08	" C246"	2.50 E-08
" C237"	1.00 E-08	" C247"	2.10 E-08
" C238"	5.60 E-08	" C248"	8.70 E-09
" C249"	1.80 E-09		
" C250"	4.60 E-08		
" C251"	7.00 E-08		
" C252"			
" C253"	7.00 E-07		
" C254"	2.60 E-07		

[0394]

" C255"	2.70 E-06		
" C256"	2.60 E-06		
" C257"	9.30 E-06		
" D1"	5.40 E-07		

[0395]

[0396] 표 1에 제시된 화합물은 본 발명에 따라 특히 바람직한 화합물이다.

표 2 화학식 I의 대표적인 화합물의 탄키라야제 억제

화합물 번호	IC ₅₀ [M] PARP	IC ₅₀ [M] TNKS1 ELISA	IC ₅₀ [M] TNKS2 ELISA
"C1"	7.30 E-07	1.80 E-10	1.80 E-10
"C2"		2.40 E-10	1.40 E-10
"C3"	8.20 E-07	1.40 E-10	1.70 E-10
"C4"		1.40 E-10	1.50 E-10
"C5"	4.30 E-06	1.30 E-10	8.80 E-09
"C6"	3.70 E-06	1.90 E-09	1.30 E-09
"C7"	1.80 E-06	2.60 E-09	2.00 E-09
"C8"	2.90 E-06	<1.00 E-10	1.60 E-10
"C9"		2.00 E-10	1.30 E-10
"C10"		3.20 E-10	1.30 E-10
"C11"	2.70 E-06	1.40 E-10	1.60 E-10
"C12"		1.30 E-10	1.40 E-10
"C13"		1.20 E-09	7.40 E-10
" C15"	1.70E-06	2.30 E-10	1.70E-10
" C22"	5.20 E-06	2.50 E-10	3.00 E-10
" C31"		2.00 E-10	1.70 E-10
" C32"	1.70E-05	1.20 E-10	1.40 E-10
" C33"	5.50 E-06	1.60 E-10	1.20 E-10
" C34"	1.10 E-06	5.40 E-10	3.30 E-10
" C35"	1.30 E-07	1.90 E-10	1.10 E-10
" C36"	3.50 E-06	3.90 E-10	2.80 E-10
" C37"	6.20 E-07	<1.00 E-10	<1.00 E-10
" C38"	2.40 E-06	2.80 E-10	1.10 E-10

[0397]

" C39"	2.10 E-06	1.80 E-10	3.70 E-10
" C40"	1.60 E-06	1.70 E-10	<1.00 E-10
" C41"	6.30 E-06	1.80 E-10	1.30 E-10
" C42"	1.20 E-05	1.20 E-10	<1.00 E-10
" C43"	1.80 E-05	5.20 E-10	3.50 E-10
" C44"	1.80 E-05	1.60 E-09	9.70 E-10
" C45"	3.80 E-06	2.60 E-10	1.90 E-10
" C46"	7.20 E-06	2.90 E-09	2.40 E-09
" C47"	4.40 E-06	1.10 E-07	4.10 E-08
" C48"	7.30 E-06	4.50 E-10	3.10 E-10
" C49"	9.90 E-06	1.60 E-10	1.40 E-10
" C50"	2.30 E-05	1.10 E-08	4.00 E-09
" C52"	1.90 E-06	1.40 E-09	4.80 E-10
" C55"	4.00 E-07	1.80 E-10	1.20 E-10
" C56"	3.60 E-07	9.50 E-10	5.30 E-10
" C57"	4.80 E-10	1.90 E-10	1.80 E-10
" C62"	8.00 E-07	1.60 E-10	1.20 E-10
" C71"	1.20 E-06	2.40 E-10	1.60 E-10
" C78"	1.20 E-06	2.40 E-10	1.60 E-10
" C99"	6.70 E-06	3.70 E-10	1.10 E-08
" C105"	2.90 E-05	4.30 E-10	5.70 E-10
" C113"	2.90 E-05	3.80 E-10	2.40 E-10
" C114"	1.30 E-06	6.80 E-10	8.20 E-10
" C115"	5.70 E-07	9.80 E-10	1.30 E-09
" C116"	9.70 E-07	3.70 E-10	2.10 E-10
" C117"	8.20 E-07	8.20 E-09	5.70 E-09
" C118"	8.50 E-07	1.10 E-07	8.90 E-08
" C119"	8.50 E-07	9.00 E-10	6.20 E-10
" C120"	1.90 E-06	4.00 E-10	1.90 E-10
" C121"	3.10 E-06	4.70 E-09	2.4 E-09
" C123"	1.20 E-06	6.70 E-10	5.70 E-10
" C126"	5.60 E-07	2.30 E-10	1.60 E-10
" C128"	2.30 E-07	1.10 E-10	7.90 E-10

[0398]

" C54"	1.50 E-06	4.70 E-09	1.80 E-09
" C130"	3.20 E-07	5.00 E-08	2.10 E-08
" C131"	2.70 E-07	3.60 E-10	2.10 E-10
" C132"	4.40 E-07	<1.00 E-10	1.10 E-10
" C133"	1.00 E-06	2.10 E-09	7.50 E-10
" C135"	4.20 E-07	4.90 E-10	4.70 E-10
" C136"	3.10 E-06	2.50 E-10	2.10 E-10
" C137"	2.10 E-05	1.50 E-09	1.00 E-09
" C138"	3.20 E-06	2.20 E-09	2.60 E-09
" C139"	3.20 E-06	2.30 E-10	2.60 E-10
" C140"	3.60 E-06	1.80 E-08	1.00 E-08
" C141"	2.60 E-06	1.00 E-07	6.50 E-08
" C142"	7.20 E-06	1.40 E-08	1.40 E-08
" C143"	4.80 E-06	1.90 E-10	1.60 E-10
" C144"	1.10 E-05	7.30 E-09	3.50 E-09
" C146"		2.20 E-09	1.40 E-09
" C147"	3.70 E-07	<1.00 E-10	<1.00 E-10
" C148"	7.70 E-07	2.80 E-10	1.90 E-10
" C149"	7.70 E-07	3.80 E-10	3.80 E-10
" C150"	1.30 E-06	2.30 E-10	2.80 E-10
" C151"	2.10 E-07	1.40 E-09	9.30 E-10
" C152"	1.20 E-07	8.50 E-09	3.90 E-09
" C153"	2.00 E-06	1.70 E-10	1.60 E-10
" C154"	6.10 E-07	1.60 E-10	1.30 E-10
" C155"	6.00 E-07	5.70 E-10	3.80 E-10
" C157"	8.60 E-07	3.10 E-10	2.60 E-10
" C158"	2.10 E-06	4.40 E-10	9.20 E-10
" C159"	2.20 E-06	1.20 E-09	2.70 E-09
" C160"	3.30 E-06	1.80 E-09	1.00 E-08
" C161"	4.30 E-06	6.20 E-10	2.90 E-09
" C162"	1.40 E-06	2.00 E-08	3.70 E-08
" C163"	1.30 E-06	2.10 E-08	2.50 E-08
" C164"	2.20 E-06	7.90 E-10	2.80 E-09

[0399]

" C165"	2.10 E-06	2.20 E-10	2.20 E-10
" C166"	1.40 E-06	1.20 E-08	1.70 E-08
" C168"	5.80 E-06	1.00 E-09	3.50 E-09
" C169"	2.20 E-06	1.70 E-10	2.20 E-10
" C170"	2.80 E-06	6.70 E-10	9.90 E-10
" C171"	6.30 E-06	1.70 E-09	3.60 E-09
" C172"	2.50 E-06	6.10 E-10	5.30 E-10
" C173"	3.20 E-06	1.50 E-08	1.40 E-08
" C174"	2.70 E-07	6.40 E-08	4.90 E-08
" C175"	4.90 E-06	4.70 E-10	8.10 E-10
" C177"	8.00 E-06	7.10 E-09	4.80 E-09
" C179"	1.10 E-05	5.20 E-10	1.10 E-09
" C180"	1.90 E-06	1.80 E-10	<1.00 E-10
" C181"	2.30 E-06	6.50 E-10	2.40 E-10
" C182"	1.50 E-06	1.30 E-09	6.50 E-10
" C183"	1.60 E-06	5.40 E-10	2.90 E-10
" C184"	1.90 E-06	4.70 E-09	2.50 E-09
" C186"	1.20 E-06	4.10 E-10	1.90 E-09
" C190"	8.70 E-07	7.10 E-10	3.20 E-10
" C191"	2.80 E-06	8.70 E-10	6.90 E-10
" C192"	1.20 E-05	5.60 E-09	2.10 E-09
" C193"	8.00 E-06	7.40 E-09	2.60 E-09
" C194"	4.90 E-06	1.50 E-08	4.50 E-09
" C195"	3.30 E-06	2.10 E-09	6.80 E-10
" C196"	6.50 E-06	3-10 E-07	5.70 E-08
" C197"	3.20 E-06	5.60 E-07	2.40 E-07
" C198"	5.20 E-06	1.20 E-08	4.00 E-09
" C199"	2.20 E-06	2.70 E-10	2.20 E-10
" C200"		1.70 E-07	2.20 E-08
" C202"	1.80 E-05	8.10 E-09	3.10 E-09
" C207"		7.10 E-09	2.80 E-09
" C208"	6.00 E-06	2.50 E-10	2.30 E-10
" C209"	8.50 E-06	7.60 E-10	7.90 E-10

[0400]

" C210"	7.50 E-06	3.80 E-10	3.20 E-10
" C211"	1.40 E-05	7.00 E-10	2.80 E-10
" C212"	5.60 E-06	3.90 E-10	1.30 E-09
" C213"	1.10 E-05	1.20 E-09	5.20 E-10
" C214"	8.50 E-06	2.20 E-09	1.30 E-09
" C215"	5.00 E-06	1.50 e-09	1.40 E-09
" C216"	1.50 E-06	2.50 E-09	1.30 E-09
" C217"	6.60 E-06	2.00 E-09	2.70 E-09
" C218"		2.00 E-09	8.50 E-10
" C219"	2.50 E-05	2.00 E-09	1.20 E-09
" C220"	6.20 E-06	4.20 E-09	3.70 E-09
" C221"	1.90 E-06	2.10 E-09	2.00 E-09
" C222"	1.20 E-06	2.40 E-10	2.90 E-10
" C223"	8.40 E-07	6.00 E-10	5.10 E-10
" C224"	3.10 E-06	8.70 E-10	7.10 E-10
" C225"	7.00 E-07	7.30 E-10	4.00E-10
" C226"	1.80 E-06	1.60 E-09	9.50 E-10
" C227"	4.10 E-07	6.60 E-10	4.20 E-10
" C228"		1.40 E-08	2.20 E-09
" C229"	2.40 E-05	2.30 e-08	2.30 E-09
" C230"	1.80 E-06	5.10 E-09	2.10 E-09
" C231"	4.50 E-06	3.60 E-10	5.40 E-10
" C232"	2.70 E-06	2.00 E-08	5.70 E-09
" C233"	5.30 E-06	1.20 E-09	2.30 E-09
" C234"	1.80 E-05	6.60 E-10	3.00 E-10
" C235"	3.00 E-06	5.70 E-10	3.90 E-10
" C236"	1.00 E-05	4.80 E-10	2.40 E-10
" C237"	1.00 E-05	6.60 E-10	3.00 E-10
" C238"	4.10 E-06	1.50 E-09	1.50 E-09
" C239"	2.40 E-05	2.60 E-09	8.20 E-10
" C240"	1.90 E-05	1.40 E-08	5.30 E-09
" C241"		1.10 E-08	4.90 E-09
" C242"		2.40 E-08	7.10 E-09

[0401]

" C243"	4.20 E-06	4.70 E-10	2.20 E-10
" C244"	1.80 E-06	8.10 E-10	2.80 E-10
" C245"	5.80 E-06	4.10 E-10	1.70 E-10
" C246"	1.30 E-05	6.30 E-10	3.20 E-10
" C247"	3.50 E-06	3.30 E-09	6.60 E-10
" C248"	2.40 E-06	7.00 E-10	2.30 E-10
" C249"	1.10 E-06	4.20 E-10	1.20 E-10
" C250"		2.80 E-09	1.10 E-09
" C251"		7.80 e-09	2.90 E-09
" C252"		3.50 E-08	1.70 E-08
" C253"		3.10 E-08	1.90 E-08
" C254"		2.80 E-08	1.50 E-08
" C255"		1.10 E-07	4.90 E-08
" C256"		1.60 E-07	6.50 E-08
" C257"		1.10 E-07	5.80 E-08
" C258"		1.50 E-07	9.50 E-08
" C259"		7.30 E-07	4.60 E-07
" C262"		7.10 E-09	1.20 E-09
" C263"		5.10 E-09	3.30 E-10
" D1"	3.10 E-06	1.20 E-07	8.50 E-08

[0402] 설명: 3.00 E-06 는 3.00×10^{-6} 를 의미함

[0403] 표 2에 제시된 화합물은 본 발명에 따라 특히 바람직한 화합물이다.

표 3

비교 데이터:

화합물	EC ₅₀ [M] TNKS 세포 검정	용해도 pH 7.4 (mg/ml)	마이크로좀 안정성 CLint 마우스 간	마이크로좀 안정성 CLint 인간
WO 2015/014442 A1, 페이지 60/61 2-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)- 피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}- 3H-퀴나졸린-4-온 ("A1")	2.00 E-09	0.018	120	104
WO 2015/014442 A1, 페이지 63 6,8-디플루오로-2-{4-[4-(4- 메톡시-벤조일)-피페리딘-1-일]- 4-옥소-부틸}-3H-퀴나졸린-4-온 ("A5")	2.60 E-09	0.005	86	58
" C41"	1.80 E-09	0.055	36	25
" C43"	4.30 E-09	0.207	36	15
" C45"	4.90 E-10	0.042	62	25
" C48"	4.40 E-09	0.206	59	20
" C42"	4.80 E-09	0.158	51	16
" C52"	4.60 E-09	0.868	<10	<10
" C137"	1.90 E-08	0.070	78	10
" C157"	2.70 E-09	0.272	46	22
" C179"	1.70 E-08	0.058	29	11
" C199"	3.30 E-09	0.585	44	12
" C208"	5.20 E-09	0.101	26	<10
" C214"	1.50 E-08	0.394	41	21

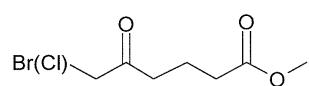
[0404]

[0405] 본 발명에 따른 화합물은, WO 2015/014442 A1에 개시된 "A1" 및 "A5" 와 비교 시, 보다 높은 용해도 및 보다 높은 마이크로좀 안정성을 나타낸다.

[0406] 표 3에 제시된 화합물은 본 발명에 따라 특히 바람직한 화합물이다.

[0407] 중간체 합성:

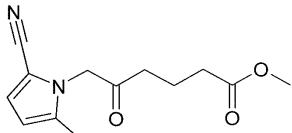
[0408] 6-브로모-5-옥소-헥산산 메틸 에스테르 (Br- 및 Cl- 생성물의 혼합물)



[0410] 2-아세틸-펜탄디오산 디에틸 에스테르 (99.4 g; 0.432 mol)를 무수 디에틸 에테르 (600 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 0 °C 까지 냉각시키고, 브롬 (22.1 mL; 0.432 mol)을 아르곤 하에서 15 분 내에 시린지를 통해 적가하였다. 황색 용액을 0 °C에서 15 분 동안 교반하고, 실온까지 가온시키고, 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켰다. 오일성 잔류물을 빙초산 (200 mL) 및 염산 (37%, 200 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 80 °C 까지 가온시키고, 추가 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 (50 mL)

중에 용해시키고, 황산 (98%, 1 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고, 4 시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각시키고, 500 mL 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 2 회, NaHCO_3 포화 용액 및 염수로 1 회 세정하고, Na_2SO_4 를 이용하여 건조시키고, 흡입에 의해 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 오일성 잔류물 (69.9 g) 을 중류로 정제하였다; 수율: 44.2 g 갈색 오일 (Rt: 1.88 분, 순도: 77.3 %).

[0411] A1.1: 6-(2-시아노-5-메틸-피롤-1-일)-5-옥소-헥산산 메틸 에스테르

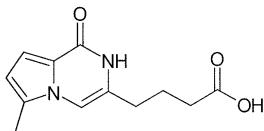


[0412]

[0413] 5-메틸-1H-피롤-2-카르보니트릴 (400 mg; 3.769 mmol) 및 6-브로모-5-옥소-헥산산 메틸 에스테르 (1.64 g; 5.654 mmol) 를 무수 아세톤 (8 mL) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (1.04 g; 7.538 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 흡입에 의해 여과하고, 여과 케이크를 아세톤으로 세정하였다. 여과액을 건조될 때까지 증발시키고, 잔류물을 플래시-크로마토그래피 (Companion RF; 100 g C18 실리카겔 컬럼) 로 정제하였다.

[0414] 조합한 분획을 수성 잔류물이 될 때까지 증발시키고, NaHCO_3 포화 용액을 이용하여 염기성화하고, 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 를 이용하여 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켜, 882 mg (92%) 연녹색 오일 (순도: 97.2%; Rt: 2.40 분) 을 수득하였다.

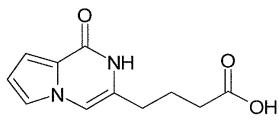
[0415] A1.2: 4-(6-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-3-일)-부티르산



[0416]

[0417] 6-(2-시아노-5-메틸-피롤-1-일)-5-옥소-헥산산 메틸 에스테르 (500 mg; 1.957 mmol) 및 탄산칼륨 (1.35 g; 9.787 mmol) 을 메탄올 (5 mL) 중에 혼탁시켰다. 무수 디메틸 솔록시드 (0.42 mL; 5.872 mmol) 를 첨가하고, 이어서 과산화수소 (물 중 30%; 0.60 mL; 5.872 mmol) 를 적가하였다. 반응 혼합물을 35 °C 에서 5 분 동안 및 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼탁액을 물로 희석하고, 10% 시트르산 용액을 이용하여 산성화하고, 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 침전물을 흡입에 의해 여과하고, 물 및 아세토니트릴로 세정하고, 진공 하에서 60 °C 에서 2 시간 동안 건조시켰다; 수율: 326 mg (69%) 무색 고체 (순도: 96.9%; Rt: 1.71 분); LC/MS (A), Rt: 1.45 분; ($\text{M}+\text{H}$) 235.

[0418] A2: 4-(1-옥소-1,2-디하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-3-일)-부티르산



[0419]

[0420] A2 를 A1 에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다; 수율: 391 mg (84%) 무색 고체 (순도: 100%; Rt: 1.47 분); LC/MS (A), Rt: 1.33 분; ($\text{M}+\text{H}$) 221.

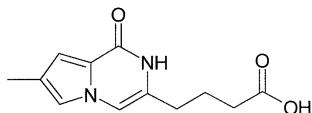
[0421] A3.1: 1-(5-메톡시카르보닐-2-옥소-펜틸)-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 에틸 에스테르

[0422] 4-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 에틸 에스테르 (500.0 mg; 3.264 mmol) 및 6-브로모-5-옥소-헥산산 메틸 에스테르 (1.42 g; 4.896 mmol) 를 무수 아세톤 (8 mL) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (0.90 g; 6.528 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안, 50 °C 에서 14 시간 동안 및 60 °C 에서 7 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL) 로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 를 이용하여 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (Companion RF; 80 g Si50 실리카겔 컬럼) 로 정제하였다; 수율: 964 mg (100%) 무색 오일 (순도: 100%; Rt: 2.77 분).

[0423] A3.2: 4-(7-메틸-1-옥소-1,2-디히드로-피롤로[1,2-a]피라진-3-일)-부티르산 메틸 에스테르

[0424] 1-(5-메톡시카르보닐-2-옥소-펜틸)-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 에틸 에스테르 (0.96 g; 3.264 mmol) 및 암모늄 아세테이트 (7.00 g; 90.812 mmol) 예, 빙초산 (7 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 110 °C 에서 4.5 시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시키고, 14 시간 동안 정치시켰다. 반응 혼합물을 물 (30 mL) 로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합한 유기층을 NaHCO₃ 포화 용액 및 염수로 세정하고, 황산나트륨을 이용하여 건조시키고, 흡입에 의해 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 오일성 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Companion RF; 80 g Si50 실리카겔 컬럼) 로 정제하였다; 수율: 183 mg (22%) 갈색 오일 (순도: 99.2%; Rt: 2.06 분).

[0425] A3.3: 4-(7-메틸-1-옥소-1,2-디히드로-피롤로[1,2-a]피라진-3-일)-부티르산



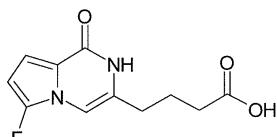
[0426]

[0427] 4-(7-메틸-1-옥소-1,2-디히드로-피롤로[1,2-a]피라진-3-일)-부티르산 메틸 에스테르 (183.0 mg; 0.731 mmol) 를 디옥сан (2.5 mL) 중에 혼탁시켰다. 수산화나트륨 용액 (2 N; 548 μL; 1.097 mmol) 을 교반 하에서 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. HCl (2 N; 550 μL; 1.100 mmol) 을 첨가하고, 형성된 침전물을 흡입에 의해 여과하고, 물, 아세토니트릴 및 디에틸 에테르로 세정하고, 진공 하에서 50 °C 에서 2 시간 동안 건조시켰다; 수율: 76 mg (44%) 무색 고체 (순도: 100%; Rt: 1.74 분); LC/MS (A), Rt: 1.48 분; (M+H) 235.

[0428] A4.1: 5-플루오로-1H-피롤-2-카르복실산 메틸 에스테르

[0429] 1H-피롤-2-카르복실산 메틸 에스테르 (5.00 g; 38.761 mmol) 를 아세토니트릴 (100 mL) 중에 용해시키고, selectfluor (15.90 g; 42.637 mmol) 를 첨가하고, 혼합물의 온도를 5 분 내에 실온에서 60 °C 까지 상승시켰다. 반응 혼합물을 열음물 (400 mL) 로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합한 유기층을 물로 세정하고, 황산나트륨을 이용하여 건조시키고, 흡입에 의해 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Companion RF; 330 g Si50 실리카겔 컬럼) 로 정제하였다; 수율: 911 mg (15%) 담황색 고체 (순도: 91.9%; Rt: 1.76 분); LC/MS (A), Rt: 1.59 분; (M+H) 144.

[0430] A4.4: 4-(6-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로-피롤로[1,2-a]피라진-3-일)-부티르산



[0431]

[0432] 단계 A4.2 - A4.4 를 A3 에 대하여 기재된 바와 같이 수행하였다; 수율: 95 mg (30%) 담갈색 고체 (순도: 85.8%; Rt: 1.72 분); LC/MS (A), Rt: 1.47 분; (M+H) 239.

[0433] A5.1: (Z)-3-디메틸아미노-2-이소시아노-아크릴산 에틸 에스테르

[0434] 이소시아노-아세트산 에틸 에스테르 (5.46 mL; 50.00 mmol) 및 1-tert-부톡시-N,N,N',N'-테트라메틸-메탄디아민 (20.65 mL; 100.00 mmol) 을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시키고, 잔류물 (8.4 g, 갈색 오일) 을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0435] A5.2: 1-벤질-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

[0436] (Z)-3-디메틸아미노-2-이소시아노-아크릴산 에틸 에스테르 (4.87 g; 28.967 mmol) 및 벤질아민 (3.41 mL, 31.864 mmol) 을 70 °C 에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래피 (330 g 실리카겔 컬럼; 디클로로메탄/ 메탄올) 로 정제하여, 갈색 오일로서 3.93 g (57%) (순도: 97%; Rt: 2.09 분) 을 수득하였다.

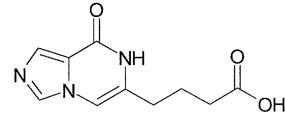
[0437] A5.3: 1-벤질-1H-이미다졸-4-카르복실산 아미드

[0438] 1-벤질-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (3.93 g; 17.067 mmol) 및 염화암모늄 (274.0 mg, 5.120

mmol) 을 암모니아 용액 (32%; 45 mL) 중에 용해시키고, 오토클레이브 내에서 105 °C 및 6.2 bar 에서 14 시간 동안 가열하였다. 생성물을 흡입에 의해 여과하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 50 °C 에서 14 시간 동안 건조시켰다; 수율: 2.13 g (63%) 베이지색 고체; (순도: 99.5%; Rt: 1.35 분).

[0439]

A5.4: 4-(8-옥소-7,8-디히드로-이미다조[1,5-a]파라진-6-일)-부티르산



[0440]

1-벤질-1H-이미다졸-4-카르복실산 아미드 (470.0 mg; 2.336 mmol) 및 6-브로모-5-옥소-헥산산 메틸 에스테르 (1.02 g; 3.504 mmol) 를 DMF (2 mL) 및 아세토니트릴 (8 mL) 의 혼합물을 중에 용해시키고, 90 °C 에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시킨 후, 건조될 때까지 증발시켰다. 수득한 오일 성 잔류물에, 이미다졸 (6.36 g; 93.428 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에서 175 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 암갈색 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 물 (20 mL) 로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성층을 부피가 1/3 이 될 때까지 증발시킨 후, 크로마토그래피 (Companion RF; 205 g RP18 실리카겔 컬럼) 로 정제하였다. 조합한 분획을 건조될 때까지 증발시켰다. 오일성 잔류물을 물 중에 용해시키고, 동결건조시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0442]

A6.1: 2-(5-메톡시카르보닐-2-옥소-펜틸)-5-메틸-2H-파라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르

[0443]

THF (10 mL) 중의 5-메틸-2H-파라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (771 mg, 5.00 mmol) 및 6-브로모-5-옥소-헥산산 메틸 에스테르 (1.19 g, 5.35 mmol) 의 용액에, 탄산리튬 (406 mg, 5.50 mmol) 을 첨가하였다. 수득한 혼탁액을 밀봉된 반응 바이알 내에서 100 °C 에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에 이르게 하고, 건조될 때까지 증발시키고, 잔류물을 용리액으로서 시클로헥산/에틸 아세테이트를 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 2-(5-메톡시카르보닐-2-옥소-펜틸)-5-메틸-2H-파라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르를 갈색 오일로서 수득하였다; HPLC/MS (C), Rt: 2.55 분; [M+H] 297;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6.71 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.75 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0444]

탄산리튬 대신 탄산세슘을 사용하여 유사한 반응으로, 나머지 이성질체 1-(5-메톡시카르보닐-2-옥소-펜틸)-5-메틸-1H-파라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르를 수득하였다; 베이지색 고체, HPLC/MS (C), Rt: 2.37 분; [M+H] 297;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.55 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0446]

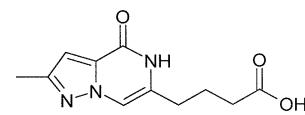
A6.2: 4-(2-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-파라졸로[1,5-a]파라진-6-일)-부티르산 메틸 에스테르

[0448]

아세트산 (5.83 mL) 중의 2-(5-메톡시카르보닐-2-옥소-펜틸)-5-메틸-2H-파라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (945 mg; 3.19 mmol) 의 용액에, 암모늄 아세테이트 (2.46 g, 31.9 mmol) 를 첨가하였다. 혼탁액을 100 °C 까지 가열하고, 이러한 온도에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에 이르게 하고, 물과 디클로로메탄 사이에 분배하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 4-(2-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-파라졸로[1,5-a]파라진-6-일)-부티르산 메틸 에스테르를 백색 고체로서 수득하였다; HPLC/MS (C), Rt: 2.02 분; [M+H] 250.

[0449]

A6.3: 4-(2-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-파라졸로[1,5-a]파라진-6-일)-부티르산



[0450]

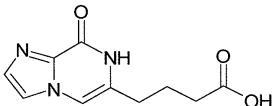
[0451] 메탄올 (1.5 mL) 중의 4-(2-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)-부티르산 메틸 에스테르 (189.0 mg, 0.76 mmol) 의 용액에, 수산화나트륨 수용액 (1 M, 1.53 mL, 1.53 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 과량의 물 및 2 M 수성 염산을 첨가하여, pH 3 에 이르게 하였다.

수득한 침전물을 여과해내고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜, 4-(2-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)-부티르산을 무색 솜털같은 (fluffy) 고체로서 수득하였다; HPLC/MS (C), Rt: 1.84 분; [M+H] 236;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.83 (p, J = 7.5 Hz, 2H).

[0452]

A7: 4-(8-옥소-7,8-디히드로-이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-부티르산

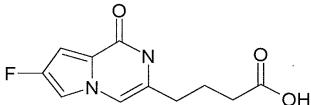


[0454]

단계 A7.1 - A7.3 을 A3 에 대하여 기재된 바와 같이 수행하였다; 수율: 201 mg (54%) 담갈색 고체 (순도: 99.7%); Rt (2): 2.25 분; LC/MS (A), Rt: 0.79 분; (M+H) 222.

[0456]

A8: 4-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로-피롤로[1,2-a]피라진-3-일)-부티르산



[0457]

단계 A8.1 - A8.3 을 A3 에 대하여 기재된 바와 같이 수행하였다; 수율: 124 mg (100%) 베이지색 고체 (순도: 97%); LC/MS (C), Rt: 1.99 분; (M+H) 239.

[0459]

A9.1: 2-메틸-1*H*-이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르

[0460]

2-메틸-1*H*-이미다졸-4-카르복실산 (5.0 g; 37.665 mmol) 을 무수 메탄올 (75 mL) 중에 용해시키고, 진한 황산 (2.41 mL; 45.198 mmol) 을 실온에서 교반 하에서 첨가하였다. 몇 분 후, 투명한 황색 용액이 형성되었다. 이를 가열하여 환류시키고, 24 시간 동안 교반하였다. 추가로 진한 황산 (1 mL; 18.761 mmol) 을 적가하고, 혼합물을 추가 24 시간 동안 교반하였다. 이를 1 회 더 반복한 후, 반응 혼합물을 후처리 하였다. 용액을 주위 온도까지 냉각시키고, 부피가 1/5 이 될 때까지 증발시켰다. 오일성 잔류물을 2N NaOH 를 이용하여 염기성 (pH 9) 화하고, 디클로로메탄으로 철저하게 추출하였다. 조합한 유기층을 황산나트륨을 이용하여 건조시키고, 흡입에 의해 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다; 수율: 4.15 g (78%) 무색 고체 (순도: 98.9%; Rt (2): 0.65 분); LC/MS (A), Rt: 0.34-0.40 분; (M+H) 141.1.

[0461]

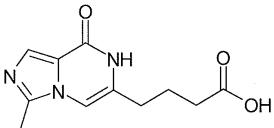
A9.2: 1-벤질-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르

[0462]

2-메틸-1*H*-이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (1.50 g; 10.586 mmol) 및 탄산세슘 (6.90 g; 21.172 mmol) 을 아세토니트릴 (20 mL) 중에 혼탁시켰다. 아르곤 하에서 교반하면서, 벤질 브로마이드 (1.32 mL; 11.115 mmol) 를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 수득한 침전물을 흡입에 의해 여과하고, 여과액을 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물 (2.68 g 황색 오일; 순도 94.8%; Rt: 1.55 분) 을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0463]

A9.4: 4-(3-메틸-8-옥소-7,8-디히드로-이미다조[1,5-a]피라진-6-일)-부티르산



[0464]

단계 A9.3 - A9.4 를 A5 에 대하여 기재된 바와 같이 수행하였다; 수율: 373 mg (57%) 갈색 고체 (순도: 94.1%); Rt (2): 2.27 분; LC/MS (A), Rt: 0.67 분; (M+H) 236.1.

[0466]

A10.1: 3-아미노-4-메틸-티오펜-2-카르복실산

[0467] 물 (75 mL) 중의 3-아미노-4-메틸-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (5.00 g; 29.20 mmol) 의 용액에, 수산화나트륨 (5.84 g; 146.01 mmol) 을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C 에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응의 완결 후, 반응 혼합물을 0 °C 까지 냉각시키고, 1.5 N HCl 용액을 이용하여 산성화 (pH 6-7) 하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켜, 3-아미노-4-메틸-티오펜-2-카르복실산 (3.0 g; 61%) 을 무색 고체로서 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.18 (s, 1H), 6.38 (bs, 2H), 2.00 (s, 3H). LC/MS

(B), Rt: 2.23 분.

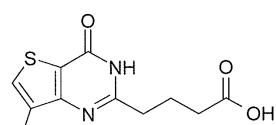
[0468] A10.2: 3-아미노-4-메틸-티오펜-2-카르복실산 아미드

[0469] THF (60 mL) 및 DMF (3 mL) 중의 3-아미노-4-메틸-티오펜-2-카르복실산 (3.00 g; 19.09 mmol) 의 용액에, N,N-디이소프로필에틸-아민 (16.83 mL; 95.43 mmol), HOEt (3.95 g; 28.63 mmol) 및 EDCI (5.72 g; 28.63 mmol) 를 0 °C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 탄산암모늄 (9.17 g; 95.43 mmol) 을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 염수, 황산나트륨으로 세정하고, 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 DCM 및 MeOH (9:1) 를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-아미노-4-메틸-티오펜-2-카르복실산 아미드 (1.50 g; 47%) 를 회백색 고체로서 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.04 (s, 1H), 6.81 (bs, 2H), 6.27 (bs, 2H), 1.98

(s, 3H); LC/MS (D), Rt: 2.95 분; (M+H) 157.

[0470] A10.3: 4-(7-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-티에노[3,2-d]페리미딘-2-일)-부티르산



[0471]

[0472] 톨루엔 (22.5 mL) 중의 아미노-4-메틸-티오펜-2-카르복실산 아미드 (1.50 g; 9.60 mmol) 의 용액에, 디히드로-페란-2,6-디온 (1.23 g; 10.56 mmol) 을 첨가하고, 140 °C 에서 16 시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 DCM 및 메탄올을 이용하여 결정화하고, 고체를 여과에 의해 수집하고, DCM 으로 세정하고, 흡입에 의해 건조시켜, 4-(7-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-티에노[3,2-d]페리미딘-2-일)-부티르산 (0.60 g; 24%) 을 무색 고체로서 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.35 (bs, 1H), 12.07 (bs, 1H), 7.77 (s, 1H),

2.68–2.64 (t, 2H) 2.32–2.22 (m, 5H), 1.98–1.92 (m, 2H). LC/MS (B), Rt: 2.19 분; (M+H)

253.

[0473]

A11.1: 5-아미노-1-메틸-1H-피라졸-4-카르보니트릴

[0474] 에탄올 (20 mL) 중의 메틸-히드라진 (377.0 mg; 8.255 mmol) 의 혼합물에, 2-[1-에톡시-(E)-메틸리텐]-부트-3-인니트릴 (1.0 g; 8.255 mmol) 을 질소 분위기 하에서 25–26 °C 에서 분할하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C 까지 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 25–26 °C 까지 냉각시켰고, 냉각 중에 고체가 침전되었다. 고체를 흡입에 의해 여과하고, 건조시켜, 표제 화합물 (0.60 g; 60%) 을 무색 고체로서 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.49 (s, 1H), 6.52 (bs, 2H), 3.50 (s, 3H); LC/MS

(D), Rt: 1.95 분; (M+H) 123.

[0475]

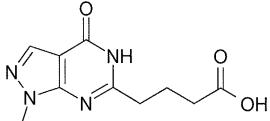
A11.2: 5-아미노-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 아미드

[0476] 5-아미노-1-메틸-1H-피라졸-4-카르보니트릴 (12.0 g; 0.098 mol) 을 황산 (36 mL) 에 실온에서 분할하여 첨가하고, 질소 분위기 하에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 서서히 얼음 냉각수에 부었다. 용액의 pH 를 수성 암모니아 용액을 사용하여 pH 8 로 조정하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 물 (20 mL) 로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜, 표제 화합물 (13.0 g; 94%) 을 회백색 고체로서 수득하였다;

[0481] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.50 (s, 1H), 7.13 (bs, 1H), 6.75 (bs, 1H), 6.31 (s, 2H), 3.48 (s, 3H); LC/MS (D), Rt: 0.95 분; ($M+H$) 141.2.

[0482]

A11.3: 4-(1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-6-일)-부티르산



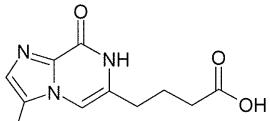
[0483]

[0484] 5-아미노-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 아미드 (8.00 g; 0.0566 mol) 및 디히드로-피란-2,6-디온 (6.59 g; 0.0566 mol) 을 질소 분위기 하에서 150 °C 까지 6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시켰다. 수득한 고체를 메탄올 (20%) 함유 에틸 아세테이트 (200 mL) 를 이용하여 15 분 동안 슬러리화하고, 흡입에 의해 여과하고, 건조시켜, 표제 화합물 (3.00 g; 22%) 을 무색 고체로서 수득하였다;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.96 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.66–2.63 (m, 2H), 2.31–2.29 (m, 2H), 1.97–1.91 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 1.54 분; ($M+H$) 237.3.

[0485]

A12: 4-(3-메틸-8-옥소-7,8-디히드로-이미다조[1,2-a]파라진-6-일)-부티르산



[0487]

[0488] 단계 A12.1 – A12.3 을 A7 에 대하여 기재된 바와 같이 수행하였다; 수율: 36 mg (58%) 무색 고체 (순도: 93.4%; Rt (2): 2.29 분); LC/MS (A), Rt: 0.91 분; ($M+H$) 236.1

[0489] A13.1: 1-아미노-5-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 에틸 에스테르

[0490] DMF (200.0 mL) 중의 5-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 에틸 에스테르 (10.00 g; 62.02 mmol) 의 용액에, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 용액 (THF 중 1.0 M; 93.03 mL; 93.03 mmol) 을 질소 하에서 -10 °C 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -10 °C 에서 1 시간 동안 교반한 후, DMF (200.0 mL) 중의 0-디페닐포스포릴-히드록실아민 (27.40 g; 111.63 mmol) 을 질소 하에서 -10 °C 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 가온시키고, 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 놓축시켰다. 미정제 물질을 석유 에테르 중의 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (10.00 g; 95%) 을 수득하였다. LC/MS (B), Rt: 3.42 분; ($M+H$) 169.0.

