



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4738 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2007-0034049

(43) 공개일자

2007년03월27일

(21) 출원번호 10-2007-7000449

(22) 출원일자 2007년01월08일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년01월08일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/006182

(87) 국제공개번호

WO 2005/121140

국제출원일자 2005년06월07일

국제공개일자

2005년12월22일

(30) 우선권주장 0412908.6 2004년06월09일 영국(GB)
 0424950.4 2004년11월11일 영국(GB)(71) 출원인 글락소 그룹 리미티드
 영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포오드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스(72) 발명자 이더톤, 앤드류, 존
 영국 씨엠19 5에이더블유 할로우 에식스 써드 애비뉴 뉴프론티어즈 사
 이언스 파크 사우쓰 글락소스미스클라인
 기블린, 제라드, 마틴, 폴
 영국 씨엠19 5에이더블유 할로우 에식스 써드 애비뉴 뉴프론티어즈 사
 이언스 파크 사우쓰 글락소스미스클라인
 존슨, 매튜, 러셀
 영국 씨엠19 5에이더블유 할로우 에식스 써드 애비뉴 뉴프론티어즈 사
 이언스 파크 사우쓰 글락소스미스클라인
 미첼, 윌리암, 레오나르드
 영국 씨엠19 5에이더블유 할로우 에식스 써드 애비뉴 뉴프론티어즈 사
 이언스 파크 사우쓰 글락소스미스클라인
 페르보니, 알시데
 이탈리아 아이-37135 베로나 비아 알레산드로 플레밍 2글락소스미스클
 라인 에스피에이
 슬링스비, 브라이언, 피터
 영국 씨엠19 5에이더블유 할로우 에식스 써드 애비뉴 뉴프론티어즈 사
 이언스 파크 사우쓰 글락소스미스클라인(74) 대리인 장수길
 김영

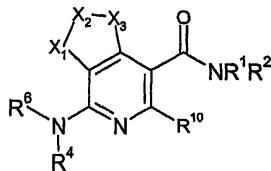
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 피롤로피리딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 신규 파롤로피리딘 유도체, 이들 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 카나비노이드 수용체 활성의 증가 또는 감소에 의해 직접적 또는 간접적으로 야기되는 질환, 특히 통증 치료에 있어서의 이들의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>

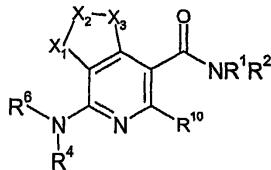


특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체.

<화학식 I>



식 중,

X₁은 NR¹²이고 X₂ 및 X₃은 함께 -CR¹³=CR¹¹-기를 형성하거나, 또는 X₃은 NR¹²이고 X₂ 및 X₁은 함께 -CR¹³=CR¹¹-기를 형성하고;

R¹은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 시클로알킬 및 할로치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

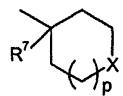
R²는 수소 또는 (CH₂)_mR³ (여기서, m은 0 또는 1임)이거나;

또는 R¹ 및 R²는 그들이 부착되는 N과 함께 임의로 치환된 4- 내지 8-원 비-방향족 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

R³은 4- 내지 8-원 비방향족 헤테로시클릴기, C₃₋₈ 시클로알킬기, 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₃₋₈ 시클로알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐, C₃₋₈ 시클로알키닐 또는 폐닐기이며, 이들 중 어떤 것은 비치환 또는 치환될 수 있거나, 또는 R⁵이고;

R⁴는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 할로치환된 C₁₋₆ 알킬, COCH₃, 및 SO₂Me로부터 선택되고;

R⁵는



(여기서, p는 0, 1 또는 2이고, X는 CH₂, O, S, 또는 SO₂임)이고;

R⁶은 비치환 또는 치환된 페닐, 비치환 또는 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, 또는 비치환 또는 치환된 4- 내지 8-원 비방향족 해테로시클릴 고리이거나;

또는 R⁴ 및 R⁶은 그들이 부착되는 N과 함께 임의로 치환된 4- 내지 8-원 비방향족 해테로시클릴 고리를 형성하고;

R⁷은 OH, C₁₋₆ 알콕시, NR^{8a}R^{8b}, NHCOR⁹, NHSO₂R⁹ 또는 SOqR⁹이고;

R^{8a}는 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

R^{8b}는 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

R⁹는 C₁₋₆ 알킬이고;

R¹⁰은 수소, 치환 또는 비치환된 (C₁₋₆)알킬 또는 클로로이고;

R¹¹은 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

R¹²는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

R¹³은 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;

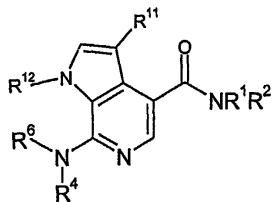
q는 0, 1 또는 2이고;

여기서, 화합물은 3-메틸-7-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-페란-4-일)-아미드 또는 3-메틸-7-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-페란-4-일메틸)아미드가 아니다.

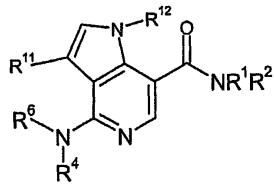
청구항 2.

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 Ia 또는 Ib인 화합물.

<화학식 Ia>



<화학식 Ib>



식 중, R¹, R², R⁴, R⁶, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹이 수소인 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹³이 수소인 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 비치환 또는 치환된 4- 내지 8-원 비방향족 헤테로시클릴기, 또는 비치환 또는 치환된 C₃₋₈ 시클로알킬기인 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 메틸 또는 수소인 화합물.

청구항 7.

제1항, 제2항, 제4항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R²가 그들이 부착되는 질소와 함께 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 아자핀, 또는 티오모르폴리닐-s,s-디옥시드 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶이 치환된 폐닐, 시클로헥실 또는 테트라히드로푸라닐인 화합물.

청구항 9.

제1항 및 제3항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁰이 수소인 화합물.

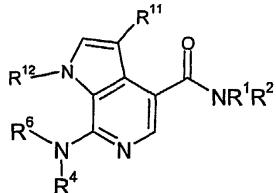
청구항 10.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹이 메틸 또는 수소인 화합물.

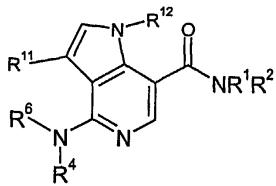
청구항 11.

하기 화학식 Ic 또는 Id의 화합물 또는 이들의 제약상 허용가능한 유도체.

<화학식 Ic>



<화학식 Id>



식 중,

R¹은 수소로부터 선택되고;

R²는 (CH₂)_mR³ (여기서, m은 0 또는 1임)이거나;

또는 R¹ 및 R²는 그들이 부착되는 N과 함께 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 티오모르폴린-s,s-디옥시드, 아제티디닐 또는 아자핀 고리를 형성하며, 이들 중 어떤 것은 비치환 또는 치환될 수 있고;

R³은 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, C₃₋₆ 시클로알킬기, 직쇄 또는 분지형 C₁₋₆ 알킬 또는 폐닐기로부터 선택되며, 이들 중 어떤 것은 비치환 또는 치환될 수 있고;

R⁴는 수소 또는 메틸이고;

R⁶은 폐닐, C₃₋₆ 시클로알킬 또는 테트라하이드로피라닐이며, 이들 중 어떤 것은 비치환 또는 치환될 수 있고;

R¹¹은 수소 또는 메틸이며;

R¹²는 수소 또는 메틸이다.

청구항 12.

실시예 1 내지 21 및 24 내지 246으로부터 선택되는 화합물.

청구항 13.

1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온;
 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-일]-1-페페리딘-1-일-메탄온;
 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온;
 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-일]-1-페롤리딘-1-일-메탄온;
 N-(3-브로모페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민 히드로클로라이드;
 N-(3,4-디클로로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민;
 1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-N-{3-[(트리플루오로메틸)옥시]페닐}-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민;
 N-(3-플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민;
 N-(4-브로모-3-클로로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민;
 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-7-(1-페페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민;
 1-메틸-7-(1-페페리디닐카르보닐)-N-{3-[(트리플루오로메틸)옥시]페닐}-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민;
 N-(3-클로로페닐)-1-에틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민 또는
 N-(3,5-디플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민
 으로부터 선택되는 화합물 및 이들의 제약상 허용가능한 유도체.

청구항 14.

제1항 또는 제13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 15.

제14항에 있어서, 그의 제약상 담체 또는 희석제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 16.

제14항 또는 제15항에 있어서, 제2 치료제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 17.

카나비노이드 2 수용체의 활성에 의해 매개되는 상태로 고통받는 포유동물, 예를 들어 인간에게 치료 유효량의 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법.

청구항 18.

제17항에 있어서, 카나비노이드 2 수용체의 활성에 의해 매개되는 상태가 면역 장애, 염증성 장애, 통증, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 골관절염 또는 골다공증인 치료 방법.

청구항 19.

제18항에 있어서, 통증이 염증성 통증, 내장 통증, 암 통증, 신경병 통증, 하요통, 근골격 통증, 수술후 통증, 급성 통증 및 편두통으로부터 선택되는 것인 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 신규 피롤로피리딘 유도체, 이들 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 카나비노이드 수용체 활성의 증가 또는 감소에 의해 직접적 또는 간접적으로 야기되는 질환, 특히 통증 치료에 있어서의 이들의 용도에 관한 것이다.

배경기술

카나비노이드는 약 60 개의 상이한 분자를 포함하는, 인도산 대마초 (*Cannabis sativa*)에 존재하는 특정 정신활성 화합물류이며, 카나비놀, 카나비디올 및 테트라히드로카나비놀의 여러 이성질체가 가장 대표적이다. 카나비스의 치료 활성에 대한 지식은 5000년 전 카나비스가 천식, 편두통 및 일부 부인병 장애의 치료에 사용되었던 중국의 고대 왕조로 거슬러 올라간다. 후에 이들의 용도가 확립되어 약 1850년에 카나비스 추출물이 미국 약전에 포함되었고 1947년 까지 약전에 남아있었다.

카나비노이드는 각종 계 및/또는 기관에 상이한 효과를 일으키는 것으로 알려져 있으며, 중추신경계 및 심혈관계에 대한 것이 가장 중요하다. 이들 효과에는 기억 및 인식, 행복감, 및 진정작용에서의 변경이 포함된다. 또한, 카나비노이드는 심장박동을 증가시키고, 전신 혈압을 변화시킨다. 또한, 기관지 수축, 면역 조절, 및 염증에 관련된 말초 효과도 관찰되었다. 또한, 안구내압을 감소시키고, 호흡계 및 내분비계에 영향을 미치는 카나비노이드의 능력이 상세히 기록되어 있다. 예를 들어, 문헌 [L.E. Hollister, Health Aspects of Cannabis, *Pharmacological Reviews*, Vol. 38, pp. 1-20, (1986)]을 참조 하길 바란다. 보다 최근에는, 카나비노이드가 세포 및 체액 면역 반응을 저해하고, 항염증 특성을 나타내는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Wirth et al., Antiinflammatory Properties of Cannabichrome, *Life Science*, Vol. 26, pp. 1991-1995, (1980)] 참조).

상기 이점에도 불구하고, 카나비스의 치료 용도는 그와 관련된 정신활성 효과 (의존 및 중독 야기) 및 아직 완전히 해명되지 않은 여러 부작용 둘 다로 인해 논쟁의 여지가 있다. 상기 분야의 연구가 1940년대 이래로 진행중이지만, 카나비노이드의 말초 효과가 CNS 효과에 직접 매개되며 부수적이 아니라는 것을 나타내는 증거는 수용체 특징화의 부족, 내인성 카나비노이드 리간드 관련 정보의 부족, 및 최근까지의 수용체 아형 선택적 화합물의 부족으로 인해 제한되었다.

제1 카나비노이드 수용체는 주로 뇌와 신경 세포주, 및 보다 적은 정도로만 말초 수준에 위치하는 것으로 밝혀졌다. 그의 위치의 관점에서, 그를 중심 수용체 ("CB1")라고 지칭한다. 문헌 [Matsuda et al., "Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA," *Nature*, Vol. 346, pp. 561-564 (1990)]을 참조하길 바란다. 제2 카나비노이드 수용체 ("CB2")는 비장에서 확인되었고, 카나비노이드의 비정신활성 효과를 조절하는 것으로 추정되었다. 문헌 [Munro et al., "Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids," *Nature*, Vol. 365, pp. 61-65 (1993)]을 참조하길 바란다.