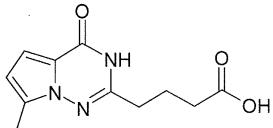
[0491] A13.2: 1-아미노-5-메틸-1H-피롤-2-카르복실산

[0492] 물 (150.00 mL) 중의 1-아미노-5-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 에틸 에스테르 (10.00 g; 58.74 mmol) 의 용액에, 수산화나트륨 (11.75 g; 293.71 mmol) 을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C 까지 냉각시키고, 1.5 N HCl 용액을 이용하여 pH 6-7 까지 산성화하였다. 수득한 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켜, 표제 화합물 (4.00 g; 49 %) 을 수득하였다. LC/MS (B), Rt: 1.41 분; ($M+H$) 141.0.

[0493] A13.2: 1-아미노-5-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 아미드

[0494] THF (80.00 mL) 중의 1-아미노-5-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 (4.00 g; 26.83 mmol) 의 용액에, HOEt (5.55 g; 40.25 mmol) 및 EDC.HCl (8.04 g; 40.25 mmol) 을 0 °C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 탄산암모늄 (14.32 g; 134.15 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 회석하고, 물, 염수, 및 황산나트륨으로 세정하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 미정제 잔류물을 용리액으로서 DCM 및 MeOH (9:1) 를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 1-아미노-5-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 아미드 (0.80 g, 21%) 를 수득하였다. LC/MS (B), Rt: 0.99 분; ($M+H$) 140.0.

[0495] A13.4: 4-(7-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티르산



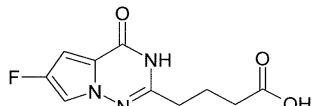
[0496]

[0497] 톨루엔 (2.00 mL) 중의 1-아미노-5-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 아미드 (100.0 mg; 0.68 mmol) 및 디히드로-피란-2,6-디온 (79.0 mg; 0.68 mmol) 의 혼합물을 질소 분위기 하에서 16 시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 2 N NaOH (50 mL) 중에 용해시키고, 5 시간 동안 환류시켰다. 반응 물질을 실온까지 냉각시키고, 빙초산을 이용하여 pH 5-6 까지 산성화하였다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 흡입에 의해 건조시켜, 4-(7-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티르산 (120.00 mg; 74%) 을 갈색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.08 (brs, 1H), 11.46 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.55–2.49 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34–2.29 (m, 2H), 1.94–1.88 (m, 2H). LC/MS (B), Rt: 2.54 분; (M+H) 236.2.

[0498]

[0499] A14: 4-(6-플루오로-4-옥소-3,4-디히드로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티르산



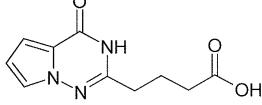
[0500]

[0501] 단계 A14.1 – A14.4 를 A13 과 유사하게 수행하였다; 수율: 1.80 g (44%) 갈색 고체.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.08 (brs, 1H), 11.80 (brs, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H). LC/MS (B), Rt: 2.47 분; (M+H) 240.0.

[0502]

[0503] A15: 4-(4-옥소-3,4-디히드로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티르산

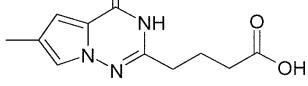


[0504]

[0505] 단계 A15.1 – A15.4 를 A13 과 유사하게 수행하였다; 수율: 2.88 g (79%) 담갈색 고체 (순도: 97.4%; Rt: 1.41 분); LC/MS (A), Rt: 1.35 분; (M+H) 222.1.

[0506]

A16: 4-(6-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티르산



[0507]

[0508] 단계 A16.1 – A16.4 를 A13 과 유사하게 수행하였다; 수율: 0.55 g (42%) 무색 고체.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.11 (brs, 1H), 11.62 (brs, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.50–2.49 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.90–1.85 (m, 2H). LC/MS (B), Rt: 2.51 분; (M+H) 236.0.

[0509]

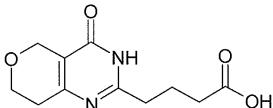
[0510] A17.1: 4-(4-옥소-3,5,7,8-테트라하이드로-4H-피라노[4,3-d]파리미딘-2-일)-부티르산 에틸 에스테르

[0511] 메탄올 (18.00 mL) 중의 4-카르bam이미도일-부티르산 에틸 에스테르 (1.80 g; 7.70 mmol) 및 4-옥소-테트라하이드로-피란-3-카르복실산 메틸 에스테르 (1.54 g; 9.24 mmol) 의 용액에, 트리에틸아민 (2.18 mL; 15.41 mmol) 을

질소 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 DCM (250 mL) 중에 용해시키고, 물 (2 x 100 mL)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 미정제 생성물을 용리액으로서 DCM/메탄올을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 4-(4-옥소-3,5,7,8-테트라하이드로-4H-피라노[4,3-d]파리미딘-2-일)-부티르산 에틸 에스테르 (1.20 g; 57%) 를 담황색 오일로서 수득하였다. 에틸 및 메틸 에스테르의 혼합물을 함유하는 크로마토그래피로부터 단리된 생성물을 그 자체로서 다음 단계에 사용하였다.

[0512]

A17.2: 4-(4-옥소-3,5,7,8-테트라하이드로-4H-피라노[4,3-d]파리미딘-2-일)-부티르산



[0513]

THF (1.44 mL), 메탄올 (0.72 mL), 및 물 (0.16 mL) 중의 A17.1 (1.20 g; 4.41 mmol) 의 용액에, 수산화리튬 1 수화물 (0.56 g; 13.22 mmol) 을 첨가하고, 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 빙초산을 이용하여 pH 5-6 까지 산성화하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 DCM - 메탄올 (100 mL) 을 이용하여 분쇄하고, 여과하고, 흡입에 의해 건조시켜, 4-(4-옥소-3,5,7,8-테트라하이드로-4H-피라노[4,3-d]파리미딘-2-일)-부티르산 (0.25 g; 24.0%) 을 무색 고체로서 수득하였다. LC/MS (B), Rt: 0.67/0.89 분; (M+H) 239.0.

[0515]

A18.1: 4-tert-부톡시카르보닐아미노-5-메틸-티오펜-3-카르복실산 메틸 에스테르

[0516]

디이소프로필아민 (4.863 mL; 0.034 mol) 을 질소 분위기 하에서 THF (70.0 mL) 중에 용해시키고, 용액을 -78 °C 까지 냉각시켰다. n-부틸리튬 (헥산 중 1.6 M; 18.70 mL; 0.030 mol) 을 -78 °C 에서 30 분에 걸쳐 적가하고, 용액을 -10 °C 까지 가온시키고, 30 분 동안 교반하였다. 용액을 -78 °C 까지 다시 냉각시킨 후, THF (70.0 mL) 중에 용해시킨 4-tert-부톡시카르보닐아미노-티오펜-3-카르복실산 메틸 에스테르 (3.500 g; 0.014 mol) 를 30 분에 걸쳐 적가하고, 반응 혼합물을 -78 °C 에서 1 시간 동안 교반하였다. THF (35.0 mL) 중에 용해시킨 요오도메탄 (0.941 mL; 0.015 mol) 을 -78 °C 에서 적가하고, 반응 혼합물을 서서히 0 °C 까지 가온시키고, 이러한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 -5 °C 까지 냉각시키고, 5% 염화암모늄 용액 (100 mL) 으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층을 물 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 메탄올 (2%) 함유 DCM 을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 4-tert-부톡시카르보닐아미노-5-메틸-티오펜-3-카르복실산 메틸 에스테르 (1.80 g; 0.006 mol; 47%) 를 황색 고체로서 수득하였다; LC/MS (B), Rt: 4.48 분; (M+H-BOC) 172.0.

[0517]

A18.2: (4-카르바모일-2-메틸-티오펜-3-일)-카르밥산 tert-부틸 에스테르

[0518]

메탄올 (13.0 mL) 중의 A18.1 (1.26 g; 4.64 mmol) 의 교반된 용액에, 오토클레이브 내에서 메탄올 중 암모ニア 용액 (7M; 130.0 mL) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 70 °C 까지 20 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 용리액으로서 DCM/메탄올 (1%) 을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다; 수율: 0.78 g (66%), 연갈색 고체;

[0519]

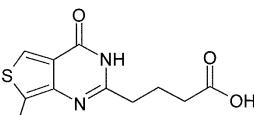
A18.3: 4-아미노-5-메틸-티오펜-3-카르복실산 아미드 히드로클로라이드

[0520]

1,4-디옥산 (3.0 mL) 중의 A18.2 (0.274 g; 1.07 mmol) 의 교반된 용액에, 0 °C 에서 디옥산 (6.0 mL) 중의 HCl 을 첨가하고, 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시키고, 잔류물을 에테르를 이용하여 분쇄하고, 고체를 여과하고, 건조시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0521]

A18.4: 4-(7-메틸-4-옥소-3,4-디하이드로-티에노[3,4-d]파리미딘-2-일)-부티르산



[0522]

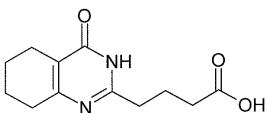
염기로서 트리에틸아민을 사용하여, A13.4 에 기재된 바와 같이 반응을 수행하였다; 수율: 0.38 g (61%) 회백색 고체;

[0524] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.01 (brs, 1H), 11.47 (brs, 1H), 8.14 (s, 1H), 2.56–2.54 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.32–2.30 (m, 1H), 2.28–2.21 (m, 2H), 1.95–1.70 (m, 1H); LC/MS (F), Rt: 1.44 분; (M+H) 253.0.

[0525] A19.1: 4-(4-옥소-3,4,5,6,7,8-헥사히드로-퀴나졸린-2-일)-부티르산 에틸 에스테르

[0526] 2-옥소-시클로헥산-카르복실산 에틸 에스테르를 사용하여, A13.4 에 기재된 바와 같이 반응을 수행하였다; 수율: 2.24 g (26%) 담황색 검; LC/MS (F), Rt: 1.62 분; (M+H) 265.2.

[0527] A19.2: 4-(4-옥소-3,4,5,6,7,8-헥사히드로-퀴나졸린-2-일)-부티르산



[0528] [0529] 수성 HCl (6N) 을 사용하여 100 °C 에서 24 시간 동안, A19.1 을 해당 산으로 가수분해하였다. 혼합물을 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 이용하여 분쇄하고, 흡입에 의해 여과하고, 진공 하에서 건조시켰다; 수율: 0.30 g (95%) 담황색 고체; LC/MS (F), Rt: 1.37 분; (M+H) 237.0.

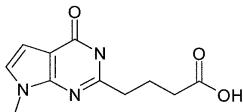
[0530] A20.1: 2-아미노-1-메틸-1H-페롤-3-카르보니트릴

[0531] DCM (96 mL) 중의 (2,2-디메톡시-에틸)-메틸-아민 (16.40 mL; 149.86 mmol) 의 용액에, 말로노니트릴 (10.00 g; 149.86 mmol) 을 질소 분위기 하에서 첨가하고, 반응 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 톨루엔-4-솔폰산 (52.67 g; 299.72 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 10% 탄산수소나트륨 용액을 이용하여 염기화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다; 수율: 3.27 g (18.0%) 담갈색 고체.

[0532] A20.2: 4-(3-시아노-1-메틸-1H-페롤-2-일카르바모일)-부티르산

[0533] 톨루엔 (10.0 mL) 중의 A20.1 (0.50 g; 3.64 mmol) 및 디히드로-페란-2,6-디온 (0.42 g; 3.64 mmol) 의 혼합물을 질소 분위기 하에서 16 시간 동안 환류시키고, 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 이용하여 분쇄하고, 흡입에 의해 여과하고, 건조시켰다; 수율: 0.23 g (27%) 갈색 고체.

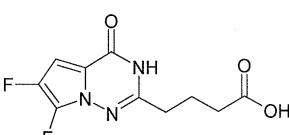
[0534] A20.3: 4-(7-메틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-페롤로[2,3-d]페리미딘-2-일)-부티르산



[0535] [0536] 10% 수성 수산화칼륨 (20.0 mL) 중의 A20.2 (523.0 mg; 2.22 mmol) 의 교반된 용액에, 과산화수소 (30% 용액; 40.0 mL) 를 0 °C 에서 첨가하고, 이어서 실온까지 가온시키고, 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 75 °C 까지 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0 °C 까지 냉각시키고, 아세트산을 이용하여 pH 4 까지 산성화하였다. 형성된 침전물을 여과하고, n-헥산을 이용하여 분쇄하고, 여과하고, 건조시켰다; 수율: 529.0 mg (99%) 무색 고체;

[0537] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.09 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 7.02 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.64 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 2.31–2.34 (m, 2H), 1.94 (t, J = 6.80 Hz, 2H). LC/MS (B), Rt: 1.75 분; (M+H) 236.0.

[0538] A21: 4-(6,7-디플루오로-4-옥소-3,4-디히드로-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티르산



[0539]

[0540] A14 (100.0 mg; 0.402 mmol) 를 아세토니트릴 (3.0 mL) 및 아세트산 (1.0 mL; 17.485 mmol) 중에 혼탁시켰다. Selectfluor (164.8 mg; 0.442 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 60 °C 까지 가열하고, 1.5 시간 동안 교반하였다. 담갈색 혼탁액을 실온까지 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨을 이용하여 건조시키고, 흡입에 의해 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다; 수율: 88 mg 갈색 고체 (출발 물질 및 생성물의 혼합물). 이를 추가 정제 없이 사용하였다; LC/MS (B), Rt: 1.61 분; (M+H) 258.1.

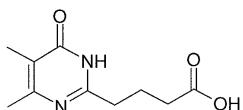
[0541] A22.1: 2-메틸-3-옥소-부티르아미드

[0542] 2-메틸-3-옥소-부티르산 에틸 에스테르 (5.00 g; 34.68 mmol) 를 압력 휴브 내에 위치시키고, 수성 암모니아 (100.0 mL) 를 실온에서 첨가한 후, 반응 혼합물을 50 °C 에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에서 농축시켰다; 수율: 3.27 g (82%) 회백색 고체.

[0543] A22.2: (Z)-3-아미노-2-메틸-부트-2-엔산 아미드

[0544] o-자일렌 (20.0 mL) 중의 A22.1 (0.85 g; 7.38 mmol) 의 혼탁액을 115 °C 까지 가열하고, 이러한 온도에서 5 시간 동안 암모니아 기체를 반응 혼합물 내에 버블링하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 질소를 페징하여 암모니아를 제거한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 건조시키고 (0.30 g; 회백색 고체), 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0545] A22.3: 4-(4,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-파리미딘-2-일)-부티르산



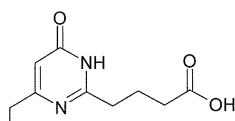
[0546]

[0547] A22.2 (0.67 g; 5.83 mmol) 및 디히드로-파란-2,6-디온 (1.02 g; 8.74 mmol) 을 톨루엔 (6.0 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 130 °C 에서 6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 미정제 생성물을 석유 에테르 및 에틸 아세테이트 (50:50) 혼합물을 이용하여 분쇄하고, 흡입에 의해 여과하고, 건조시켰다; 수율: 0.29 g; (24%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.0 (bs, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.35–2.32 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24–2.22 (m, 2H), 1.75–1.71 (m, 2H); LC/MS (F), Rt: 0.79 분; (M+H)

211.0.

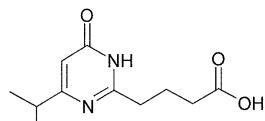
[0549] A23: 4-(4-에틸-6-옥소-1,6-디히드로-파리미딘-2-일)-부티르산



[0550]

[0551] 단계 A23.1 – A23.3 을 A22 와 유사하게 수행하였다; 수율: 0.35g; (5%) 담갈색 고체. LC/MS (F), Rt: 0.81 분; (M+H) 211.0.

[0552] A24: 4-(4-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로-파리미딘-2-일)-부티르산



[0553]

[0554] 단계 A24.1 – A24.3 을 A22 와 유사하게 수행하였다; 수율: 0.91 g; (39%) 갈색 고체. LC/MS (F), Rt: 1.34 분; (M+H) 225.0.

[0555] A25.1: 3-브로모-3H-이소벤조푸란-1-온

[0556] 3H-이소벤조푸란-1-온 (10.00 g; 73.06 mmol), 1-브로모-파롤리딘-2,5-디온 (13.79 g; 76.72 mmol) 및 디벤조

일 폴록시드 (1.05 g; 3.65 mmol) 의 혼합물을, 테트라클로로메탄 (100.0 mL) 중에서 질소 분위기 하에서 3 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래피로 정제하였다; 수율: 12.04 g (77%) 무색 고체; LC/MS (A), Rt: 2.01 분; (M+H) 212.9/214.9.

[0557] A25.2: (3-옥소-1,3-디히드로-이소벤조푸란-1-일)-트리페닐-포스포늄 브로마이드

[0558] A25.1 (1.26 g; 5.929 mmol) 및 트리페닐-포스판 (1.57 g; 5.929 mmol) 에, 아세토니트릴 (10.0 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 90 °C 에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르를 이용하여 분쇄하고, 여과하고, 디에틸 에테르로 세정하고, 진공에서 건조시켰다; 수율: 2.71 g (96%) 무색 고체; LC/MS (A), Rt: 1.71 분; (M+H) 395.1.

[0559] A25.3: 4-[3-옥소-3H-이소벤조푸란-(1E)-일리텐]-부티르산 메틸 에스테르

[0560] A25.2 (2.71 g; 5.736 mmol) 를 디클로로메탄 (40.0 mL) 중에 혼탁시켰다. 교반하면서, 4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 (0.67 mL; 5.736 mmol) 를 아르곤 하에서 첨가하고, 이어서 트리에틸아민 (874.6 μL; 6.309 mmol) 을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 2 회 세정하고, 황산나트륨을 이용하여 건조시키고, 흡입에 의해 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 고체 잔류물을 MTB-에테르 중에서 분쇄하고, 흡입에 의해 여과하고, MTB-에테르로 세정하였다. 여과액을 건조될 때까지 증발시키고, 잔류물 (1.04 g, 황색 고체) 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0561] A25.4: 4-(4-옥소-3,4-디히드로-프탈라진-1-일)-부티르산 메틸 에스테르

[0562] A25.3 (1.633 g; 4.486 mmol) 을 에탄올 (20.0 mL) 중에 용해시키고, 0-5 °C 까지 냉각시켰다. 히드라지늄 히드록시드 (0.44 mL; 8.973 mmol) 를 5 분의 기간에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 0-5 °C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 가온시키고, 1 시간 동안 교반하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 오일성 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물, 염수로 세정하고, 황산나트륨을 이용하여 건조시키고, 흡입에 의해 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 오일성 잔류물을 크로마토그래피로 정제하였다. 조합한 분획을 수성 잔류물이 될 때까지 증발시키고, 이를 NaHCO₃ 포화 용액을 이용하여 염기성화하고, 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨을 이용하여 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 MTB-에테르를 이용하여 분쇄하고, 흡입에 의해 여과하고, 소량의 MTB-에테르로 세정하고, 건조시켰다; 수율: 0.54 g (49%) 무색 고체; LC/MS (A), Rt: 1.61 분; (M+H) 247.1.

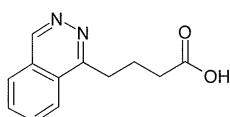
[0563] A25.5: 4-(4-클로로-프탈라진-1-일)-부티르산 메틸 에스테르

[0564] A25.4 (500.0 mg; 2.016 mmol) 를 아세토니트릴 (5.0 mL) 중에 용해시켰다. 포스포러스 옥시클로라이드 (0.37 mL; 4.032 mmol) 를 아르곤 분위기 하에서 첨가하고, 혼합물을 50 °C 까지 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 열음물 (50 mL) 로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 조합한 유기층을 NaHCO₃ 포화 용액 및 염수로 세정하고, 황산나트륨을 이용하여 건조시키고, 흡입에 의해 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다; 수율: 455 mg (85%) 갈색 고체; LC/MS (A), Rt: 1.87 분; (M+H) 265.1/267.0.

[0565] A25.6: 4-프탈라진-1-일-부티르산 메틸 에스테르

[0566] A25.5 (100.0 mg; 0.378 mmol) 및 트리메틸아민 (63.0 μL; 0.453 mmol) 을 THF (10.0 mL) 중에 용해시키고, 실온 및 정상 기압에서 Pd-C (5%) 상에서 수소첨가하였다. 반응 혼합물을 흡입에 의해 여과하고, 잔류물을 THF 및 메탄올로 세정하였다. 여과액을 건조될 때까지 증발시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0567] A25.7: 4-프탈라진-1-일-부티르산



[0568]

[0569] A25.6 을 1,4-디옥산 (0.60 mL) 중에서 수산화나트륨을 이용하여 주위 온도에서 1 시간 동안 비누화시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 염산을 이용하여 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨을 이용하여 건조시키고, 흡입에 의해 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다; 수율: 42 mg (49%) 담갈색 고체; LC/MS (A), Rt: 1.08 분; (M+H) 217.3.

[0570] A26.1: 3-벤조[d]이속사졸-3-일-프로피오니트릴

[0571] DMF (100.0 mL) 중의 3-(2-브로모-에틸)-벤조[d]이속사졸 (2.50 g; 10.95 mmol) 의 용액에, 시안화나트륨 (1.07 g; 21.90 mmol) 을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 70 °C 에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 미정제 생성물 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 수율: 1.17 g (61%); LC/MS (F), Rt: 2.37 분; (M+H) 173.0.

[0572] A26.2: 3-벤조[d]이속사졸-3-일-프로피온산

[0573] 물 (94 mL) 중의 수산화칼륨 (16.77 g; 269.086 mmol) 의 용액에, 에탄올 (24 mL) 중에 용해시킨 A26.1 (1.17 g; 6.73 mmol) 를 질소 분위기 하에서 0 °C 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 75 °C 에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응의 완결 후, 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 친한 HCl 을 이용하여 산성화하고, 침전된 생성물을 흡입에 의해 여과하고, 무수 헥산으로 세정하고, 건조시켰다; 수율: 0.92 g (71%); LC/MS (F), Rt: 2.17 분; (M+H) 192.0.

[0574] A26.3: 3-벤조[d]이속사졸-3-일-프로판-1-올

[0575] THF (18 mL) 중의 3-벤조[d]이속사졸-3-일-프로피온산 (0.92 g; 4.764 mmol) 의 용액에, 보란 디메틸 술피드 (2.44 mL; 23.820 mmol) 를 질소 분위기 하에서 0 °C 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 점진적으로 실온까지 가온시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올 (10 mL) 을 이용하여 0 °C 에서 5 분 동안 켄칭한 후, 70 °C 에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 1M 탄산나트륨 용액 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 건조될 때까지 증발시켰다; 수율: 0.47 g (55%); LC/MS (F), Rt: 2.15 분; (M+H) 178.0.

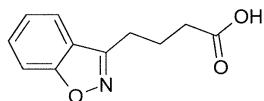
[0576] A26.4: 3-(3-브로모-프로필)-벤조[d]이속사졸

[0577] 벤젠 (19 mL) 중의 A26.3 (0.47 g; 2.626 mmol) 의 용액에, 포스포러스 트리브로마이드 (0.50 mL; 5.252 mmol) 를 질소 분위기 하에서 0 °C 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 70 °C 에서 18 시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 디클로로메탄으로 희석하고, 10% 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다; 수율: 0.32 g (50%); LC/MS (F), Rt: 2.92 분; (M+H) 240.0/242.0.

[0578] A26.5: 4-벤조[d]이속사졸-3-일-부티로니트릴

[0579] DMF (13 mL) 중의 A26.4 (0.32 g; 1.319 mmol) 의 용액에, 시안화나트륨 (0.13 g; 2.639 mmol) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 이러한 온도에서 18 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다, 수율: 0.24 g (97%); LC/MS (F), Rt: 2.50 분; (M+H) 187.0.

[0580] A26.6: 4-벤조[d]이속사졸-3-일-부티르산



[0581]

[0582] A26.5 (0.24 g; 1.276 mmol) 를 A26.2 에 대하여 기재된 바와 같이 비누화하였다; 수율: 0.20 g (76%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.16 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70–7.62 (m, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 3.03 (t, *J* = 15.2 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 14.8 Hz, 2H), 2.07–1.98 (m, 2H). LC/MS (F), Rt: 2.26 분; (M+H) 206.0.

[0583]

[0584] A27.1: 6-(4-시아노-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-헥스-5-인산 메틸 에스테르

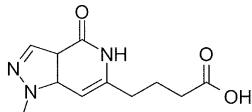
[0585] 디옥산 (30.00 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-카르보니트릴 (1.50 g; 8.06 mmol) 의 교반된 용액에, 헥스-5-인산 메틸 에스테르 (1.53 g; 12.10 mmol), 에틸-디이소프로필-아민 (4.26 mL; 24.19 mmol), 디클로로메탄과의 착물인 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (0.68 g; 0.81 mmol) 및 요오드화구리 (0.16 g; 0.81 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C 에서 16 시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각시

키고, 셀리트를 통해 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 15–25% 에틸 아세테이트)로 정제하였다; 수율: 0.60 g (27%); LC/MS (F), Rt: 2.48 분; (M+H) 232.0.

[0586] A27.2: 6-(4-카르바모일-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-헥스-5-인산 메틸 에스테르 및 6-(4-카르바모일-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-헥스-5-인산

[0587] 황산 (1.50 mL) 중의 A27.1 (150.00 mg; 0.65 mmol)의 용액을 주위 온도에서 12 시간 동안 교반하고, 얼음물에 봇고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물 (160 mg)은 메틸 에스테르 및 산의 혼합물이었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0588] A27.3: 4-(1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]페리딘-6-일)-부티르산



[0589]

[0590] 에탄올 (7.00 mL) 중의 A27.2 (70 mg)의 용액에, 수산화칼륨 (27 mg; 0.44 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 수성층을 1.5 N HCl 용액을 이용하여 산성화하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름 중 5–10% 메탄올)로 정제하였다; 수율: 25.0 mg (66%) 담갈색 고체;

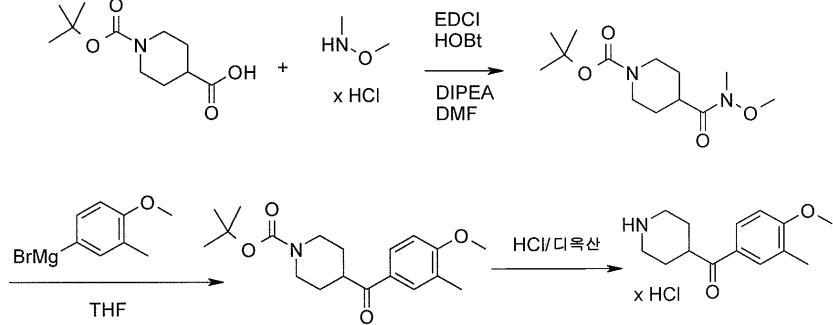
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.24 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 1.90–1.82 (m, 2H); LC/MS (F), Rt: 2.53 분;

[0591]

(M+H) 236.2.

[0592]

B1의 합성: (4-메톡시-3-메틸-페닐)-피페리딘-4-일-메탄온 히드로클로라이드



[0593]

[0594] B1.1: 4-(메톡시-메틸-카르바모일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0595]

DMF (250 mL) 중의 피페리딘-1,4-디카르복실산 모노-tert-부틸 에스테르 (25.00 g, 107.72 mmol)의 용액에, N,N-디아이소프로필 에틸아민 (57.01 mL, 323.16 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (1.67 g, 10.77 mmol), (3-디메틸아미노-프로필)-에틸-카르보디이미드 히드로클로라이드 (25.03 g, 129.27 mmol)를 첨가하고, 이어서 O,N-디메틸-히드록실아민 히드로클로라이드 (11.68 g, 118.49 mmol)를 조금씩 질소 분위기 하에서 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 후, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (300 mL) 중에 용해시키고, 10% 탄산수소나트륨 (2 x 200 mL), 0.5 N HCl (2 x 100 mL), 물 (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세정하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시켜, 4-(메톡시-메틸-카르바모일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 무색 액체로서 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.15–4.09 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.79–2.72 (m, 3H), 1.72–1.60 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); LC/MS (B): 173.2 (M+H; BOC-절단된 질량),

[0596]

Rt: 3.54 분.

[0597]

B1.2: 4-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0598]

요오드 (0.93 mg) 및 THF (40 mL) 중에 용해시킨 5 mL 의 4-브로모-2-메틸 아니솔 (5.96 g, 29.06 mmol) 을, 질소 분위기 하에서 무수 THF (40 mL) 중의 마그네슘 터닝 (0.72 g, 29.06 mmol) 의 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 50 °C 까지 가온시켰다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 나머지 THF 중의 4-브로모-2-메틸 아니솔의 용액을 20 분의 기간 동안 적가하였다. 혼합물을 실온에서 추가 2 시간 동안 교반하여, 마스네슘의 용해를 완결하였다. 이러한 그리냑드 (Grignard) 시약 용액을, THF (40.00 mL) 중의 4-(메톡시-메틸-카르바모일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (4.00 g, 14.53 mmol) 의 용액에 -78 °C 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 0 °C 까지 냉각시키고, 염화암모늄 포화 용액 (100 mL) 으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL) 로 추출하였다. 유기층을 10% 탄산수소나트륨 (100 mL), 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL) 로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 미정제 물질을 구배 용리로서 실리카겔 (230-400) 및 석유 에테르/에틸 아세테이트 (0-30%) 를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 4-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 무색 고체로서 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dd, *J* = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.41–3.34 (m, 1H), 2.93–2.86 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.83–1.80 (m, 2H), 1.76–1.65 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); LC/MS (B): 234.3 (M+H; BOC-절단된 질량), Rt: 5.31 분.

[0599]

[0600]

B1.3: (4-메톡시-3-메틸-페닐)-피페리딘-4-일-메탄온 히드로클로라이드

[0601]

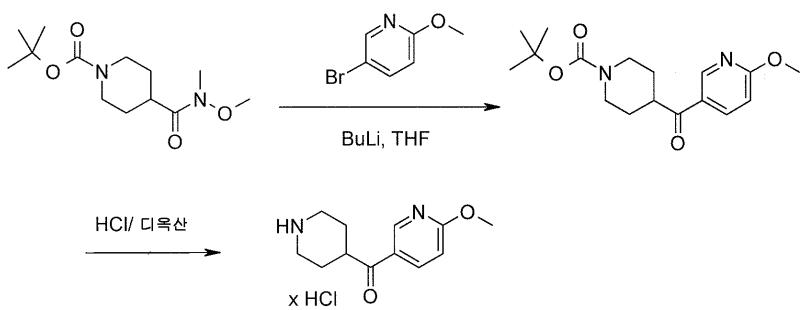
디옥산/HCl (3M, 14.53 mL, 43.60 mmol) 중의 4-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.50 g, 4.36 mmol) 의 용액을, 질소 분위기 하에서 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 용매를 건조될 때까지 용매를 감압 하에서 증발시켜, (4-메톡시-3-메틸-페닐)-피페리딘-4-일-메탄온 히드로클로라이드를 무색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.25 (brs, 1H), 8.92 (brs, 1H), 7.90 (dd, *J* = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75–3.67 (m, 1H), 3.29–3.25 (m, 2H), 3.06–2.97 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89–1.86 (m, 2H), 1.81–1.78 (m, 2H); LC/MS (B): 234.3 (M+H), Rt: 2.65 분.

[0602]

[0603]

B2 의 합성: (6-메톡시-페리딘-3-일)-피페리딘-4-일-메탄온 히드로클로라이드



[0604]

[0605]

B2.1: 4-(6-메톡시-페리딘-3-카르보닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0606]

THF (132 mL) 중의 5-브로모-2-메톡시-페리딘 (6.60 g; 34.40 mmol) 의 용액에, n-부틸 리튬 (헥산 중 1.6 M) (25.80 mL; 41.28 mmol) 을 질소 분위기 하에서 -78 °C 에서 적가하고, 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. THF (25 mL) 중의 4-(메톡시-메틸-카르바모일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (10.52 g; 37.84 mmol) 의 용액을 -78 °C 에서 적가하고, -78 °C 에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 서서히 실온에 이르게 하고, 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (250 mL) 로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (2 x 300 mL) 로 추출하였다. 조합한 유기층을 물 (200 mL), 염수 (200 mL) 로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카겔 (60–120) 및 구배 용리로서 석유 에테르/에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 4-(6-메톡시-페리딘-3-카르보닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (5.00 g; 44.5 %) 를 담황색 오일로서 수득하였다;

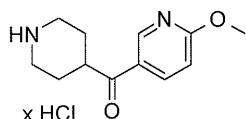
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 8.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.20–4.17 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.35–3.27 (m, 1H), 2.92–2.86 (m, 2H), 1.85–1.82 (m, 2H), 1.76–1.66 (m, 2H), 1.47 (s, 9H);

[0607]

LC/MS (B): 265 (M+H; BOC-절단된 질량), Rt: 4.64 분.

[0608]

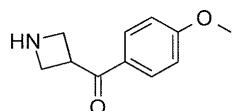
B2.2: (6-메톡시-페리딘-3-일)-페페리딘-4-일-메탄온 히드로클로라이드



무색 고체; LC/MS (B): 221.0 (M+H), Rt 1.84 분; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.21 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 1.08 Hz, 2H), 8.23–8.20 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.76 Hz, 1H), 6.55 (bs, 3H), 6.09 (bs, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.78–3.67 (m, 1H), 3.29–3.26 (m, 2H), 3.04–2.95 (m, 2H), 1.93–1.90 (m, 2H), 1.82–1.71 (m, 2H).

[0609]

B3: 아제티딘-3-일-(4-메톡시-페닐)-메탄온 히드로클로라이드

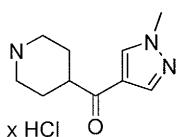


[0611]

B1에 대하여 기재된 바와 유사하게 제조하였다; 베이지색 고체; LC/MS (A): 228.1 (M+H), Rt: 1.12 분.

[0613]

B4: (1-메틸-1H-페라졸-4-일)-페페리딘-4-일-메탄온 히드로클로라이드



[0614]

4-요오도-1-메틸-1H-페라졸 (1.12 g; 5.385 mmol) 및 4-(메톡시-메틸-카르바모일)-페페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.47 g; 5.385 mmol)를 아르곤 하에서 무수 THF (15 mL) 중에 용해시켰다. 교반하면서, 투명한 연황색 용액을 -60 °C 까지 냉각시키고, 부틸리튬 (n-헥산 중 15% 용액) (3.72 mL; 5.923 mmol)을 이러한 온도에서 10 분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -60 내지 -45 °C에서 30 분 동안 교반한 후, 서서히 실온까지 가온시키고, 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C 까지 냉각시키고, 10% 시트르산 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (70 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세정하고, Na₂SO₄를 이용하여 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다.

[0616]

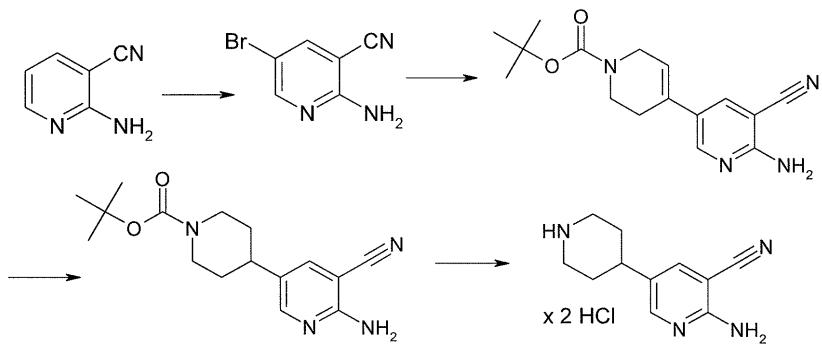
오일성 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Companion RF; 120 g Si50 실리카겔 컬럼)로 정제하였다; 수율: 999 mg (63%) 연녹색 오일 (순도: 99.4; Rt: 2.33 분);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.42 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.15 (tt, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 2.93 – 2.75 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.33–1.46 (m, 11H); LC/MS (A), Rt: 1.93 분; 238.1 (M+H; BOC-절단된 질량);

[0617]

Boc-절단으로 표제 화합물을 수득하였다; 무색 고체; LC/MS (A): 194.2 (M+H), Rt: 0.34/0.47 분.

[0619] B5 의 합성: 6-아미노-1',2',3',4',5',6'-헥사하이드로-[3,4']바이페리디닐-5-카르보니트릴 디히드로클로라이드



[0620]

[0621] B5.1: 2-아미노-5-브로모-니코티노니트릴

[0622] 아세트산 (10 mL) 중의 2-아미노-니코티노니트릴 (0.50 g; 4.11 mmol) 의 용액에, 탄산나트륨 (0.48 g; 4.52 mmol) 을 0 °C 에서 첨가하고, 이어서 브롬 (0.74 g; 4.52 mmol) 을 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 물 (50 mL) 중에 현탁시키고, 흡입에 의해 여과하고, 건조시켜, 표제 화합물 (0.60 g; 73%) 을 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (brs, 2H); LC/MS (B), Rt: 2.59 분; (M+2H) 200.

[0623]

[0624] B5.2: 6-아미노-5-시아노-3',6'-디히드로-2'H-[3,4']바이페리디닐-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0625] 디옥산 (24 mL) 및 물 (6 mL) 중의 2-아미노-5-브로모-니코티노니트릴 (0.60 g; 3.02 mmol) 의 용액에, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로-2H-페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.04 g; 3.32 mmol) 및 Na₂CO₃ (0.98 g; 9.05 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 탈기하였다. 디클로로메탄과의 착물인 1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]-디클로로-팔라듐(II) (0.13 g; 0.15 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 90 °C 까지 10 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 셀리트를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르 및 에틸 아세테이트 (5:5) 를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (450.0 mg; 50%) 을 담황색 고체로서 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.49 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H); LC/MS (B), Rt: 3.50 분; (M+H) 301.2.

[0626]

[0627] B5.3: 6-아미노-5-시아노-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']바이페리디닐-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0628] 6-아미노-5-시아노-3',6'-디히드로-2'H-[3,4']바이페리디닐-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (5.00 g; 16.63 mmol) 를 메탄올 (150 mL) 중에 용해시키고, 탄소상 팔라듐 (10% w/w) (1.77 g; 1.66 mmol) 을 이용하여 15 시간 동안 수소첨가하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다; 수율: 4.50 g (87%) 담황색 고체 (순도: 97%);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.05–4.01 (m, 2H), 2.85–2.55 (m, 2H), 2.59–2.53 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.47–1.38 (m, 11H); LC/MS (B), Rt: 3.27 분; (M+H-t-Butyl) 247.

[0629]

[0630] B5.4: 6-아미노-1',2',3',4',5',6'-헥사하이드로-[3,4']바이페리디닐-5-카르보니트릴 디히드로클로라이드

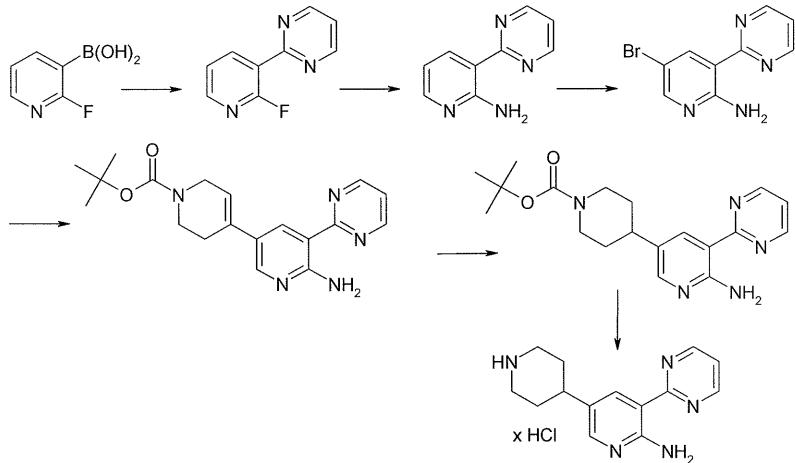
[0631] 1,4-디옥산 (45 mL) 중의 6-아미노-5-시아노-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']바이페리디닐-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (4.50 g; 14.43 mmol) 의 용액에, HCl (1,4-디옥산 중 4M) (10.82 mL; 43.30 mmol) 을 0 °C 에서 첨가하고, 반응액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 표제 화합물

(3.50 g; 85%) 을 무색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.22–8.95 (m, 2H), 8.15–7.98 (m, 5H), 3.38–3.29 (m, 2H), 2.95–2.87 (m, 2H), 2.85–2.70 (m, 1H), 1.92–1.81 (m, 2H), 1.80–1.58 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 2.13 분; (M+H) 203.2.

[0632]

[0633] B6 의 합성: 5-피리미딘-2-일-1', 2', 3', 4', 5', 6'-헥사하이드로-[3,4']바이피리디닐-6-일아민 히드로클로라이드



[0634]

[0635] B6.1: 2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-피리미딘

[0636] 1,4-디옥산 (108 mL) 및 물 (12 mL) 중의 (2-플루오로-3-피리딜)보론산 (6.00 g; 40.45 mmol) 의 용액에, 2-브로모-피리미딘 (6.56 g; 40.45 mmol) 및 Na₂CO₃ (13.12 g; 121.36 mmol) 을 첨가하고, 용액을 30 분 동안 털기하였다. 이어서, 디클로로메탄과의 착물인 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (1.70 g; 2.02 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 90 °C 까지 6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고, 셀리트를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르 - 에틸 아세테이트 (8:2) 를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (3.00 g; 42%) 을 회백색 고체로서 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.99 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.57 (t, *J* = 9.8 Hz,

[0637]

1H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57–7.52 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 1.77 분; (M+H) 176.

[0638]

B6.2: 3-피리미딘-2-일-피리딘-2-일아민

[0639]

THF (110 mL) 중의 2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-피리미딘 (11.0 g; 62.55 mmol) 의 용액에, 암모니아 (THF 중 6M) (330 mL) 를 -20 °C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 오토클레이브 내에서 70 °C 까지 40 시간 동안 가열하였다. 반응액을 실온까지 냉각시키고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 (230–400) 및 용리액으로서 석유 에테르 - 에틸 아세테이트 (2:8) 를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (6.50 g; 60%) 을 회백색 고체로서 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.91 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.70–6.67 (m, 1H); LC/MS (B),

[0640]

Rt: 1.49 분; (M+H) 173.

[0641]

B6.3: 5-브로모-3-피리미딘-2-일-피리딘-2-일아민

[0642]

아세토니트릴 (315 mL) 중의 3-피리미딘-2-일-피리딘-2-일아민 (6.30 g; 36.22 mmol) 의 용액에, NBS (7.89 g; 43.47 mmol) 를 질소 분위기 하에서 0 °C 에서 5 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 50 mL 까지 농축시킨 후, 고온 여과하였다. 잔류물을 석유 에테르로 세정하여, 5-브로모-3-피리미딘-2-일-피리딘-2-일아민 (8.50 g; 93%) 을 황색 고체로서 수득하였다;

[0643] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.93 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.25 분; (M+2H) 253/255.

[0644] B6.4: 6-아미노-5-페리미딘-2-일-3',6'-디히드로-2'H-[3,4']바이페리디닐-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0645] 1,4-디옥산 (192 mL) 및 물 (48 mL) 중의 5-브로모-3-페리미딘-2-일-페리딘-2-일아민 (4.80 g; 19.03 mmol) 의 용액에, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보를란-2-일)-3,6-디히드로-2H-페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (6.54 g; 20.94 mmol) 및 Na_2CO_3 (6.18 g; 57.10 mmol) 을 첨가하고, 용액을 30 분 동안 탈기하였다.

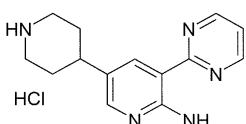
이어서, 디클로로메탄과의 착물인 1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) (0.80 g; 0.95 mmol) 을 반응 혼합물에 첨가하고, 90 °C 까지 10 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀리트를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르 - 에틸 아세테이트 (5:5) 를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (6.20 g; 90%) 을 담황색 고체로서 수득하였다;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.93 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (bs, 2H), 7.42 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.98–3.98 (m, 2H), 3.56–3.53 (m, 2H), 2.49–2.48 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); LC/MS (B), Rt: 3.52 분; (M+H) 354.2.

[0646] B6.5: 6-아미노-5-페리미딘-2-일-3',4',5',6'-테트라히드로-2'H-[3,4']바이페리디닐-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0647] 6-아미노-5-페리미딘-2-일-3',6'-디히드로-2'H-[3,4']바이페리디닐-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.20 g; 3.31 mmol) 를 메탄올 (36 mL) 중에 용해시키고, 탄소상 팔라듐 (10% w/w) (0.24 g; 0.23 mmol) 을 사용하여 실온에서 10 시간 동안 수소첨가하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켜, 표제 화합물 (1.00 g; 77%) 을 담황색 고체로서 수득하였다; LC/MS (B), Rt: 3.51 분; (M+H) 356.3.

[0648] B6.6: 5-페리미딘-2-일-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']바이페리디닐-6-일아민 히드로클로라이드



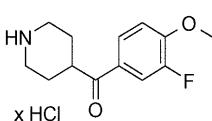
[0649]

[0650] 1,4-디옥산 (10 mL) 중의 6-아미노-5-페리미딘-2-일-3',4',5',6'-테트라히드로-2'H-[3,4']바이페리디닐-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.00 g; 2.54 mmol) 의 용액에, HCl (1,4-디옥산 중 4M) (5.00 mL; 20.00 mmol) 을 0 °C 에서 첨가하고, 반응액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 5-페리미딘-2-일-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']바이페리디닐-6-일아민 히드로클로라이드 (0.80 g; 94%) 를 황색 고체로서 수득하였다;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.15–9.14 (m, 1H), 9.05–9.02 (m, 3H), 8.95–8.92 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.38–3.35 (m, 1H), 2.98–2.93 (m, 3H), 2.01–1.98 (m, 2H), 1.92–1.82 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 1.31 분; (M+H) 256.2.

[0651]

B7: (3-플루오로-4-메톡시-페닐)-페리딘-4-일-메탄온 히드로클로라이드



[0652]

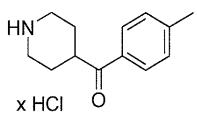
[0653] B1 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 무색 고체; LC/MS (B): 238.0 (M+H), Rt 2.38 분;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.29 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H), 7.89–7.81 (m, 2H), 7.32–7.28 (t, 16.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79–3.67 (m, 1H), 3.31–3.22 (m, 2H), 3.06–2.95 (m, 2H), 1.95–1.84 (m, 2H), 1.83–1.70 (m, 2H).

[0654]

[0655]

[0657] B8: 피페리딘-4-일-p-톨릴-메탄온 히드로클로라이드



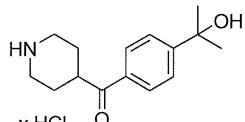
[0658]

[0659] B1 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 무색 고체; LC/MS (F): 204.2 ($M+H$), Rt 2.26 분;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.29 (brs, 1H), 8.97 (brs, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.80–3.70 (m, 1H), 3.35–3.23 (m, 2H), 3.10–2.98 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.98–1.87 (m, 2H), 1.85–1.73 (m, 2H).

[0660]

[0661] B9: [4-(1-헵타드록시)-1-메틸-에틸]-피페리딘-4-일-메탄온 히드로클로라이드



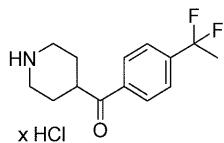
[0662]

[0663] B1 과 유사하게 제조하였다; 무색 고체; LC/MS (F): 248.3 ($M+H$), Rt 1.50 분;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.02 (brs, 1H), 8.71 (brs, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 3.79–3.69 (m, 1H), 3.35–3.24 (m, 2H), 3.08–2.96 (m, 2H), 1.94–1.88 (m, 2H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.43 (s, 6H).

[0664]

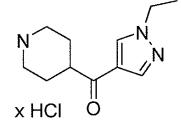
[0665] B10: [4-(1-헵타드록시)-1-메틸-에틸]-피페리딘-4-일-메탄온 히드로클로라이드



[0666]

[0667] B1 과 유사하게 제조하였다; 회백색 고체; LC/MS (A): 254.1 ($M+H$), Rt 1.38 분.

[0668] B11: (1-에틸-1H-피라졸-4-일)-피페리딘-4-일-메탄온 히드로클로라이드



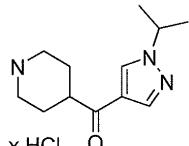
[0669]

[0670] B4 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 회백색 고체; LC/MS (B): 208.2 ($M+H$), Rt: 1.26 분;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.27 (brs, 1H), 8.75 (brs, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.20–4.11 (m, 2H), 3.31–3.22 (m, 3H), 2.99–2.88 (m, 2H), 1.93–1.68 (m, 4H), 1.42–1.31 (m, 3H).

[0671]

[0672] B12: (1-소프로필-1H-피라졸-4-일)-피페리딘-4-일-메탄온 히드로클로라이드



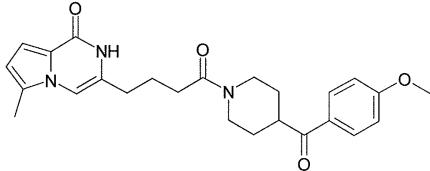
[0673]

[0674] B4 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 회백색 고체; LC/MS (F): 222.2 ($M+H$), Rt: 1.54 분.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0675] 실시예

[0676] 3-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-2H-피롤로[1,2-a]페라진-1-온 ("C1")



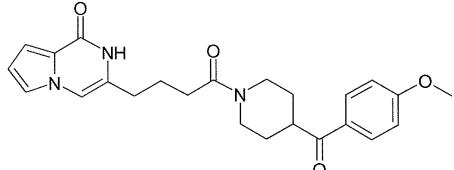
[0677]

A1 (50.0 mg; 0.207 mmol), (4-메톡시-페닐)-페페리딘-4-일-메탄온 히드로클로라이드 (68.8 mg; 0.269 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (67.4 mg; 0.352 mmol) 및 벤조트리아졸-1-올 수화물 (41.2 mg; 0.269 mmol) 을, DMF (0.5 mL) 중에 혼탁시켰다. 4-메틸모르폴린 (91 μ l; 0.827 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 포화 용액 (10 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 총 사이에 무색 침전물이 형성되었고, 이를 흡입에 의해 여과하고, 물 및 아세토니트릴로 세정하고, 진공 하에서 60 °C에서 2 시간 동안 건조시켰다. 수율: 57 mg (63%) 무색 고체 (순도: 98.9%; Rt: 2.46 분);

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.13 – 7.86 (m, 2H), 7.19 – 6.99 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.54 – 4.25 (m, 1H), 3.98 – 3.75 (m, 4H), 3.74 – 3.52 (m, 1H), 3.25 – 3.08 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.43 – 2.27 (m, 7H), 1.93 – 1.70 (m, 4H), 1.59 – 1.26 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 2.01 분; ($\text{M}+\text{H}$) 436.

[0679]

[0680] 3-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-피롤로[1,2-a]-페라진-1-온 ("C2")



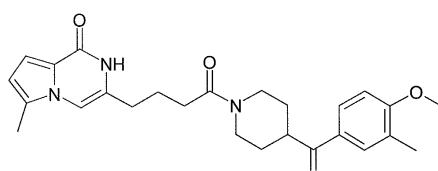
[0681]

[0682] "C2" 를, A2 를 사용하여 "C1" 에 기재된 바와 같이 제조하였다; 수율: 38 mg (39%) 무색 고체 (순도: 98.4%; Rt: 2.37 분);

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.11 – 7.88 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 – 6.97 (m, 2H), 6.84 – 6.78 (m, 1H), 6.49 (dd, $J = 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.57 – 4.32 (m, 1H), 4.04 – 3.78 (m, 4H), 3.77 – 3.57 (m, 1H), 3.25 – 3.09 (m, 1H), 2.82 – 2.68 (m, 1H), 2.45 – 2.26 (m, 4H), 1.90 – 1.69 (m, 4H), 1.61 – 1.26 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 1.93 분; ($\text{M}+\text{H}$) 422.

[0683]

[0684] 3-{4-[4-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-2H-피롤로[1,2-a]페라진-1-온 ("C3")



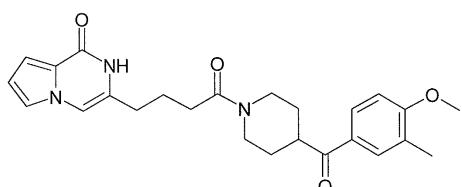
[0685]

[0686] A1 (50.0 mg; 0.207 mmol), B1 (61.4 mg; 0.228 mmol) 및 [디메틸아미노-([1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-3-일옥시)-메틸렌]-디메틸-암모늄 혼합물로 포스페이트 (118.0 mg; 0.310 mmol) 를 DMF (2 mL) 중에 혼탁-

시켰다. N-에틸디이소프로필아민 (0.11 mL; 0.620 mmol) 을 첨가하고 (용액의 pH 는 알칼리성이었음), 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 황색 혼탁액이 형성되었다. 침전물을 흡입에 의해 여과하였다. 잔류물을 물, 아세토니트릴 및 디에틸 에테르로 세정하고, 진공 하에서 50 °C 에서 3 시간 동안 건조시켰다; 수율: 74 mg (78%) 무색 분말 (순도: 98.6%; Rt: 2.61 분);

[0687] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 1H), 3.96 – 3.80 (m, 4H), 3.74 – 3.56 (m, 1H), 3.25 – 3.09 (m, 1H), 2.83 – 2.69 (m, 1H), 2.44 – 2.27 (m, 7H), 2.20 (s, 3H), 1.91 – 1.68 (m, 4H), 1.58 – 1.22 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 2.14 분; (M+H) 450.

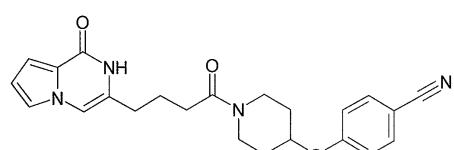
[0688] 3-{4-[4-(4-메톡시)-3-메틸-벤조일]-페리딘-1-일}-4-옥소-부틸}-2H-파롤로[1,2-a]파라진-1-온 ("C4")



[0689] [0690] "C4" 를, A2 및 B1 을 사용하여 "C3" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 수율: 66 mg (66%) 무색 분말 (순도: 100%; Rt: 2.51 분);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 3.9, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.55 – 4.29 (m, 1H), 4.00 – 3.78 (m, 4H), 3.74 – 3.59 (m, 1H), 3.23 – 3.10 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.44 – 2.27 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.89 – 1.67 (m, 4H), 1.59 – 1.26 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 2.07 분; (M+H) 436.

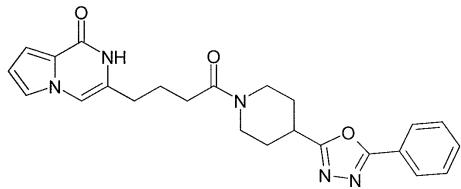
[0691] 4-{1-[4-(1-옥소-1,2-디하이드로-파롤로[1,2-a]파라진-3-일)-부티릴]-페리딘-4-일옥시}-벤조니트릴 ("C5")



[0692] [0693] [0694] "C5" 를, A2 및 4-(페리딘-4-일옥시)-벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 "C3" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 수율: 26 mg (29%) 무색 고체 (순도: 100%; Rt: 2.38 분);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 7.86 – 7.67 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.06 (m, 3H), 6.80 (ddd, *J* = 4.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 4.86 – 4.65 (m, 1H), 3.98 – 3.79 (m, 1H), 3.79 – 3.60 (m, 1H), 3.36 – 3.13 (m, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 4H), 2.03 – 1.87 (m, 2H), 1.81 (p, 2H), 1.70 – 1.41 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 1.95 분; (M+H) 405.

[0696] 3-{4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-페페리딘-1-일]-부틸}-2H-페롤로[1,2-a]페라진-1-온 ("C6")



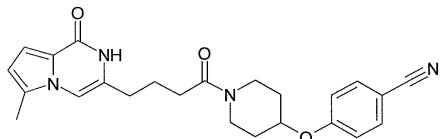
[0697]

[0698] "C6" 을, A2 및 4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-페페리딘을 사용하여 "C3" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 수율: 63 mg (65%) 무색 분말 (순도: 100%; Rt: 2.25 분);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.67 – 7.54 (m, 3H), 7.33 (dd, *J* = 2.4 Hz, 1.6, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.85 – 6.71 (m, 1H), 6.45 (dd, *J* = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.43 – 2.29 (m, 4H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.79 – 1.52 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 1.84 분; (M+H) 432.

[0699]

[0700] 4-{1-[4-(6-메틸-1-옥소-1,2-디히드로-페롤로[1,2-a]페라진-3-일)-부티릴]-페페리딘-4-일옥시}-벤조니트릴 ("C7")



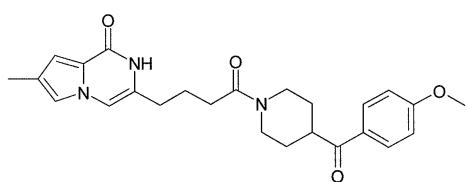
[0701]

[0702] "C7" 을, A1 및 4-(페페리딘-4-일옥시)-벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 "C3" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다. 단리된 생성물을 추가로 크로마토그래피로 정제하였다 (prep. Agilent 1260 HPLC; 컬럼: Waters SunFire C18 5 μm 30x150mm). 조합한 분획을 수성 잔류물이 될 때까지 증발시키고, NaHCO₃ 포화 용액을 이용하여 염기성화하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, 건조될 때 까지 증발시켰다. 고체 잔류물을 물/아세토니트릴 – 1/1 (5 mL) 중에 혼탁시키고, 흡입에 의해 여과하고, 물, 아세토니트릴 및 디에틸 에테르로 세정하고, 진공 하에서 60 °C에서 2 시간 동안 건조시켰다; 수율: 48 mg (55%) 무색 분말 (순도: 100%; Rt: 2.47 분);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 7.85 – 7.63 (m, 2H), 7.26 – 7.05 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 3.9, 0.9 Hz, 1H), 4.84 – 4.69 (m, 1H), 3.96 – 3.82 (m, 1H), 3.76 – 3.63 (m, 1H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 3.26 – 3.13 (m, 1H), 2.44 – 2.23 (m, 7H), 2.03 – 1.74 (m, 4H), 1.67 – 1.42 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 2.02 분; (M+H) 419.

[0703]

[0704] 3-{4-[4-(4-메톡시)-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-2H-페롤로[1,2-a]페라진-1-온 ("C8")



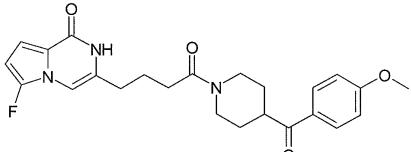
[0705]

[0706] "C8" 을, A3 을 사용하여 "C3" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다. 통상의 후처리를 수행하여 36 mg 을 제공하였다. 크로마토그래피 (Companion RF; 55 g C18 실리카겔 컬럼)에 의한 여과액으로부터 추가의 생성물을 수득하였다; 수율: 50 mg (84%) 무색 분말 (순도: 100%; Rt: 2.47 분);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 – 6.88 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 4.55 – 4.28 (m, 1H), 4.00 – 3.74 (m, 4H), 3.74 – 3.55 (m, 1H), 3.24 – 3.07 (m, 1H), 2.83 – 2.61 (m, 1H), 2.43 – 2.21 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.92 – 1.66 (m, 4H), 1.61 – 1.24 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 2.03 분; (M+H) 436.

[0707]

[0708] 6-플루오로-3-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-페롤로[1,2-a]페라진-1-온 ("C9")



[0709]

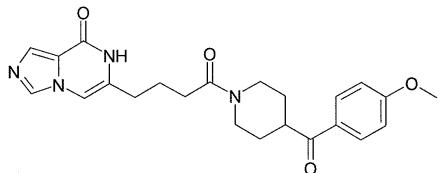
[0710] "C9" 를, A4 를 사용하여 "C3" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다. 반응 혼합물을 크로마토그래피 (prep. Agilent 1260 HPLC; 컬럼: Waters SunFire C18 5 μm 30x150 mm) 로 정제하였다. 조합한 분획을 수성 잔류물이 될 때까지 증발시키고, NaHCO₃ 포화 용액을 이용하여 염기성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 를 이용하여 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켰다.

고체 잔류물을 디에틸 에테르/에틸 아세테이트 (9:1) 를 이용하여 분쇄하고, 흡입에 의해 여과하고, 소량의 아세토니트릴 및 디에틸 에테르로 세정하고, 진공 하에서 60 °C 에서 2 시간 동안 건조시켰다; 수율: 30 mg (54%) 무색 분말 (순도: 100%; Rt: 2.49 분);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.05 – 7.87 (m, 2H), 7.12 – 7.00 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.82 – 6.70 (m, 1H), 6.23 – 6.11 (m, 1H), 4.50 – 4.29 (m, 1H), 3.96 – 3.78 (m, 4H), 3.65 (tt, *J* = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.18 (td, *J* = 13.0, 2.7 Hz, 1H), 2.75 (td, *J* = 12.6, 2.8 Hz, 1H), 2.45 – 2.28 (m, 4H), 1.90 – 1.69 (m, 4H), 1.60 – 1.43 (m, 1H), 1.43 – 1.27 (m, 1H); LC/MS (A), Rt. 2.03 분; (M+H) 440.2.

[0711]

[0712] 6-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7H-이미다조[1,5-a]-페라진-8-온 ("C10")



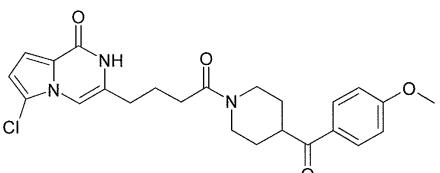
[0713]

[0714] 실시예 10 을, A5 를 사용하여 "C3" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 수율: 16 mg (11%) 무색 고체 (순도: 98.5%; Rt: 1.99 분);

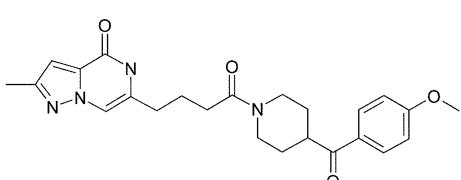
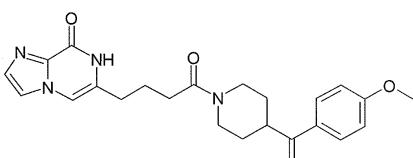
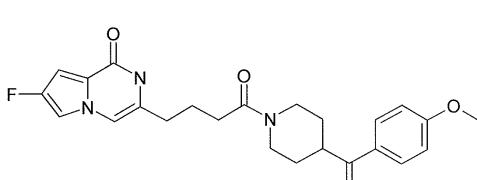
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.48 – 4.31 (m, 1H), 3.98 – 3.79 (m, 4H), 3.70 – 3.59 (m, 1H), 3.22 – 3.11 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.43 – 2.30 (m, 4H), 1.86 – 1.69 (m, 4H), 1.58 – 1.42 (m, 1H), 1.42 – 1.28 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.64 분; (M+H) 423.

[0715]

[0716] 6-클로로-3-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-페롤로[1,2-a]페라진-1-온 ("C11")

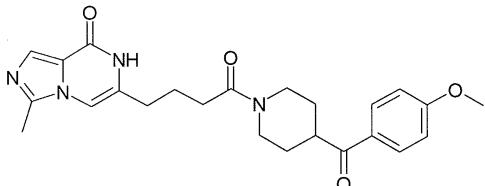


[0717]

- [0718] "C11" 을 "C9" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 순도: 97%; Rt: 2.59 분;
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 4.2, 0.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.45 – 4.34 (m, 1H), 3.96 – 3.79 (m, 4H), 3.64 (tt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 1H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.40 – 2.28 (m, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 4H), 1.56 – 1.42 (m, 1H), 1.36 (ddt, J = 20.5, 12.5, 3.0 Hz, 1H); LC/MS (A), Rt. 2.03 분; (M+H) 456/458.
- [0719]
- [0720] 6-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2-메틸-5H-파라졸로[1,5-a]파라진-4-온 ("C12")

- [0721]
- [0722] "C12" 를, A6 을 사용하여 "C3" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다. 잔류물을 2-프로판올에서 결정화하였다; 수율: 58 mg (32%) 무색 분말;
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.39 (dt, J = 13.1, 3.7 Hz, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (tt, J = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 13.1, 2.7 Hz, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.35 (td, J = 7.4, 5.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.83 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.43 – 1.26 (m, 1H); LC/MS (C), Rt: 2.40 분; [M+H] 437.
- [0723]
- [0724] 6-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7H-이미다조[1,2-a]-파라진-8-온 ("C13")

- [0725]
- [0726] "C13" 을, A7 을 사용하여 "C3" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 수율: 41 mg (43%) 무색 고체 (순도: 98.6%; Rt: 2.01 분);
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.11 – 7.87 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 – 6.98 (m, 2H), 4.53 – 4.29 (m, 1H), 4.01 – 3.77 (m, 4H), 3.75 – 3.54 (m, 1H), 3.26 – 3.09 (m, 1H), 2.84 – 2.66 (m, 1H), 2.47 – 2.28 (m, 4H), 1.95 – 1.68 (m, 4H), 1.62 – 1.26 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 1.66 분; (M+H) 423.
- [0727]
- [0728] 7-플루오로-3-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-파롤로[1,2-a]파라진-1-온 ("C31")

- [0729]
- [0730] 화합물을, A8 을 사용하여 "C3" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 수율: 145 mg (63%) 무색 고체 (순도: 96%);

[0731] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.68 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.16 – 6.94 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 1H), 3.97 – 3.78 (m, 4H), 3.64 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.83 – 2.65 (m, 1H), 2.45 – 2.26 (m, 4H), 1.91 – 1.69 (m, 4H), 1.28 – 1.57 (m, 2H); LC/MS (C), Rt. 2.51 분; (M+H) 440.1.

[0732] 6-{4-[4-(4-메톡시)-벤조일]-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3-메틸-7H-이미다조[1,5-a]페라진-8-온 ("C33")



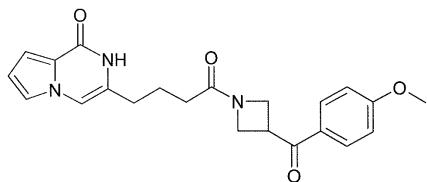
[0733]

[0734] "C33" 을, A9 를 사용하여 "C3" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 수율: 68 mg (65%) 담갈색 고체 (순도: 98.5%, Rt: 1.91 분);

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.57 (s, 1H), 8.13 – 7.92 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.16 – 6.94 (m, 3H), 4.56 – 4.32 (m, 1H), 3.97 – 3.78 (m, 4H), 3.74 – 3.58 (m, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 1H), 2.83 – 2.68 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.44 – 2.32 (m, 4H), 1.93 – 1.70 (m, 4H), 1.60 – 1.43 (m, 1H), 1.43 – 1.27 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.55 분; (M+H) 437.2.

[0735]

[0736] 3-{4-[3-(4-메톡시)-벤조일]-아제티딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-페롤로[1,2-a]페라진-1-온 ("D1")



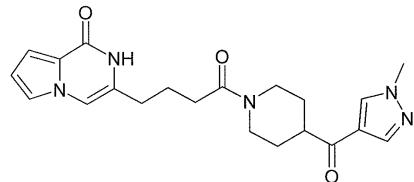
[0737]

[0738] "D1" 을, A2 및 B3 을 사용하여 "C3" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 수율: 54 mg (50%) 무색 고체 (순도: 95.2%, Rt: 2.21 분);

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.40 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 4.44 – 4.29 (m, 2H), 4.28 – 4.15 (m, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.08 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 1.82 분; (M+H) 394.2.

[0739]

[0740] 3-{4-[4-(1-메틸-1H-페라졸-4-카르보닐)-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-페롤로-[1,2-a]페라진-1-온 ("C22")



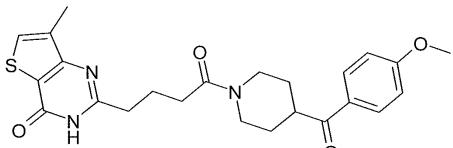
[0741]

[0742] "C22" 를, A2 및 B4 를 사용하여 "C3" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 수율: 64 mg (71%) 무색 고체 (순도: 99.5%, Rt: 1.84 분);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.41 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.86 – 6.71 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.30 (m, 1H), 3.96 – 3.78 (m, 4H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 3.16 – 3.01 (m, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 1H), 2.43 – 2.24 (m, 4H), 1.89 – 1.67 (m, 4H), 1.59 – 1.42 (m, 1H), 1.42 – 1.27 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.53 분; (M+H) 396.2.

[0743]

[0744] 2-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노-[3,2-d]페리미딘-4-온 ("C35")



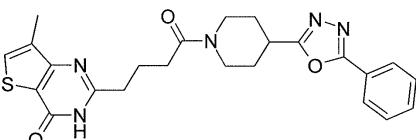
[0745]

[0746] DMF (3 mL) 중의 4-(7-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-티에노[3,2-d]페리미딘-2-일)-부티르산 (150.00 mg; 0.59 mmol) 및 (4-메톡시-페닐)-페페리딘-4-일-메탄온 히드로클로라이드 (151.41 mg; 0.59 mmol)의 용액에, 트리에틸아민 (0.25 mL; 1.76 mmol)을 첨가하고, 이어서 T3P (에틸 아세테이트 중 50%) (644.06 mg; 0.88 mmol)를 질소 분위기 하에서 0 °C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 DCM (50 mL) 중에 용해시키고, 10% 탄산수소나트륨 (2 x 50 mL), 물 (50 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 미정제 물질을 아세토니트릴을 이용하여 재결정화로 정제하여, 2-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노[3,2-d]-페리미딘-4-온 (220 mg; 81%)을 무색 고체로서 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (bs, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.42–4.32 (m, 1H), 3.94–3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.23–3.14 (m, 1H), 2.76–2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.56–2.51 (m, 2H), 2.44–2.39 (m, 2H), 1.99–1.90 (m, 2H), 1.82–1.70 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 1H), 1.40–1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.75 분; (M+H) 454.2.

[0747]

[0748] 7-메틸-2-{4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-페페리딘-1-일]-부틸}-3H-티에노[3,2-d]페리미딘-4-온 ("C54")



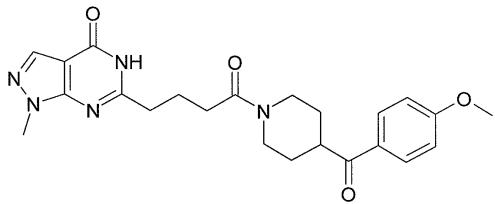
[0749]

[0750] "C35"에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 수율: 185 mg (67%) 무색 고체;

¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 1.4, 7.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.62–7.56 (m, 3H), 4.30 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.43–3.34 (m, 1H), 3.28–3.21 (m, 1H), 2.91–2.82 (m, 1H), 2.70–2.54 (m, 2H), 2.48–2.41 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14–2.05 (m, 2H), 2.02–1.93 (m, 2H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.68–1.54 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.50; (M+H) 464.2.

[0751]

[0752] 6-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1-메틸-1,5-디히드로-페라졸로[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C41")



[0753]

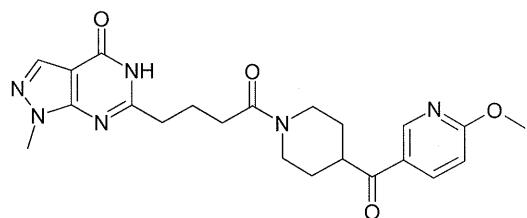
[0754] "C41" 을, A11 을 사용하여 "C35" 에 대하여 기재된 바와 같이 제조하였다; 수율: 185 mg (52%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H), 8.01–7.95 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.86–3.83 (m, 6H), 3.69–3.61 (m, 1H), 3.16 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.74–2.71 (m, 1H), 2.70–2.64 (m, 2H), 2.45–2.38 (m, 2H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.81–1.71 (m, 2H), 1.56–1.43 (m, 1H), 1.38–1.28 (m, 1H);

LC/MS (B), Rt: 3.21 분; (M+H) 438.3.

[0755] 하기 화합물들을 유사하게 제조하였다:

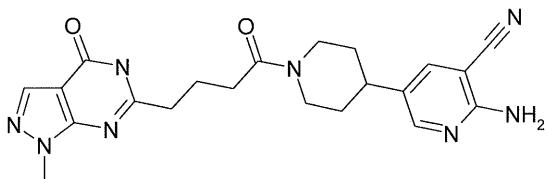
[0757] 6-{4-[4-(6-메톡시-페리딘-3-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1-메틸-1,5-디히드로-페라졸로[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C43")



수율: 120 mg (34%) 무색 고체; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.94–3.87 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.16 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.78–2.63 (m, 3H), 2.48–2.36 (m, 2H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.84–1.74 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.39–1.29 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.88 분; (M+H) 439.3.

[0758]

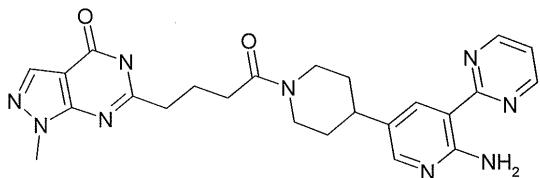
[0759] 6-아미노-1'-[4-(1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-6-일)-부티릴]-1',2',3',4',5',6'-헥사하이드로-[3,4']바이페리디닐-5-카르보니트릴 ("C44")



수율: 200 mg (57%) 무색 고체; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.50 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.70–2.62 (m, 3H), 2.60–2.56 (m, 1H), 2.46–2.38 (m, 2H), 2.01–1.91 (m, 2H), 1.78–1.67 (m, 2H), 1.59–1.48 (m, 1H), 1.43–1.34 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 1.97 분; (M+H) 421.3.

[0760]

[0761] 6-[4-(6-아미노-5-페리미딘-2-일-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']바이페리디닐-1'-일)-4-옥소-부틸]-1-메틸-1,5-디히드로-페라졸로[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C45")

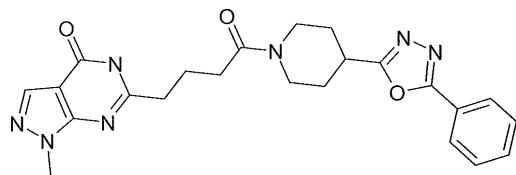


수율: 70 mg (23%) 담황색 고체; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.90 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (brs, 2H), 7.39 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.09 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.78–2.65 (m, 3H), 2.63–2.57 (m, 1H), 2.46–2.40 (m, 2H), 2.03–1.94 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.62–1.50 (m, 1H), 1.44–1.36 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.30 분; (M+H) 474.2.

[0762]

[0763]

1-메틸-6-{4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-페리딘-1-일]-부틸}-1,5-디히드로-파라졸로[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C46")

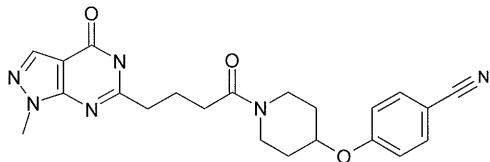


수율: 35 mg (13%) 담황색 고체; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.04–7.97 (m, 3H), 7.64–7.57 (m, 3H), 4.30 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.37–3.32 (m, 1H), 3.27–3.21 (m, 1H), 2.86 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.71–2.65 (m, 2H), 2.48–2.40 (m, 2H), 2.14–2.05 (m, 2H), 2.01–1.91 (m, 2H), 1.80–1.71 (m, 1H), 1.68–1.58 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.03 분; (M+H) 448.2.

[0764]

[0765]

4-{1-[4-(1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-파라졸로[3,4-d]페리미딘-6-일)-부티릴]-페리딘-4-일옥시}-벤조나트릴 ("C47")

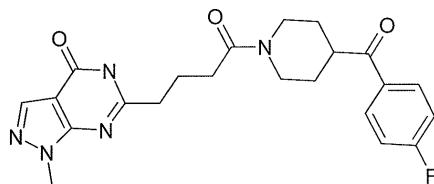


수율: 220 mg (64%) 무색 고체; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (d, J = 6.88 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 6.92 Hz, 2H), 4.79–4.71 (m, 1H), 3.91–3.85 (m, 4H), 3.74–3.67 (m, 1H), 3.37–3.35 (m, 1H), 3.22–3.16 (m, 1H), 2.70–2.62 (m, 2H), 2.44–2.38 (m, 2H), 2.02–1.84 (m, 4H), 1.64–1.53 (m, 1H), 1.52–1.43 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.26 분; (M+H) 421.3.