최근에는, 상기 카나비노이드 수용체 둘 다에 대한 아고니스트로 작용할 수 있는 일부 화합물이 제조되었다. 예를 들어, 녹내장 치료에서 디히드록시피롤-(1,2,3-d,e)-1,4-벤족사진 유도체의 용도 및 각종 신경병리학, 편두통, 간질, 녹내장 등의 치료에서 면역조절제 또는 향정신성제로서의 1,5-디페닐-피라졸 유도체의 용도가 공지되어 있다. 미국 특허 제5,112,820호 및 EP 576357호 각각을 참조하길 바란다. 그러나, 이들 화합물은 CB1 및 CB2 수용체 둘 다에 대해 활성이기 때문에 심각한 정신활성 효과를 유발할 수 있다.

상기 적응증 및 면역계에서 CB2 수용체의 차별적 국재화는 상이한 원인의 자극에 대한 면역 및 항염증 반응을 조절하는데 있어서 CB2의 특정 역할을 확인한다.

통증으로 고생하는 환자 집단의 총 규모는 방대하고 (거의 3억), 요통, 골관절염 통증 및 수술후 통증으로 고생하는 환자 집단이 우세하다. 신경병 통증(신경 병소와 관련된 것, 예를 들어 당뇨병, HIV, 포진 감염, 또는 뇌출중에 의해 유도된 것)은 암 통증이 그려하듯이 보다 낮지만 여전히 실질적인 유병률로 발생한다.

통증 증상을 일으키는 병원성 메카니즘은 두 개의 주요 카테고리로 분류될 수 있다:

- 염증 조직 반응의 성분인 메카니즘 (염증성 통증);
- 일부 형태의 신경 병소로부터 야기되는 메카니즘 (신경병 통증).

만성 염증성 통증은 주로 골관절염, 만성 하요통 및 류마티스성 관절염으로 이루어진다. 통증은 급성 및 진행중인 손상 및/또는 염증으로부터 일어난다. 자발적 및 유발된 통증 둘 다가 존재할 수 있다.

생리적 과홍분증 및 이러한 과홍분증을 더 강화하는 염증 매개체 방출의 결과로서 근원적인 병리학적 과민증이 존재한다. CB2 수용체는 염증 세포(T 세포, B 세포, 대식세포, 비만세포) 상에서 발현되고, 세포 상호작용/염증 매개체 방출의 억제를 통해 면역 저해를 매개한다. 또한, CB2 수용체는 감각 신경 말단 상에서 발현되어 통각과민증을 직접적으로 억제할 수 있다.

보다 최근의 데이터는 CNS에서 CB2 수용체 활성화에 대한 역할을 제시한다. 최근까지 CB2 수용체는 말초에 국한되는 것으로 생각되었으나, 드러난 데이터는 활성화된 소교세포의 출현과 동시에 일어나는 래트 척수에서의 CB2 수용체 발현의 염증성 통증-매개된 유도를 제시한다 (Zhang et al., 2003). 또한, CB2 수용체 아고니스트는 염증성 통증의 동물 모델에서 척수 배각에 기계적으로 발생된 반응 및 넓은 동적 범위 뉴런의 와인드업(wind-up)을 감소시키는 것으로 나타났다 (문현 [Zhang et al., 2003, Eur J. Neurosci. 17: 2750-2754, NacKley et al., 2004, J. Neurophys. 92: 3562-3574, Elmes et al., 2004, Eur.J. Neurosci. 20: 2311-2320] 참조).

면역조절, 염증, 골다공증, 심혈관, 신장 및 기타 질환 상태에서 CB2의 역할은 현재 조사중이다.

상기를 기초로, CB2 수용체에 대한 활성을 갖는 화합물이 필요하다. 따라서, CB2 조절제는 면역 장애, 염증, 골다공증, 신장 국소빈혈 및 기타 병태생리적 상태의 약물요법에 대한 특유한 접근법을 제공하는 것으로 생각된다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 신규한 하기 화학식 I의 피롤로피리딘 유도체 및 이의 제약상 허용가능한 유도체, 이들 화합물 또는 유도체를 함유하는 제약 조성물, 및 각종 장애의 치료에 유용한 CB2 수용체 조절제로서의 이들의 용도를 제공한다.

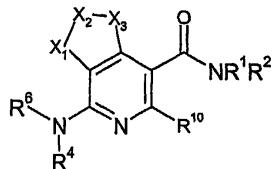
또한, 본 발명은 CB2 수용체에 의해 매개되는 질환의 치료가 필요한 동물에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 동물에서 CB2 수용체에 의해 매개되는 질환의 치료 방법을 포함한다.

카나비노이드가 상이한 기능 효과를 조절할 수 있는 수용체에 작용한다는 사실에 비추어, 및 CB2와 CB1 사이의 낮은 상동의 관점에서, 특정 수용체 아형에 대해 선택적인 약물류가 바람직하다. 현재 이용가능한 천연 또는 합성 카나비노이드는 수용체 둘 다에 대해 활성이기 때문에 상기 기능을 충족시키지 않는다.

본 발명의 한 실시양태는 카나비노이드에 대한 수용체를 선택적으로 조절할 수 있는 화합물 및 그 결과 상기 수용체와 관련된 병리를 포함한다.

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 제약상 허용가능한 유도체를 제공한다:

화학식 I



식 중,

X_1 은 NR^{12} 이고 X_2 및 X_3 은 함께 $-CR^{13}=CR^{11}-$ 기를 형성하거나, 또는 X_3 은 NR^{12} 이고 X_2 및 X_1 은 함께 $-CR^{13}=CR^{11}-$ 기를 형성하고;

R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 할로치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

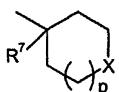
R^2 는 수소 또는 $(CH_2)_mR^3$ (여기서, m 은 0 또는 1임)이거나;

또는 R^1 및 R^2 는 그들이 부착되는 N과 함께 임의로 치환된 4- 내지 8-원 비-방향족 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

R^3 은 4- 내지 8-원 비방향족 헤테로시클릴기, C_{3-8} 시클로알킬기, 직쇄 또는 분지형 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{3-8} 시클로알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-8} 시클로알키닐 또는 폐닐기이며, 이들 중 어떤 것은 비치환 또는 치환될 수 있거나, 또는 R^5 이고;

R^4 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 할로치환된 C_{1-6} 알킬, $COCH_3$, 및 SO_2Me 로부터 선택되고;

R^5 는



(여기서, p 는 0, 1 또는 2이고, X는 CH_2 , O, S, 또는 SO_2 임)이고;

R^6 은 비치환 또는 치환된 폐닐, 비치환 또는 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 비치환 또는 치환된 4- 내지 8-원 비방향족 헤테로시클릴 고리이거나;

또는 R^4 및 R^6 은 그들이 부착되는 N과 함께 임의로 치환된 4- 내지 8-원 비방향족 헤�테로시클릴 고리를 형성하고;

R^7 은 OH, C_{1-6} 알콕시, $NR^{8a}R^{8b}$, $NHCOR^9$, $NHSO_2R^9$ 또는 $SOqR^9$ 이고;

R^{8a} 는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{8b} 는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^9 는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{10} 은 수소, 치환 또는 비치환된 (C_{1-6})알킬 또는 클로로이고;

R^{11} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{12} 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

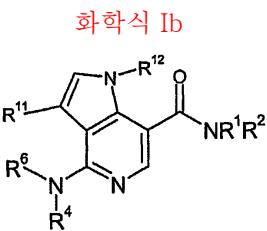
R^{13} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

q 는 0, 1 또는 2이며;

여기서, 화합물은 3-메틸-7-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-페란-4-일)-아미드 또는 3-메틸-7-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-페란-4-일메틸)-아미드가 아니다.

화합물 3-메틸-7-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-페란-4-일)-아미드 또는 3-메틸-7-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-페란-4-일메틸)-아미드 (실시 예 22 및 23)는 사용된 분석에서 CB2 활성을 갖지 않는 것으로 나타났다.

한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물이다:



식 중, R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

한 실시양태에서, R^1 은 수소이다.

한 실시양태에서, R^{13} 은 수소이다.

한 실시양태에서, R^2 는 $(\text{CH}_2)_m\text{R}^3$ (여기서, m 은 0 또는 1임)이다.

R^3 또는 R^6 이 비방향족 혼합로시클릴기로부터 독립적으로 선택될 경우, 고리는 1, 2, 3, 또는 4 개의 혼합로 원자를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 혼합로 원자는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된다. 4-원기의 예로는 2- 또는 3-아제티디닐, 옥세타닐, 티옥세타닐, 티옥세타닐-s-옥시드 및 티옥세타닐-s,s-디옥시드가 있다. 이 경우 5-원 혼합로시클릴기의 예에는 디옥솔라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐 및 테트라하이드로티오페닐-s,s-디옥시드가 포함된다. 추가 예로는 테트라하이드로티오페닐-s-옥시드가 있다. 6-원 혼합로시클릴기의 예로는 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 테트라하이드로티오피라닐-s,s-디옥시드, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐-s,s-디옥시드, 테트라하이드로피리디닐, 디옥사닐, 및 테트라하이드로티오피란-1,1-디옥시드가 있다. 추가 예로는 테트라하이드로티오피란-1-옥시드가 있다. 7-원 혼합로시클릴 고리의 예로는 아자핀 또는 옥사핀이 있다. 8-원기의 예로는 아자시클로옥타닐, 아자옥사시클로옥타닐 또는 아자티아시클로옥타닐, 옥사시클로옥타닐, 또는 티아시클로옥타닐이 있다. 8-원기의 추가 예로는 아자티아시클로옥타닐-s-옥시드, 아자티아시클로옥타닐-s,s-디옥시드, 티아시클로옥타닐-s,s-디옥시드, 및 티아시클로옥타닐-s-옥시드가 있다.

한 실시양태에서, R^3 은 4- 내지 8-원 비방향족 혼합로시클릴기, C_{3-8} 시클로알킬기, 직쇄 또는 분지형 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{3-8} 시클로알케닐, C_{2-10} 알키닐, 또는 C_{3-8} 시클로알키닐이며, 이들 중 어떤 것은 비치환 또는 치환될 수 있거나 또는 R^5 이다.

한 실시양태에서, R^3 은 비치환 또는 치환된 4- 내지 8-원 비방향족 혼합로시클릴기, 비치환 또는 치환된 C_{3-8} 시클로알킬기, 또는 비치환 또는 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

한 실시양태에서, R^3 은 비치환 또는 치환된 4- 내지 8-원 비방향족 혼합로시클릴기, 또는 비치환 또는 치환된 C_{3-8} 시클로알킬기이다.

한 실시양태에서, R^3 은 비치환 또는 치환된 4- 내지 8-원 비방향족 혼합로시클릴기이며, 상기 기는 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐로부터 선택된다.

한 실시양태에서, R^3 은 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, C_{3-6} 시클로알킬기, 직쇄 또는 분지형 C_{1-6} 알킬, 또는 폐닐기로부터 선택되며, 이들 중 어떤 것은 비치환 또는 치환될 수 있다.

한 실시양태에서, R^3 은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 예를 들어 시클로부틸 또는 시클로프로필이다.

한 실시양태에서, R^3 은 테트라하이드로푸라닐, 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 예를 들어 시클로부틸 또는 시클로프로필이다.

한 실시양태에서, R^4 는 C_{1-6} 알킬 또는 수소, 예를 들어 메틸 또는 수소이다.

한 실시양태에서, R^4 는 수소이다.

R^1 및 R^2 가 그들이 부착되는 N과 함께 임의로 치환된 비방향족 혼합로시클릴 고리를 형성하거나, 또는 R^4 및 R^6 이 그들이 부착되는 N과 함께 임의로 치환된 비방향족 혼합로시클릴 고리를 형성하는 경우, 고리는 1, 2, 3 또는 4 개 추가의 혼합로 원자를 임의로 함유할 수 있다. 고리는 포화 또는 불포화될 수 있다. 한 실시양태에서, 추가의 혼합로 원자는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된다. 4-원 혼합로시클릴 고리의 예로는 아제티디닐이 있다. 5-원 혼합로시클릴 고리의 예로는 피롤리디닐 및 피라졸리디닐이 있다. 6-원 혼합로시클릴 고리의 예로는 모르폴리닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐이 있다. 추가 예로는 테트라하이드로피리디닐, 티오모르폴린-s,s-디옥시드가 있다. 추가 예로는 티오모르폴리닐 및 티오모르폴리닐-s-옥시드가 있다. 7-원 혼합로시클릴 고리의 예로는 아자핀 또는 옥사핀이 있다. 8-원 혼합로시클릴 고리의 예로는 아자시클로옥타닐, 아자옥사시클로옥타닐 또는 아자티아시클로옥타닐이 있다.