[0766]

[0767]

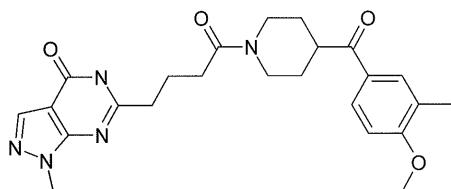
6-{4-[4-(4-플루오로-벤조일)-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1-메틸-1,5-디히드로-파라졸로[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C48")



수율: 280 mg (81%) 무색 고체; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.01 (s, 1H), 8.12–8.06 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73–3.64 (m, 1H), 3.16 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.76–2.62 (m, 3H), 2.44–2.35 (m, 2H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.85–1.74 (m, 2H), 1.55–1.42 (m, 1H), 1.37–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.38 분; (M+H) 426.2.

[0768]

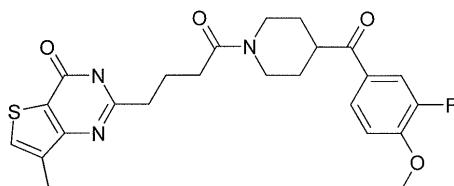
[0769] 6-{4-[4-(4-메톡시)-3-메틸-벤조일]-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1-메틸-1,5-디히드로-페라졸로[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C49")



수율: 200 mg (55%) 무색 고체; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.95–3.83 (m, 7H), 3.69–3.61 (m, 1H), 3.21–3.12 (m, 1H), 2.78–2.63 (m, 3H), 2.46–2.37 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.80–1.71 (m, 2H), 1.54–1.42 (m, 1H), 1.37–1.25 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.65 분; (M+H) 452.2.

[0770]

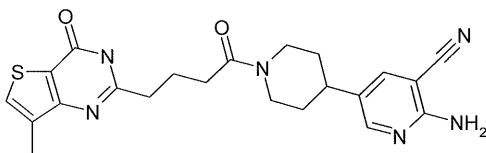
[0771] 2-{4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노[3,2-d]페리미딘-4-온 ("C55")



수율: 200 mg (50%) 회백색 고체; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.35 (s, 1H), 7.88–7.77 (m, 3H), 7.29 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.45–4.38 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92–3.88 (m, 1H), 3.65–3.42 (m, 1H), 3.19–2.98 (m, 1H), 2.79–2.70 (m, 3H), 2.69–2.64 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00–1.95 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.52–1.47 (m, 1H), 1.37–1.27 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.80 분; (M+H) 472.2.

[0772]

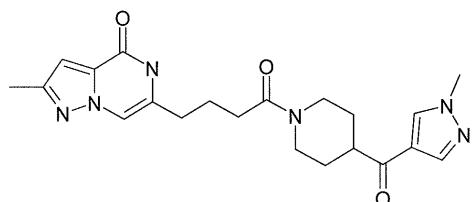
[0773] 6-아미노-1'-(4-(7-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-티에노[3,2-d]페리미딘-2-일)-부티릴)-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']바이페리디닐-5-카르보니트릴 ("C56")



수율: 150 mg (43%) 무색 고체; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.35 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 1.1, 8.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 2H), 4.50 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.98–3.87 (m, 1H), 3.09–2.98 (m, 1H), 2.76–2.60 (m, 3H), 2.48–2.37 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.05–1.89 (m, 2H), 1.78–1.61 (m, 2H), 1.58–1.47 (m, 1H), 1.39–1.33 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.52 분; ($M+H$) 437.3.

[0774]

[0775] 2-메틸-6-{4-[4-(1-메틸-1H-파라졸-4-카르보닐)-파페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-5H-파라졸로[1,5-a]파라진-4-온 ("C209")



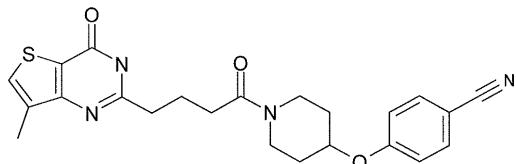
수율: 91 mg (75%) 무색 고체;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.21 (tt, J = 11.3, 3.6 Hz, 1H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.67 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.38–2.32 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.88–1.71 (m, 5H), 1.49 (m, 1H), 1.35 (m, 1H); LC/MS (C), Rt: 2.03

분; ($M+H$) 411.1.

[0776]

[0777] 4-{{1-[4-(7-메틸-4-옥소-3H-티에노[3,2-d]파리미딘-2-일)부타노일]-4-파페리딜}-옥시}벤조니트릴 ("C130")



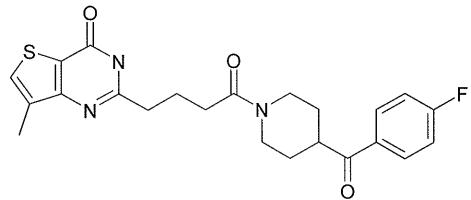
수율: 250 mg (70%) 무색 고체

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.35 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 1.4, 7.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.62–7.56 (m, 3H), 4.30 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.43–3.34 (m, 1H), 3.28–3.21 (m, 1H), 2.91–2.82 (m, 1H), 2.70–2.54 (m, 2H), 2.48–2.41 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14–2.05 (m, 2H), 2.02–1.93 (m, 2H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.68–1.54 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.82 분; ($M+H$) 437.3.

[0778]

[0779] 2-{4-[4-(4-플루오로벤조일)-1-파페리딜]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-

[0780] 티에노[3,2-d]페리미딘-4-온 ("C131")

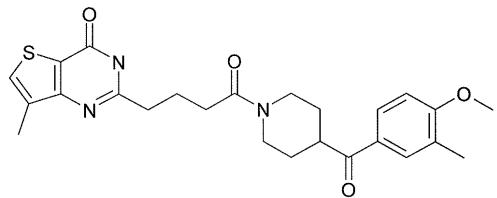


수율: 220 mg (60%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 3.4, 6.8 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.48–4.33 (m, 1H), 3.99–3.82 (m, 1H), 3.71–3.61 (m, 1H), 3.22–3.08 (m, 1H), 2.72–2.61 (m, 3H), 2.48–2.39 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00–1.89 (m, 2H), 1.81–1.70 (m, 2H), 1.58–1.41 (m, 1H), 1.39–1.29 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.88 분; (M+H) 442.3.

[0781]

[0782] 2-{4-[4-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-1-페리딜]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노[3,2-d]페리미딘-4-온 ("C132")

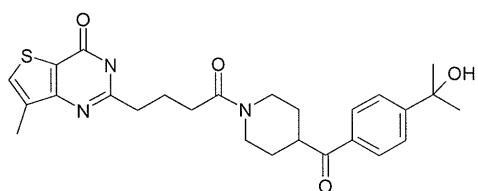


수율: 100 mg (26%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.80–7.77 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.48–4.32 (m, 1H), 3.96–3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69–3.59 (m, 1H), 3.28–3.04 (m, 1H), 2.79–2.61 (m, 3H), 2.47–2.33 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.01–1.90 (m, 2H), 1.82–1.71 (m, 2H), 1.57–1.43 (m, 1H), 1.38–1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.88 분; (M+H) 442.3.

[0783]

[0784] 2-{4-[4-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)벤조일]-1-페리딜]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노[3,2-d]페리미딘-4-온 ("C133")

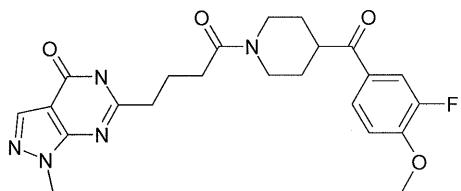


수율: 85 mg (43%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.30 (bs, 1H), 4.44–4.33 (m, 1H), 3.98–3.85 (m, 1H), 3.69–3.61 (m, 1H), 3.29–3.11 (m, 1H), 2.79–2.61 (m, 3H), 2.48–2.31 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.81–1.73 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.38–1.31 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.35 분; (M+H) 482.2.

[0785]

[0786] 6-{4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1-메틸-1,5-디히드로-페라졸로[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C42")



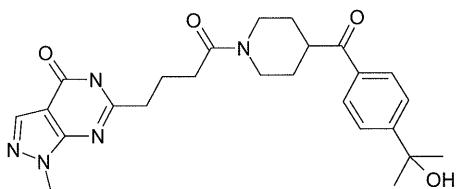
수율: 172 mg (47%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89–7.86 (m, 1H), 7.83–7.80 (m, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40–4.37 (m, 1H), 3.92–3.86 (m, 7H), 3.69–3.63 (m, 1H), 3.19–3.13 (m, 1H), 2.75–2.65 (m, 3H), 2.40–2.38 (m, 2H), 1.98–1.90 (m, 2H), 1.77–1.74 (m, 2H), 1.52–1.43 (m, 1H), 1.35–1.27 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.39 分; (M+H) 456.2.

[0787]

[0788]

6-4-{4-[4-(1-^H드록시)-1-메틸-에틸)벤조일]-1-페페리딜}-4-옥소-부틸}-1-메틸-5H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C50")



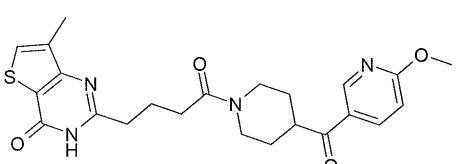
수율: 175 mg (46%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.01 (s, 1H), 7.97–7.92 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.92–3.84 (m, 4H), 3.71–3.63 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.76–2.62 (m, 3H), 2.42–2.36 (m, 2H), 1.98–1.89 (m, 2H), 1.80–1.71 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.35–1.25 (m, 1H); LC/MS (B). Rt:

[0789]

[0790]

2-{4-[4-(6-메톡시피리딘-3-카르보닐)-1-페페리딜]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노[3,2-d]피리미딘-4-온 ("C126")



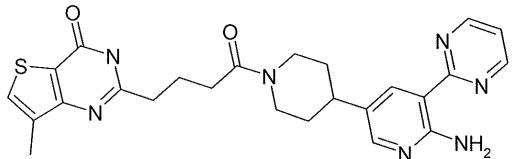
수율: 90 mg (24%) 무색 고체:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.44–4.35 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93–3.89 (m, 1H), 3.69–3.60 (m, 1H), 3.22–3.01 (m, 1H), 2.79–2.61 (m, 3H), 2.48–2.33 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.01–1.89 (m, 2H), 1.79–1.62 (m, 2H), 1.51–1.42 (m, 1H),

[0791]

[0792]

2-{4-[4-(6-아미노-5-페리미딘-2-일-3-페리딜)-1-페페리딜]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노[3,2-d]페리미딘-4-온 ("C128")



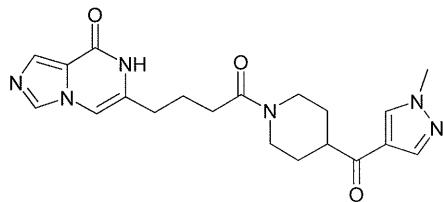
수율: 120 mg (29%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.60 (bs, 2H), 7.39 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.59–4.51 (m, 1H), 4.08–3.94 (m, 1H), 3.22–3.05 (m, 1H), 2.78–2.62 (m, 4H), 2.48–2.39 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.05–1.91 (m, 2H), 1.85–1.74 (m, 2H), 1.61–1.52 (m, 1H), 1.48–1.35 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.66 분; (M+H) 490.2.

[0793]

[0794] 6-{4-[4-(1-메틸피라졸-4-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸}-7H-

[0795] o|미다조[1,5-a]피라진-8-온 ("C207")

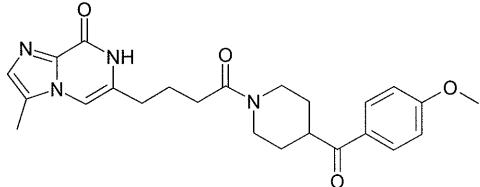


수율: 17 mg (16%) 무색 고체 (순도: 98.4%; Rt: 1.28 분);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18–8.15 (m, 1H), 7.96–7.93 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.45–4.33 (m, 1H), 3.96–3.80 (m, 4H), 3.28–3.16 (m, 1H), 3.16–3.04 (m, 1H), 2.72–2.60 (m, 1H), 2.42–2.32 (m, 4H), 1.86–1.71 (m, 4H), 1.56–1.41 (m, 1H), 1.41–1.27 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 0.34 분; (M+H) 397.2.

[0796]

[0797] 6-{4-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸}-3-메틸-7H-o|미다조[1,2-a]피라진-8-온 ("C32")

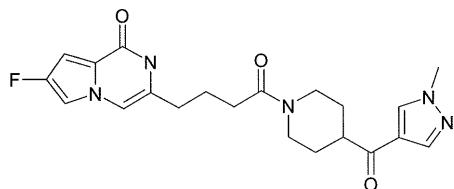


수율: 47 mg (74%) 무색 고체 (순도: 98.9%; Rt: 2.01 분);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.03–7.97 (m, 2H), 7.25–7.18 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09–7.01 (m, 2H), 4.45–4.36 (m, 1H), 3.95–3.81 (m, 4H), 3.66 (tt, *J* = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 3.23–3.13 (m, 1H), 2.80–2.71 (m, 1H), 2.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.42–2.32 (m, 5H), 1.86 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.59–1.42 (m, 1H), 1.42–1.28 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.62 분; (M+H) 437.2.

[0798]

[0799] 7-플루오로-3-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온 ("C78")



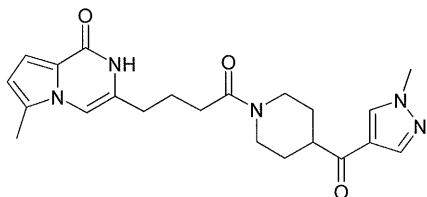
수율: 173 mg (63%) 무색 고체 (순도: 95%);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.92–3.84 (m, 4H), 3.22 (tt, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.43–2.27 (m, 4H), 1.87–1.70 (m, 4H), 1.55–1.42 (m, 1H), 1.391.29 (m, 1H); LC/MS (E), Rt: 1.17 분; (M+H) 414.1.

[0800]

[0801]

6-메틸-3-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-페롤로[1,2-a]피라진-1-온 ("C62")



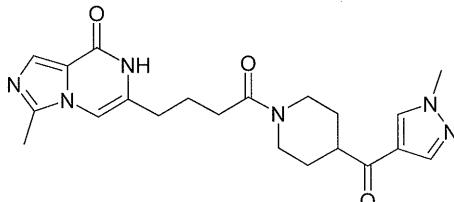
수율: 74 mg (87%) 무색 분말 (순도: 100%; Rt: 1.99 분);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96–7.94 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.29–6.25 (m, 1H), 4.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.93–3.84 (m, 4H), 3.27–3.17 (m, 1H), 3.16–3.06 (m, 1H), 2.73–2.63 (m, 1H), 2.42–2.31 (m, 7H), 1.87–1.72 (m, 4H), 1.55–1.28 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 1.60 분; (M+H) 410.2.

[0802]

[0803]

3-메틸-6-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7H-이미다조[1,5-a]피라진-8-온 ("C105")



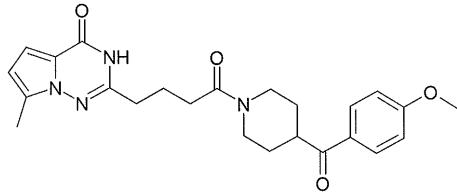
수율: 50 mg (56%) 무색 고체 (순도: 98.5%; Rt (2): 2.53 분);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97–7.93 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.44–4.35 (m, 1H), 3.94–3.82 (m, 4H), 3.27–3.16 (m, 1H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.72–2.62 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.42–2.31 (m, 4H), 1.88–1.71 (m, 4H), 1.56–1.27 (m, 2H); LC/MS (A), Rt: 1.16 분; (M+H) 411.1.

[0804]

[0805]

2-{4-[4-(4-메톡시벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C37")

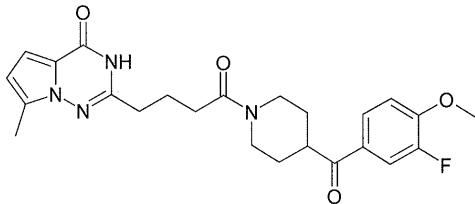


수율: 68 mg (73%) 담황색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.98–3.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69–3.59 (m, 1H), 3.38–3.10 (m, 1H), 2.79–2.66 (m, 1H), 2.59–2.50 (m, 2H), 2.49–2.43 (m, 2H), 2.42–2.31 (m, 3H), 2.02–1.90 (m, 2H), 1.89–1.71 (m, 2H), 1.58–1.32 (m, 1H), 1.31–0.82 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.0 분; (M+H) 437.3.

[0806]

[0807] 2-{4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C147")

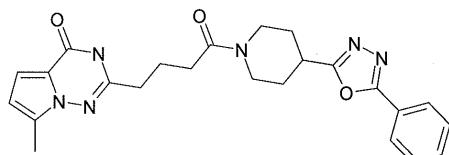


수율: 45 mg (47%) 담황색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.0, 12.3 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.31–6.28 (m, 1H), 4.58–4.29 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90–3.83 (m, 1H), 3.71–3.60 (m, 1H), 3.38–3.11 (m, 1H), 2.78–2.61 (m, 1H), 2.59–2.50 (m, 2H), 2.49–2.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.02–1.82 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.50–1.42 (m, 1H), 1.39–1.19 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.1 분; (M+H) 455.3.

[0808]

[0809] 7-메틸-2-{4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피페리딘-1-일]-부틸}-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C151")

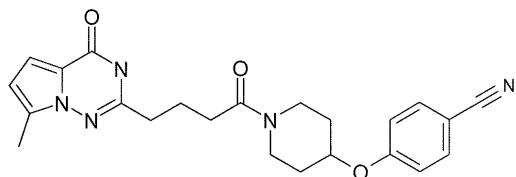


수율: 50 mg (56%) 담황색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.06–7.92 (m, 2H), 7.68–7.51 (m, 3H), 6.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 0.4, 4.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.41–3.30 (m, 1H), 3.29–3.11 (m, 1H), 2.86–2.79 (m, 1H), 2.59–2.50 (m, 2H), 2.49–2.40 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18–2.00 (m, 2H), 1.97–1.94 (m, 2H), 1.93–1.91 (m, 1H), 1.89–1.72 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.87 분; (M+H) 447.3.

[0810]

[0811] 4-{1-[4-(7-메틸-4-옥소-3,4-디하이드로-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-피페리딘-4-일옥시}-벤조나트릴 ("C152")



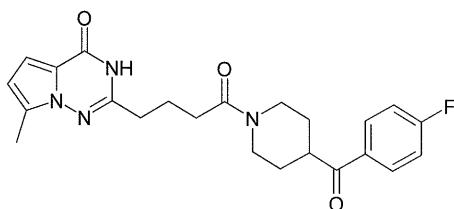
수율: 45 mg (52%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 7.79–7.70 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 2H), 6.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 0.7, 4.2 Hz, 1H), 4.79–4.70 (m, 1H), 3.91–3.80 (m, 1H), 3.78–3.61 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.38–3.20 (m, 1H), 3.19–3.11 (m, 1H), 2.59–2.50 (m, 2H), 2.49–2.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.09–1.81 (m, 1H), 1.59–1.50 (m, 1H), 1.49–1.18 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.16 분; (M+H) 420.2.

[0812]

2-{4-[4-(4-플루오로-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-

피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C153")

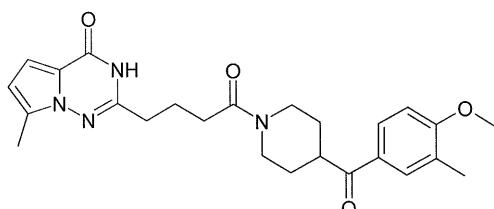


수율: 69 mg (80%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.12–7.95 (m, 2H), 7.38–7.34 (m, 2H), 6.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.31–6.28 (m, 1H), 4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.74–3.63 (m, 1H), 3.19–3.13 (m, 1H), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.45–2.37 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.94–1.86 (m, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.53–1.42 (m, 1H), 1.38–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.13 분; (M+H) 425.2.

[0815]

2-{4-[4-(4-메톡시)-3-메틸-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C154")

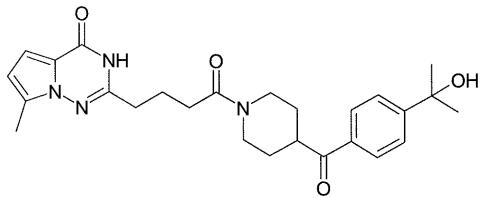


수율: 62 mg (67%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.92–3.86 (m, 4H), 3.67–3.61 (m, 1H), 3.22–3.13 (m, 1H), 2.76–2.64 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.49–2.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.97–1.86 (m, 2H), 1.79–1.72 (m, 2H), 1.49–1.41 (m, 1H), 1.36–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.45 분; (M+H) 451.2.

[0817]

2-{4-[4-(4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C155")



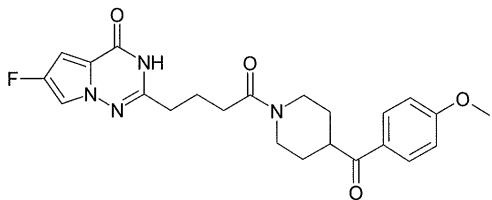
수율: 33 mg (36%) 담황색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.38 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.72–3.64 (m, 1H), 3.17–3.14 (m, 1H), 2.73 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.47–2.38 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.96–1.86 (m, 2H), 1.80–1.71 (m, 2H), 1.54–1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.34–1.24 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.64 분; (M+H) 465.2.

[0819]

[0820]

6-플루오로-2-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C39")



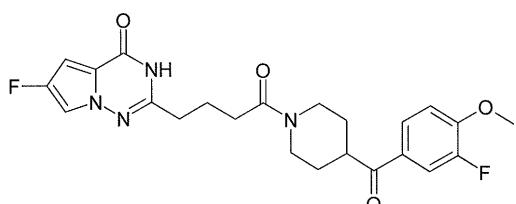
수율: 65 mg (57%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.79 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.63–7.62 (m, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.92–3.84 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67–3.61 (m, 1H), 3.18–3.12 (m, 1H), 2.74–2.68 (m, 1H), 2.53–2.51 (m, 2H), 2.41–2.36 (m, 2H), 1.92–1.86 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.52–1.44 (m, 1H), 1.36–1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.97 분; (M+H) 441.2.

[0821]

[0822]

6-플루오로-2-{4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C169")



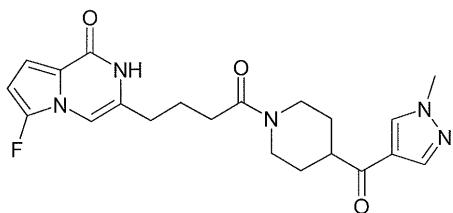
수율: 60 mg (52%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83–7.78 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.37 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.93–3.86 (m, 4H), 3.69–3.62 (m, 1H), 3.15 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.74–2.64 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.41–2.34 (m, 2H), 1.92–1.84 (m, 2H), 1.79–1.60 (m, 2H), 1.54–1.42 (m, 1H), 1.36–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.17 분; (M+H) 459.2.

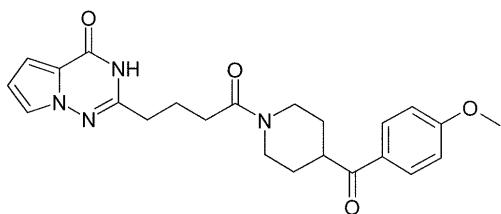
[0823]

[0824]

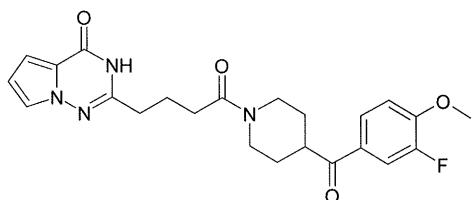
6-플루오로-3-{4-[4-(1-메틸-1H-파라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-파롤로[1,2-a]파라진-1-온 ("C208")



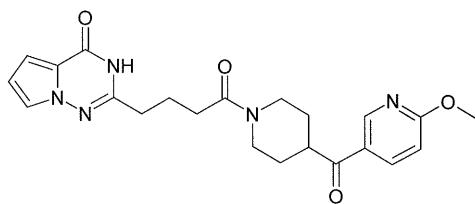
[0826] 2-{4-[4-(4-메톡시)-벤조일]-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C36")



[0828] 2-{4-[4-(3-플루오로-4-메톡시)-벤조일]-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C136")



[0830] 2-{4-[4-(6-메톡시)-페리딘-3-카르보닐]-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C137")

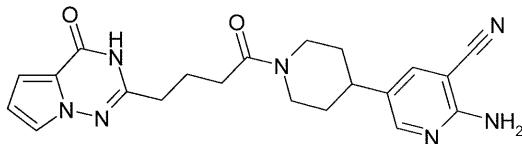


수율: 50 mg (43%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.7, 2.6 Hz, 1H), 6.97–6.92 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 1.7, 4.3 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.6, 4.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92–3.90 (m, 1H), 3.69–3.60 (m, 1H), 3.16 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.78–2.64 (m, 1H), 2.59–2.45 (m, 2H), 2.43–2.32 (m, 2H), 2.01–1.90 (m, 2H), 1.88–1.73 (m, 2H), 1.55–1.43 (m, 1H), 1.38–1.20 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.41 분; (M+H) 424.0.

[0831]

[0832] 6-아미노-1'-[4-(4-옥소-3,4-디하드로-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-1',2',3',4',5',6'-헥사하드로-[3,4']바이파리디닐-5-카르보니트릴 ("C138")

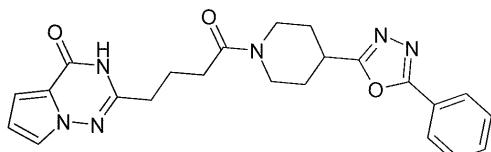


수율: 45 mg (40%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.57 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.7, 2.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 1.7, 4.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.48 (dd, J = 2.6, 4.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.08–2.91 (m, 1H), 2.71–2.46 (m, 3H), 2.45–2.41 (m, 1H), 2.40–2.39 (m, 2H), 1.99–1.83 (m, 2H), 1.70 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 1.58–1.42 (m, 1H), 1.47–1.18 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.44 분; (M+H) 406.0.

[0833]

[0834] 2-{4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-파페리딘-1-일]-부틸}-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C140")

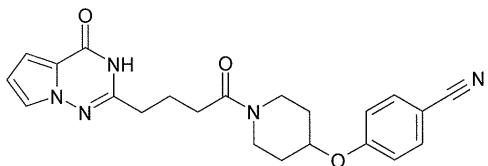


수율: 40 mg (53%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.04–7.94 (m, 2H), 7.65–7.54 (m, 3H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 1.7, 4.3 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 2.6, 4.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.39–3.26 (m, 1H), 3.23–3.19 (m, 1H), 2.86 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.58–2.45 (m, 2H), 2.43–2.39 (m, 2H), 2.30–1.99 (m, 2H), 1.97–1.84 (m, 2H), 1.80–1.72 (m, 1H), 1.69–1.51 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.50 분; (M+H) 433.3.

[0835]

[0836] 4-{1-[4-(4-옥소-3,4-디하드로-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-파페리딘-4-일옥시}-벤조니트릴 ("C141")



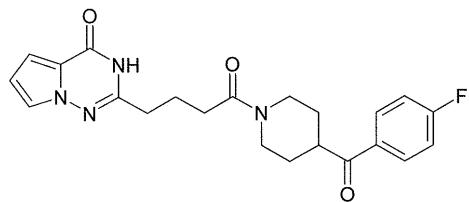
수율: 40 mg (56%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.57 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.0, 6.8 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 1.7, 2.6 Hz, 1H), 7.19–7.11 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 1.6, 4.3 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.6, 4.3 Hz, 1H), 4.80–4.71 (m, 1H), 3.91–3.81 (m, 1H), 3.79–3.62 (m, 1H), 3.37–3.23 (m, 1H), 3.22–3.12 (m, 1H), 2.58–2.44 (m, 2H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.11–1.85 (m, 4H), 1.69–1.53 (m, 1H), 1.51–1.40 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.77 분; (M+H) 406.2.

[0837]

[0838] 2-{4-[4-(4-플루오로-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-

[0839] 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C142")

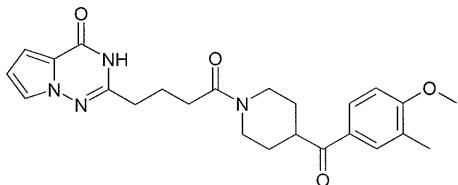


수율: 45 mg (64%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 1.6, 4.3 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.6, 4.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.58–2.43 (m, 2H), 2.40–2.32 (m, 2H), 1.98–1.83 (m, 2H), 1.79–1.69 (m, 2H), 1.59–1.43 (m, 1H), 1.39–1.29 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.83 분; (M+H) 411.2.

[0840]

[0841] 2-{4-[4-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C143")

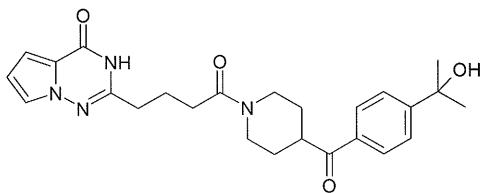


수율: 35 mg (46%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.7, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 1.6, 4.2 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.6, 4.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90–3.82 (m, 1H), 3.64 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.59–2.45 (m, 2H), 2.44–2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.99–1.82 (m, 2H), 1.79–1.69 (m, 2H), 1.58–1.41 (m, 1H), 1.39–1.21 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.08 분; (M+H) 437.3.

[0842]

[0843] 2-(4-{4-[4-(1-하드록시-1-메틸-에틸)-벤조일]-페페리딘-1-일}-4-옥소-부틸)-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C144")



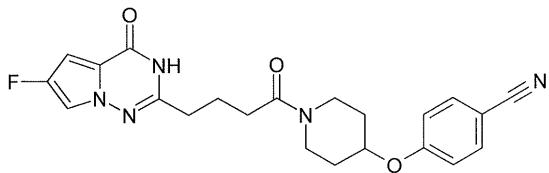
수율: 90 mg (46%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 1.7, 2.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 1.6, 4.3 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.6, 4.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.38 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.97–3.88 (m, 1H), 3.78–3.61 (m, 1H), 3.17 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.59–2.42 (m, 2H), 2.40–2.32 (m, 2H), 2.01–1.95 (m, 2H), 1.94–1.88 (m, 2H), 1.86–1.48 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.39–1.18 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.38 분; (M+H) 451.2.

[0844]

[0845]

4-{1-[4-(6-플루오로-4-옥소-3,4-디히드로-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-페페리딘-4-일옥시}-벤조니트릴 ("C174")



수율: 30 mg (33%) 무색 고체;

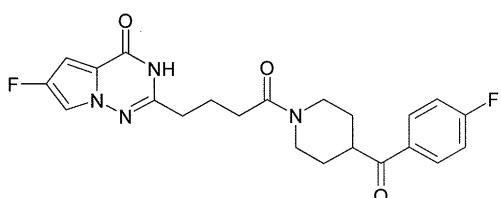
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.64–7.62 (m, 1H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.70–6.68 (m, 1H), 4.78–4.74 (m, 1H), 3.89–3.82 (m, 1H), 3.74–3.67 (m, 1H), 3.35–3.32 (m, 1H), 3.21–3.16 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.42–2.36 (m, 2H), 1.99–1.74 (m, 4H), 1.64–1.55 (m, 1H), 1.51–1.41 (m, 1H); LC/MS (B), Rt:

4.09 분; (M+H) 424.2.

[0846]

[0847]

6-플루오로-2-{4-[4-(4-플루오로-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C175")



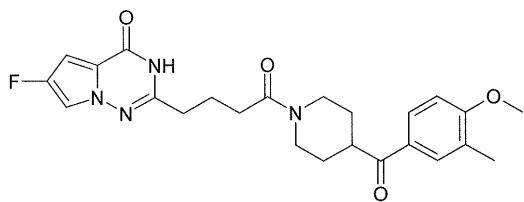
수율: 37 mg (41%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.12–8.06 (m, 2H), 7.64–7.61 (m, 1H), 7.39–7.34 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.72–3.66 (m, 1H), 3.18–3.11 (m, 1H), 2.75–2.66 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.42–2.36 (m, 2H), 1.94–1.85 (m, 2H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.37–1.23 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.16 분; (M+H) 429.2.

[0848]

[0849]

6-플루오로-2-{4-[4-(4-메톡시)-3-메틸-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C176")



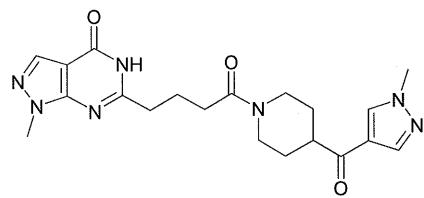
수율: 44 mg (37%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.64–7.62 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.87–3.75 (m, 4H), 3.66–3.61 (m, 1H), 3.19–3.11 (m, 1H), 2.74–2.66 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.41–2.32 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.93–1.84 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.52–1.42 (m, 1H), 1.33–1.23 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.36 분; (M+H) 455.3.

[0850]

[0851]

1-메틸-5-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1,6-디히드로-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 ("C191")



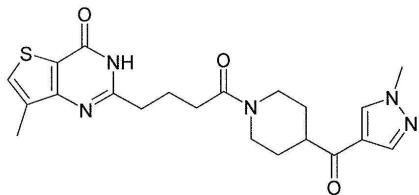
수율: 165 mg (65%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97–7.95 (m, 2H), 4.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.94–3.86 (m, 7H), 3.67–3.62 (m, 1H), 3.19–3.13 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.48–2.39 (m, 2H), 1.98–1.90 (m, 2H), 1.78–1.72 (m, 2H), 1.53–1.45 (m, 1H), 1.38–1.24 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.20 분; (M+H) 412.3.

[0852]

[0853]

7-메틸-2-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-티에노[3,2-d]피리미딘-4-온 ("C135")



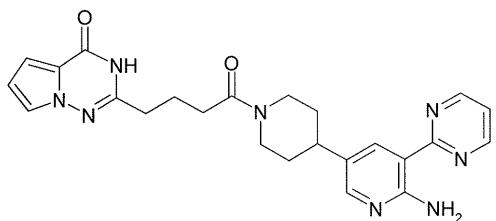
수율: 180 mg (56%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.93–3.87 (m, 4H), 3.28–3.23 (m, 1H), 3.22–3.07 (m, 1H), 2.69–2.63 (m, 3H), 2.48–2.39 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.99–1.93 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.49–1.42 (m, 1H), 1.34–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.71 분; (M+H) 428.3.

[0854]

[0855]

2-[4-(6-아미노-5-피리미딘-2-일-3',4',5',6'-테트라히드로-2'H-[3,4']바이피리디닐-1'-일)-4-옥소-부틸]-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C139")

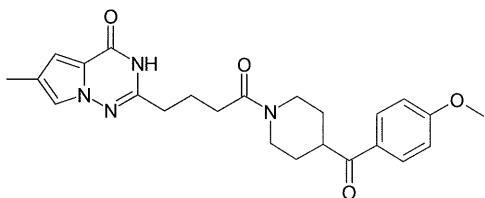


수율: 55 mg (46%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.90 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.7, 2.6, 2H), 7.39 (d, J = 4.9, 1H), 6.82 (dd, J = 1.6, 4.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 2.6, 4.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.08 (t, J = 10.92 Hz, 1H), 2.79–2.68 (m, 1H), 2.64–2.50 (m, 1H), 2.49–2.44 (m, 3H), 2.43–2.39 (m, 2H), 1.99–1.73 (m, 2H), 1.58–1.50 (m, 2H), 1.48–1.40 (m, 1H), 1.38–1.20 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.71 분; (M+H) 459.0.

[0856]

[0857] 2-{4-[4-(4-메톡시)-벤조일]-페리딘-1-일}-4-옥소-부틸}-6-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C38")

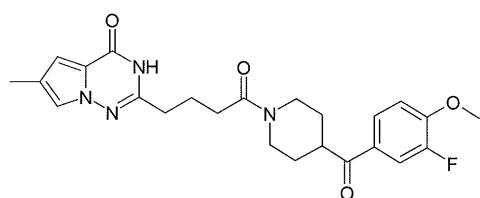


수율: 65 mg (73%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.33–7.31 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.63–6.61 (m, 1H), 4.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.92–3.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69–3.61 (m, 1H), 3.15 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.75–2.68 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.40–2.36 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90–1.83 (m, 2H), 1.79–1.70 (m, 2H), 1.55–1.42 (m, 1H), 1.38–1.23 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.97 분; (M+H) 437.3.

[0858]

[0859] 2-{4-[4-(3-플루오로-4-메톡시)-벤조일]-페리딘-1-일}-4-옥소-부틸}-6-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C158")

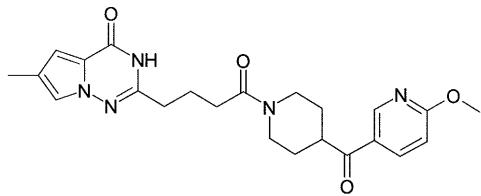


수율: 90 mg (48%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.4, 12.2 Hz, 1H), 7.33–7.27 (m, 2H), 6.63–6.61 (m, 1H), 4.38 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.94–3.84 (m, 4H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.20–3.11 (m, 1H), 2.77–2.68 (m, 1H), 2.48–2.46 (m, 2H), 2.42–2.35 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.94–1.83 (m, 2H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.54–1.42 (m, 1H), 1.38–1.22 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.01 분; (M+H) 455.3.