한 실시양태에서, R¹ 및 R²는 그들이 부착되는 질소와 함께 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 아자핀, 또는 티오모르폴리닐-s,s-디옥시드 고리를 형성한다.

한 실시양태에서, R¹ 및 R²는 그들이 부착되는 질소와 함께 모르풀리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제티디닐 또는 아자핀 고리를 형성한다.

한 실시양태에서, R¹ 및 R²는 그들이 부착되는 질소와 함께 모르풀리닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐 고리를 형성한다.

한 실시양태에서, R⁶은 폐닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 테트라히드로피라닐이며, 이들 중 어떤 것은 비치환 또는 치환될 수 있다.

한 실시양태에서, R⁶은 치환된 폐닐, 시클로헥실 또는 테트라히드로피라닐이다.

한 실시양태에서, R⁶은 치환된 폐닐이다.

한 실시양태에서, R⁴ 및 R⁶은 그들이 부착되는 질소와 함께 모르풀리닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐 고리를 형성한다.

한 실시양태에서, R⁷은 OH이다.

한 실시양태에서, R¹⁰은 수소이다.

한 실시양태에서, R¹¹은 메틸 또는 수소이다.

한 실시양태에서, R¹²는 메틸 또는 수소이다.

한 실시양태에서, R¹³은 메틸 또는 수소이다.

한 실시양태에서, X는 CH₂이다.

R⁶이 치환되는 경우, 1, 2 또는 3 개의 치환기에 의해 치환될 수 있으며, 치환기 또는 치환기들은 C₁₋₆ 알킬, 할로치환된 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어 트리플루오로메틸, C₁₋₆ 알콕시, 히드록시기, 시아노기, 할로, C₁₋₆ 알킬 술포닐기, -CONH₂, -NHCOCH₃, -COOH, 할로치환된 C₁₋₆ 알콕시, 예를 들어 트리플루오로메톡시 및 SO₂NR^{8a}R^{8b} (여기서, R^{8a} 및 R^{8b}는 상기에서 정의한 바와 같음)로부터 선택될 수 있다.

한 실시양태에서, R⁶은 1 또는 2 개의 치환기로 치환된다.

한 실시양태에서, R⁶은 할로, 시아노, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메톡시로 치환된다.

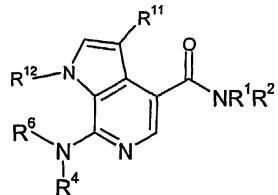
R¹ 및 R² 또는 R⁴ 및 R⁶이 그들이 부착되는 N과 함께 치환된 4- 내지 8-원 비방향족 헤테로시클릴 고리를 형성하는 경우, 또는 R³이 치환되는 경우, 치환기 또는 치환기들은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 히드록시기, 할로치환된 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어 트리플루오로메틸, 할로치환된 C₁₋₆ 알콕시, 예를 들어 트리플루오로메톡시, 시아노기, 할로 또는 술포닐기, 메틸술포닐, NR^{8a}R^{8b}, CONH₂, NHCOCH₃, (=O), COOH, CONHCH₃, CON(CH₃)₂ 및 NHSO₂CH₃ (여기서, R^{8a} 및 R^{8b}는 상기한 바와 같음)으로부터 선택될 수 있다.

R¹ 및 R² 또는 R⁴ 및 R⁶이 그들이 부착되는 N과 함께 치환된 4- 내지 8-원 비방향족 헤테로시클릴 고리를 형성하는 경우, 또는 R³이 치환되는 경우, 1, 2 또는 3 개의 치환기가 존재할 수 있다.

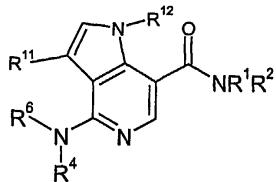
R¹⁰이 치환되는 경우, 치환기는 할로겐으로부터 선택될 수 있다.

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 Ic 또는 Id의 화합물 및 이들의 제약상 허용가능한 유도체이다.

화학식 Ic



화학식 Id



식 중,

R¹은 수소이고;

R²는 (CH₂)_mR³ (여기서, m은 0 또는 1임)이거나;

또는 R¹ 및 R²는 그들이 부착되는 N과 함께 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 티오모르폴린-s,s-디옥시드, 아제티디닐 또는 아자핀 고리를 형성하며, 이들 중 어떤 것은 비치환 또는 치환될 수 있고;

R³은 테트라하이드로파라닐, 테트라하이드로푸라닐, C₃₋₆ 시클로알킬기, 직쇄 또는 분지형 C₁₋₆ 알킬 및 폐닐기로부터 선택되며, 이들 중 어떤 것은 비치환 또는 치환될 수 있고;

R⁴는 수소 또는 메틸이고;

R⁶은 폐닐, C₃₋₆ 시클로알킬 또는 테트라하이드로파라닐이며, 이들 중 어떤 것은 비치환 또는 치환될 수 있고;

R¹¹은 수소 또는 메틸이며;

R¹²는 수소 또는 메틸이다.

한 실시양태에서, 화합물은 하기 군으로부터 선택된다:

1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온;

1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘-7-일]-1-피페리딘-1-일-메탄온;

1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온;
 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-일]-1-페롤리딘-1-일-메탄온;
 N-(3-브로모페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민 히드로클로라이드;
 N-(3,4-디클로로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민;
 1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-N-{3-[(트리플루오로메틸)옥시]페닐}-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민;
 N-(3-플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민;
 N-(4-브로모-3-클로로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민;
 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민;
 1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-N-{3-[(트리플루오로메틸)옥시]페닐}-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민;
 N-(3-클로로페닐)-1-에틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민;
 N-(3,5-디플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민 및
 이들의 제약상 허용가능한 유도체.

특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 CB1에 대한 것보다 높은, CB2에 대한 선택성을 나타낸다.

한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 클로닝된 인간 카나비노이드 CB2 수용체에서 클로닝된 인간 카나비노이드 CB1 수용체에서의 EC50 값의 50배 이상인 EC50 값을 갖고/갖거나 CB1 수용체에서 10% 미만의 효력을 갖는다.

화학식 I의 화합물은 화합물이 포유동물에게 경구 투여될 경우 앞서 공개된 CB2의 아고니스트인 화합물보다 더 강력할 수 있고/있거나 더 잘 용해될 수 있고/있거나 더 생체이용가능할 수 있고/있거나 더 선형인 노출 증가를 나타낼 수 있다.

본 발명은 달리 나타내지 않는 한 하기 정의를 사용하여 기술된다.

용어 "제약상 허용가능한 유도체"란 화학식 I의 화합물의 임의의 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 이러한 에스테르의 염 또는 용매화물, 또는 수용체에 투여시 화학식 I의 화합물 또는 이의 활성 대사산물이나 잔류물을 (직접적 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 임의의 다른 화합물을 의미한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용가능한 유도체는 화학식 I의 화합물의 염 또는 용매화물이다.

당업자는 화학식 I의 화합물이 이의 제약상 허용가능한 유도체를 제공하기 위해 화합물 중 임의의 관능기에서 개질될 수 있다는 것, 및 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 위치에서 유도될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

상기에서 언급한 염은 제약 용도를 위해 생리학상 허용가능한 염이겠지만, 다른 염은 예를 들어 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학상 허용가능한 염의 제조에서 그 용도를 찾을 수 있음을 이해할 것이다. 제약상 허용가능한 염에는 문헌 [Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19]에서 기술된 것들이 포함된다. 용어 "제약상 허용가능한 염"에는 무기 염기 및 유기 염기를 포함하는 제약상 허용가능한 비독성 염기로부터 제조된 염이 포함된다. 무기 염기로부터 유도된 염에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 3가 망간 염, 2가 망간, 칼륨, 나트륨, 및 아연 등이 포함된다. 제약상 허용가능한 유기 비독성 염기로부터 유도된 염에는 1차, 2차 및 3차 아민, 자연 발생의 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환식 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리스히드록실메틸 아미노 메탄, 트리프로필 아민, 및 트로메타민 등의 염이 포함된다. 본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 염은 무기 및 유기 산을 비롯

한 제약상 허용가능한 비독성 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산에는 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포슬폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄슬폰산, 점액산, 질산, 팜산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 및 p-톨루엔슬폰산 등이 포함된다.

제약상 허용가능한 염의 예에는 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염, 및 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 팜산, 숙신산, 염산, 황산, 비스메틸렌살리실산, 메탄슬폰산, 에탄디슬폰산, 프로파온산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 이타콘산, 글리콜산, p-아미노벤조산, 글루탐산, 벤젠슬폰산, 시클로헥실슬팜산, 인산 및 질산으로부터 형성된 염이 포함된다.

용어 '할로겐 또는 할로'는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타내는 것으로 사용된다.

기 또는 기의 일부로서 용어 '알킬'이란 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 또는 이들의 조합, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, i-부틸, 펜틸, 헥실, 1,1-디메틸에틸, 헵틸, 옥틸, 노닐, 테실 또는 이들의 조합을 의미한다.

기 또는 기의 일부로서 용어 '알콕시'란 산소 원자가 쇄에 부착된 직쇄, 분지쇄 또는 환쇄 알킬기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로록시, i-프로록시, n-부톡시, s-부톡시, t-부톡시기, i-부톡시, 펜톡시, 헥실옥시기, 시클로펜톡시 또는 시클로헥실옥시기를 의미한다.

용어 '시클로알킬'이란 닫힌 포화 고리, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸, 또는 시클로옥틸을 의미한다.

기 또는 기의 일부로서 용어 '알케닐'이란 1 개 이상의 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 탄소쇄 또는 이들의 조합, 예를 들어 부테닐, 펜테닐, 헥세닐 또는 헵테닐, 또는 옥테닐을 의미한다.

용어 '시클로알케닐'이란 1 개 이상의 이중 결합을 함유하는 닫힌 비방향족 탄소 고리, 예를 들어 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 또는 시클로헵테닐, 또는 시클로옥테닐을 의미한다.

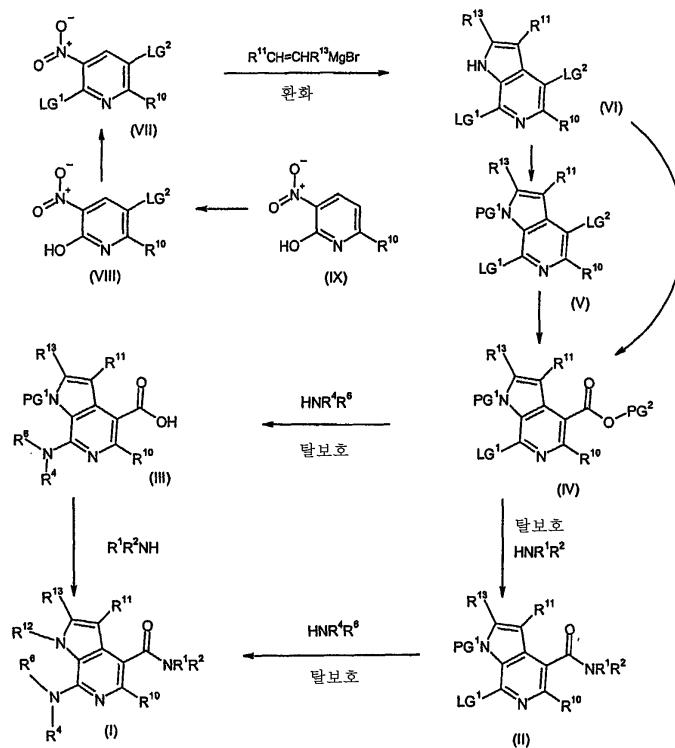
기 또는 기의 일부로서 용어 '알키닐'이란 1 개 이상의 탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 탄소쇄 또는 이들의 조합, 예를 들어 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 또는 이들의 조합을 의미한다.

용어 '시클로알키닐'이란 1 개 이상의 탄소 삼중 결합을 함유하는 닫힌 비방향족 탄소 고리, 예를 들어 시클로프로피닐, 시클로부티닐, 시클로펜티닐, 시클로헥시닐 또는 이들의 조합을 의미한다.