[0860]

[0861] 2-{4-[4-(6-메톡시)-페리딘-3-카르보닐]-페리딘-1-일}-4-옥소-부틸}-6-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C159")

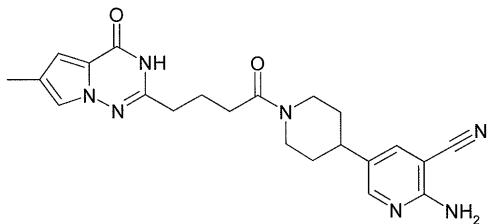


수율: 30 mg (16%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.53 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.18–7.21 (m, 1H), 6.87–6.83 (m, 2H), 4.61 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01–3.95 (m, 1H), 3.49–3.41 (m, 1H), 3.28 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.91 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.68–2.62 (m, 2H), 2.59–2.51 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16–2.05 (m, 2H), 1.98–1.82 (m, 3H), 1.73–1.60 (m, 1H); LC/MS (D), Rt: 4.94 분; (M+H) 438.2.

[0862]

6-아미노-1'-(4-(6-메틸-4-옥소-3,4-디하이드로-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴)-1',2',3',4',5',6'-헥사하이드로-[3,4']바이파리디닐-5-카르보니트릴 ("C160")

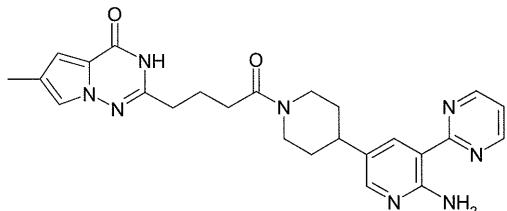


수율: 78 mg (45%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29–7.33 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.64–6.61 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.02 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.68–2.59 (m, 1H), 2.56–2.51 (m, 3H), 2.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.75–1.66 (m, 2H), 1.56–1.47 (m, 1H), 1.40–1.33 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.69 분; (M+H) 420.2.

[0864]

2-[4-(6-아미노-5-파리미딘-2-일-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']바이파리디닐-1'-일)-4-옥소-부틸]-6-메틸-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C161")



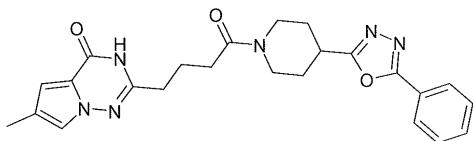
수율: 100 mg (51%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (brs, 2H), 7.39 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.08 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.62–2.53 (m, 3H), 2.45–2.37 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.95–1.88 (m, 2H), 1.85–1.74 (m, 2H), 1.58–1.51 (m, 1H), 1.40–1.32 (m, 1H);

LC/MS (B), Rt: 2.87 분; (M+H) 473.2.

[0866]

6-메틸-2-{4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-파페리딘-1-일]-부틸}-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C162")

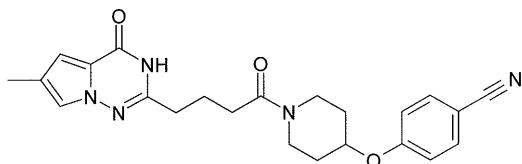


수율: 60 mg (33%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 1.9, 7.9 Hz, 2H), 7.63–7.56 (m, 3H), 7.30 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.38–3.34 (m, 1H), 3.22 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.53–2.51 (m, 2H), 2.43–2.38 (m, 2H), 2.14–2.02 (m, 5H), 1.95–1.86 (m, 2H), 1.80–1.68 (m, 1H), 1.66–1.54 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.75 분; (M+H) 447.3.

[0868]

[0869] 4-{1-[4-(6-메틸-4-옥소-3,4-디하이드로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-피페리딘-4-일옥시}-벤조나트릴 ("C163")



수율: 45 mg (52%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.79–4.70 (m, 1H), 3.91–3.82 (m, 1H), 3.72–3.67 (m, 1H), 3.36–3.32 (m, 1H), 3.23–3.16 (m, 1H), 2.53–2.51 (m, 2H), 2.41–2.36 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.97–1.81 (m, 4H), 1.62–1.52 (m, 1H), 1.51–1.42 (m, 1H); LC/MS (D), Rt:

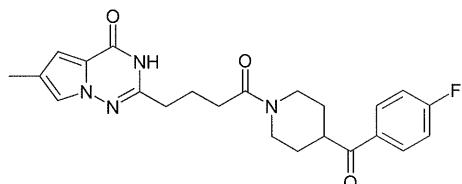
5.32 분; (M+H) 420.2.

[0870]

2-{4-[4-(4-플루오로-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-3H-

[0872]

피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C164")



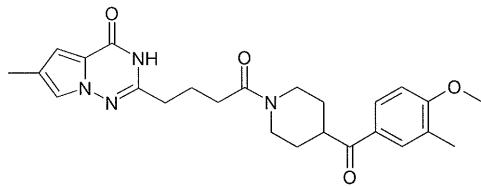
수율: 26 mg (31%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.74 (s, 1H), 8.02–7.96 (m, 2H), 7.20–7.15 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 4.58 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.52–3.47 (m, 1H), 2.91 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58–2.53 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.21–2.20 (m, 1H), 2.14–2.07 (m, 2H), 1.97–1.78 (m, 3H), 1.67–1.58 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.11

분; (M+H) 425.0.

[0873]

2-{4-[4-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C165")

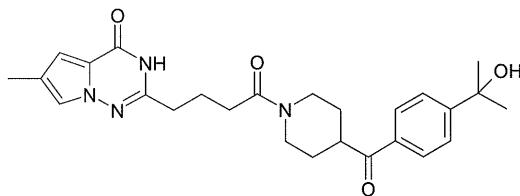


수율: 48 mg (52%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.33–7.30 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63–6.61 (m, 1H), 4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.92–3.87 (m, 4H), 3.67–3.61 (m, 1H), 3.16 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.75–2.68 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.41–2.35 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.92–1.85 (m, 2H), 1.76–1.70 (m, 2H), 1.52–1.42 (m, 1H), 1.37–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.42 분; (M+H) 451.2.

[0875]

2-(4-{4-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일]-페리딘-1-일}-4-옥소-부틸)-6-메틸-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C166")



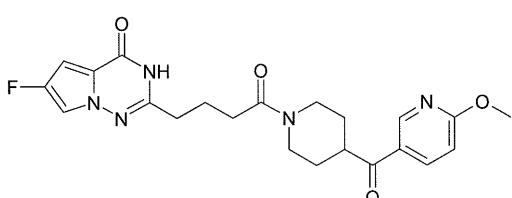
수율: 98 mg (51%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.16 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.76–2.66 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.40–2.32 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90–1.82 (m, 2H), 1.78–1.72 (m, 2H), 1.54–1.48 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.36–1.24 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.61 분; (M+H)

465.2.

[0877]

6-플루오로-2-{4-[4-(6-메톡시-파리딘-3-카르보닐)-파페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C170")



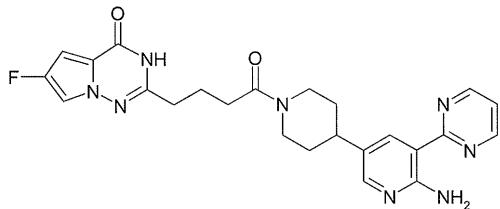
수율: 135 mg (34%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.38 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.74–2.66 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.44–2.41 (m, 2H), 1.91–1.85 (m, 2H), 1.83–1.74 (m, 2H), 1.53–1.42 (m, 1H), 1.41–1.21 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.65 분; (M+H)

442.3.

[0879]

2-[4-(6-아미노-5-파리미딘-2-일-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']비아파리디닐-1'-일)-4-옥소-부틸]-6-플루오로-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C172")

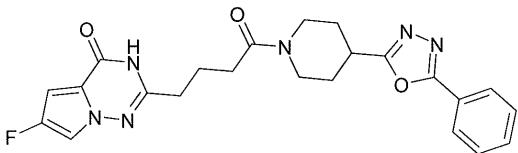


수율: 70 mg (17%) 갈색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.90 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65–7.63 (m, 3H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.08 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.76–2.67 (m, 1H), 2.60–2.53 (m, 3H), 2.45–2.42 (m, 2H), 1.95–1.88 (m, 2H), 1.82–1.76 (m, 2H), 1.59–1.50 (m, 1H), 1.49–1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.88 분; (M+H) 477.2.

[0881]

[0882] 6-플루오로-2-{4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-페리딘-1-일]-부틸}-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C173")

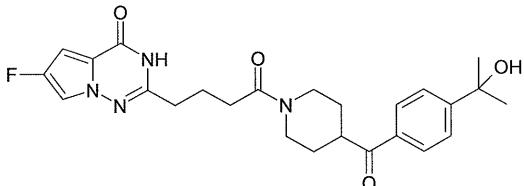


수율: 185 mg (50%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.00–7.98 (m, 2H), 7.62–7.56 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 4.29 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.37–3.32 (m, 1H), 3.22 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.57–2.51 (m, 2H), 2.45–2.40 (m, 2H), 2.12–2.01 (m, 2H), 1.89–1.81 (m, 2H), 1.79–1.66 (m, 1H), 1.56–1.45 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.74 분; (M+H) 451.2.

[0883]

[0884] 6-플루오로-2-(4-{4-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일]-페리딘-1-일}-4-옥소-부틸)-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C177")

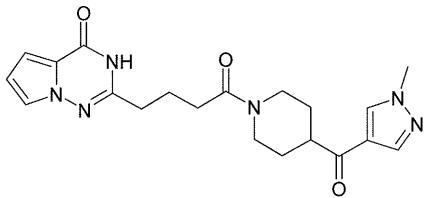


수율: 166 mg (42%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64–7.58 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.38 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.72–3.64 (m, 1H), 3.16 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.54–2.52 (m, 2H), 2.42–2.37 (m, 2H), 1.93–1.85 (m, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.54–1.47 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.34–1.27 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.65 분; (M+H) 469.0.

[0885]

[0886] 2-{4-[4-(1-메틸-1H-페라졸-4-카르보닐)-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C146")

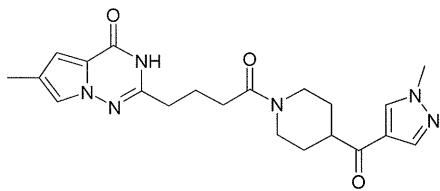


수율: 55 mg (54%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53–7.51 (m, 1H), 6.82 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.91–3.82 (m, 4H), 3.23–3.21 (m, 1H), 3.19–3.14 (m, 1H), 3.12–3.03 (m, 1H), 2.66–2.53 (m, 1H), 2.52–2.49 (m, 1H), 2.48–2.32 (m, 2H), 1.93–1.88 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.51–1.47 (m, 1H), 1.35–1.22 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.70 분; (M+H) 397.0.

[0887]

6-메틸-2-{4-[4-(1-메틸-1H-파라졸-4-카르보닐)-파페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C168")

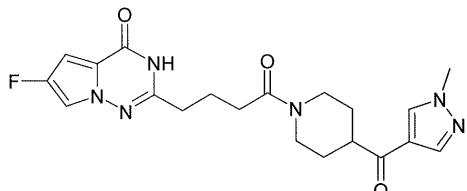


수율: 85 mg (49%) 담갈색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.33–7.30 (m, 1H), 6.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.92–3.82 (m, 4H), 3.25–3.22 (m, 1H), 3.21–3.06 (m, 1H), 2.68–2.65 (m, 1H), 2.62–2.51 (m, 2H), 2.40–2.35 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.92–1.82 (m, 2H), 1.78–1.69 (m, 2H), 1.55–1.40 (m, 1H), 1.38–1.22 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.93 분; (M+H) 411.2.

[0889]

6-플루오로-2-{4-[4-(1-메틸-1H-파라졸-4-카르보닐)-파페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C179")

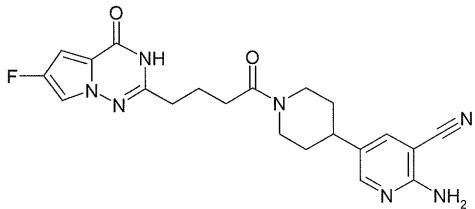


수율: 190 mg (53%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.38 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.92–3.87 (m, 4H), 3.32–3.23 (m, 1H), 3.22–3.06 (m, 1H), 2.70–2.60 (m, 1H), 2.55–2.49 (m, 2H), 2.39–2.35 (m, 2H), 1.92–1.85 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.55–1.44 (m, 1H), 1.39–1.25 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.98 분; (M+H) 415.0.

[0891]

6-아미노-1'-[4-(6-플루오로-4-옥소-3,4-디히드로-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']바이파리디닐-5-카르보니트릴 ("C171")



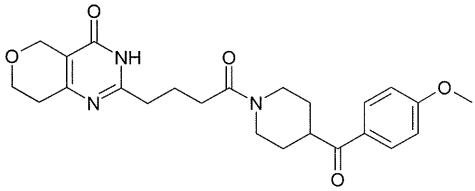
수율: 190 mg (53%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (brs, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.62–7.58 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.02 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.61–2.56 (m, 4H), 2.44–2.38 (m, 2H), 1.94–1.86 (m, 2H), 1.76–1.67 (m, 2H), 1.57–1.47 (m, 1H), 1.45–1.30 (m, 1H);

LC/MS (B), Rt: 2.66 분; (M+H) 424.2.

[0893]

[0894] 2-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3,5,7,8-테트라하이드로-파라노[4,3-d]파리미딘-4-온 ("C52")

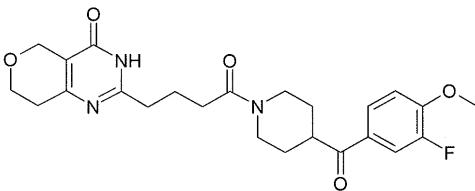


수율: 30 mg (32%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.90 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.85–3.81 (m, 5H), 3.68–3.62 (m, 1H), 3.17–3.13 (m, 2H), 2.76–2.70 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 3H), 2.38–2.31 (m, 2H), 1.91–1.84 (m, 2H), 1.82–1.72 (m, 2H), 1.55–1.43 (m, 1H), 1.39–1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.94 분; (M+H) 440.2.

[0895]

[0896] 2-{4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3,5,7,8-테트라하이드로-파라노[4,3-d]파리미딘-4-온 ("C192")



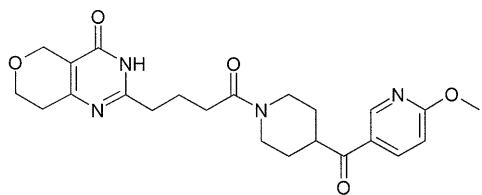
수율: 85 mg (71%) 담황색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 1.2, 8.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 2.1, 12.3 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.94–3.88 (m, 4H), 3.82 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.69–3.62 (m, 1H), 3.29–3.20 (m, 1H), 2.76–2.66 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 4H), 2.39–2.31 (m, 2H), 1.88–1.82 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.51–1.41 (m, 1H), 1.36–1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.04 분; (M+H)

458.3.

[0897]

[0898] 2-{4-[4-(6-메톡시-파리딘-3-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3,5,7,8-테트라하이드로-파라노[4,3-d]파리미딘-4-온 ("C193")



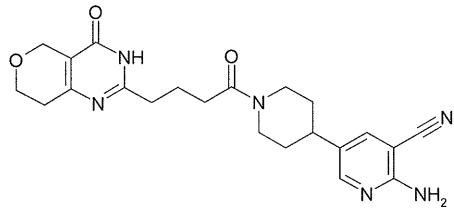
수율: 10 mg (11%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 0.4, 8.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.96–3.87 (m, 4H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.21–3.11 (m, 1H), 2.77–2.68 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 4H), 2.40–2.32 (m, 2H), 1.91–1.84 (m, 2H), 1.82–1.74 (m, 2H), 1.54–1.44 (m, 1H), 1.39–1.27 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.60 분;

(M+H) 441.2.

[0899]

[0900] 6-아미노-1'-(4-(4-옥소-3,5,7,8-테트라하이드로-4H-파라노[4,3-d]파리미딘-2-일)-부티릴]-1',2',3',4',5',6'-헥사하이드로-[3,4']바이파리디닐-5-카르보니트릴 ("C194")

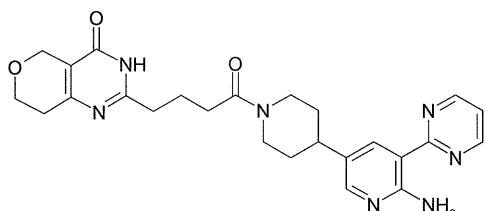


수율: 35 mg (39%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.95 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.69–2.62 (m, 1H), 2.58–2.52 (m, 5H), 2.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.92–1.84 (m, 2H), 1.76–1.67 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 1H), 1.44–1.32 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.39 분; (M+H) 423.0.

[0901]

[0902] 2-[4-(6-아미노-5-파리미딘-2-일-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']바이파리디닐-1'-일)-4-옥소-부틸]-3,5,7,8-테트라하이드로-파라노[4,3-d]파리미딘-4-온 ("C195")

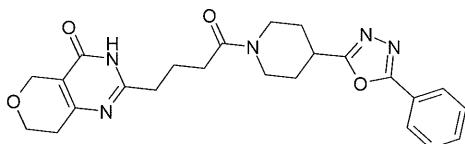


수율: 35 mg (34%) 담황색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.90 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (brs, 2H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.98 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.78–2.70 (m, 1H), 2.63–2.51 (m, 5H), 2.42–2.36 (m, 2H), 1.94–1.87 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.60–1.51 (m, 1H), 1.48–1.36 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.13 분; (M+H) 476.0.

[0903]

[0904] 2-{4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-파페리딘-1-일]-부틸}-3,5,7,8-테트라하이드로-파라노[4,3-d]파리미딘-4-온 ("C196")

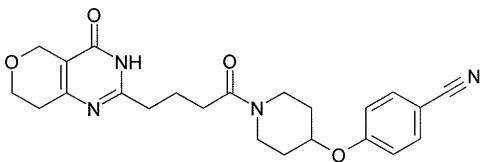


수율: 50 mg (53%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.02–7.97 (m, 2H), 7.63–7.55 (m, 3H), 4.35–4.27 (m, 3H), 3.95–3.86 (m, 1H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.37–3.34 (m, 1H), 3.28–3.18 (m, 1H), 2.87 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.54–2.51 (m, 4H), 2.41–2.36 (m, 2H), 2.14–2.04 (m, 2H), 1.93–1.84 (m, 2H), 1.80–1.72 (m, 1H), 1.68–1.58 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.77 분; (M+H) 450.2.

[0905]

4-{1-[4-(4-옥소-3,5,7,8-테트라하이드로-4H-피라노[4,3-d]페리미딘-2-일)-부티릴]-페페리딘-4-일옥시}-벤조니트릴 ("C197")

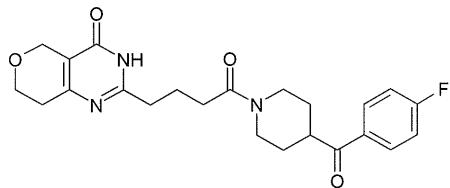


수율: 75 mg (42%) 갈색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.79–4.73 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.92–3.86 (m, 1H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.73–3.67 (m, 1H), 3.29–3.27 (m, 1H), 3.24–3.17 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 4H), 2.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.02–1.82 (m, 4H), 1.64–1.56 (m, 1H), 1.54–1.46 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.98 분; (M+H) 423.3.

[0907]

2-{4-[4-(4-플루오로-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3,5,7,8-테트라하이드로-피라노[4,3-d]페리미딘-4-온 ("C198")

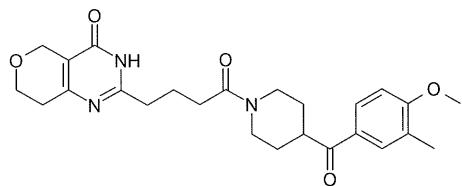


수율: 89 mg (54%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.12–8.06 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.90 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74–3.65 (m, 1H), 3.20–3.11 (m, 1H), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 4H), 2.38–2.33 (m, 2H), 1.90–1.74 (m, 4H), 1.54–1.42 (m, 1H), 1.38–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.08 분; (M+H) 428.0.

[0909]

2-{4-[4-(4-메톡시)-3-메틸-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3,5,7,8-테트라하이드로-피라노[4,3-d]페리미딘-4-온 ("C199")

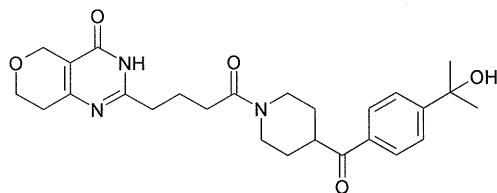


수율: 100 mg (52%) 갈색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.93–3.86 (m, 4H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.69–3.61 (m, 1H), 3.19–3.12 (m, 1H), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 4H), 2.39–2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90–1.83 (m, 2H), 1.79–1.72 (m, 2H), 1.54–1.42 (m, 1H), 1.38–1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.31 분; (M+H) 454.2.

[0911]

2-(4-{4-[4-(1-하드록시-1-메틸-에틸)-벤조일]-페페리딘-1-일}-4-옥소-부틸)-3,5,7,8-테트라하이드로-페라노[4,3-d]페리미딘-4-온 ("C200")



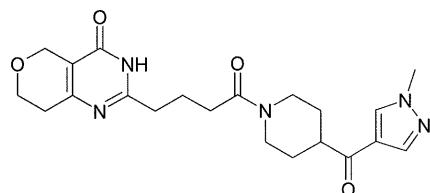
수율: 110 mg (63%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.39 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.90 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72–3.64 (m, 1H), 3.17 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.55–2.51 (m, 4H), 2.39–2.33 (m, 2H), 1.90–1.84 (m, 2H), 1.82–1.76 (m, 2H), 1.54–1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.36–1.27 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.62 분; (M+H)

468.2.

[0913]

2-{4-[4-(1-메틸-1H-페라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3,5,7,8-테트라하이드로-페라노[4,3-d]페리미딘-4-온 ("C202")



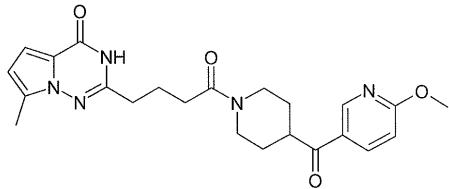
수율: 90 mg (59%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.92–3.87 (m, 4H), 3.86–3.80 (m, 2H), 3.23–3.19 (m, 1H), 3.14–3.06 (m, 1H), 2.66–2.63 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 4H), 2.37–2.33 (m, 2H), 1.87–1.82 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.53–1.45 (m, 1H), 1.35–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt:

1.93 분; (M+H) 414.2.

[0915]

2-{4-[4-(6-메톡시)-페리딘-3-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C148")

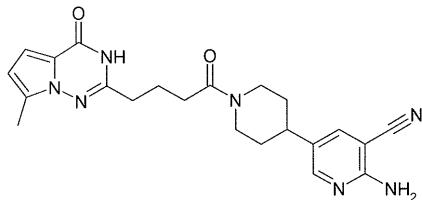


수율: 10 mg (10%) 담황색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93–3.89 (m, 1H), 3.64 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.58–2.51 (m, 2H), 2.49–2.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.98–1.82 (m, 2H), 1.80–1.71 (m, 2H), 1.58–1.42 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (D), Rt: 3.67 분; (M+H) 438.3.

[0917]

[0918] 6-아미노-1'-(4-(7-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-부티릴]-1',2',3',4',5',6'-헥사하이드로-[3,4']바이파리디닐-5-카르보니트릴 ("C149")

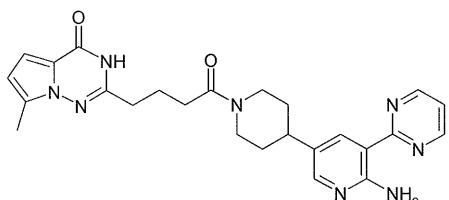


수율: 30 mg (35%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.30 (dd, J = 0.7, 4.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 2.69–2.59 (m, 1H), 2.57–2.47 (m, 3H), 2.45–2.37 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.99–1.79 (m, 2H), 1.75–1.63 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.59–1.43 (m, 1H), 1.42–1.31 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.72 분; (M+H) 420.2.

[0919]

[0920] 2-[4-(6-아미노-5-파리미딘-2-일-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']바이파리디닐-1'-일)-4-옥소-부틸]-7-메틸-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C150")

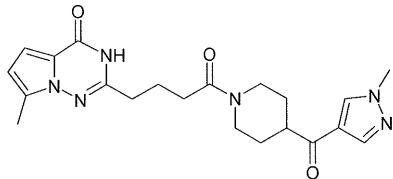


수율: 16 mg (16%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s, 1H), 8.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (brs, 2H), 7.39 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 0.6, 4.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.12–3.04 (m, 1H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.60–2.52 (m, 3H), 2.50–2.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.01–1.90 (m, 2H), 1.898–1.73 (m, 2H), 1.60–1.54 (m, 2H), 1.48–1.33 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.91 분; (M+H) 473.2.

[0921]

[0922] 7-메틸-2-{4-[4-(1-메틸-1H-파라졸-4-카르보닐)-파페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C157")

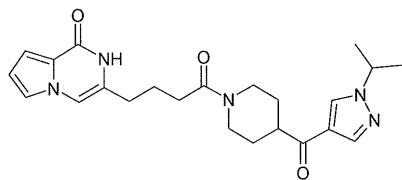


수율: 30 mg (37%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.76 (d, J=4.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.92–3.87 (m, 4H), 3.24–3.16 (m, 1H), 3.09 (t, J=12.8 Hz, 1H), 2.69–2.61 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.46–2.42 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95–1.89 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.52–1.43 (m, 1H), 1.36–1.22 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.94 분; (M+H) 411.2.

[0923]

[0924] 3-{4-[4-(1-օ)소프로필-1H-페라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-페롤로[1,2-a]페라진-1-온 ("C210")

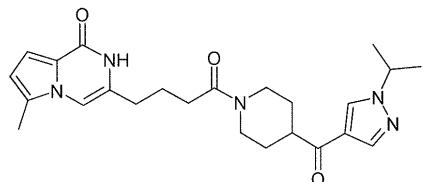


수율: 23 mg (31%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.35 (dd, J=2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.85–6.78 (m, 1H), 6.48 (dd, J=3.9, 2.5 Hz, 1H), 4.55 (hept, J=6.7 Hz, 1H), 4.47–4.36 (m, 1H), 3.94–3.82 (m, 1H), 3.32–3.22 (m, 1H), 3.18–3.07 (m, 1H), 2.75–2.62 (m, 1H), 2.42–2.31 (m, 4H), 1.88–1.72 (m, 4H), 1.56–1.28 (m, 8H); LC/MS (A), Rt: 1.69 분; (M+H) 424.3.

[0925]

[0926] 3-{4-[4-(1-օ)소프로필-1H-페라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-2H-페롤로[1,2-a]페라진-1-온 ("C211")

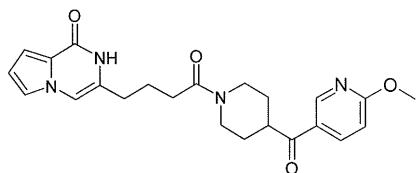


수율: 40 mg (53%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.30–6.27 (m, 1H), 4.55 (hept, J=6.7 Hz, 1H), 4.46–4.37 (m, 1H), 3.95–3.85 (m, 1H), 3.32–3.22 (m, 1H), 3.18–3.06 (m, 1H), 2.74–2.64 (m, 1H), 2.43–2.32 (m, 7H), 1.89–1.74 (m, 4H), 1.57–1.29 (m, 8H); LC/MS (A), Rt: 1.77 분; (M+H) 438.3.

[0927]

[0928] 3-{4-[4-(6-메톡시)-페리딘-3-카르보닐]-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-페롤로[1,2-a]페라진-1-온 ("C15")

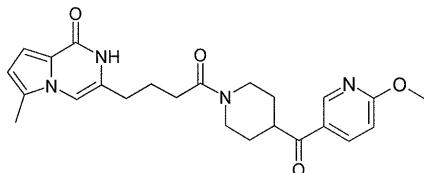


수율: 41 mg (61%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.56–6.38 (m, 1H), 4.49–4.29 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92–3.80 (m, 1H), 3.73–3.57 (m, 1H), 3.24–3.07 (m, 1H), 2.82–2.66 (m, 1H), 2.44–2.23 (m, 4H), 1.92–1.71 (m, 4H), 1.58–1.42 (m, 1H), 1.42–1.25 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.81 분; (M+H) 423.2.

[0929]

[0930] 3-{4-[4-(6-메톡시)-페리딘-3-카르보닐]-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-2H-페롤로[1,2-a]페라진-1-온 ("C57")

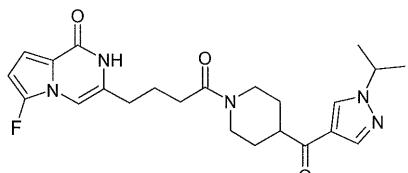


수율: 43 mg (64%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.48–4.33 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93–3.81 (m, 1H), 3.72–3.58 (m, 1H), 3.24–3.10 (m, 1H), 2.82–2.68 (m, 1H), 2.45–2.28 (m, 7H), 1.88–1.73 (m, 4H), 1.58–1.43 (m, 1H), 1.43–1.28 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.89 분; (M+H) 437.2.

[0931]

[0932] 6-플루오로-3-{4-[4-(1-օ)소프로필-1H-페라졸-4-카르보닐]-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-페롤로[1,2-a]페라진-1-온 ("C212")

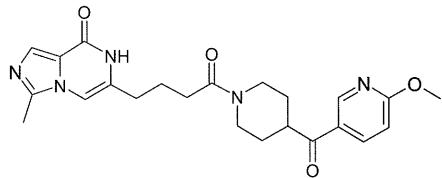


수율: 16 mg (25%) 황색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.15 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.55 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 4.45–4.33 (m, 1H), 3.97–3.82 (m, 1H), 3.33–3.18 (m, 1H), 3.18–3.04 (m, 1H), 2.76–2.60 (m, 1H), 2.43–2.28 (m, 4H), 1.90–1.71 (m, 4H), 1.61–1.27 (m, 8H); LC/MS (A), Rt: 1.79 분; (M+H) 442.2.

[0933]

[0934] 6-{4-[4-(6-메톡시)-페리딘-3-카르보닐]-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3-메틸-7H-օ미다조[1,5-a]페라진-8-온 ("C99")



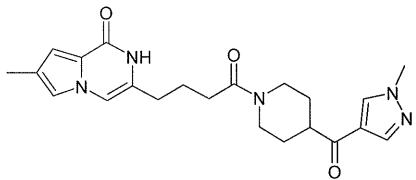
수율: 42 mg (53%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.46–4.34 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93–3.85 (m, 1H), 3.71–3.60 (m, 1H), 3.21–3.05 (m, 1H), 2.79–2.66 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.42–2.28 (m, 4H), 1.89–1.71 (m, 4H), 1.61–1.42 (m, 1H), 1.42–1.18 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.40 분; (M+H) 438.2.

[0935]

[0936]

7-메틸-3-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-페롤로[1,2-a]피라진-1-온 ("C212")



수율: 13 mg (28%) 회백색 고체;

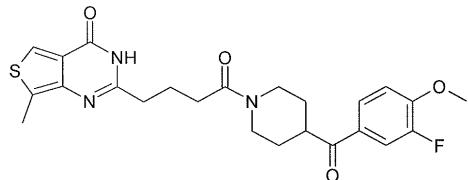
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.14–7.10 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.62–6.58 (m, 1H), 4.40 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.92–3.83 (m, 4H), 3.22 (tt, J = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.14–3.06 (m, 1H), 2.71–2.63 (m, 1H), 2.37–2.29 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.83–1.72 (m, 4H), 1.53–1.42 (m, 1H), 1.39–1.29 (m, 1H); LC/MS (A),

Rt: 1.61 분; (M+H) 410.2.

[0937]

[0938]

2-{4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C113")



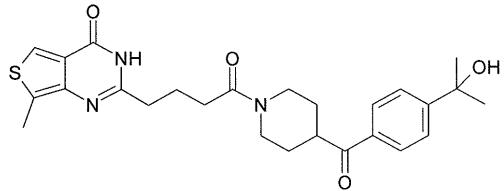
수율: 40 mg (28%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.3, 12.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.45–4.37 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.95–3.85 (m, 1H), 3.69–3.62 (m, 1H), 3.21–3.12 (m, 1H), 2.79–2.70 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.58–2.48 (m, 2H), 2.41–2.35 (m, 2H), 1.99–1.86 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.52–1.40 (m, 1H), 1.34–1.24 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.60 분; (M+H) 472.0.

[0939]

[0940]

2-(4-{4-[4-(1-하드록시-1-메틸-에틸)-벤조일]-페페리딘-1-일}-4-옥소-부틸)-7-메틸-3H-티에노[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C121")

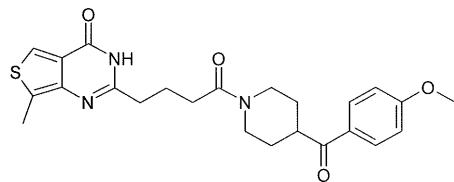


수율: 33 mg (38%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.92–3.83 (m, 1H), 3.75–3.61 (m, 1H), 3.23–3.12 (m, 1H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52–2.45 (m, 2H), 2.43–2.35 (m, 2H), 1.99–1.90 (m, 2H), 1.81–1.71 (m, 2H), 1.61–1.49 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.40–1.35 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.16 분; (M+H) 482.0.

[0941]

2-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C34")

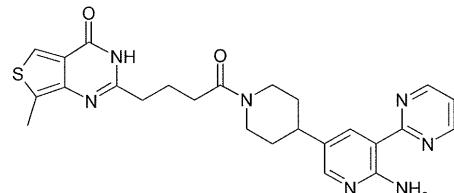


수율: 25 mg (36%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.42–4.32 (m, 1H), 3.93–3.89 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.23–3.13 (m, 1H), 2.76–2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.56–2.50 (m, 2H), 2.43–2.38 (m, 2H), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.81–1.69 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 1H), 1.39–1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.47 분; (M+H) 454.2.

[0943]

2-[4-(6-아미노-5-페리미딘-2-일-3',4',5',6'-테트라하이드로-2'H-[3,4']바이페리디닐-1'-일)-4-옥소-부틸]-7-메틸-3H-티에노[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C116")

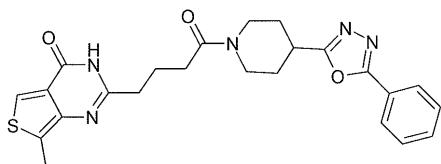


수율: 29 mg (29%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 8.91 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.40 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.81–2.70 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61–2.48 (m, 3H), 2.44–2.38 (m, 2H), 2.08–1.82 (m, 2H), 1.80 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.66–1.51 (m, 1H), 1.49–1.35 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.59 분; (M+H) 490.0.

[0945]

7-메틸-2-{4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-페리딘-1-일]-부틸}-3H-티에노[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C117")



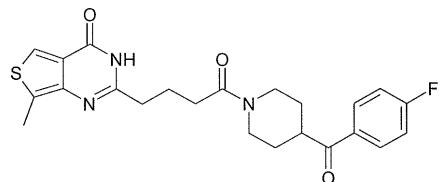
수율: 32 mg (35%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 2H), 7.63–7.60 (m, 3H), 4.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.53–3.42 (m, 1H), 3.41–3.38 (m, 1H), 3.30–3.24 (m, 1H), 2.94–2.81 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.64–2.51 (m, 1H), 2.49–2.30 (m, 2H), 2.18–2.00 (m, 2H), 1.99–1.91 (m, 2H), 1.84–1.71 (m, 1H), 1.69–1.54 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.29 분; (M+H) 464.2.

[0947]

[0948] 2-{4-[4-(4-플루오로-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-

[0949] 티에노[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C119")

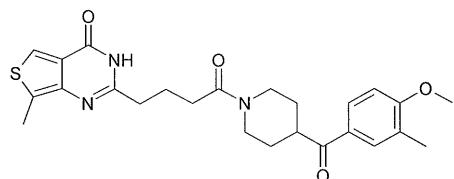


수율: 25 mg (37%) 담갈색 겉:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.42–4.33 (m, 1H), 3.98–3.88 (m, 1H), 3.72–3.61 (m, 1H), 3.25–3.11 (m, 1H), 2.78–2.68 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.51–2.50 (m, 2H), 2.48–2.39 (m, 2H), 1.98–1.88 (m, 2H), 1.82–1.72 (m, 2H), 1.55–1.42 (m, 1H), 1.38–1.25 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.59 분; (M+H) 442.0.

[0950]

[0951] 2-{4-[4-(4-메톡시)-3-메틸-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C120")

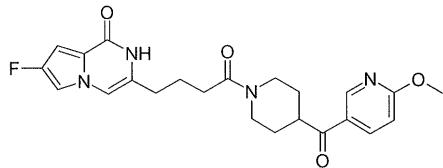


수율: 33 mg (53%) 담갈색 겉:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.46–4.33 (m, 1H), 3.97–3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69–3.58 (m, 1H), 3.20–3.11 (m, 1H), 2.72 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.58–2.44 (m, 5H), 2.41–2.39 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.99–1.87 (m, 2H), 1.78–1.70 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.41–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.84 분; (M+H) 468.0.

[0952]

[0953] 7-플루오로-3-{4-[4-(6-메톡시-페리딘-3-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2H-페롤로[1,2-a]페라진-1-온 ("C71")

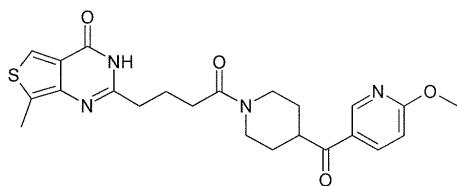


수율: 69 mg (75%) 무색 고체;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 3.1, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.48–4.31 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92–3.83 (m, 1H), 3.65 (tt, J = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 3.22–3.07 (m, 1H), 2.81–2.67 (m, 1H), 2.43–2.27 (m, 4H), 1.88–1.70 (m, 4H), 1.57–1.42 (m, 1H), 1.42–1.27 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.90 분; (M+H) 441.2.

[0954]

[0955] 2-{4-[4-(4-메톡시)-3-메틸-벤조일)-페리미딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C114")

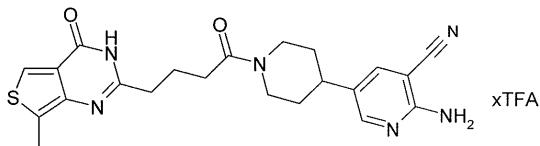


수율: 22 mg (24 %) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69–3.56 (m, 1H), 3.49–3.39 (m, 1H), 2.98–2.88 (m, 1H), 2.54–2.43 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28–2.15 (m, 2H), 1.77–1.65 (m, 2H), 1.61–1.50 (m, 2H), 1.32–1.20 (m, 1H), 1.18–1.03 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.15 분; (M+H) 455.3.

[0956]

[0957] 6-아미노-1'-[4-(7-메틸-4-옥소-3,4-디하드로-티에노[3,4-d]페리미딘-2-일)-부티릴]-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']바이페리디닐-5-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트 ("C115")

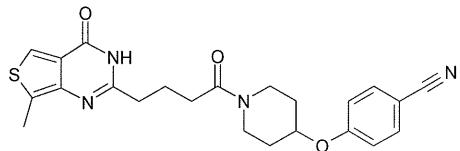


수율: 35 mg (28%) 담갈색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (bs, 2H), 4.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.69–2.61 (m, 1H), 2.60–2.50 (m, 6H), 2.48–2.38 (m, 2H), 2.01–1.90 (m, 2H), 1.78–1.63 (m, 2H), 1.56–1.48 (m, 1H), 1.46–1.31 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.29 분; (M+H) 437.3.

[0958]

[0959] 4-{1-[4-(7-메틸-4-옥소-3,4-디하드로-티에노[3,4-d]페리미딘-2-일)-부티릴]-페리미딘-4-일옥시}-벤조니트릴 ("C118")



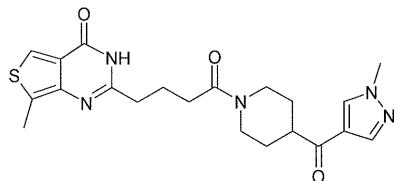
수율: 24 mg (29%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84–4.69 (m, 1H), 3.99–3.72 (m, 1H), 3.71–3.62 (m, 1H), 3.38–3.33 (m, 1H), 3.26–3.12 (m, 1H), 2.63–2.11 (m, 6H), 2.48–2.38 (m, 2H), 2.01–1.85 (m, 4H), 1.64–1.53 (m, 1H), 1.52–1.42 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.52 분; (M+H)

437.3.

[0960]

[0961] 7-메틸-2-{4-[4-(1-메틸-1H-파라졸-4-카르보닐)-파페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-티에노[3,4-d]파리미딘-4-온 ("C123")

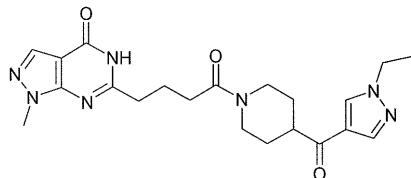


수율: 20 mg (24%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.29–3.21 (m, 1H), 3.19–3.09 (m, 1H), 2.60–2.50 (m, 6H), 2.46–2.38 (m, 2H), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.52–1.41 (m, 1H), 1.39–1.23 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.51 분; (M+H) 428.0.

[0962]

[0963] 6-{4-[4-(1-에틸-1H-파라졸-4-카르보닐)-파페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1-메틸-1,5-디히드로-파라졸로[3,4-d]파리미딘-4-온 ("C213")



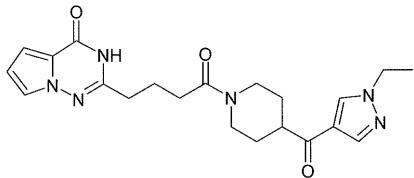
수율: 105 mg (60%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97–7.95 (m, 2H), 4.39 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.92–3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.26–3.19 (m, 1H), 3.12–3.06 (m, 1H), 2.69–2.62 (m, 3H), 2.42–2.36 (m, 2H), 1.97–1.90 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.55–1.42 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.37–1.25 (m, 1H);

LC/MS (B), Rt: 2.46 분; (M+H) 426.2.

[0964]

[0965] 2-{4-[4-(1-에틸-1H-파라졸-4-카르보닐)-파페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C214")



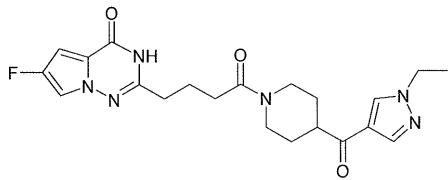
수율: 70 mg (38%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 1.8, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 1.7, 4.3 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.6, 4.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.26–3.18 (m, 1H), 3.12–3.06 (m, 1H), 2.68–2.61 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.42–2.36 (m, 2H), 1.93–1.86 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.54–1.44 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.36–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.90 분; (M+H) 411.2.

[0966]

[0967]

2-{4-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-플루오로-3H-파롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C215")



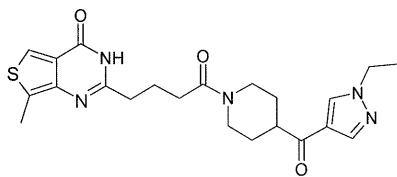
수율: 75 mg (43%) 무색 고체

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.79 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 2.2, 3.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.26–3.20 (m, 1H), 3.12–3.06 (m, 1H), 2.68–2.62 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.40–2.36 (m, 2H), 1.90–1.82 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.34–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.22 분; (M+H) 429.0.

[0968]

[0969]

2-{4-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노[3,4-d]파리미딘-4-온 ("C216")



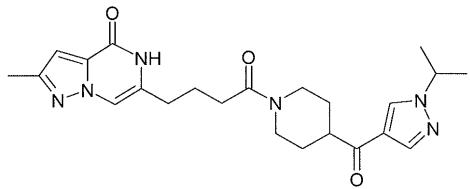
수율: 100 mg (60%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.25–3.19 (m, 1H), 3.10 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.68–2.61 (m, 3H), 2.43–2.36 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.00 분; (M+H) 442.0.

[0970]

[0971]

6-{4-[4-(1-օ)소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2-메틸-5H-피라졸로[1,5-a]피라진-4-온 ("C217")



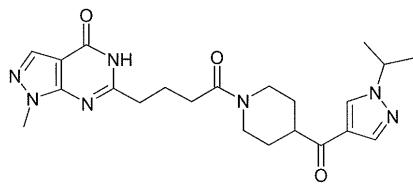
수율: 28 mg (42%) 담황색 고체;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.54 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.46–4.33 (m, 1H), 3.95–3.81 (m, 1H), 3.29–3.19 (m, 1H), 3.19–3.02 (m, 1H), 2.75–2.60 (m, 1H), 2.47–2.39 (m, 2H), 2.40–2.30 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89–1.79 (m, 2H), 1.77–1.71 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.40–1.27 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.66 분; (M+H) 439.2.

[0972]

[0973]

6-{4-[4-(1-օ)소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1-메틸-1,5-디히드로-피라졸로[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C218")



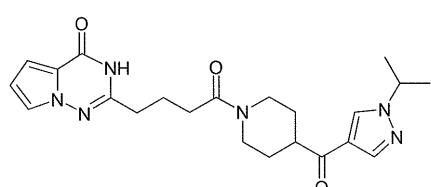
수율: 67 mg (54%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98–7.96 (m, 2H), 4.58–4.50 (m, 1H), 4.40 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.92–3.84 (m, 4H), 3.29–3.22 (m, 1H), 3.14–3.07 (m, 1H), 2.69–2.61 (m, 3H), 2.42–2.36 (m, 2H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.83–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.34–1.25 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.71 분; (M+H) 440.2.

[0974]

[0975]

2-{4-[4-(1-օ)소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C219")



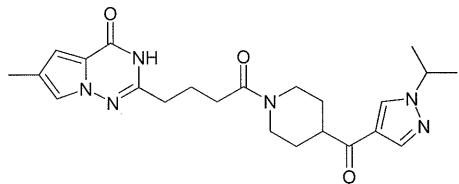
수율: 92 mg (70%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.49–6.46 (m, 1H), 4.57–4.50 (m, 1H), 4.40 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.26–3.20 (m, 1H), 3.10 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.69–2.61 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.41–2.36 (m, 2H), 1.94–1.86 (m, 2H), 1.83–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.36–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.17 분; (M+H) 425.2.

[0976]

[0977]

2-{4-[4-(1-օ)소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C220")



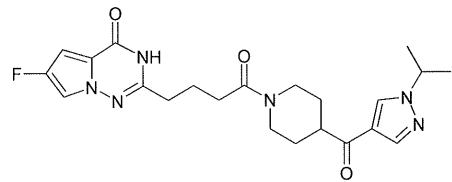
수율: 20 mg (22%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.57–4.50 (m, 1H), 4.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.26–3.21 (m, 2H), 3.12–3.06 (m, 1H), 2.69–2.61 (m, 2H), 2.41–2.32 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90–1.83 (m, 2H), 1.83–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.34–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.77 분; (M+H) 439.0.

[0978]

[0979]

6-플루오로-2-{4-[4-(1-이)소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C221")



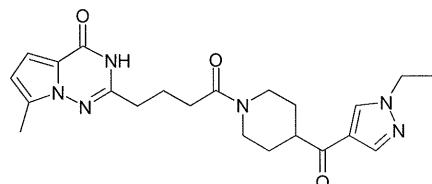
수율: 85 mg (65%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65–7.63 (m, 1H), 6.69–6.68 (m, 1H), 4.58–4.50 (m, 1H), 4.38 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.29–3.22 (m, 1H), 3.10 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.69–2.62 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.41–2.38 (m, 2H), 1.92–1.85 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.34–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.56 분; (M+H) 443.0.

[0980]

[0981]

2-{4-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C222")



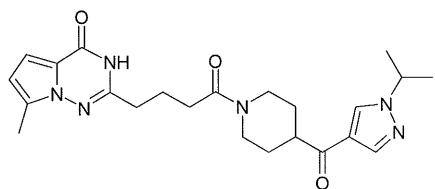
수율: 35 mg (32%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.76 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.27–3.21 (m, 1H), 3.13–3.07 (m, 1H), 2.69–2.63 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.44–2.40 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95–1.87 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.34–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.53 분; (M+H) 425.0.

[0982]

[0983]

2-{4-[4-(1-이)소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C223")

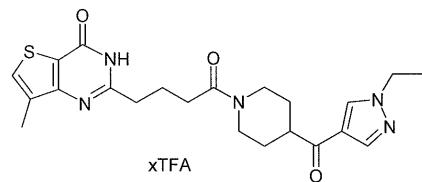


수율: 45 mg (40%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.76 (d, J=4.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.59–4.51 (m, 1H), 4.40 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.29–3.21 (m, 1H), 3.10 (t, J=12.0 Hz, 1H), 2.66 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.56–2.51 (m, 2H), 2.43–2.38 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95–1.87 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.50–1.42 (m, 1H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.34–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.82 분; (M+H) 438.9.

[0984]

2-{4-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노[3,2-d]파리미딘-4-온 트리플루오로아세테이트 ("C224")

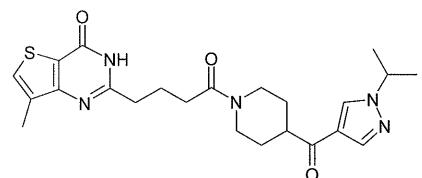


수율: 45 mg (41%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.42–4.20 (m, 1H), 4.20–4.10 (m, 2H), 3.95–3.59 (m, 1H), 3.26–3.22 (m, 1H), 3.17–3.09 (m, 1H), 2.67–2.61 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 5H), 2.43–2.33 (m, 2H), 1.96–1.88 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.38 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.37–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.74 분; (M+H) 442.0.

[0986]

2-{4-[4-(1-օ)소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노[3,2-d]파리미딘-4-온 ("C225")

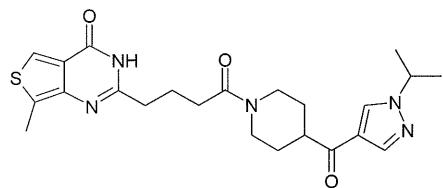


수율: 87 mg (68%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.57–4.50 (m, 1H), 4.39 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.28–3.21 (m, 1H), 3.11 (t, J=12.4 Hz, 1H), 2.69–2.61 (m, 3H), 2.43–2.36 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.99–1.92 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.53–1.46 (m, 1H), 1.42 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.35–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.19 분; (M+H) 456.0.

[0988]

2-{4-[4-(1-օ)소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-피페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3H-티에노[3,4-d]파리미딘-4-온 ("C226")



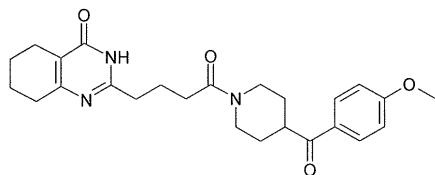
수율: 19 mg (15%) 담갈색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.57–4.49 (m, 1H), 4.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.26–3.21 (m, 1H), 3.16–3.08 (m, 1H), 2.69–2.61 (m, 1H), 2.56–2.51 (m, 5H), 2.43–2.36 (m, 2H), 1.96–1.89 (m, 2H), 1.78–1.72 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.34–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.96 분; (M+H) 456.2.

[0990]

[0991]

2-{4-[4-(4-메톡시)-벤조일]-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-5,6,7,8-테트라하이드로-3H-퀴나졸린-4-온 ("C227")



수율: 30 mg (26%) 무색 고체;

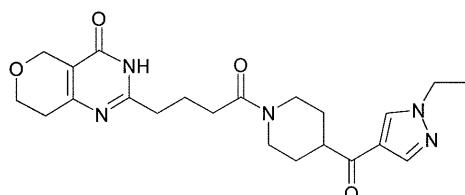
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.09 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.5 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.43–4.37 (m, 1H), 3.93–3.81 (m, 4H), 3.69–3.60 (m, 1H), 3.21–3.11 (m, 1H), 2.78–2.68 (m, 1H), 2.49–2.40 (m, 4H), 2.46–2.35 (m, 2H), 2.34–2.26 (m, 2H), 1.90–1.58 (m, 8H), 1.54–1.42 (m, 1H), 1.39–1.25 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.14 분; (M+H)

438.3.

[0992]

[0993]

2-{4-[4-(1-에틸-1H-페라졸-4-카르보닐)-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3,5,7,8-테트라하이드로-페라노[4,3-d]페리미딘-4-온 ("C228")



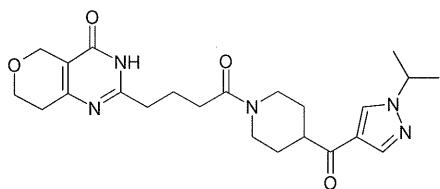
수율: 55 mg (30%) 담갈색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28–3.18 (m, 1H), 3.14–3.06 (m, 1H), 2.68–2.61 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 3H), 2.36–2.28 (m, 2H), 1.88–1.81 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 2H), 1.41–1.30 (m, 4H); LC/MS (B), Rt: 2.15 분; (M+H) 428.3.

[0994]

[0995]

2-{4-[4-(1-이소프로필-1H-페라졸-4-카르보닐)-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3,5,7,8-테트라하이드로-페라노[4,3-d]페리미딘-4-온 ("C229")

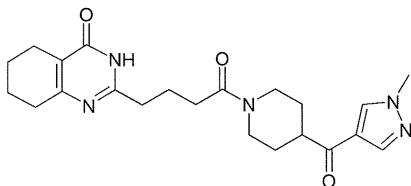


수율: 39 mg (23%) 담갈색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.57–4.51 (m, 1H), 4.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29–3.20 (m, 1H), 3.12–3.06 (m, 1H), 2.67–2.61 (m, 1H), 2.57–2.51 (m, 4H), 2.36–2.28 (m, 3H), 1.87–1.81 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.43–1.41 (m, 6H), 1.34–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.43 분; (M+H) 442.3.

[0996]

[0997] 2-{4-[4-(1-메틸-1H-파라졸-4-카르보닐)-파페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온 ("C230")

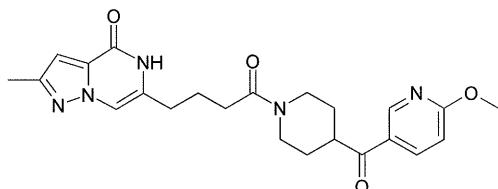


수율: 6 mg (7%) 담황색 겉;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.41–4.36 (m, 1H), 3.23–3.12 (m, 4H), 2.68–2.60 (m, 2H), 2.50–2.59 (m, 1H), 2.49–2.28 (m, 4H), 1.95–1.84 (m, 2H), 1.80–1.60 (m, 6H), 1.55–1.42 (m, 1H), 1.38–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.16 분; (M+H) 412.3.

[0998]

[0999] 6-{4-[4-(6-메톡시)-파리딘-3-카르보닐)-파페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-2-메틸-5H-파라졸로[1,5-a]파라진-4-온 ("C231")

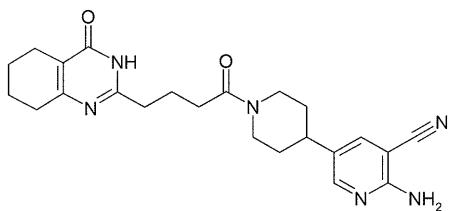


수율: 63 mg (67%) 담황색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.42–4.34 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91–3.84 (m, 1H), 3.64 (tt, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.21–3.11 (m, 1H), 2.78–2.68 (m, 1H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.38–2.32 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.87–1.74 (m, 4H), 1.56–1.43 (m, 1H), 1.40–1.28 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.77 분; (M+H) 438.2.

[1000]

[1001] 6-օ-파노-1'--[4-(4-옥소-3,4,5,6,7,8-헥사히드로-퀴나졸린-2-일)-부티릴]-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']바이파리디닐-5-카르보니트릴 ("C232")

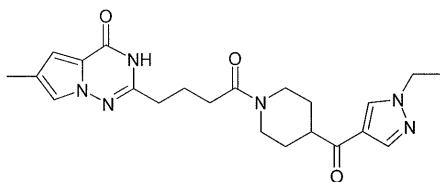


수율: 4 mg (4%) 담황색 검;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (brs, 2H), 4.52–4.48 (m, 1H), 3.99–3.90 (m, 1H), 3.15–2.85 (m, 3H), 2.70–2.55 (m, 5H), 2.45–2.25 (m, 4H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.78–1.61 (m, 6H), 1.58–1.44 (m, 1H), 1.42–1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 1.97 분; (M+H) 421.3.

[1002]

2-{4-[4-(1-에틸-1H-페라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-6-메틸-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C233")

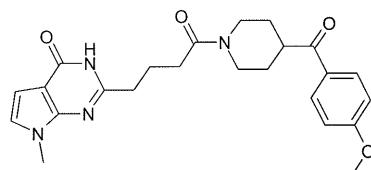


수율: 25 mg (19%) 회백색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.51–4.43 (m, 1H), 4.28–4.20 (m, 2H), 4.01–3.92 (m, 1H), 3.39–3.28 (m, 1H), 3.22–3.12 (m, 1H), 2.76–2.68 (m, 2H), 2.46–2.31 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99–1.91 (m, 3H), 1.88–1.78 (m, 2H), 1.62–1.48 (m, 1H), 1.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.43–1.30 (m, 1H);

[1004]

2-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3,7-디하이드로-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-온 ("C40")

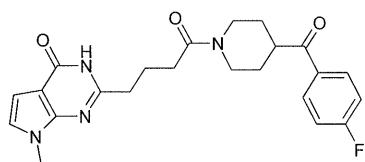


수율: 87 mg (50%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72–3.62 (m, 4H), 3.16 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.78–2.70 (m, 1H), 2.68–2.58 (m, 2H), 2.48–2.32 (m, 2H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.56–1.42 (m, 1H), 1.39–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.38 분; (M+H)

[1006]

2-{4-[4-(4-플루오로-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3,7-디하이드로-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-온 ("C186")

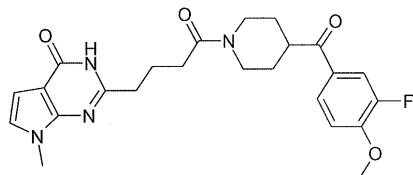


수율: 79 mg (43%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.12–8.09 (m, 2H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.00 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.42–4.35 (m, 1H), 3.95–3.89 (m, 1H), 3.75–7.63 (m, 4H), 3.24–3.15 (m, 1H), 2.80–2.60 (m, 3H), 2.47–2.32 (m, 2H), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.84–1.77 (m, 2H), 1.58–1.43 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.48 분; (M+H) 425.2.

[1008]

2-{4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3,7-디하이드로-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-온 ("C180")

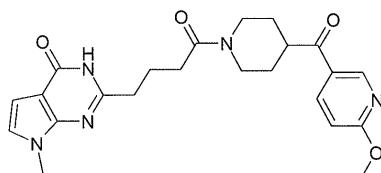


수율: 140 mg (76%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 2.0, 12.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.99–3.88 (m, 4H), 3.73–3.62 (m, 4H), 3.22–3.12 (m, 1H), 2.77–2.71 (m, 1H), 2.68–2.61 (m, 2H), 2.41–2.36 (m, 2H), 1.98–1.92 (m, 2H), 1.82–1.74 (m, 2H), 1.55–1.46 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.49 분; (M+H) 455.3.

[1010]

2-{4-[4-(6-메톡시-페리딘-3-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3,7-디하이드로-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-온 ("C181")

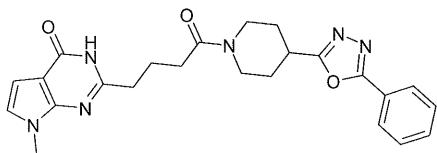


수율: 126 mg (71%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.00–3.88 (m, 4H), 3.71–3.62 (m, 4H), 3.21–3.12 (m, 1H), 2.79–2.70 (m, 1H), 2.69–2.60 (m, 2H), 2.48–2.36 (m, 2H), 1.98–1.89 (m, 2H), 1.84–1.73 (m, 2H), 1.58–1.46 (m, 1H), 1.41–1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.03 분; (M+H) 438.3.

[1012]

7-메틸-2-{4-옥소-4-[4-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-페페리딘-1-일]-부틸}-3,7-디하이드로-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-온 ("C184")

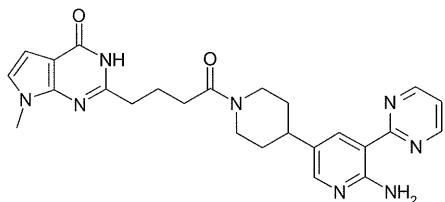


수율: 134 mg (74%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 7.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.64–7.58 (m, 3H), 7.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.40–3.19 (m, 2H), 2.92–2.83 (m, 1H), 2.69–2.61 (m, 2H), 2.47–2.39 (m, 2H), 2.17–2.04 (m, 2H), 1.99–1.91 (m, 2H), 1.82–1.71 (m, 1H), 1.69–1.58 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.19 분; (M+H) 447.3.

[1014]

[1015] 2-[4-(6-아미노-5-파리미딘-2-일-3', 4', 5', 6'-테트라히드로-2'H-[3,4']바이파리디닐-1'-일)-4-옥소-부틸]-7-메틸-3,7-디히드로-파롤로[2,3-d]파리미딘-4-온 ("C183")

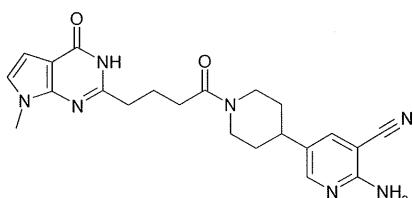


수율: 148 mg (72%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 8.91 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (brs, 2H), 7.41 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.39 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.15–3.08 (m, 2H), 2.80–2.63 (m, 3H), 2.47–2.39 (m, 2H), 2.03–1.92 (m, 2H), 1.87–1.76 (m, 2H), 1.62–1.51 (m, 1H), 1.49–1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.47 분; (M+H) 473.2.

[1016]

[1017] 6-아미노-1'-(4-(7-메틸-4-옥소-4,7-디히드로-3H-파롤로[2,3-d]파리미딘-2-일)-부티릴)-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']바이파리디닐-5-카르보니트릴 ("C182")

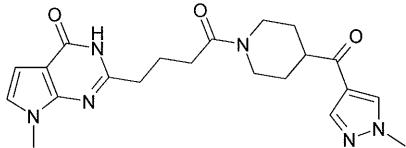


수율: 129 mg (72%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.13–3.02 (m, 2H), 2.70–2.60 (m, 3H), 2.47–2.38 (m, 2H), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.76–1.68 (m, 2H), 1.58–1.46 (m, 1H), 1.44–1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.14 분; (M+H) 420.2.

[1018]

[1019] 7-메틸-2-{4-[4-(1-메틸-1H-파라졸-4-카르보닐)-파페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3,7-디히드로-파롤로[2,3-d]파리미딘-4-온 ("C190")

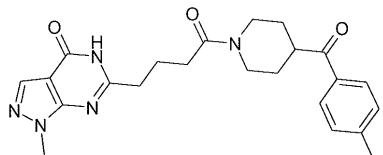


수율: 50 mg (54%) 담황색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.44–4.39 (m, 1H), 3.95–3.85 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.30–3.20 (m, 1H), 3.18–3.10 (m, 1H), 2.70–2.60 (m, 3H), 2.46–2.35 (m, 2H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.55–1.41 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.36 분; (M+H) 411.2.

[1020]

[1021] 1-메틸-6-{4-[4-(4-메틸-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1,5-디하드로-피라졸로[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C234")

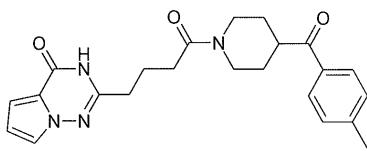


수율: 65 mg (24%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.99–3.87 (m, 4H), 3.68 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 2.80–2.65 (m, 3H), 2.46–2.38 (m, 5H), 2.01–1.91 (m, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.56–1.45 (m, 1H), 1.42–1.28 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.49 분; (M+H) 422.2.

[1022]

[1023] 2-{4-[4-(4-메틸-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C235")

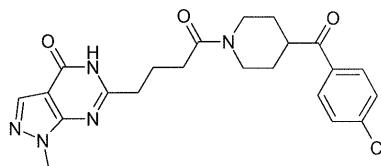


수율: 60 mg (35%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 1.6, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 2.4, 4.2 Hz, 1H), 4.45–4.38 (m, 1H), 3.96–3.89 (m, 1H), 3.75–3.62 (m, 1H), 3.22–3.13 (m, 1H), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.56–2.53 (m, 2H), 2.45–2.39 (m, 5H), 1.95–1.89 (m, 2H), 1.83–1.74 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.98 분; (M+H) 407.3.

[1024]

[1025] 6-{4-[4-(4-클로로-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1-메틸-1,5-디하드로-피라졸로[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C236")

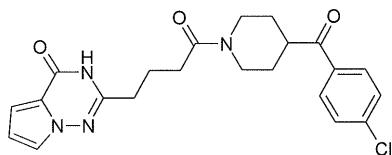


수율: 25 mg (10%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.02 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.94–3.87 (m, 4H), 3.74–3.66 (m, 1H), 3.18 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.77–2.65 (m, 3H), 2.46–2.39 (m, 2H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.57–1.43 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.69 분; (M+H) 442.3.

[1026]

[1027] 2-{4-[4-(4-클로로-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C237")

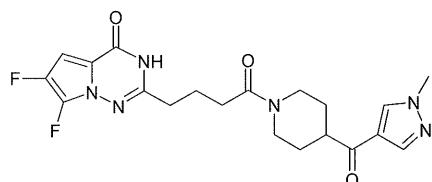


수율: 110 mg (60%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54–7.51 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 1.2, 4.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 2.8, 4.0 Hz, 1H), 4.45–4.34 (m, 1H), 3.96–3.88 (m, 1H), 3.73–3.64 (m, 1H), 3.22–3.11 (m, 1H), 2.79–2.68 (m, 1H), 2.56–2.51 (m, 2H), 2.46–2.35 (m, 2H), 1.98–1.71 (m, 4H), 1.58–1.43 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 4.23 분; (M+H) 427.0.

[1028]

[1029] 6,7-디플루오로-2-{4-[4-(1-메틸-1H-페라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C238")

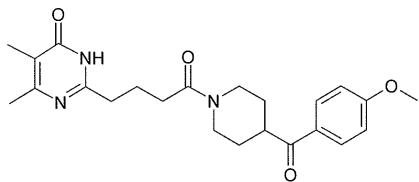


수율: 48 mg (32%) 무색 고체;

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.1, 1H), 3.95–3.86 (m, 4H), 3.23 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.47–2.34 (m, 2H), 1.94–1.86 (m, 2H), 1.79–1.73 (m, 2H), 1.53–1.45 (m, 1H), 1.37–1.28 (m, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.73 분; (M+H) 433.2.

[1030]

[1031] 2-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-5,6-디메틸-3H-파리미딘-4-온 ("C239")

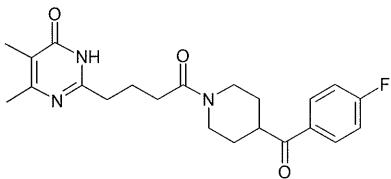


수율: 60 mg (32%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H), 7.95–7.91 (m, 2H), 7.01–6.98 (m, 2H), 4.38–4.30 (m, 1H), 3.89–3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64–3.53 (m, 1H), 3.17–3.06 (m, 1H), 2.71–2.63 (m, 1H), 2.45–2.38 (m, 1H), 2.37–2.23 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.85–1.65 (m, 7H), 1.49–1.37 (m, 1H), 1.35–1.20 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.93 분; (M+H) 412.3.

[1032]

[1033] 2-{4-[4-(4-플루오로-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-5,6-디메틸-3H-파리미딘-4-온 ("C240")

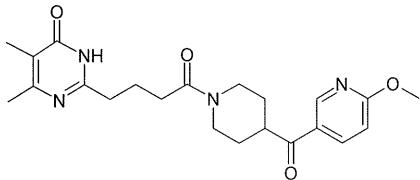


수율: 55 mg (30%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.12–8.08 (m, 2H), 7.41–7.35 (m, 2H), 4.44–4.38 (m, 1H), 3.96–3.88 (m, 1H), 3.75–3.66 (m, 1H), 3.22–3.12 (m, 1H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.48–2.40 (m, 1H), 2.42–2.30 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.91–1.75 (m, 7H), 1.56–1.42 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 3.02 분; (M+H) 400.2.

[1034]

[1035] 2-{4-[4-(6-메톡시-파리딘-3-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-5,6-디메틸-3H-파리미딘-4-온 ("C241")



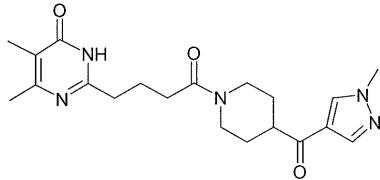
수율: 55 mg (29%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 2.8, 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.46–4.39 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94–3.88 (m, 1H), 3.70–3.63 (m, 1H), 3.22–3.14 (m, 1H), 2.80–2.68 (m, 1H), 2.50–2.45 (m, 1H), 2.41–2.32 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.93–1.75 (m, 7H), 1.68–1.55 (m, 1H), 1.32–1.30 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.59 분; (M+H) 413.3.

[1036]

[1037]

5,6-디메틸-2-{4-[4-(1-메틸-1H-파라졸-4-카르보닐)-파페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-파리미딘-4-온 ("C242")

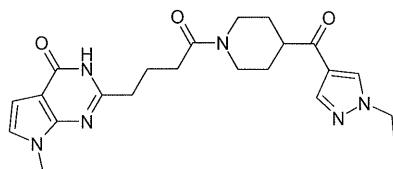


수율: 70 mg (65%) 무색 검:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (brs, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.48–4.41 (m, 1H), 3.98–3.88 (m, 4H), 3.40–3.22 (m, 1H), 3.21–3.07 (m, 1H), 2.72–2.59 (m, 2H), 2.42–2.30 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.95–1.73 (m, 7H), 1.58–1.44 (m, 1H), 1.40–1.26 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 1.89 분; (M+H) 386.2.

[1038]

2-{4-[4-(1-에틸-1H-파라졸-4-카르보닐)-파페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3,7-디히드로-파롤로[2,3-d]파리미딘-4-온 ("C243")

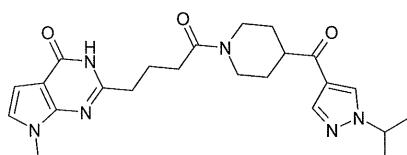


수율: 55 mg (32%) 무색 고체:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.02 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.41–4.47 (m, 1H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.97–3.91 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.34–3.22 (m, 1H), 3.20–3.09 (m, 1H), 2.72–2.61 (m, 2H), 2.48–2.39 (m, 2H), 1.99–1.91 (m, 2H), 1.82–1.72 (m, 2H), 1.58–1.26 (m, 5H); LC/MS (B), Rt: 2.59 분; (M+H) 425.2.

[1040]

2-{4-[4-(1-օ)소프로필-1H-파라졸-4-카르보닐)-파페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3,7-디히드로-파롤로[2,3-d]파리미딘-4-온 ("C244")

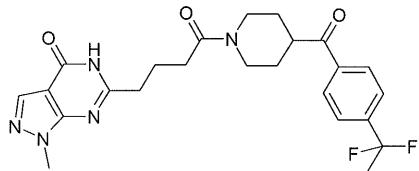


수율: 58 mg (33%) 무색 고체:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.02 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.55 (hept, J=6.8 Hz, 1H), 4.49–4.41 (m, 1H), 3.98–3.91 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.34–3.24 (m, 1H), 3.18–3.10 (m, 1H), 2.72–2.59 (m, 3H), 2.47–2.38 (m, 2H), 1.99–1.90 (m, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.58–1.26 (m, 8H); LC/MS (B), Rt: 2.85 분; (M+H) 439.3.

[1042]

6-(4-{4-[4-(1,1-디플루오로-에틸)-벤조일]-파페리딘-1-일}-4-옥소-부틸)-1-메틸-1,5-디히드로-파라졸로[3,4-d]파리미딘-4-온 ("C245")

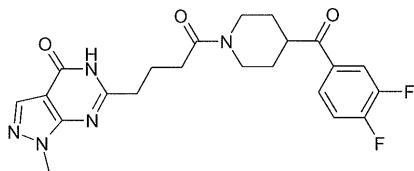


수율: 69 mg (68%) 무색 고체;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.98 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.44–4.33 (m, 1H), 3.96–3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (tt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.24–3.14 (m, 1H), 2.80–2.71 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.45–2.33 (m, 2H), 2.00 (t, J = 19.0 Hz, 3H), 1.98–1.92 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.51 (qd, J = 13.0, 3.9 Hz, 1H), 1.34 (qd, J = 12.5, 4.0 Hz, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.97 분; (M+H) 472.2.

[1044]

[1045] 6-{4-[4-(3,4-디플루오로-벤조일)-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-1-메틸-1,5-디히드로-피라졸로[3,4-d]페리미딘-4-온 ("C246")

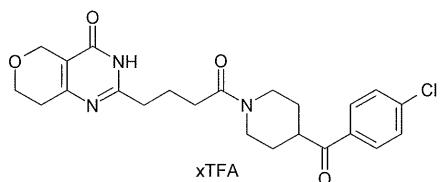


수율: 47 mg (50%) 무색 고체;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.99 (s, 1H), 8.07 (ddd, J = 11.3, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94–7.90 (m, 1H), 7.62 (dt, J = 10.3, 8.3 Hz, 1H), 4.44–4.35 (m, 1H), 3.95–3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (tt, J = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 3.25–3.13 (m, 1H), 2.79–2.71 (m, 1H), 2.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.45–2.38 (m, 2H), 1.96 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.86–1.76 (m, 2H), 1.49 (qd, J = 12.6, 3.8 Hz, 1H), 1.33 (qd, J = 12.5, 4.0 Hz, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.88 분; (M+H) 444.2.

[1046]

[1047] 2-{4-[4-(4-클로로-벤조일)-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3,5,7,8-테트라히드로-피라노[4,3-d]페리미딘-4-온 트리플루오로아세테이트 ("C247")

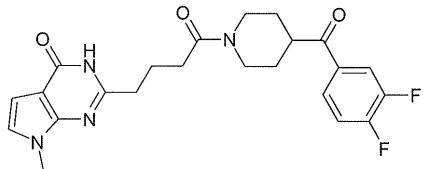


수율: 54 mg (30%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.91 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.43–4.38 (m, 3H), 3.93 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.89–3.83 (m, 2H), 3.72–3.65 (m, 1H), 2.82–2.73 (m, 1H), 2.68–2.57 (m, 4H), 2.49–2.41 (m, 2H), 2.01–1.90 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.61–1.38 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 3.42 분; (M+H) 444.0.

[1048]

[1049] 2-{4-[4-(3,4-디플루오로-벤조일)-페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-7-메틸-3,7-디히드로-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-온 ("C248")



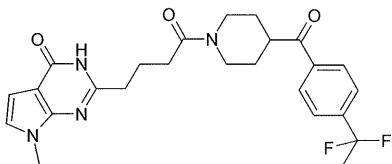
수율: 77 mg (81%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.71 (s, 1H), 8.07 (ddd, *J* = 11.3, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 8.01–7.83 (m, 1H), 7.62 (dt, *J* = 10.3, 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.78–3.64 (m, 4H), 3.18 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.75 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.41 (td, *J* = 7.3, 2.8 Hz, 2H), 2.00–1.88 (m, 2H), 1.88–1.75 (m, 2H), 1.49 (qd, *J* = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 1.33 (qd, *J* = 12.4, 11.9, 3.8 Hz, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.94 분; (M+H) 443.2.