용어 '아릴'이란 5- 또는 6-원 방향족 고리, 예를 들어 폐닐, 또는 하나 이상의 고리가 방향족인 7- 내지 12-원 비시클릭 고리계, 예를 들어 나프탈을 의미한다.

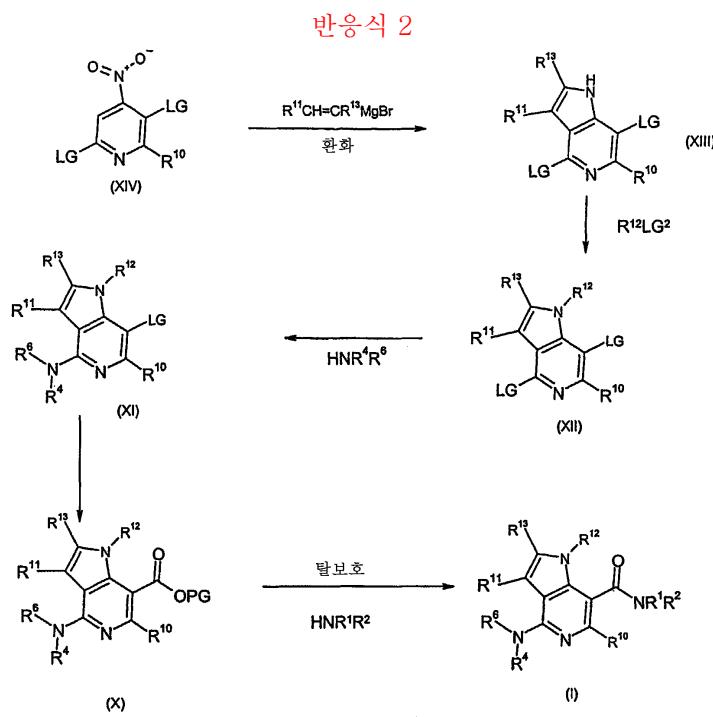
X_1 이 NR¹²인 화학식 I의 화합물을 하기 반응식 1에서 설명한 바와 같이 제조할 수 있다:

반응식 1



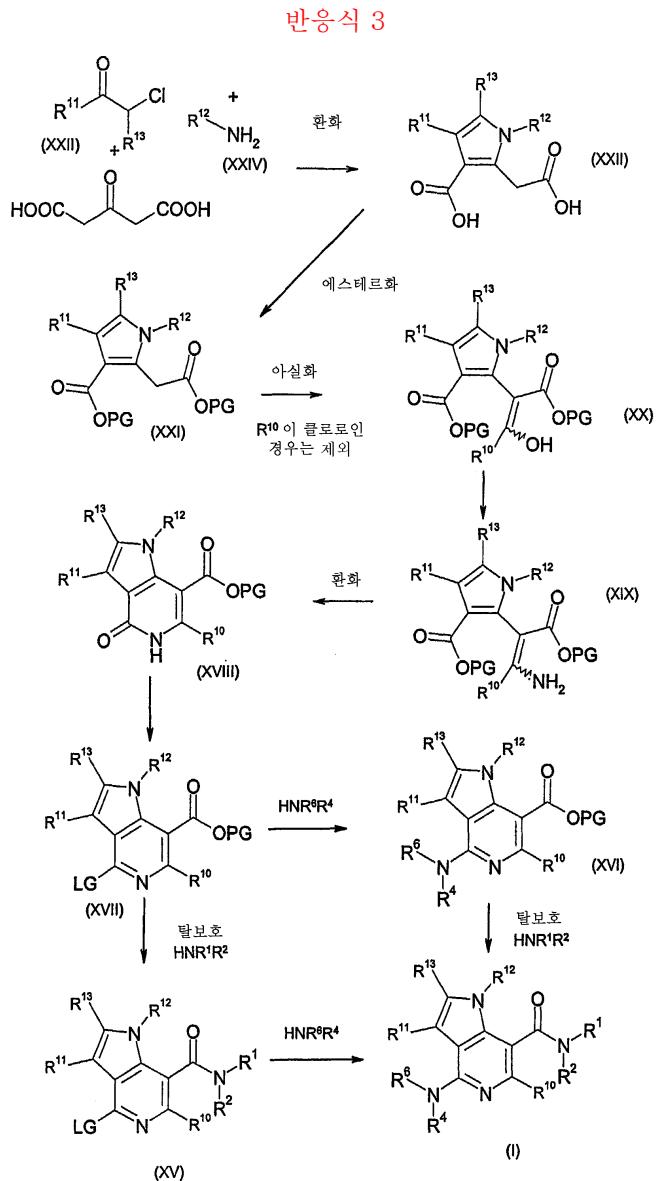
식 중, LG¹은 이탈기, 예를 들어 할로, 예를 들어 클로로이고, LG²는 이탈기, 예를 들어 할로, 예를 들어 클로로, 브로모 또는 요오도이고, PG¹은 보호기, 예를 들어 t-부틸디메틸실라닐 또는 t-부틸 에스테르 또는 R¹²이고, PG²는 보호기, 예를 들어 에틸이고, R¹, R², R⁴, R⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

X₃o NR¹²인 화학식 I의 화합물을 하기 반응식 2에서 설명한 바와 같이 제조할 수 있다:



식 중, LG는 이탈기, 예를 들어 할로이고, LG^2 는 이탈기, 예를 들어 할로 또는 OSO_2W (여기서, W는 트리플루오로메틸, 메틸 또는 페닐일 수 있음)이고, PG는 수소 또는 에틸이고, R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

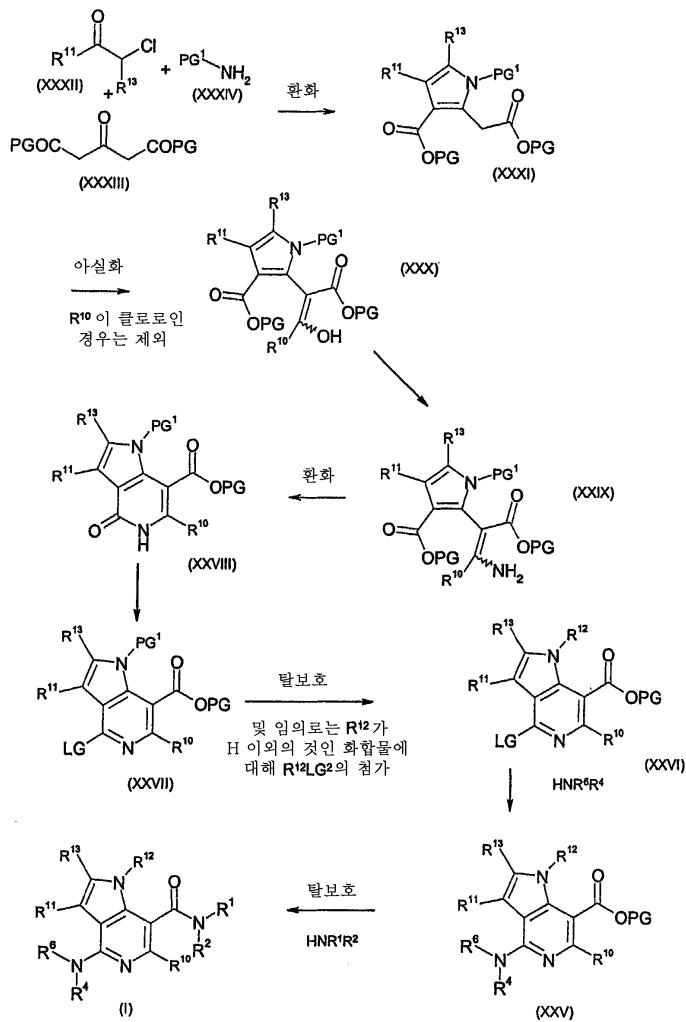
$\text{X}_3\circ\text{I}$ NR^{12} 인 화학식 I의 화합물을 하기 반응식 3에서 설명한 바와 같이 제조할 수 있다:



식 중, LG는 이탈기, 예를 들어 할로이고, PG는 수소 또는 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸이고, R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다. 상기 반응식에서, R^{12} 가 메틸인 경우, 메틸아민 및 2-클로로프로피온알데히드를 $\text{R}^{12}-\text{NH}_2$ 에 대신해서 사용할 수 있다.

별법으로, $\text{X}_3\circ\text{I}$ NR^{12} 인 화학식 I의 화합물을 하기 반응식 4에서 설명한 바와 같이 제조할 수 있다:

반응식 4



식 중, PG는 C_{1~6} 알킬, 예를 들어 메틸 또는 에틸이고, PG¹은 파라메톡시 벤질이고, R¹, R², R⁴, R⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 제약상 허용가능한 유도체의 모든 기하, 호변이성 및 광학 형태와 이들의 혼합물(예를 들어 라세미 혼합물)을 비롯한 모든 이성질체를 포함하는 것으로 해석된다. 추가의 키랄 중심이 화학식 I의 화합물에 존재할 경우, 본 발명은 그의 범위 내에 모든 가능한 부분입체이성질체와 이들의 혼합물을 포함한다. 상이한 이성질체 형태는 전형적인 방법에 의해 서로 분리 또는 분해될 수 있거나, 또는 임의의 소정의 이성질체는 전형적인 합성 방법에 의해 또는 입체특이적 또는 비대칭적 합성에 의해 수득될 수 있다.

또한, 본 발명은 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자질량 또는 질량수와 상이한 원자질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고는, 화학식 I 및 하기에 기술한 것과 동일한 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예에는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 요오드, 및 염소의 동위원소, 예를 들어 ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I 및 ¹²⁵I가 포함된다.

상기한 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물 및 상기 화합물의 제약상 허용가능한 염은 본 발명의 범위 내에 있다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물, 예를 들어 ³H, ¹⁴C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것이 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에서 유용하다. 삼중수소, 즉 ³H, 및 탄소-14, 즉 ¹⁴C 동위원소는 특히 제조 및 검출에 용이하여 선호된다. ¹¹C 및 ⁸F 동위원소는 특히 PET(양전자 방출 단층촬영술)에 유용하고, ¹²⁵I 동위원소는 SPECT(단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영술)에 유용하며, 뇌 영상화에서 대단히 유용하다. 또한, 중수소, 즉 ²H와 같은 보다 무거운 동위원소로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여 요구량으로부터 야기되

는 일정한 치료 이익을 제공할 수 있고, 따라서 일부 환경에서 바람직할 수 있다. 본 발명의 화학식 I 및 하기의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 반응식 및/또는 하기 실시예에 개시된 과정을 수행하여 비-동위원소로 표지된 시약을 용이하게 이용가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 제조될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 결정 또는 비결정 형태로 제조될 수 있고, 결정인 경우 임의로는 수화되거나 용매화될 수 있다. 본 발명은 그의 범위 내에 화학량론적 수화물 또는 용매화물뿐만 아니라 가변량의 물 및/또는 용매를 함유하는 화합물을 포함한다.

CB2 수용체에 결합하는 그의 능력의 관점에서, 본 발명의 화합물은 하기 장애의 치료에 유용할 것으로 생각된다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 진통제로서 유용할 수 있다. 예를 들어, 이들은 질환 개질 및 관절 구조 보존의 특성을 포함하는 만성 염증성 통증 (예를 들어 류마티스성 관절염, 골관절염, 류마티스성 척추염, 통풍성 관절염 및 연소자성 관절염 관련 통증); 근골격 통증; 하요통 및 목의 통증; 염좌 및 접질림; 신경병 통증; 교감신경계 관여 통증; 근염; 암 및 섬유근통 관련 통증; 편두통 관련 통증; 인플루엔자 또는 기타 바이러스 감염, 예를 들어 통상적인 감기 관련 통증; 류마티스열; 기능성 장 장애, 예를 들어 비궤양성 소화불량, 비심장성 흉통 및 과민성 장 증후군 관련 통증; 심근 국소빈혈 관련 통증; 수술 후 통증; 두통; 치통; 및 생리통의 치료에 유용할 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 류마티스성 척추염, 통풍성 관절염 및 연소자성 관절염에서 질환 개질 또는 관절 구조 보존 특성을 가질 수 있다.