[1050]

[1051]

2-(4-[4-(1,1-디플루오로-에틸)-벤조일]-페리딘-1-일)-4-옥소-부틸)-7-메틸-3,7-디히드로-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-온 ("C249")



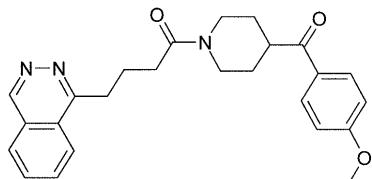
수율: 67 mg (66%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.19 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.40 (td, J = 7.2, 3.1 Hz, 2H), 2.05–1.90 (m, 5H), 1.87–1.74 (m, 2H), 1.60–1.43 (m, 1H), 1.43–1.28 (m, 1H); LC/MS (A), Rt:

[1052]

[1053]

1-[4-(4-메틸시-벤조일)-페리딘-1-올]-4-프탈라진-1-올-부탄-1-온 ("C250")



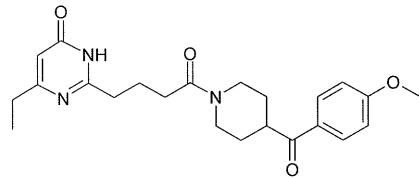
수율: 13 mg (15%) 담황색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.42–8.35 (m, 1H), 8.18–8.12 (m, 1H), 8.08–7.95 (m, 4H), 7.16–6.98 (m, 2H), 4.51–4.39 (m, 1H), 3.98–3.88 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.66 (tt, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 8.7, 6.8 Hz, 2H), 3.26–3.13 (m, 1H), 2.83–2.71 (m, 1H), 2.56–2.48 (m, 2H, DMSO-d₆ 와 오버랩됨), 2.09–1.97 (m, 2H), 1.82–1.71 (m, 2H), 1.58–1.44 (m, 1H), 1.44–1.29 (m, 1H); LC/MS (A) Rt: 1.77 분; (M+H)⁺

[1054]

[1055]

6-에틸-2-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페리미딘-4-온 ("C251")

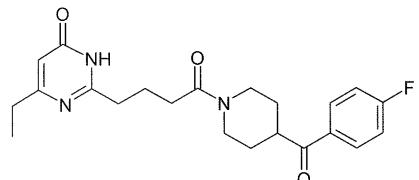


수율: 30 mg (15%) 담갈색 겉;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.89–3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73–3.63 (m, 1H), 3.24–3.12 (m, 1H), 2.78–2.68 (m, 1H), 2.61–2.55 (m, 2H), 2.46–2.34 (m, 4H), 1.93–1.84 (m, 2H), 1.81–1.72 (m, 2H), 1.58–1.44 (m, 1H), 1.41–1.28 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC/MS (B), Rt: 3.01 분; (M+H) 412.3.

[1056]

6-에틸-2-{4-[4-(4-플루오로-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페리미딘-4-온 ("C252")

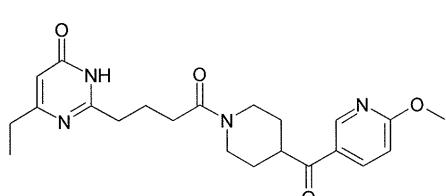


수율: 75 mg (39%) 담갈색 겉;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14–8.06 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.17 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.78–2.69 (m, 1H), 2.62–2.54 (m, 2H), 2.48–2.38 (m, 4H), 1.97–1.77 (m, 4H), 1.57–1.43 (m, 1H), 1.40–1.28 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC/MS (B), Rt: 3.16 분; (M+H) 400.0.

[1058]

6-에틸-2-{4-[4-(6-메톡시-페리딘-3-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페리미딘-4-온 ("C253")

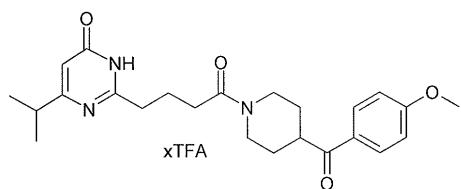


수율: 35 mg (17%) 담갈색 겉;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.71–3.62 (m, 1H), 3.22–3.13 (m, 1H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.61–2.54 (m, 2H), 2.48–2.36 (m, 4H), 1.95–1.75 (m, 4H), 1.57–1.43 (m, 1H), 1.40–1.28 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC/MS (B), Rt: 2.73 분; (M+H) 413.2.

[1060]

6-이소프로필-2-{4-[4-(4-메톡시-벤조일)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페리미딘-4-온 트리플루오로아세테이트 ("C254")

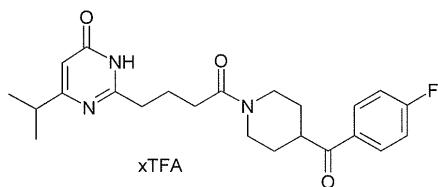


수율: 120 mg (47%) 담갈색 겉

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 1.6, 7.0 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.01–3.81 (m, 4H), 3.71–3.61 (m, 1H), 3.23–3.13 (m, 1H), 2.80–2.56 (m, 4H), 2.45–2.38 (m, 2H), 1.97–1.8 (m, 2H), 1.82–1.72 (m, 2H), 1.58–1.43 (m, 1H), 1.40–1.28 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); LC/MS (B), Rt: 3.32 분; (M+H) 426.2.

[1062]

2-{4-[4-(4-플루오로벤조일)-1-페리딜]-4-옥소-부틸}-4-օ]소프로필-1H-페리미딘-6-온 트리플루오로아세테이트 ("C255")

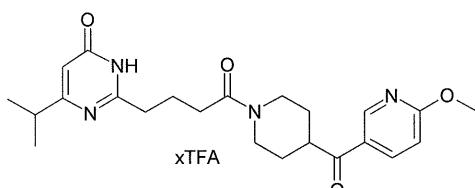


수율: 110 mg (46%) 담갈색 겉

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12–8.08 (m, 2H), 7.40–7.36 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.39 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.81–2.58 (m, 4H), 2.47–2.38 (m, 2H), 1.98–1.87 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.57–1.42 (m, 1H), 1.40–1.28 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LC/MS (B), Rt: 3.42 분; (M+H) 414.2.

[1064]

4-օ]소프로필-2-{4-[4-(6-메톡시페리딘-3-카르보닐)-1-페리딜]-4-옥소-부틸}-1H-페리미딘-6-온 트리플루오로아세테이트 ("C256")

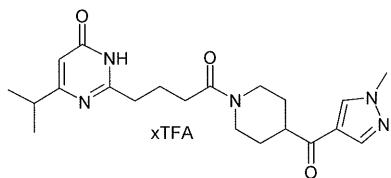


수율: 52 mg (19%) 담갈색 겉

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.39 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.00–3.85 (m, 4H), 3.72–3.62 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.80–2.55 (m, 4H), 2.47–2.38 (m, 2H), 1.97–1.76 (m, 4H), 1.58–1.43 (m, 1H), 1.41–1.28 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); LC/MS (B), Rt: 3.00 분; (M+H) 427.2.

[1066]

4-օ]소프로필-2-{4-[4-(1-메틸페라졸-4-카르보닐)-1-페리딜]-4-옥소-부틸}-1H-페리미딘-6-온 트리플루오로아세테이트 ("C257")

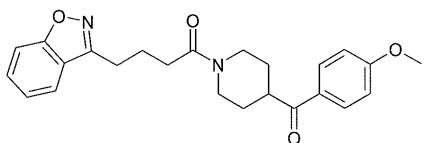


수율: 55 mg (24%) 담갈색 겉;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.95–3.85 (m, 4H), 3.29–3.19 (m, 1H), 3.11 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.74–2.58 (m, 4H), 2.44–2.38 (m, 2H), 1.96–1.85 (m, 2H), 1.81–1.72 (m, 2H), 1.57–1.43 (m, 1H), 1.40–1.28 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); LC/MS (B), Rt: 2.31 분; (M+H) 400.2.

[1068]

4-(1,2-벤족사졸-3-일)-1-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페리딜]부탄-1-온 ("C258")

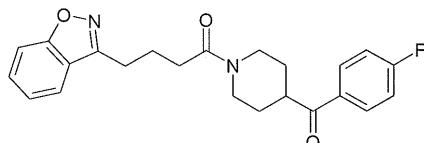


수율: 41 mg (31%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68–7.63 (m, 1H), 7.43–7.38 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.96–3.83 (m, 4H), 3.71–3.62 (m, 1H), 3.22–3.12 (m, 1H), 3.08–3.00 (m, 2H), 2.81–2.71 (m, 1H), 2.49–2.42 (m, 2H), 2.07–1.97 (m, 2H), 1.82–1.74 (m, 2H), 1.56–1.29 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 4.57 분; (M+H) 407.0.

[1070]

4-(1,2-벤족사졸-3-일)-1-[4-(4-플루오로벤조일)-1-피페리딜]부탄-1-온 ("C259")

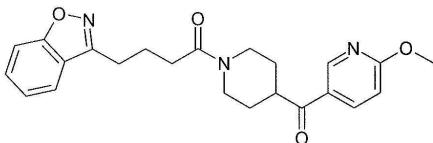


수율: 15 mg (12%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12–8.09 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69–7.62 (m, 1H), 7.43–7.34 (m, 3H), 4.43 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.22–3.13 (m, 1H), 3.07–3.00 (m, 2H), 2.81–2.72 (m, 1H), 2.49–2.42 (m, 2H), 2.07–1.97 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.55–1.29 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 4.69 분; (M+H) 395.0.

[1072]

4-(1,2-벤족사졸-3-일)-1-[4-(6-메톡시피리딘-3-카르보닐)-1-피페리딜]-부탄-1-온 ("C259a")

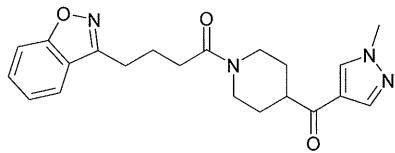


수율: 57 mg (43%) 무색 고체;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.27–8.21 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93–3.88 (m, 1H), 3.71–3.62 (m, 1H), 3.22–3.12 (m, 1H), 3.07–3.00 (m, 2H), 2.81–2.71 (m, 1H), 2.49–2.42 (m, 2H), 2.08–1.97 (m, 2H), 1.85–1.77 (m, 2H), 1.57–1.29 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 4.26 분; (M+H) 408.0.

[1074]

[1075] 4-(1,2-벤족사졸-3-일)-1-[4-(1-메틸피라졸-4-카르보닐)-1-페페리딜]-부탄-1-온 ("C260")

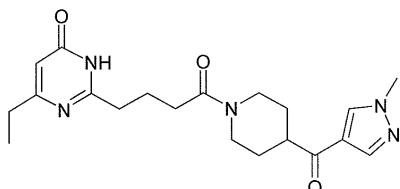


수율: 113 mg (30%) 회백색 겉;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69–7.63 (m, 1H), 7.43–7.38 (m, 1H), 4.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.95–3.84 (m, 4H), 3.28–3.19 (m, 1H), 3.18–3.07 (m, 1H), 3.06–2.99 (m, 2H), 2.75–2.65 (m, 1H), 2.58–2.40 (m, 2H), 1.96–2.07 (m, 2H), 1.81–1.72 (m, 2H), 1.46–1.29 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 3.47 분; (M+H) 381.0.

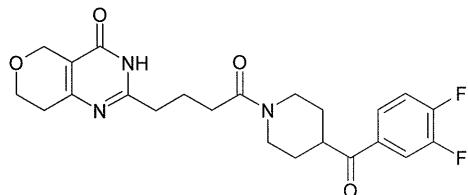
[1076]

4-에틸-2-{4-[4-(1-메틸피라졸-4-카르보닐)-1-페페리딜]-4-옥소-부틸}-1H-페리미딘-6-온 ("C261")



[1078]

2-{4-[4-(3,4-디플루오로벤조일)-1-페페리딜]-4-옥소-부틸}-3,5,7,8-테트라하이드로-피라노[4,3-d]페리미딘-4-온 ("C262")



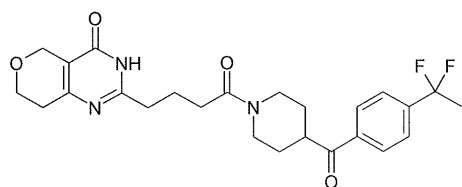
수율: 63 mg (63 %) 무색 고체;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.28 (s, 1H), 8.06 (ddd, J = 11.3, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.95–7.87 (m, 1H), 7.61 (dt, J = 10.3, 8.3 Hz, 1H), 4.44–4.36 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.95–3.88 (m, 1H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (tt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.22–3.11 (m, 1H), 2.79–2.70 (m, 1H), 2.57–2.51 (m, 4H), 2.43–2.30 (m, 2H), 1.92–1.83 (m, 2H), 1.83–1.76 (m, 2H), 1.48 (qd, J = 12.6, 3.9 Hz, 1H), 1.33 (qd, J = 12.5, 4.0 Hz, 1H);

LC/MS (A), Rt: 1.80 분; (M+H) 446.2.

[1080]

2-{4-[4-(4-(1,1-디플루오로에틸)벤조일)-1-페페리딜]-4-옥소-부틸}-3,5,7,8-테트라-하이드로피라노[4,3-d]페리미딘-4-온 ("C263")



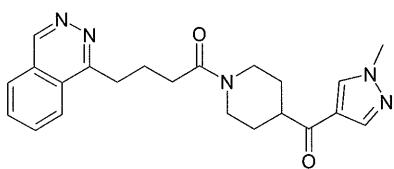
수율: 53 mg (53 %) 무색 고체;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.28 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43–4.36 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.95–3.87 (m, 1H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.73 (tt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.23–3.14 (m, 1H), 2.80–2.72 (m, 1H), 2.56–2.51 (m, 4H), 2.43–2.30 (m, 2H), 2.00 (t, J = 19.0 Hz, 3H), 1.88 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.84–1.75 (m, 2H), 1.50 (qd, J = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 1.35 (qd, J = 12.6, 4.0 Hz, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.90 분; (M+H) 474.2.

[1082]

[1083]

1-[4-(1-메틸피라졸-4-카르보닐)-1-페페리딜]-4-프탈라진-1-일-부탄-1-온 ("C266")



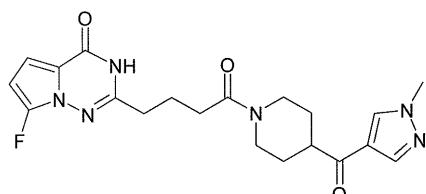
수율: 23 mg (25%) 담황색 발포체;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.18–8.14 (m, 1H), 8.08–8.00 (m, 2H), 7.97 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.38–3.33 (m, 2H), 3.25 (tt, J = 11.4, 3.9 Hz, 1H), 3.17–3.10 (m, 1H), 2.72 (td, J = 12.6, 2.7 Hz, 1H), 2.56–2.52 (m, 2H), 2.11–2.00 (m, 2H), 1.84–1.73 (m, 2H), 1.50 (qd, J = 12.2, 4.1 Hz, 1H), 1.38 (qd, J = 12.3, 4.2 Hz, 1H). LC/MS (A), Rt: 1.30/1.36 분; (M+H) 392.2.

[1084]

[1085]

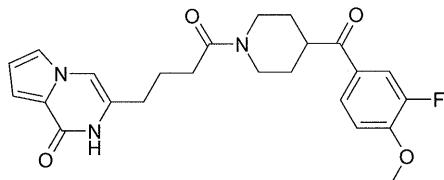
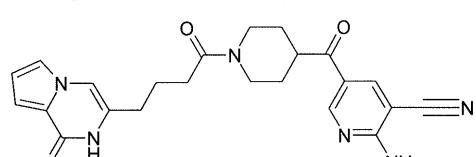
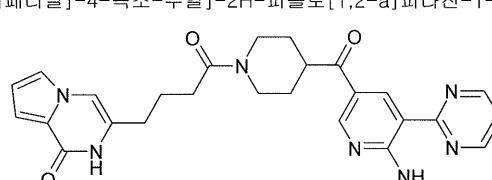
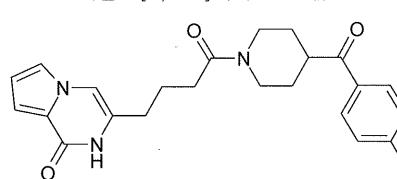
7-플루오로-2-{4-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-페페리딘-1-일]-4-옥소-부틸}-3H-페롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 ("C282")



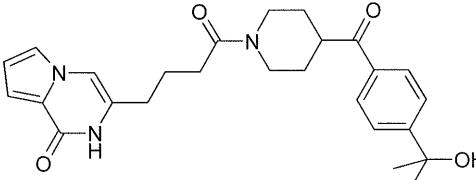
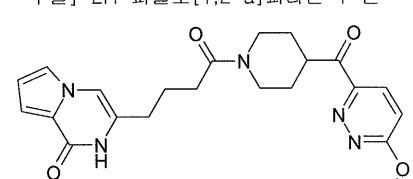
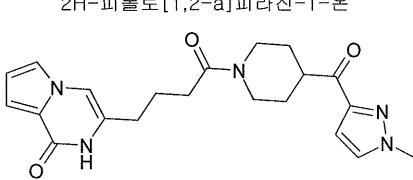
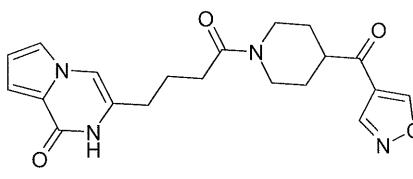
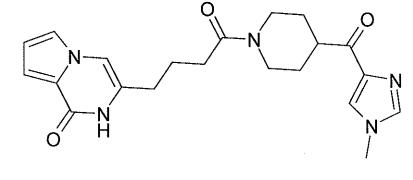
수율: 25 mg (27 %) 무색 고체;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 6.81–6.77 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 4.6, 3.7 Hz, 1H), 4.44–4.34 (m, 1H), 3.97–3.83 (m, 4H), 3.22 (tt, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.15–3.07 (m, 1H), 2.71–2.63 (m, 1H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.41 (td, J = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 1.91 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.49 (qd, J = 12.7, 3.9 Hz, 1H), 1.34 (qd, J = 12.6, 4.1 Hz, 1H); LC/MS (A), Rt: 1.62 분; (M+H) 415.3.

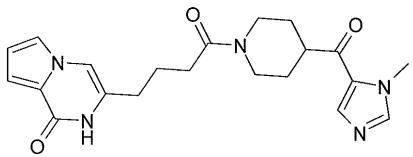
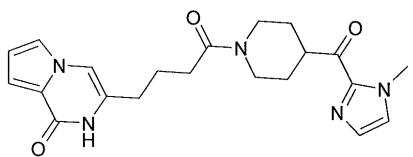
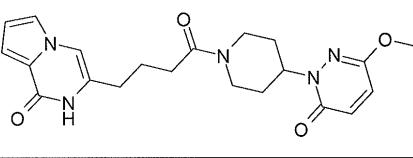
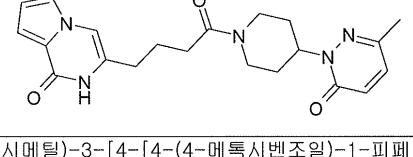
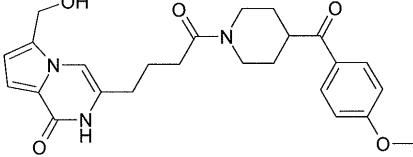
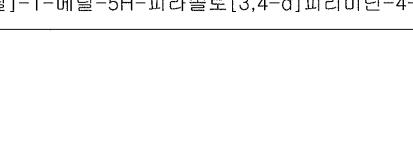
[1086]

번호	명칭 / 구조
" C14"	3-[4-[4-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온 
" C16"	2-아미노-5-[1-[4-(1-옥소-2H-피롤로[1,2-a]피라진-3-일)부타노일]피페리딘-4-카르보닐]피리дин-3-카르보니트릴 
" C17"	3-[4-[4-(6-아미노-5-피리미딘-2-일-피리딘-3-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온 
" C18"	3-[4-[4-(4-플루오로벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온 
" C20"	3-[4-[4-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)벤조일]-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온

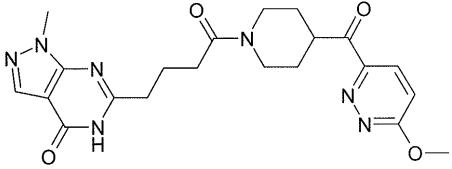
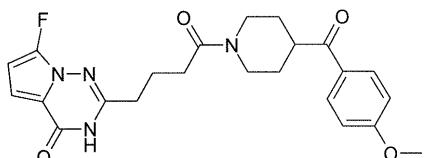
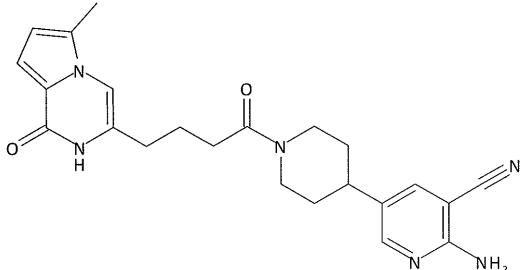
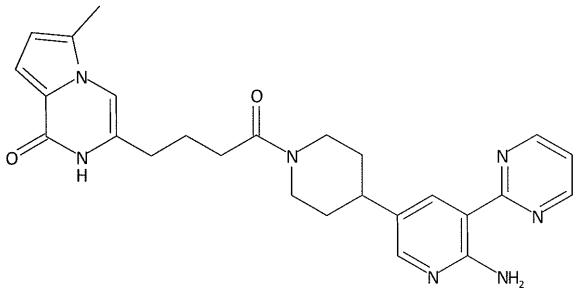
[1087]

		
" C21"	3-[4-[4-(6-메톡시피리다진-3-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온 	
" C23"	3-[4-[4-(1-메틸피라졸-3-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온 	
" C24"	3-[4-[4-(0-속사졸-4-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온 	
" C25"	3-[4-[4-(1-메틸이미다졸-4-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온 	
" C26"	3-[4-[4-(3-메틸이미다졸-4-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소-	

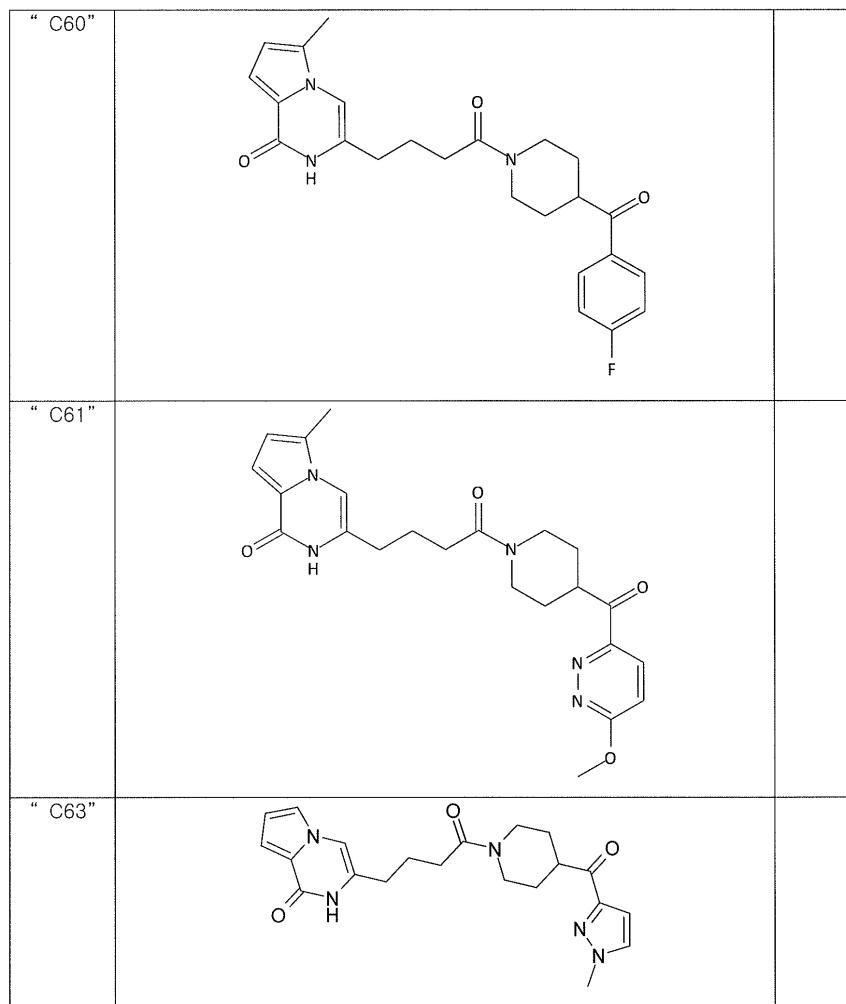
[1088]

	부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온 	
" C27"	3-[4-[4-(1-메틸이미다졸-2-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소- 부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온 	
" C28"	3-[4-[4-(3-메톡시-6-옥소-피리다진-1-일)-1-피페리딜]-4-옥소- 부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온 	
" C29"	3-[4-[4-(3-메틸-6-옥소-피리다진-1-일)-1-피페리딜]-4-옥소- 부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온 	
" C30"	6-(하드록시메틸)-3-[4-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페리딜]-4- 옥소-부틸]-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1-온 	
" C51"	6-[4-[4-(6-메톡시피리다진-3-카르보닐)-1-피페리딜]-4-옥소- 부틸]-1-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 	

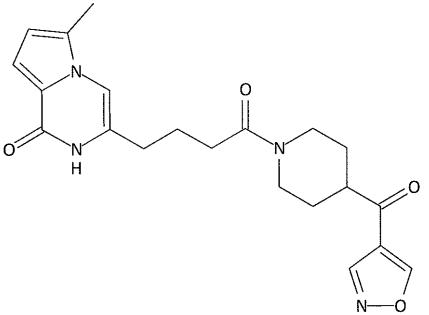
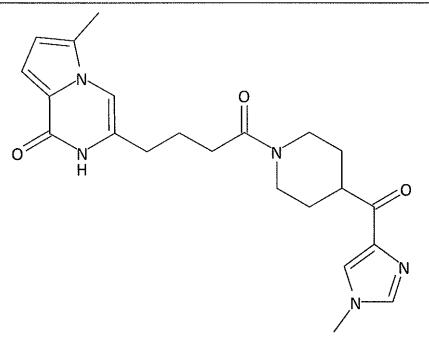
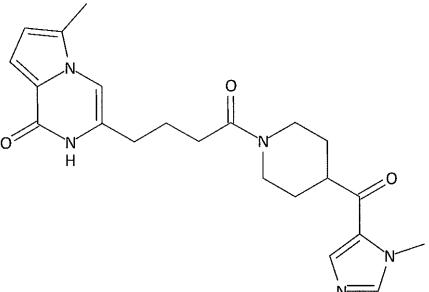
[1089]

		
" C53"	7-플루오로-2-[4-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페리딜]-4-옥소- 부틸]-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 	
" C58"		
" C59"		

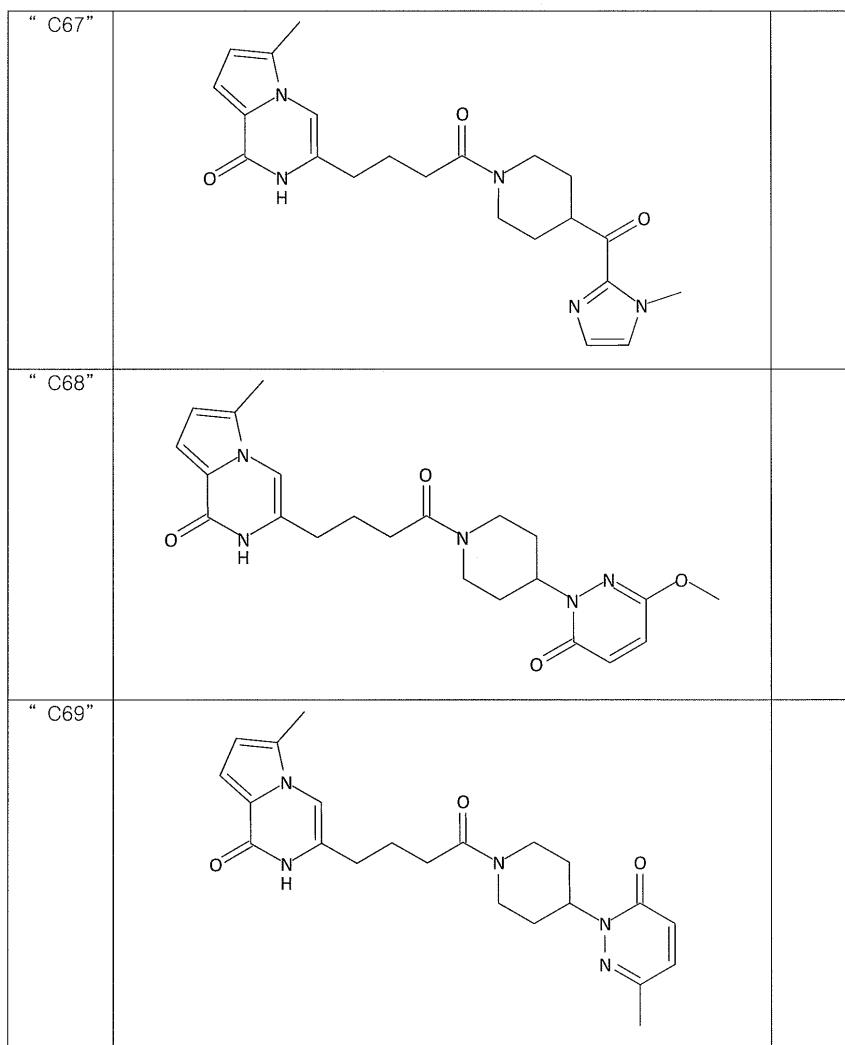
[1090]



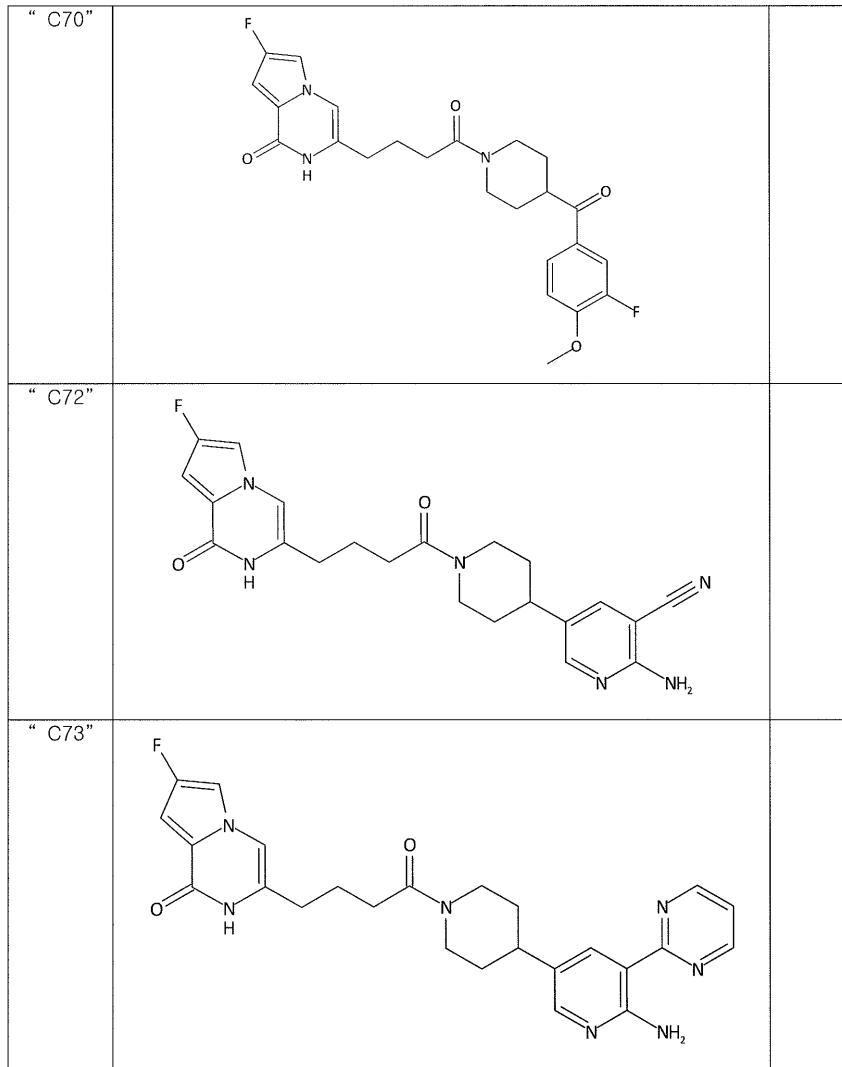
[1091]

" C64"		
" C65"		
" C66"		

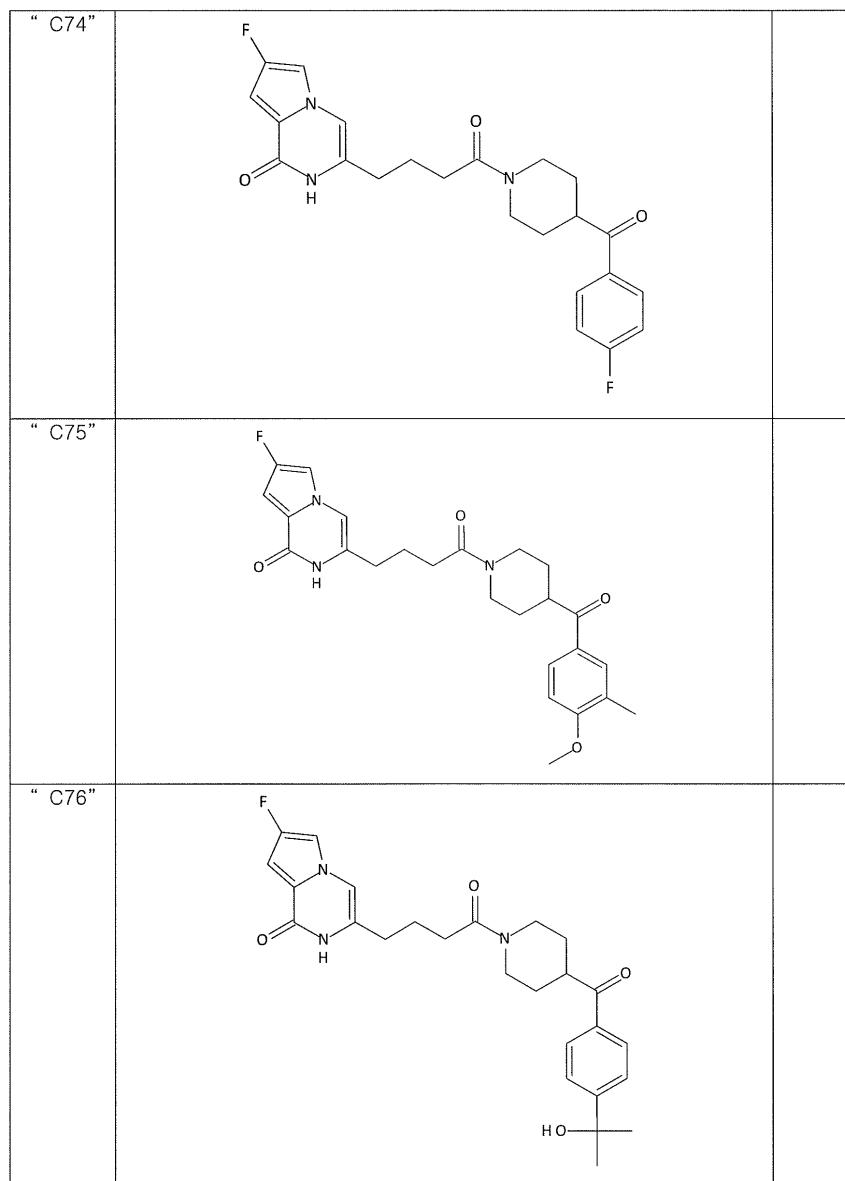
[1092]



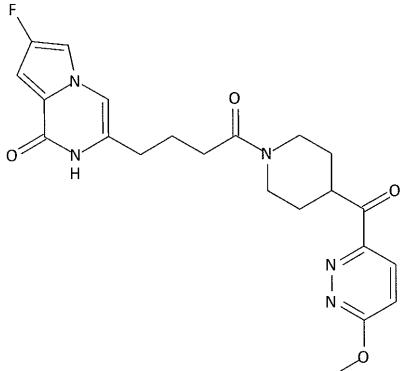
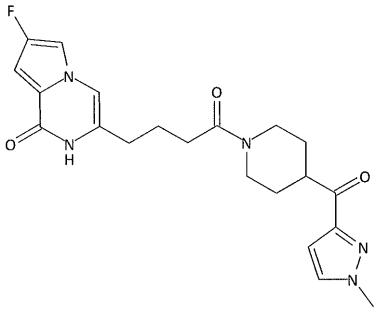
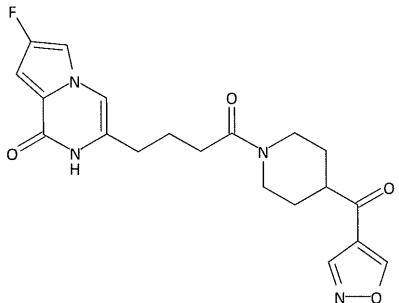
[1093]