본 발명의 화합물은 특히 신경병 통증의 치료에 유용할 수 있다. 신경병 통증 증후군은 이후 신경 손상으로 발전할 수 있고, 생성된 통증은 원래의 손상이 치유된 후라 하더라도 수개월 또는 수년 동안 지속될 수 있다. 신경 손상은 말초신경, 배근, 척수 또는 뇌의 일정 영역에서 일어날 수 있다. 신경병 통증 증후군은 전형적으로 그를 촉진시키는 질환 또는 경우에 따라 분류된다. 신경병 통증 증후군에는 당뇨병성 신경병증; 좌골신경통; 비특이적 하요통; 다발성 경화증 통증; 섬유근통; HIV-관련 신경병; 포진 후 신경통; 삼차신경통; 및 물리적 외상, 절단, 암, 독소 또는 만성 염증성 상태로부터 야기되는 통증이 포함된다. 이들 상태는 치료하기에 어려우며, 여러 약물이 제한된 효력을 가지고 있다고 알려져 있지만 완전한 통증 제어는 좀처럼 달성되지 않는다. 신경병 통증의 증상은 매우 이질적이고, 종종 자발적인 쑤시듯 아픈 (shooting) 통증 및 찌르는 듯한 (lancinating) 통증, 또는 진행중인 작열통으로서 기술된다. 또한, "핀 및 바늘"과 같은 정상적 비통각 (지각이상 및 감각장애), 촉각에 대해 증가된 감도 (감각과민), 통각 후 무해한 자극 (동적, 정적 또는 열적 이질통), 유해한 자극에 대해 증가된 감도 (열적, 냉적, 기계적 통각과민), 자극 제거 후 지속되는 통각 (촉각과민) 또는 선택적 감각 경로의 부재 또는 결손 (통각감퇴증)과 관련된 통증이 존재한다.

또한, 화학식 I의 화합물은 열병 치료에 유용할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 염증의 치료, 예를 들어 피부 상태 (예를 들어, 태양화상, 화상, 습진, 피부염, 건선); 안과 질환, 예를 들어 녹내장, 망막염, 망막증, 포도막염 및 눈 조직의 급성 손상 (예를 들어 결막염); 폐 장애 (예를 들어 천식, 기관지염, 폐기종, 알레르기성 비염, 호흡곤란 증후군, 비둘기 사육가 질환, 농부의 폐, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)); 위장관 장애 (예를 들어 아프타성 궤양, 크론병, 아토피성 위염, 위염 바리알로포르메, 궤양성 대장염, 복강 질환, 국한성 회장염, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 위식도 역류 질환); 기관 이식; 염증성 성분을 함유한 기타 상태, 예를 들어 혈관 질환, 편두통, 결절성 동맥주위염, 갑상선염, 무형성 빈혈, 호지킨 질환, 경피증, 중증근무력증, 다발성 경화증, 유육종증, 신증후군, 베체트병, 폴리근염, 치은염, 심근성 국소빈혈, 열병, 전신성 홍반성 루푸스, 건염, 점액낭염, 및 쇼그렌 증후군의 치료에 유용할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 방광 염증에 따른 방광 과반사증의 치료에 유용할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 면역 질환, 예를 들어 자가면역 질환, 면역 결핍 질환 또는 기관 이식의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물은 HIV 감염의 잠복을 증가시키는데 효과적일 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 비정상적 혈소판 기능 (예를 들어 폐쇄성 혈관 질환)의 치료에 유용할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 신경염, 속쓰림, 연하곤란, 골반 과민증, 요실금, 방광염 또는 소양증의 치료에 유용할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 이뇨작용이 있는 약물의 제조에 유용할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 발기부전 또는 발기 기능장애의 치료에 유용할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID) 및 시클로옥시케나제-2 (COX-2) 억제제의 혈액역학적 부작용을 약화시키는데 유용할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 신경퇴행성 질환 및 신경퇴행, 예를 들어 치매, 특히 퇴행성 치매 (노인성 치매, 알츠하이머병, 피크병, 헌팅تون 무도병, 파킨슨병 및 크로이츠펠트-야코프병, 운동 신경원 질환을 포함함); 혈관성 치매 (다발성 뇌경색 치매를 포함함); 뿐만 아니라 두개내 공간 점유성 병소와 관련된 치매; 외상; 감염 및 관련 상태 (HIV 감염을 포함함); 파킨슨 병에서의 치매; 대사; 독소; 무산소증 및 비타민 결핍; 및 노화와 관련된 경도 인지 장애, 특히 노화 관련 기억 장애의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 화합물은 근위축성 측색 경화증 (ALS) 및 신경염증의 치료에 유용할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 신경보호 및 신경퇴행 후의 뇌졸중, 심장마비, 폐 바이패스, 외상성 뇌손상 또는 척수손상 등의 치료에 유용할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 귀울림 치료에 유용할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 정신 질환, 예를 들어 정신분열증, 우울증 (이 용어는 본원에서 양극적 우울증, 단극적 우울증, 정신병적 특징, 긴장증 특징, 울병 특징, 비정형 특징 또는 산후 발병이 있거나 없는 1회성 또는 재발성 주요 우울증 에피소드, 계절성 정동 장애, 초기 또는 후기에 발병하고 비정형 특징이 있거나 없는 감정부전 장애, 신경증적 우울증 및 사회공포증, 치매, 예를 들어 알츠하이머 유형을 수반하는 우울증, 분열정동성 장애 또는 그의 억압된 유형, 및 심근경색증, 당뇨병, 유산 또는 조산 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 일반적인 의학 상태로부터 야기되는 우울 장애를 포함하는 것으로 사용됨), 불안 장애 (보편화된 불안 장애 및 사회적 불안 장애를 포함함), 공황 장애, 광장공포증, 사회공포증, 강박장애 및 외상후 스트레스 장애, 치매, 기억상실 장애 및 노화 관련 기억 장애를 비롯한 기억 장애, 신경성 식욕부진증 및 신경성 대식증을 비롯한 식습관 장애, 성기능 이상, 수면 장애 (서캐디언 리듬 장애, 이상수면, 불면증, 수면 무호흡증 및 기면발작을 포함함), 코카인, 에탄올, 니코틴, 벤조디아제핀, 알콜, 카페인, 펜시클리딘 (펜시클리딘 유사 화합물), 마약 (예를 들어 카나비스, 헤로인, 모르핀), 암페타민 또는 암페타민 관련 약물 (예를 들어 텍스트로암페타민, 메틸암페타민) 또는 이들의 조합물과 같은 약물 남용으로부터의 금단 증상의 치료에 유용할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 의존성 유도제에 대한 의존성을 예방 또는 감소시키거나, 내성 또는 역내성을 예방 또는 감소시키는데 유용할 수 있다. 의존성 유도제의 예에는 오피오이드 (예를 들어 모르핀), CNS 진정제 (예를 들어 에탄올), 정신자극제 (예를 들어 코카인) 및 니코틴이 포함된다.

또한, 화학식 I의 화합물은 신장 기능장애 (신염, 특히 메산지움 증식성 사구체신염, 신염 증후군), 간 기능장애 (간염, 간경변), 위장 기능장애 (설사) 및 대장암의 치료에 유용할 수 있다.

본 발명의 화합물은 CB2 수용체에 선택적으로 결합할 수 있으며, 이러한 화합물은 특히 CB2 수용체 매개 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.

본원에서 사용된 용어 "치료" 또는 "치료하다"는 확립된 장애의 치료를 포함하고, 또한 그의 예방을 포함한다. 용어 "예방"은 이미 앓고 있는 대상체에서 증상을 예방하거나 또는 앓고 있는 대상체에서 증상의 재발을 예방하는 것을 의미하며, 고통을 완전히 예방하는 것으로 제한되지는 않는다.

본 발명의 추가 면에 따라, 인간 또는 수의학에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체를 제공한다.

본 발명의 또 다른 면에 따라, 카나비노이드 2 수용체 활성에 의해 매개되는 상태의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체를 제공한다.

본 발명의 추가 면에 따라, 카나비노이드 2 수용체 활성에 의해 매개되는 상태로부터 고통받는 포유동물, 예를 들어 인간에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법을 제공한다.

본 발명의 추가 면에 따라, 면역 장애, 염증 장애, 통증, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 골관절염 또는 골다공증으로부터 고통받는 포유동물, 예를 들어 인간에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법을 제공한다.

한 실시양태에서, 통증은 염증성 통증, 내장 통증, 암 통증, 신경병 통증, 하요통, 근골격 통증, 수술후 통증, 급성 통증 및 편두통으로부터 선택된다. 예를 들어, 염증성 통증은 류마티스성 관절염 또는 골관절염과 연관된다.

본 발명의 또 다른 면에 따라, 면역 장애, 염증 장애, 통증, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 골관절염 또는 골다공증과 같은 상태의 치료 또는 예방용 치료제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체의 용도를 제공한다.

화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체를 인간 및 다른 포유동물의 치료에 사용하기 위해서, 이들은 표준 조제행위에 따라 제약 조성물로서 정상적으로 제제화된다. 따라서, 본 발명의 또 다른 면에서, 인간 또는 수의학에서 사용하기에 적합한 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

본원에서 사용된 "조절제"란 길항제, 부분적 또는 완전한 아고니스트 및 역아고니스트 모두를 의미한다. 한 실시양태에서, 본 조절제는 아고니스트이다.

화학식 I의 화합물 및 이의 제약상 허용가능한 유도체는 나타낸 질환의 치료를 위해 표준 방식으로, 예를 들어 경구로, 비경구로, 혀밀로, 피부로, 비내로, 경피로, 직장으로, 흡입을 통해 또는 구강 투여를 통해 투여될 수 있다.

경구로 주어질 경우 활성인 화학식 I의 화합물 및 이의 제약상 허용가능한 유도체는 액체, 정제, 캡슐 및 로젠지제로서 제제화될 수 있다. 액체 제제는 일반적으로 액체 담체, 예를 들어 에탄올, 올리브 오일, 글리세린, 글루코스(시럽) 또는 물 중 화합물 또는 염의 혼탁액 또는 용액과 착향제, 혼탁제 또는 착색제로 이루어질 것이다. 조성물이 정제 형태일 경우, 고체 제제 제조에 일상적으로 사용되는 임의의 제약 담체가 사용될 수 있다. 이러한 담체의 예에는 스테아린산마그네슘, 백토, 탈크, 젤라틴, 아카시아, 스테아르산, 전분, 락토스 및 수크로스가 포함된다. 조성물이 캡슐 형태일 경우, 예를 들어 상기한 담체 또는 반고체, 예를 들어 카프르산의 모노 디-글리세리드, 젤루시어 (GelucireTM) 및 라브라솔 (LabrasolTM), 또는 경질 캡슐, 예를 들어 젤라틴을 사용하는 임의의 일상적인 캡슐화가 적합하다. 조성물이 연질 캡슐, 예를 들어 젤라틴 형태일 경우, 분산액 또는 혼탁액 제조에 일상적으로 사용되는 임의의 제약 담체, 예를 들어 수성 검 또는 오일이 고려될 수 있고, 연질 캡슐 중에 혼입될 수 있다.

전형적인 비경구 조성물은 임의로는 비경구적으로 허용가능한 오일, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 레시틴, 땅콩기름 또는 참기름을 함유하는 멸균 수성 또는 비수성 담체 중 화합물 또는 유도체의 용액 또는 혼탁액으로 이루어진다.

전형적인 흡입용 조성물은 건조 분말로서 투여될 수 있는 용액, 혼탁액 또는 에멀젼 형태, 또는 디클로로디플루오로메탄 또는 트리클로로플루오로메탄과 같은 전형적인 압축가스를 사용하는 에어로졸 형태이다.

전형적인 좌약 제제는 이러한 방식으로 투여될 경우 활성인 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체와 결합제 및/또는 윤활제, 예를 들어 중합체 글리콜, 젤라틴, 코코아-버터 또는 기타 저용융 식물성 왁스 또는 지방 또는 이들의 합성 유사체를 포함한다.

전형적인 피부 및 경피 제제는 전형적인 수성 또는 비수성 비히클, 예를 들어 크림, 연고, 로션 또는 페이스트를 포함하거나, 또는 약처리된 길스, 패취 또는 막의 형태이다.

한 실시양태에서, 조성물은 환자에게 1회 투여로 투여할 수 있는 단위 투여 형태, 예를 들어 정제, 캡슐 또는 계량된 에어로졸 투여이다.

경구 투여용 각 투여 단위는 유리산으로서 계산된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체를 적합하게는 0.001 mg 내지 500 mg, 예를 들어 0.01 mg 내지 500 mg, 예를 들어 0.01 mg 내지 100 mg 함유하고, 비경구 투여용 각 투여 단위는 적합하게는 0.001 mg 내지 100 mg 함유한다. 좌약 투여용 각 투여 단위는 적합하게는 0.001 mg 내지 500 mg, 예를 들어 0.01 mg 내지 500 mg, 예를 들어 0.01 mg 내지 100 mg 함유한다. 비내 투여용 각 투여 단위는 1인당 적합하게는 1 내지 400 mg 및 적합하게는 10 내지 200 mg 함유한다. 국소 제제는 적합하게는 0.01 내지 5.0%의 화학식 I의 화합물을 함유한다.

경구 투여용 일일 투여 방법은 적합하게는 유리산으로서 계산된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체 약 0.01 mg/Kg 내지 1000 mg/Kg이다. 비경구 투여용 일일 투여 방법은 적합하게는 유리산으로서 계산된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체 약 0.001 mg/Kg 내지 200 mg/Kg이다. 좌약 투여용 일일 투여 방법은 적합하게는 유리산으로서 계산된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체 약 0.01 mg/Kg 내지 1000 mg/Kg이다. 비내 투여 및 경구 흡입용 일일 투여 방법은 적합하게는 1인당 약 10 내지 약 500 mg이다. 활성 성분은 목적하는 활성을 나타내기에 충분하도록 하루에 1 내지 6회 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물을 나노입자로서 제조하는 것이 유리할 수 있다. 이는 화합물의 경구 생체이용율을 향상시킬 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, "나노미립자"는 입자 크기가 $1 \mu\text{m}$ 미만, 예를 들어 $0.75 \mu\text{m}$ 미만인 입자를 50% 함유하는 고체 입자로서 정의된다.

화합물 I의 고체 입자의 입자 크기는 레이저 회절에 의해 결정될 수 있다. 레이저 회절에 의해 입자 크기를 결정하는데 적합한 기계는 퀴셀 (QUIXEL) 분산 단위가 장착된 헬로스 (HELOS) 광학 벤치를 사용하는 레코트랙 (Lecotrac) 레이저 입자 크기 분석기이다.

나노미립자 형태의 고체 입자를 합성하는 수많은 방법이 공지되어 있다. 전형적으로, 이들 방법은 분쇄 방법, 예를 들어 일단 생성된 나노입자의 응집 및/또는 결정 성장을 억제하는 표면 개질제의 존재하에서의 습식 분쇄 방법을 포함한다. 별법으로, 이들 방법은 침전 방법, 예를 들어 수성 매질에서 비수성 용매 중의 약물 용액으로부터의 침전 방법을 포함한다.

따라서, 추가 면에서 본 발명은 분쇄 또는 침전을 포함하는, 상기에서 정의한 바와 같은 나노미립자 형태의 화합물 I의 제조 방법을 제공한다.

나노미립자 형태의 고체 입자를 제조하는 대표적인 방법은 하기 나열된 특허문헌 및 공개문헌에 기술되어 있다:

미국 특허 제4,826,689호 (Violanto & Fischer), 미국 특허 제5,145,684호 (Liversidge et al), 미국 특허 제5,298,262호 (Na & Rajagopalan), 미국 특허 제5,302,401호 (Liversidge et al), 미국 특허 제5,336,507호 (Na & Rajagopalan), 미국 특허 제5,340,564호 (Illing & Sarpotdar), 미국 특허 제5,346,702호 (Na Rajagopalan), 미국 특허 제5,352,459호 (Hollister et al), 미국 특허 제5,354,560호 (Lovrecich), 미국 특허 제5,384,124호 (Courteille et al), 미국 특허 제5,429,824호 (June), 미국 특허 제5,503,723호 (Ruddy et al), 미국 특허 제5,510,118호 (Bosch et al), 미국 특허 제5,518호 (Bruno et al), 미국 특허 제5,518,738호 (Eickhoff et al), 미국 특허 제5,534,270호 (De Castro), 미국 특허 제5,536,508호 (Canal et al), 미국 특허 제5,552,160호 (Liversidge et al), 미국 특허 제5,560,931호 (Eickhoff et al), 미국 특허 제5,560,932호 (Bagchi et al), 미국 특허 제5,565,188호 (Wong et al), 미국 특허 제5,571,536호 (Eickhoff et al), 미국 특허 제5,573,783호 (Desieno & Stetsko), 미국 특허 제5,580,579호 (Ruddy et al), 미국 특허 제5,585,108호 (Ruddy et al), 미국 특허 제5,587,143호 (Wong), 미국 특허 제5,591,456호 (Franson et al), 미국 특허 제5,622,938호 (Wong), 미국 특허 제5,662,883호 (Bagchi et al), 미국 특허 제5,665,331호 (Bagchi et al), 미국 특허 제5,718,919호 (Ruddy et al), 미국 특허 제5,747,001호 (Wiedmann et al), WO 93/25190, WO 96/24336, WO 97/14407, WO 98/35666, WO 99/65469, WO 00/18374, WO 00/27369, WO 00/30615 및 WO 01/41760.

상기 방법은 나노미립자 형태의 화합물 I을 제조하기 위해 용이하게 개작될 수 있다. 상기 방법은 본 발명의 추가 면을 형성한다.

본 발명의 방법은 나노미립자 형태의 화합물을 생성하기 위해 분산 분쇄기와 같은 분쇄기에서 수행되는 습식 분쇄 단계를 사용할 수 있다. 본 발명은 문헌 [Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Chapter 2, "Milling" p.45 (1986)]에 기술한 바와 같이 전형적인 습식 분쇄 기술을 사용하여 수행될 수 있다.

추가 세분화에서, WO 02/00196 (스미스클라인 비참 피엘씨 (SmithKline Beecham plc))에는 나노미립자 형태의 약물 물질 고체 입자를 제조하는데 사용하기 위해, 적어도 표면의 일부가 1종 이상의 내부 윤활제를 포함하는 나일론 (폴리아미드)으로 만들어진 분쇄기를 사용하는 습식 분쇄 과정이 기술되어 있다.

또다른 면에서, 본 발명은 WO 02/00196에 기술한 바와 같이, 1종 이상의 챔버 및 교반 수단 (상기 챔버(들) 및/또는 교반 수단은 윤활제처리된 나일론을 포함함)을 갖는 분쇄기에서 화합물의 혼탁액을 습식 분쇄하는 것을 포함하는, 나노미립자 형태의 본 발명 화합물의 제조 방법을 제공한다.

습식 분쇄에 사용하기 위한 본 발명 화합물의 혼탁액은 전형적으로 액체 매질 중 조대 화합물의 액체 혼탁액이다. "혼탁액"이란 화합물이 본질적으로 액체 매질 중에 용해되지 않는 것을 의미한다. 대표적인 액체 매질에는 수성 매질이 포함된다. 본 발명의 방법을 사용한 본 발명의 조대 화합물의 평균 입자 크기는 직경 1 mm 이하일 수 있다. 이는 유리하게 화합물을 전-처리할 필요성을 방지한다.

본 발명의 추가 면에서, 분쇄에 이용될 수성 매질은 약 1% 내지 약 40% w/w, 적합하게는 약 10% 내지 약 30% w/w, 예를 들어 약 20% w/w로 존재하는 화합물 I을 포함한다.

수성 매질은 화합물 I의 입체적 안정화 및 제약 조성물로의 분쇄 후, 예를 들어 분무 건조에 의한 후속 공정에 적합한 1종 이상의 제약상 허용가능한 수용성 담체를 더 포함할 수 있다. 입체적 안정화 및 분무 건조에 가장 적합한 제약상 허용가능한 부형제는 폴록사미, 소듐라우릴솔레이트 및 폴리소르베이트 등과 같은 계면활성제; 셀룰로스, 예를 들어 히드록시프로필메틸 셀룰로스와 같은 안정화제; 및 탄수화물, 예를 들어 만니톨과 같은 담체이다.

본 발명의 추가 면에서, 분쇄에 이용될 수성 매질은 약 0.1 내지 약 10% w/w로 존재하는 히드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC)를 더 포함할 수 있다.

본 발명의 방법은 분말을 생산하기 위해 본 발명의 화합물을 건조시키는 후속 단계를 포함할 수 있다.

따라서, 추가 면에서, 본 발명은 나노미립자 형태의 화학식 I의 화합물을 생성하고, 임의로는 이어서 분말을 생산하기 위한 건조 단계를 포함하는, 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.

본 발명의 추가 면은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체가 나노미립자 형태의 고체 입자로 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제와 혼합되어 존재하는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체를 포함하는 제약 조성물이다.

"건조"란 액체 혼탁액 또는 용액 중에 화학식 I의 화합물을 유지하는 과정 동안 사용되는 임의의 물 또는 다른 액체 비히클의 제거를 의미한다. 이러한 건조 단계는 냉동 건조, 분무 과립화 또는 분무 건조를 비롯한 당업계에 공지된 임의의 건조 방법일 수 있다. 이들 방법 중 분무 건조가 특히 바람직하다. 이들 기술 모두는 당업계에 널리 공지되어 있다. 분쇄된 조성물의 분무 건조/유동층 과립화는 가장 적합하게 모빌 마이너 스프레이 드라이어 (Mobile Minor Spray Dryer) [니로(Niro), 덴마크]와 같은 분무 건조기, 또는 글라트(Glatt, 독일)에서 제조된 유동층 건조기를 사용하여 수행된다.

추가 면에서, 본 발명은 상기에서 정의한 바와 같이 화학식 I의 화합물의 고체 입자를 습식 분쇄한 후 생성된 혼탁액을 분무 건조하여 수득할 수 있는 건조 분말 형태의 제약 조성물을 제공한다.

한 실시양태에서, 상기에서 정의한 제약 조성물은 15% w/w 미만, 예를 들어 0.1 내지 10% w/w로 존재하는 HPMC를 더 포함한다.

본 발명에 사용하기 위한 CB2 수용체 화합물은 다른 치료제, 예를 들어 셀레콕시브, 데라콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 파레콕시브 또는 COX-189와 같은 COX-2 억제제; 5-리폭시게나제 억제제; 아스피린, 디클로페낙, 인도메타신, 나부메톤 또는 이부프로펜과 같은 NSAID; 류코트리엔 수용체 길항제; 메토트렉세이트와 같은 DMARD; 아데노신 A1 수용체 아고니스트; 라모트리진과 같은 나트륨 채널 차단제; 글리신 수용체 길항제와 같은 NMDA 수용체 조절제; 가바펜틴 및 관련 화합물; 아미트리프ти린과 같은 틀리시클리 항우울제; 뉴런 안정화 항간질 약물; 벤라파신과 같은 모노-아민성 흡수 억제제; 오피오이드 진통제; 국소 마취제; 트리프탄, 예를 들어 수마트리프탄, 나라트리프탄, 졸미트리프탄, 엘레트리프탄, 프로바트리프탄, 알모트리프탄 또는 리자트리프탄과 같은 5HT₁ 아고니스트; EP₁ 수용체 리간드; EP₄ 수용체 리간드; EP₂ 수용체 리간드; EP₃ 수용체 리간드; EP₄ 길항제; EP₂ 길항제 및 EP₃ 길항제; 브라디키닌 수용체 리간드 및 바닐로이드 수용체 리간드, 항류마티스성 관절염 약물, 예를 들어 항TNF 약물, 예를 들어 엔브렐, 레미케이드, 항-IL-1 약물, DMARDS, 예를 들어 레플루나미드 또는 5HT₆ 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 화합물이 다른 치료제와 조합되어 사용될 경우, 화합물은 임의의 편리한 경로에 의해 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

추가 COX-2 억제제는 미국 특허 제5,474,995호, 동 제5,633,272호; 동 제5,466,823호, 동 제6,310,099호 및 동 제6,291,523호; 및 WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 및 WO 02/18374에 개시되어 있다.

예를 들어, 알츠하이머병의 치료 또는 인지력 향상에 적합한 조합에 적합한 5HT6 화합물은 SGS518 (새지스 (Saegis)), BGC20 761 (WO 00/34242에 개시된 BTG), WAY466 (와이어스 (Wyeth)), PO4368554 (호프만 르 로슈 (Hoffman le Roche), BVT5182 (바이오비트론 (Biovitron)) 및 LY483518 (릴리 (Lily)), SB742457 (GSK) 및/또는 WO 03/080580 내 실시예 1 내지 50에 개시된 화합물로부터 선택될 수 있다.