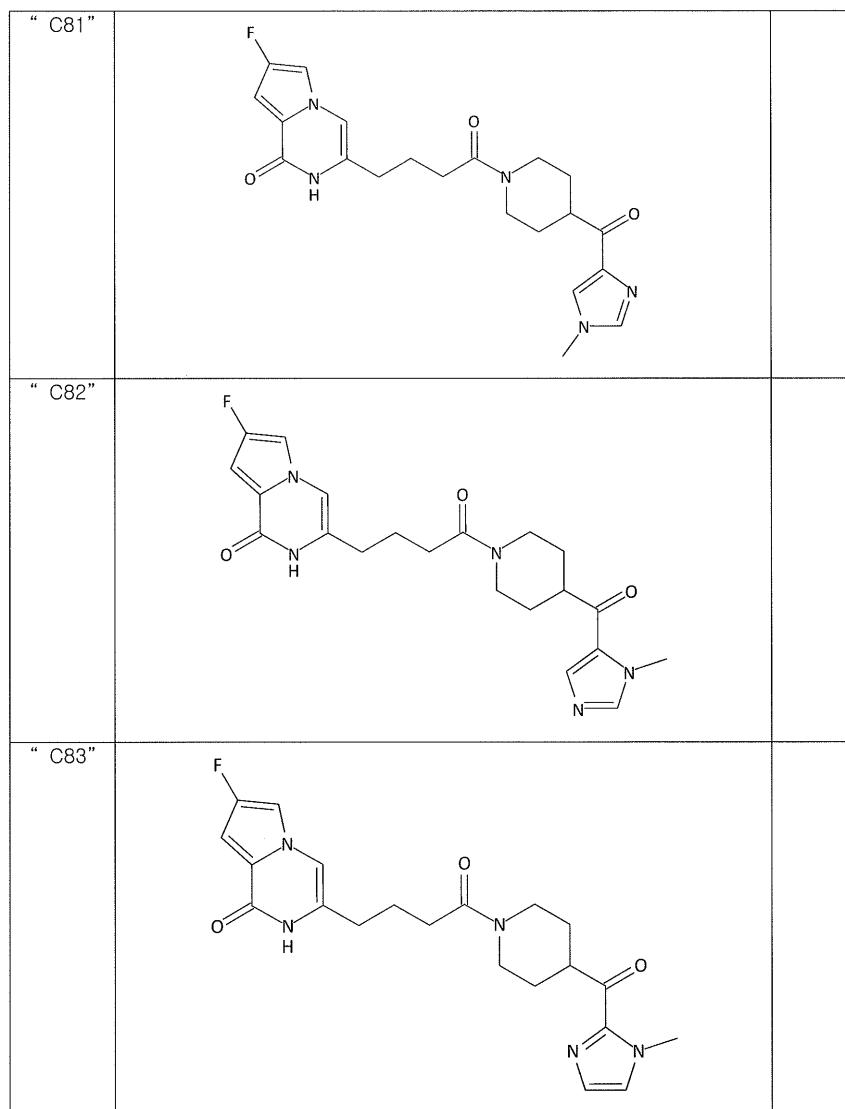
[1094]



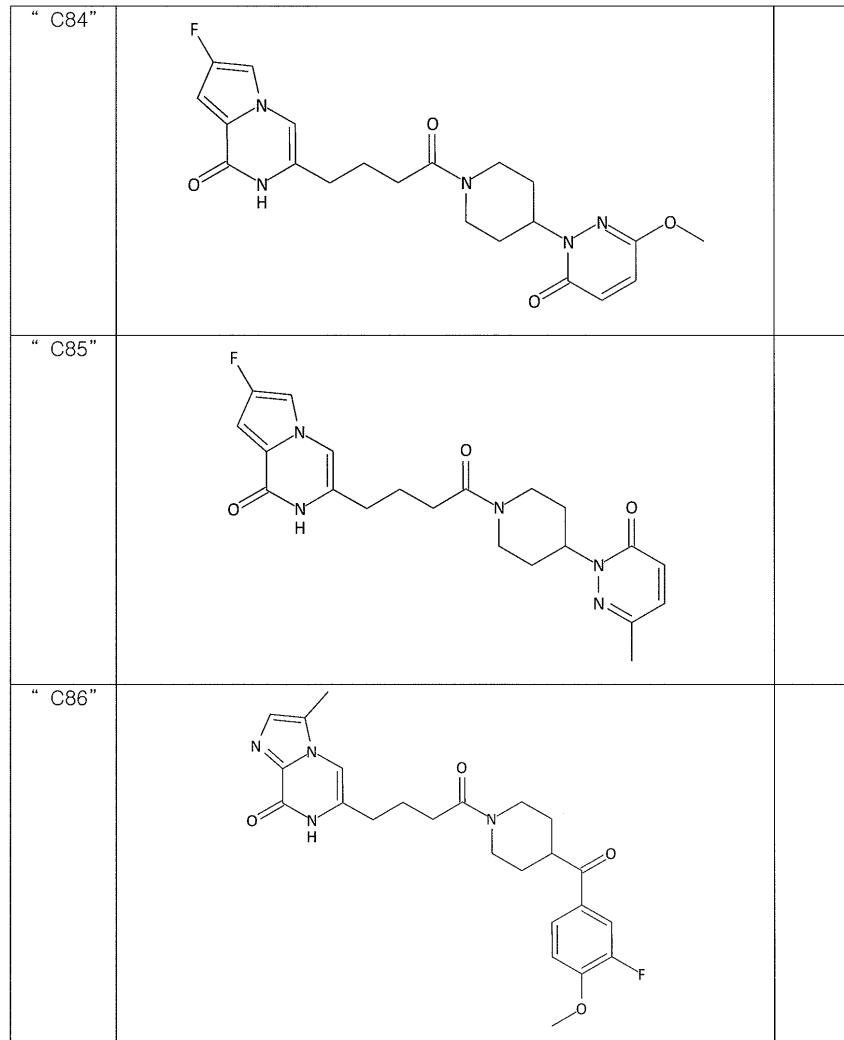
[1095]

" C77"		
" C79"		
" C80"		

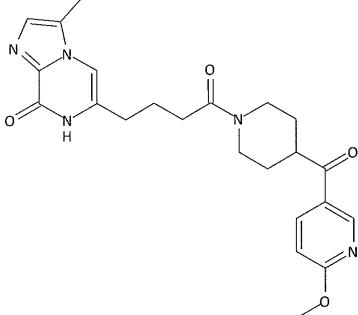
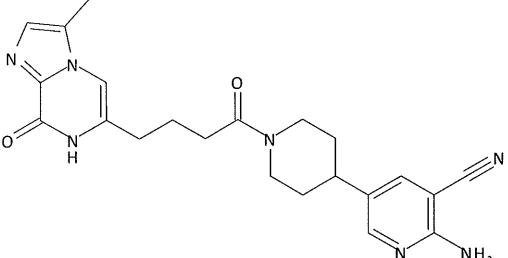
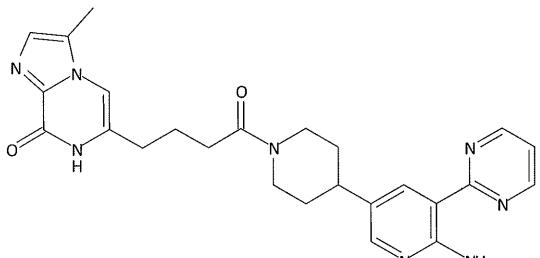
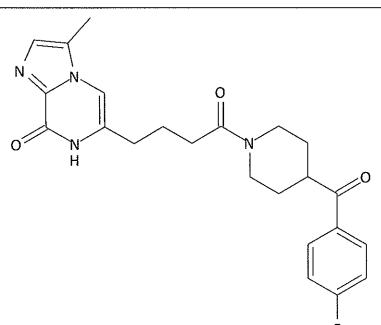
[1096]



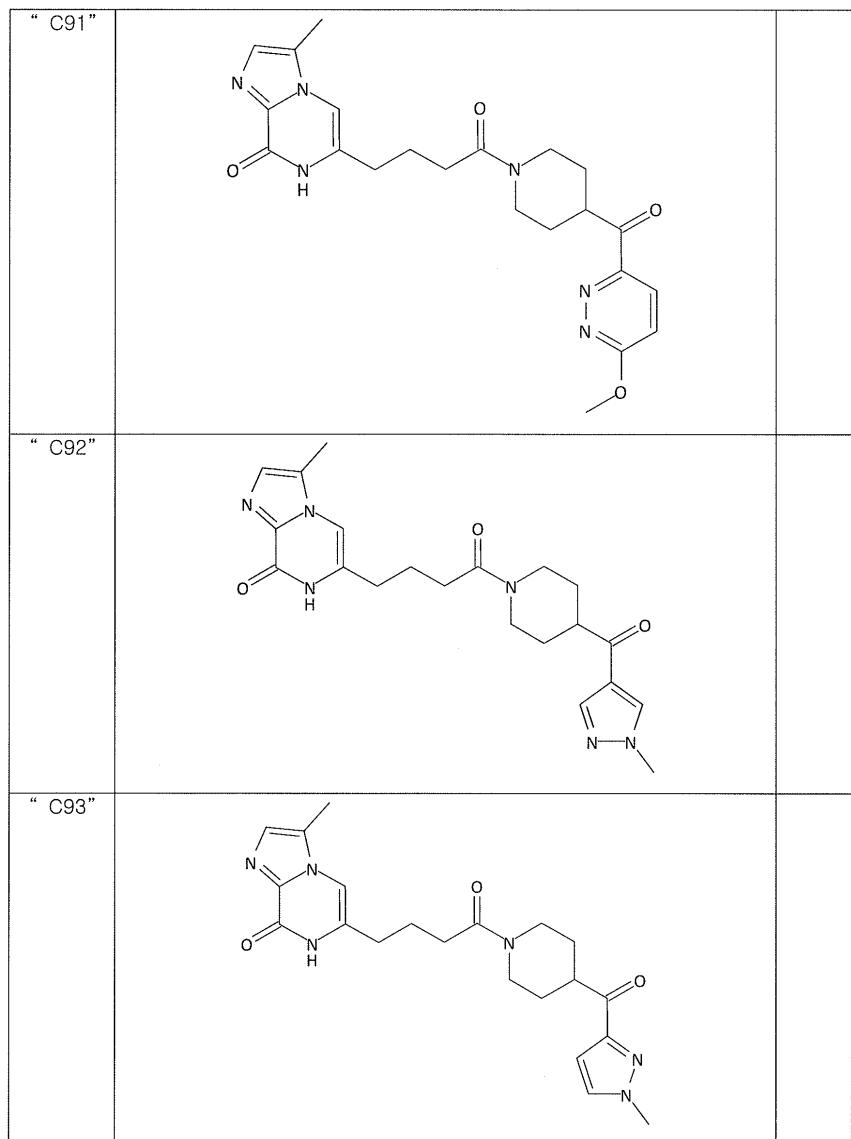
[1097]



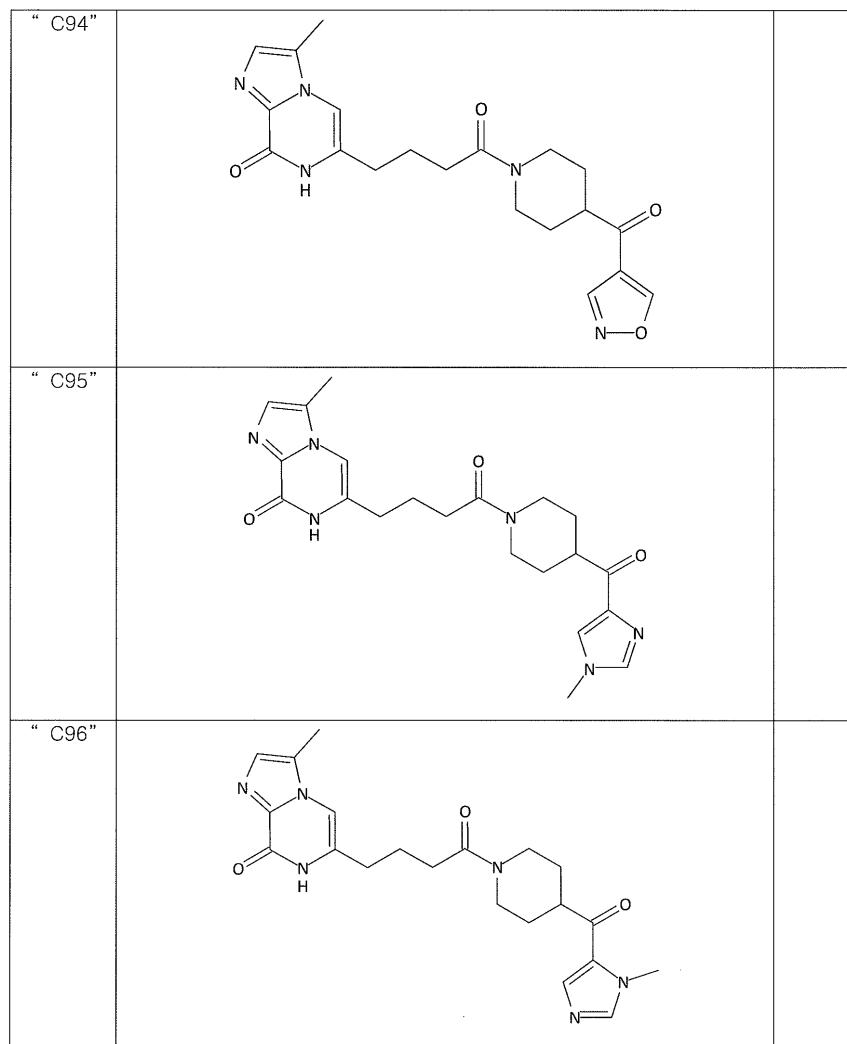
[1098]

" C87"		
" C88"		
" C89"		
" C90"		

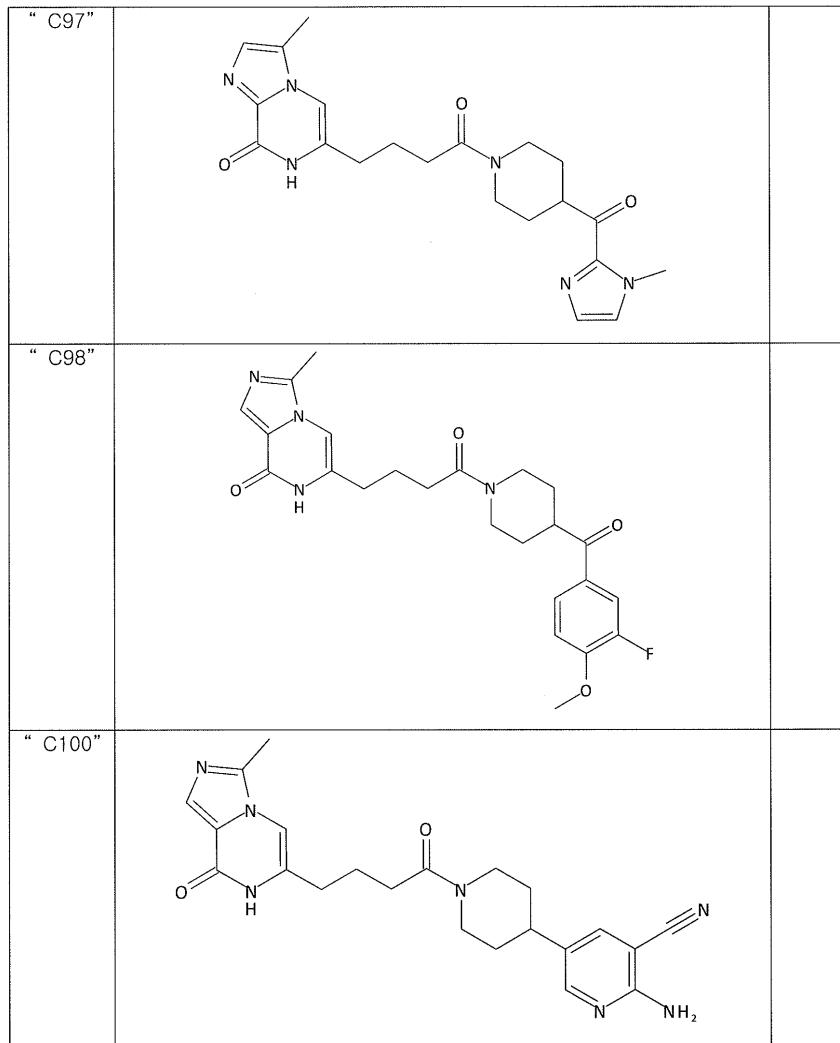
[1099]



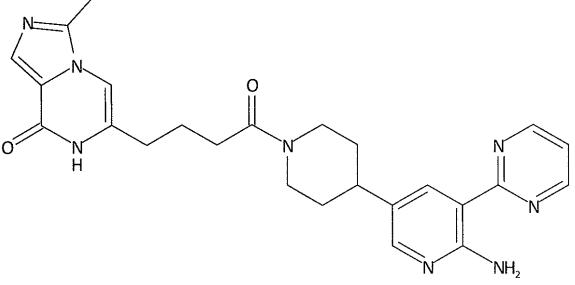
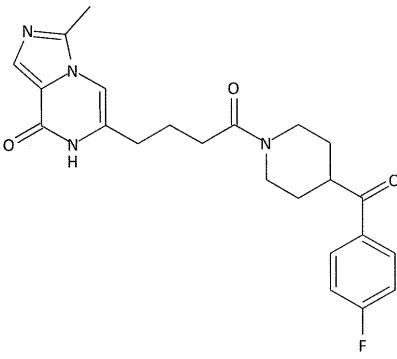
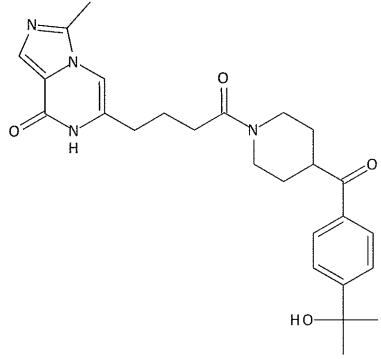
[1100]



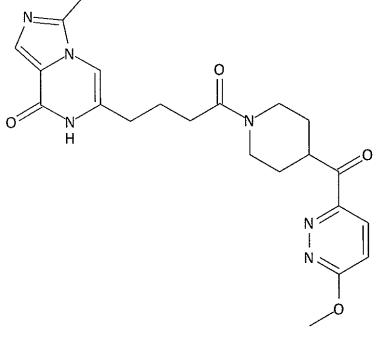
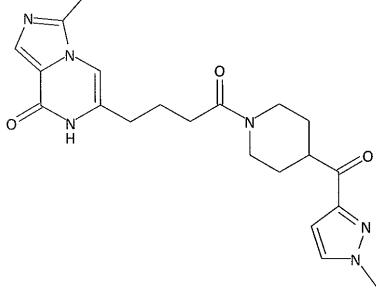
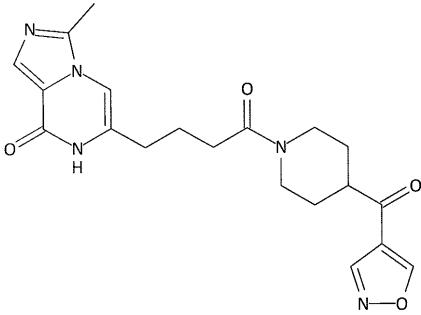
[1101]



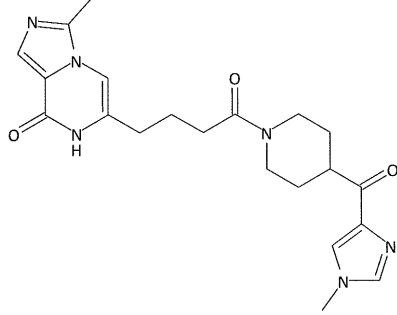
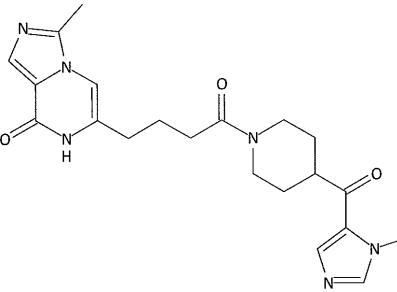
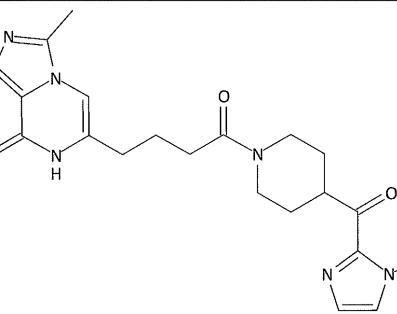
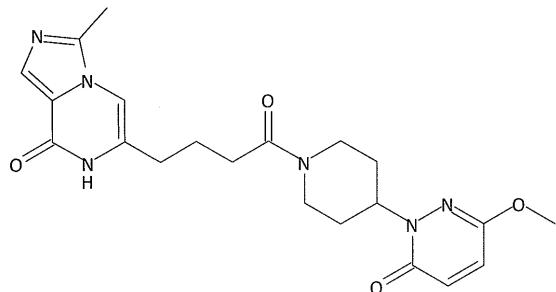
[1102]

" C101"		
" C102"		
" C103"		

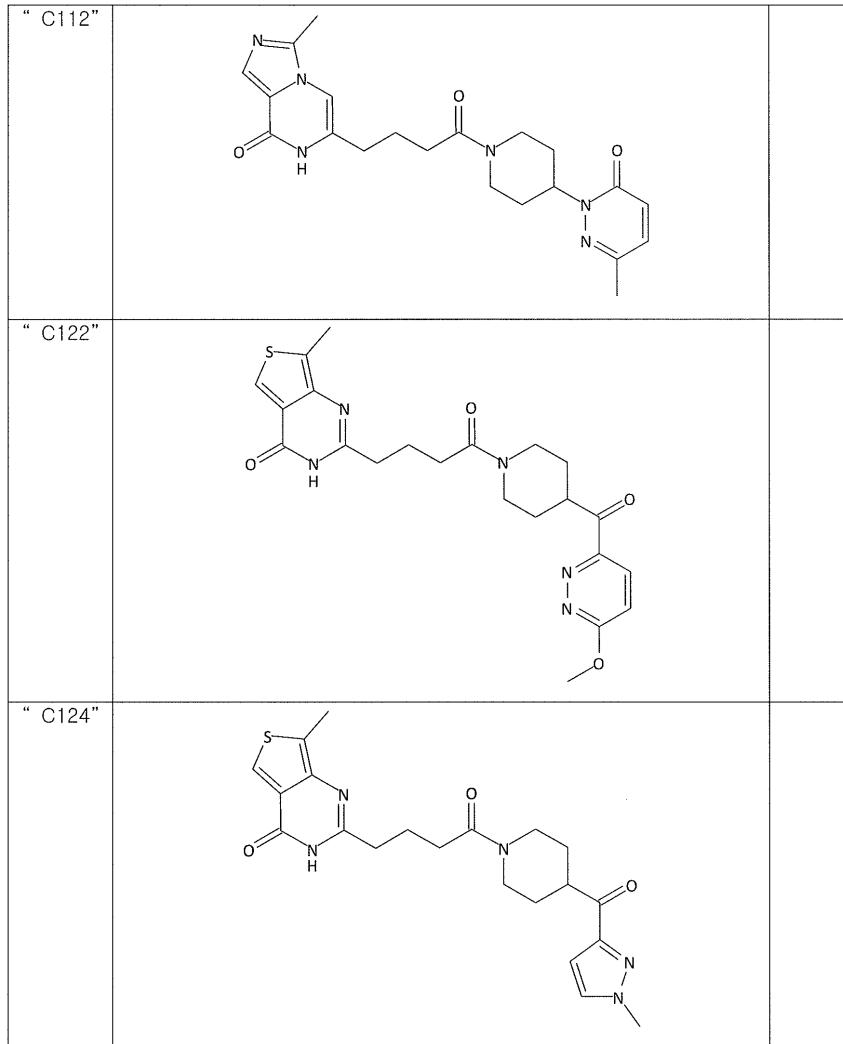
[1103]

" C104"		
" C106"		
" C107"		

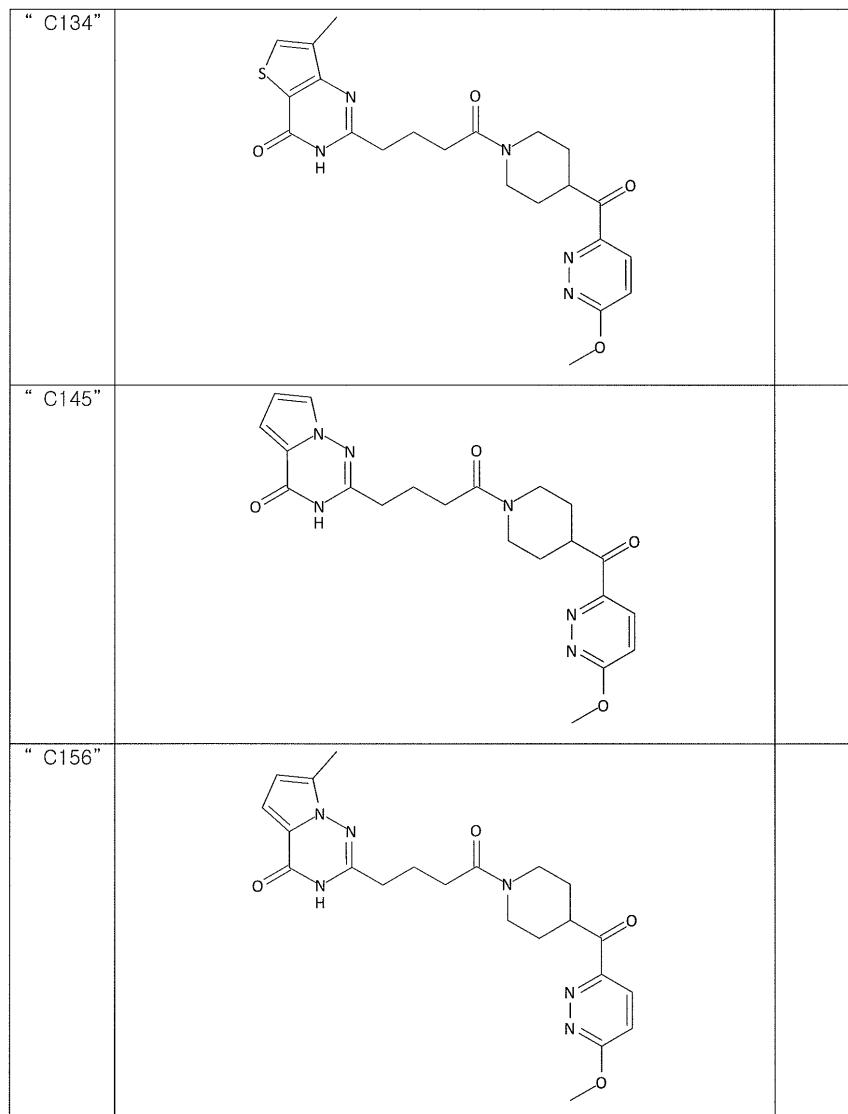
[1104]

" C108"		
" C109"		
" C110"		
" C111"		

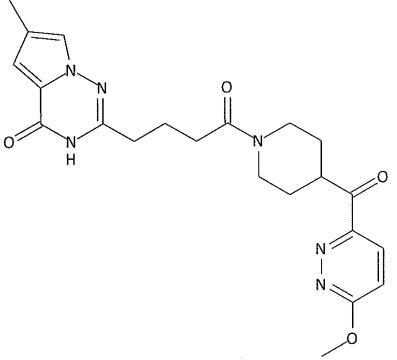
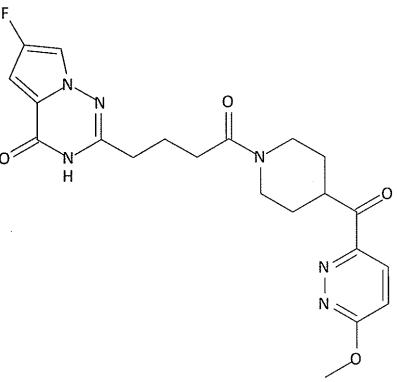
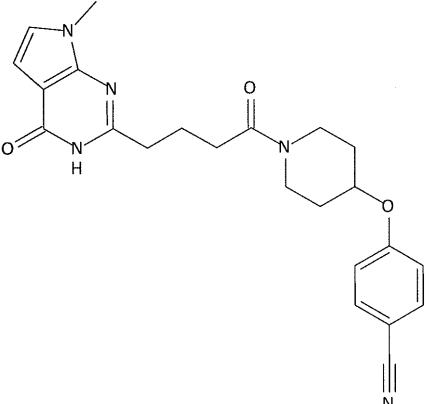
[1105]



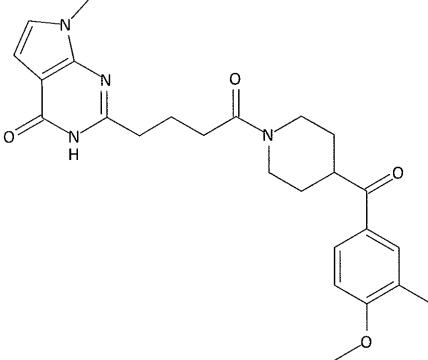
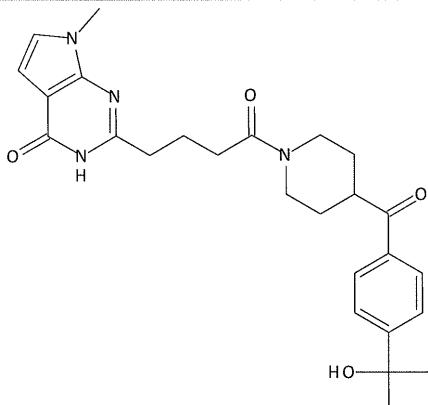
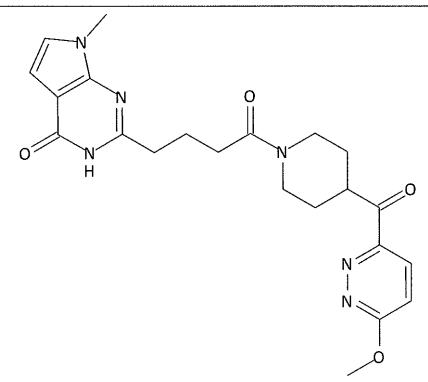
[1106]



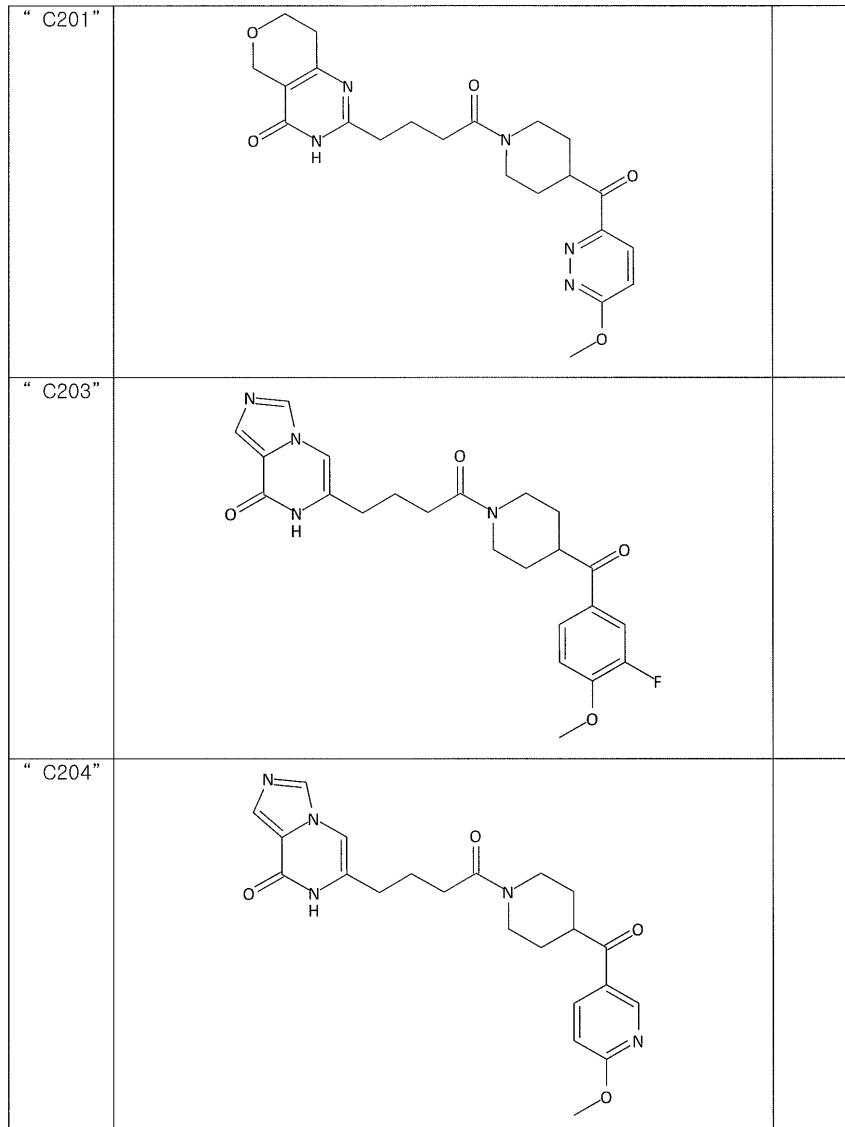
[1107]

" C167"	
" C178"	
" C185"	

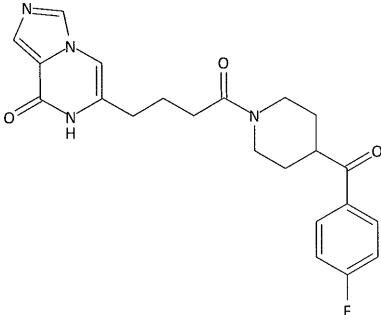
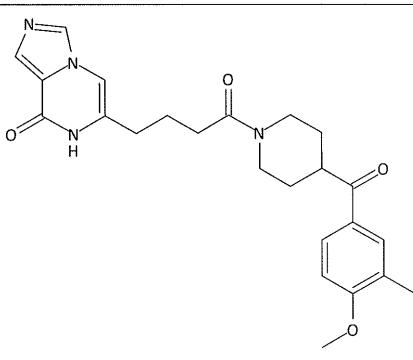
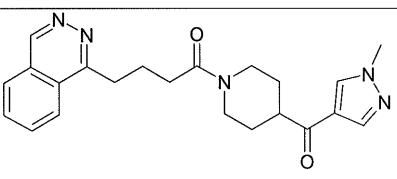
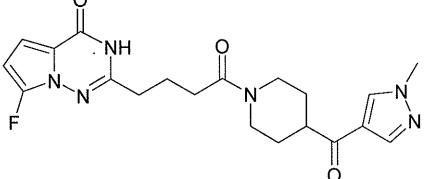
[1108]

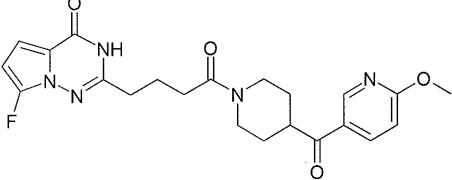
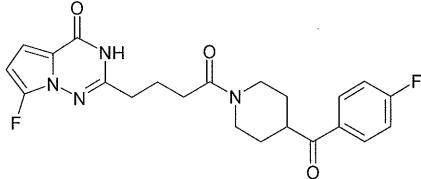
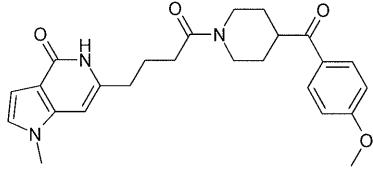
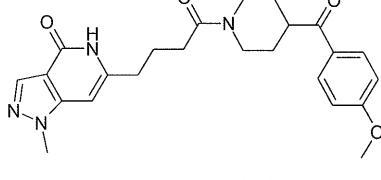
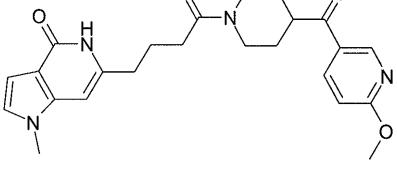
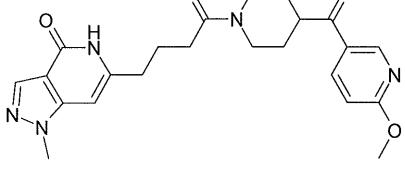
" C187"	
" C188"	
" C189"	

[1109]



[1110]

" C205"		
" C206"		
" C264"		
" C265"		
[1111]		

" C267"		
" C268"		
" C269"		
" C270"		
" C271"		
" C272"		

[1112]

" C273"		
" C274"		
" C275"		
" C276"		
" C277"		
" C278"		
" C279"		

[1113]

" C280"		
" C281"		

[1114]

하기 실시예는 약제에 관한 것이다:

[1116] 실시예 A: 주사 바이알

3 l 의 2차 중류수 중의 100 g 의 화학식 I 의 활성 성분 및 5 g 의 인산주소이나트륨의 용액을 2 N 염산을 사용하여 pH 6.5로 조정하고, 멸균 여과하고, 주사 바이알에 옮기고, 멸균 조건 하에서 동결건조시키고, 멸균 조건 하에서 밀봉하였다. 각각의 주사 바이알은 5 mg의 활성 성분을 함유하였다.

[1118] 실시예 B: 좌제

20 g의 화학식 I의 활성 성분과 100 g의 대두 레시틴 및 1400 g의 코코아 버터의 혼합물을 용융시키고, 몰드에 붓고, 냉각시켰다. 각각의 좌제는 20 mg의 활성 성분을 함유하였다.

[1120] 실시예 C: 용액

940 ml의 2차 중류수 중의 1 g의 화학식 I의 활성 성분, 9.38 g의 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28.48 g의 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 및 0.1 g의 벤즈알코늄 클로라이드로부터 용액을 제조하였다. pH를 6.8로 조정하고, 상기 용액을 1 l로 제조하고, 방사선 조사로 멸균시켰다. 이러한 용액은 점안액의 형태로 사용할 수 있었다.

[1122] 실시예 D: 연고

500 mg의 화학식 I의 활성 성분을 무균 조건 하에서, 99.5 g의 바셀린 (Vaseline)과 혼합하였다.

[1124] 실시예 E: 정제

1 kg의 화학식 I의 활성 성분, 4 kg의 락토오스, 1.2 kg의 감자 전분, 0.2 kg의 탈크 및 0.1 kg의 마그네슘 스테아레이트의 혼합물을 통상의 방식으로 압축하여, 각각의 정제가 10 mg의 활성 성분을 함유하도록 정제를 수득하였다.

[1126] 실시예 F: 당의정

정제를 실시예 E와 유사하게 압축한 후, 수크로오스, 감자 전분, 탈크, 트래거캔스 및 염료의 코팅을 이용하여 통상의 방식으로 코팅하였다.

[1128] 실시예 G: 캡슐

2 kg의 화학식 I의 활성 성분을 각각의 캡슐이 20 mg의 활성 성분을 함유하도록 통상의 방식으로 경질 젤라틴 캡슐 내에 도입하였다.

[1130] 실시예 H: 앰플

60 l의 2차 중류수 중의 1 kg의 화학식 I의 활성 성분의 용액을 멸균 여과하고, 앰플 내에 옮기고, 멸균 조건 하에서 동결건조시키고, 멸균 조건 하에서 밀봉하였다. 각각의 앰플은 10 mg의 활성 성분을 함유하였다.