본 발명의 화합물은 5HT3 길항제, NK-1 길항제, 세로토닌 아고니스트, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 노르아드레날린 재흡수 억제제 (SNRI), 삼환성 항우울제 및/또는 도파민성 항우울제와 같은 다른 활성 물질과 조합되어 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 적합한 5HT3 길항제에는 예를 들어 오단세트론, 그라니세트론, 메토클로프라미드가 포함된다.

본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 적합한 세로토닌 아고니스트에는 수마트리프탄, 라우울스킨, 요힘빈, 메토클로프라미드가 포함된다.

본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 적합한 SSRI에는 플루옥세틴, 시탈로프람, 폐목세틴, 플루복사민, 파록세틴, 인달핀, 세르트랄린, 지멜딘이 포함된다.

본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 적합한 SNRI에는 벤라파신 및 레복세틴이 포함된다.

본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 적합한 삼환성 항우울제에는 이미프라민, 아미트리프틸린, 클로미프라민 및 노르트리프틸린이 포함된다.

본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 적합한 도파민성 항우울제에는 부프로피온 및 아미네프틴이 포함된다.

본 발명의 화합물은 PDE4 억제제와 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명에 유용한 PDE4 억제제는 PDE4 효소를 억제하는 것으로 알려져 있거나 또는 PDE4 억제제로서 작용하는 것으로 밝혀지고, PDE4 뿐만 아니라 PDE 족의 다른 구성원도 치료 효과를 나타내는 정도로 억제하는 화합물이 아닌 단지 또는 반드시 PDE4 억제제만인 임의의 화합물일 수 있다. 일반적으로, 롤리프람에 고친화도로 결합하는 PDE4 촉매 형태에 대한 IC₅₀을 롤리프람에 저친화도로 결합하는 형태에 대한 IC₅₀으로 나눈 것인 IC₅₀ 비가 약 0.1 이상인 PDE4 길항제를 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명의 화합물 또는 PDE4와의 조합물은 염증 치료 및 기관지확장약으로 사용될 수 있다.

억제제가 결합하는 인간 단핵구 재조합 PDE 4 (hPDE 4)에 대한 두 가지 이상의 결합 형태가 존재한다. 이들 관찰에 대한 한 설명은 hPDE 4가 두 가지의 별개 형태로 존재한다는 것이다. 하나는 롤리프람 및 덴부필린의 유사물에 고친화도로 결합하는 반면 다른 하나는 이들 화합물에 저친화도로 결합한다. 본 발명에 사용하기 위한 바람직한 PDE4 억제제는 유익한 치료적 비율을 갖는 화합물, 즉 차별적으로 cAMP 촉매 활성을 억제하는 화합물 (여기서, 효소는 롤리프람에 저친화도로 결합하여 롤리프람에 고친화도로 결합하는 형태를 억제하는 것과 분명히 연관되어 있는 부작용을 감소시키는 형태임)일 것이다. 이를 설명하는 또다른 방법은 바람직한 화합물이 롤리프람에 고친화도로 결합하는 PDE4 촉매 형태에 대한 IC₅₀을 롤리프람에 저친화도로 결합하는 형태에 대한 IC₅₀으로 나눈 것인, 약 0.1 이상의 IC₅₀ 비를 가질 것이라는 것이다.

이들 방법이 보다 상세하게 기술되어 있는 미국 특허 제5,998,428호를 참조한다. 이는 마치 본원에서 설명되는 것처럼 본원에 완전히 포함된다.

적합하게, PDE4 억제제는 0.5 초파의 IC₅₀ 비를 갖는 PDE4 억제제, 특히 1.0 초파의 비를 갖는 화합물이다.

본 발명의 추가 면은 PDE4 억제제와 조합된 CB2 조절제 및 상기 조합물을 포함하는 제약 조성물이다.

본 발명의 추가 면은 인간을 포함한 포유동물에게 유효량의 CB 조절제 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체 및 유효량의 PDE4 억제제 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 폐 장애, 예를 들어 천식, 기관지염, 폐기종, 알레르기성 비염, 호흡곤란 증후군, 비둘기 사육가 질환, 농부의 폐, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 및 기침, 또는 기관지 확장약으로 치료될 수 있는 장애의 치료 방법이다.

본 발명의 추가 면은 폐 장애, 예를 들어 천식, 기관지염, 폐기종, 알레르기성 비염, 호흡곤란 증후군, 비둘기 사육가 질환, 농부의 폐, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 및 기침 치료용 약물의 제조 또는 기관지확장약의 제조를 위한 유효량의 CB2 조절제 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체 및 유효량의 PDE4 억제제 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체의 용도이다.

본원에서 사용되는 경우, 기침은 많은 형태를 가질 수 있고, 생산성, 비-생산성, 과-반응성, 천식 및 COPD 연관된 것을 포함한다.

본 발명의 추가 면은 유효량의 CB2 조절제 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체 및 유효량의 PDE4 억제제 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체를 포함하는 환자 팩이다.

가능한 PDE4 화합물로는 실로밀라스트 또는 아리플로 (Ariflo, 등록상표)로도 알려져 있는 시스 [시아노-4-(3-시클로페틸옥시-4-메톡시페닐)시클로헥산-1-카르복실레이트], 2-카르보메톡시-4-시아노-4-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)시클로헥산-1-온, 및 시스 [4-시아노-4-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)시클로헥산-1-올]이 있다. 이들은 미국 특허 제5,449,686호 및 동 제5,552,438호에 기술된 방법으로 제조될 수 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 다른 PDE4 억제제, 특정 억제제는 아스타 메티카 (ASTA MEDICA)의 AWD-12-281 (문헌 [Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98] 참조); NCS-613이라 명명된 9-벤질아데닌 유도체 (INSERM); 차이로사이언스 (Chiroscience) 및 쇠링-플로우 (Schering-Plough)의 D-4418; CI-1018로 확인된 벤조디아제핀 PDE4 억제제 (PD-168787; 파크-데이비스 (Parke-Davis)/워너-램버트 (Warner-Lambert)); WO 9916766에 개시된 교와 하코 (Kyowa Hakko)의 벤조디옥솔 유도체; Napp의 V-11294A (문헌 [Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12(Suppl. 28): Abst P2393] 참조); 빅굴덴 (Byk-Gulden) (현재는 알타나 (Altana))의 로플루밀라스트 (CAS 참조 제162401-32-3호) 및 프탈라지논 (WO 99/47505); 또는 T-440으로 확인된 화합물 (문헌 [Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162] 참조).

추가 PDE4 억제제는 WO 01/13953의 2 내지 5 페이지 상에 개시되어 있다. r구체적으로는, 아로필린, 아티조람, BAY-19-8004, 베나펜트린, BYK-33043, CC-3052, CDP-840, 시팜필린, CP-220629, CP-293121, D-22888, D-4396, 덴부필린, 필라미나스트, GW-3600, 이부딜라스트, KF-17625, KS-506-G, 라프라필린, NA-0226A, NA-23063A, ORG-20241, ORG-30029, PDB-093, 펜토시필린, 피클라밀라스트, 롤리프람, RPR-117658, RPR-122818, RPR-132294, RPR-132703, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, SB210667, SB211572, SB-211600, SB212066, SB212179, SDZ-ISQ-844, SDZ-MNS-949, SKF-107806, SQ-20006, T-2585, 티베넬라스트, 톨라펜트린, UCB-29646, V-11294A, YM-58997, YM-976 및 자르다베린이 선택된다. 한 실시양태에서, PDE4 억제제는 실로밀라스트, AWD-12-281, NCS-613, D-4418, CI-1018, V-11294A, 로플루밀라스트 또는 T-440으로부터 선택된다.

또한, 본 발명의 화합물은 항고지혈제, 항죽상동맥경화제, 항당뇨병제, 항협심증제, 항고혈압제 또는 Lp(a) 저하제와 조합되어 죽상동맥경화를 치료하는데 사용될 수 있다. 상기의 예에는 스타틴과 같은 콜레스테롤 합성 억제제, 프로부콜과 같은 항산화제, 인슐린 증감제, 칼슘 채널 길항제가 포함된다. Lp(a) 저하제의 예에는 WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 및 WO 98/28312에 기술된 아미노포스포네이트 (심과 SA (Symphar SA) 및 스미스클라인 비참)가 포함된다. 항고혈압제의 예로는 안지오텐신-전환 효소 억제제, 안지오텐신-II 수용체 길항제, ACE/NEP 억제제, -차단제, 칼슘 채널 차단제, PDE 억제제, 알도스테론 차단제가 있다.

바람직한 조합 요법은 본 발명의 화합물과 스타틴의 사용일 것이다. 스타틴은 잘 알려진 콜레스테롤 저하제이며, 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴 및 ZD 4522 (S-4522로도 언급됨, 아스트라제네카 (Astra Zeneca))를 포함한다. 두 작용제는 의사의 판단에 따라 사실상 동일한 시간 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다.

추가의 바람직한 조합 요법은 본 발명의 화합물과 항당뇨병제 또는 인슐린 증감제의 사용일 것이다. 본 분류 내에서, 본 발명의 화합물과 함께 사용되기에 바람직한 화합물에는 PPAR감마 활성화제, 예를 들어 G1262570 (글락소 웰컴 (Glaxo Wellcome)) 및 또한 글리타존 화합물류, 예를 들어 로지글리타존 (아반디아 (Avandia), 스미스클라인 비참), 트로글리타존 및 피오글리타존이 포함된다.

상기 조합의 임의의 화합물 또는 조성물은 동시에 (동일 또는 상이한 제약 제제로), 별개로 또는 순차적으로 투여될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명은 추가 면에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체와 함께 추가 치료제 또는 치료제들을 포함하는 조합을 제공한다.

상기에서 언급한 조합은 제약 제제의 형태로 사용하기 위해 편리하게 제공될 수 있으며, 따라서 상기에서 정의한 조합과 함께 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 제제는 본 발명의 추가 면을 구성한다. 상기 조합의 개별 성분은 별개 또는 조합된 제약 제제로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체가 동일한 질환 상태에 대해 활성인 제2 치료제와 조합되어 사용될 경우, 각 화합물의 투여량은 화합물이 단독으로 사용될 때와는 상이할 수 있다. 적당한 투여량은 당업자가 용이하게 이해할 수 있을 것이다.

카나비노이드 CB1 수용체 아고니스트 활성의 결정

화학식 I의 화합물의 카나비노이드 CB1 수용체 아고니스트 활성을 하기 실험 방법에 따라 결정하였다.

실험 방법

인간 카나비노이드 CB1 수용체를 발현하는 효모 (사카로미세스 세레비시아 (*Saccharomyces cerevisiae*)) 세포를 효모 균주 MMY23의 *ura3* 염색체 위치로 발현 카세트를 통합시켜 생성하였다. 상기 카세트는 CB1의 5' 말단에 대한 효모 GPD 포로모터 및 CB1의 3' 말단에 대한 효모 전사 종결자 서열이 측면배치된 인간 CB1 수용체를 암호화하는 DNA 서열로 이루어져 있었다. MMY23는 *Gpa1*의 C-종결 5 아미노산이 인간 *Gai3*의 C-종결 5 아미노산으로 대체된 효모/포유동물의 키메릭 G-단백질 알파 서브유닛을 발현한다 (문헌 [Brown et al. (2000), Yeast 16: 11-22]에 기술됨). 세포를 우라실, 트립토판, 아데닌 및 루이신이 결핍된 30°C의 액체 합성 완전 (SC) 효모 배지 (문헌 [Guthrie and Fink (1991), Methods in Enzymology, Vol. 194] 참조)에서 후기 로그 상까지 성장시켰다 (약 6 OD₆₀₀/ml).

아고니스트를 DMSO 중에서 10 mM 스팩으로 제조하였다. EC₅₀ 값 (최대 반응의 50%를 생성하는데 필요한 농도)을 DMSO 중으로의 3배 내지 5배 사이의 희석액 (바이오멕FX (BiomekFX), 베크만 (Beckman))을 사용하여 평가하였다. DMSO 중의 아고니스트 용액 (1% 최종 분석 부피)을 NUNC의 검고 투명한 바닥의 마이크로티터 플레이트 (96- 또는 384-웰)로 옮겼다. 세포를 히스티딘, 우라실, 트립토판, 아데닌 및 루이신이 결핍되고 10 mM 3-아미노트리아졸, pH 7.0 의 0.1 M 인산나트륨 및 20 μM 플루오레세인 디-β-D-글루코파라노사이드 (FDGlu)가 보충된 SC 배지에서 0.2 OD₆₀₀/ml의 밀도로 혼탁시켰다. 상기 혼합물 (384-웰 플레이트의 경우 웰 당 50 μl, 96-웰 플레이트의 경우 웰 당 200 μl)을 분석 플레이트 (멀티드랍 (Multidrop) 384, 랩시스템즈 (Labsystems)) 중의 아고니스트에 첨가하였다. 30°C에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, 아고니스트로 자극된 세포 성장 동안 생성된 내인성 효모 효소인 엑소글루카나제로 인해 FDGlu에서 플루오레세인으로 분해되어 발생되는 형광을 스펙트로플루오로 (Spectrofluor) 마이크로티터 플레이트 판독기 (테칸 (Tecan); 여기 파장: 485 nm; 방출 파장: 535 nm)를 사용하여 결정하였다. 형광을 화합물 농도에 대하여 도표화하고, 4 개의 파라미터 팅을 사용해 반복적으로 곡선을 합치시켜 농도 유효값을 생성하였다. 하기 방정식으로부터 효력 (E_{max})을 계산하였다.

$$E_{\max} = \frac{\text{최대}_{[\text{화합물X}]} - \text{최소}_{[\text{화합물X}]}}{\text{최대}_{[\text{HU210}]} - \text{최소}_{[\text{HU210}]}} \times 100\%$$

여기서, 최대_[화합물X] 및 최소_[화합물X]는 화합물 X에 대한 농도 유효 곡선으로부터 각각 합치되는 최대값 및 최소값이고, 최대_[HU210] 및 최소_[HU210]는 (6aR,10aR)-3-(1,1'-디메틸헵틸)-6a,7,10,10a-테트라히드로-1-히드록시-6,6-디메틸-6H-디벤조[b,d]페란-9-메탄올 (HU210; 토크리스 (Tocris)에서 시판함)에 대한 농도 유효 곡선으로부터 각각 합치되는 최대값 및 최소값이다. 하기 방정식으로부터 동일유효물비 (EMR) 값을 계산하였다.

$$EMR = EC_{50} [\text{화합물 X}] / EC_{50} [\text{HU210}]$$

여기서, EC₅₀ [화합물 X]은 화합물 X의 EC₅₀이고, EC₅₀ [HU210]은 HU210의 EC₅₀이다.

상기 방법에 따라 시험된 실시예의 화합물은 실시예 124 (508 nM, 75%), 실시예 130 (897 nM, 30%), 실시예 237 (738 nM, 92%) 및 실시예 162 (801 nM, 33%)를 제외하고는 클로닝된 인간 카나비노이드 CB1 수용체에서 1,000 nM 초과의 EC₅₀ 값 및/또는 30% 미만의 효력을 가졌다.

카나비노이드 CB2 수용체 아고니스트 활성의 결정

화학식 I의 화합물의 카나비노이드 CB2 수용체 아고니스트 활성을 하기 실험 방법에 따라 결정하였다.

실험 방법

인간 카나비노이드 CB2 수용체를 발현하는 효모 (사카로미세스 세레비시아) 세포를 효모 균주 MMY23의 ura3 염색체 위치로 발현 카세트를 통합시켜 생성하였다. 상기 카세트는 CB2의 5' 말단에 대한 효모 GPD 포로모터 및 CB2의 3' 말단에 대한 효모 전사 종결자 서열이 측면배치된 인간 CB2 수용체를 암호화하는 DNA 서열로 이루어져 있었다. MMY23는 Gpa1의 C-종결 5 아미노산이 인간 Gai3의 C-종결 5 아미노산으로 대체된 효모/포유동물의 키메릭 G-단백질 알파 서브 유닛을 발현한다 (문헌 [Brown et al. (2000), Yeast 16: 11-22]에 기술됨). 세포를 우라실, 트립토판, 아데닌 및 루이신이 결핍된 30°C의 액체 합성 완전 (SC) 효모 배지 (문헌 [Guthrie and Fink (1991), Methods in Enzymology, Vol. 194] 참조)에서 후기 로그 상까지 성장시켰다 (약 6 OD₆₀₀/ml).

아고니스트를 DMSO 중에서 10 mM 용액으로 제조하였다. EC₅₀ 값 (최대 반응의 50%를 생성하는데 필요한 농도)을 DMSO 중으로의 3배 내지 5배 사이의 희석액 (바이오멕FX, 베크만)을 사용하여 평가하였다. DMSO 중의 아고니스트 용액 (1% 최종 분석 부피)을 NUNC의 검은 마이크로티터 플레이트 (384-웰)로 옮겼다. 세포를 히스티딘, 우라실, 트립토판, 아데닌 및 루이신이 결핍되고 10 mM 3-아미노트리아졸, pH 7.0의 0.1 M 인산나트륨 및 20 M 플루오레세인 디-β-D-글루코파라노시드 (FDGlu)가 보충된 SC 배지에서 0.2 OD₆₀₀/ml의 밀도로 혼탁시켰다. 상기 혼합물 (웰 당 50 μl)을 분석 플레이트 (멀티드랍 384, 랩시스템즈) 중의 아고니스트에 첨가하였다. 30°C에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, 아고니스트로 자극된 세포 성장 동안 생성된 내인성 효모 효소인 엑소글루카나제로 인해 FDGlu에서 플루오레세인으로 분해되어 발생되는 형광을 형광 마이크로티터 플레이트 판독기 (테칸 스펙트로플루오르 또는 L JL 분석기; 여기 파장: 485 nm; 방출 파장: 535 nm)를 사용하여 결정하였다. 형광을 화합물 농도에 대하여 도표화하고, 4 개의 파라미터 팅을 사용해 반복적으로 곡선을 합치시켜 농도 유효값을 생성하였다. 하기 방정식으로부터 효력 (E_{max})을 계산하였다.

$$E_{\max} = \frac{\text{최대}_{[\text{화합물X}]} - \text{최소}_{[\text{화합물X}]}}{\text{최대}_{[\text{HU210}]} - \text{최소}_{[\text{HU210}]}} \times 100\%$$

여기서, 최대_[화합물X] 및 최소_[화합물X]는 화합물 X에 대한 농도 유효 곡선으로부터 각각 합치되는 최대값 및 최소값이고, 최대_[HU210] 및 최소_[HU210]는 (6aR,10aR)-3-(1,1'-디메틸헵틸)-6a,7,10,10a-테트라하이드로-1-히드록시-6,6-디메틸-6H-디벤조[b,d]페란-9-메탄올 (HU210; 토크리스에서 시판함)에 대한 농도 유효 곡선으로부터 각각 합치되는 최대값 및 최소값이다. 하기 방정식으로부터 동일유효몰비 (EMR) 값을 계산하였다.

$$EMR = \frac{EC_{50} [\text{화합물X}]}{EC_{50} [\text{HU210}]}$$

여기서, EC₅₀ [화합물X]은 화합물 X의 EC₅₀이고, EC₅₀ [HU210]은 HU210의 EC₅₀이다.

상기 방법에 따라 시험된 실시예 1 내지 6, 24 내지 36, 및 51 내지 62, 64 내지 66, 73 내지 87, 101 내지 182, 188 내지 205 및 222 내지 246의 화합물은 클로닝된 인간 카나비노이드 CB2 수용체에서 300 nM 미만의 EC₅₀ 값 및 50% 초과의 효력 값을 가졌다.

상기 방법에 따라 시험된 실시예 7 내지 9, 37 내지 40, 67 및 72, 88 내지 92, 183, 184, 206 내지 214의 화합물은 클로닝된 인간 카나비노이드 CB2 수용체에서 300 nM 내지 1000 nM의 EC₅₀ 값 및 50% 초과의 효력 값을 가졌다.

상기 방법에 따라 시험된 실시예 10 내지 21, 41 내지 50, 63, 68 내지 71, 93 내지 100, 185 내지 187, 215 내지 221의 화합물은 클로닝된 인간 카나비노이드 CB2 수용체에서 1000 nM 초과의 EC₅₀ 값 및/또는 50% 미만의 효력 값을 가졌다.

실시예 22 및 23의 화합물은 클로닝된 인간 카나비노이드 CB2 수용체에서 불활성이었다.

실험 방법

수용체 유전자 분석에서 CB2 아고니스트 효과의 측정

CB2 아고니스트 효과를 리포터 유전자 분석을 사용하여 결정하였다. 인간 재조합 CB2 수용체를 발현하는 CHO-K1 세포주 (CHO-K1 CB2 CRE-LUC 세포)를 사용하여 상기 연구를 수행하였다. 이들 세포는 다양한 cAMP 반응 요소 결합 단백질 프로모터의 제어하에서 루시페라제에 대한 유전자를 포함하는 "CRE-LUC" 리포터 유전자 구조를 추가로 발현한다. 이들 세포에서, 세포내 cAMP 수준의 증가는 루시페라제 유전자의 전사 및 이후 루시페라제의 생성을 유도한다. 루시페라제의 발현은 루시페라제에 대한 기질인 루시페린을 함유하는 전매 혼합물 (루클리트 (Luclite), 퍼킨 엘머 (Perkin Elmer), 카탈로그 제6016919호)을 세포에 첨가함으로써 측정된다. 생성된 반응은 탑카운트 (TopCount) 섬광 계수기로 측정되는 빛의 생성을 유도한다. CHO-K1 CB2 CRE-LUC 세포에서, 포르스콜린은 루시페라제 발현의 현저한 증가를 가져오고, CB2 아고니스트는 이러한 반응을 억제한다. CHO-K1 CB2 CRE-LUC 세포는 일상적으로 높은 수준의 구성적 CB2 수용체 활성을 발현한다. 이것은 이들 실험에서 세포를 역아고니스트인 SR144528로 사용한 30 내지 60분 동안 전처리함으로써 극복되었다. 상기 처리는 구성적 CB2 수용체 활성을 제거하는 것으로 나타났다 (문헌 [Bouaboula et al., 1999] 참조).

방법

CHO-K1 CB2 CRE-LUC 세포를 9% FBS (기브코 (Gibco), 카탈로그 제16000-040호) 및 0.5 mg/ml G418 (기브코, 카탈로그 제10131-027호) 및 0.5 mg/ml 히그로마이신 (Hygromycin) (인비트로겐 (Invitrogen), 카탈로그 제10687-010호)가 보충된 DMEM/F12 + 글루타맥스 I 배지 (기브코, 카탈로그 제31331-028호)에서 성장시켰다. 세포를 습기 있는 95% 공기 및 5% CO₂ 분위기 중 37°C에서 162 cm² 배출구를 낸 넌클론 (Nunclon) 플라스크 (NUNC, 카탈로그 제178883호) 중 27.5 ml의 배지에서 단층 배양으로서 성장시켰다. 융합될 경우, 성장 배지를 100 nM의 CB2 역아고니스트인 SR144528을 함유하는 DMEM/F12 배지 (기브코, 카탈로그 제31331-028호)로 대체하고, 세포를 37°C에서 30 내지 60분 동안 인큐베이션하였다. 플라스크를 25 ml 둘베코 (Dulbecco) 인산염 완충 식염수 (PBS, 기브코, 카탈로그 제14190-094호)로 2회 행구고, 이어서 10 ml의 베르센 (Versene) (기브코, 카탈로그 제15040-033호) 중에서 10분 동안 인큐베이션 하여 수확하였다. 세포를 플라스크에 대한 샤프 블로우 (sharp blow)로 분리시키고, 세포 혼탁액을 PBS로 50 ml이 되게 하고, 250 x g에서 5분 동안 원심분리하였다. 세포 펠렛을 24 ml의 폐놀-레드 무함유 DMEM/F12 분석 완충액 (기브코, 카탈로그 제11039-021호) 중에 재현탁시키고, 50 μl의 세포 혼탁액 (약 50,000 세포)을 2 μM 포르스콜린 (최종 분석 농도 1 μM의 FSK) 중 50 μl의 시험 아고니스트를 함유하는 96 웰 플레이트 (코스타 (Costar), 카탈로그 제3904호 - 투명한 바닥의 검은 웰 플레이트)에 첨가하였다. 시험 아고니스트를 DMSO 중 10 mM 용액으로서 제조하고, 2 μM 포르스콜린을 함유하는 폐놀-레드 무함유 DMEM/F12 분석 완충액으로 희석시켜 20 μM의 시험 아고니스트 용액을 생성하였다. 이후 시험 아고니스트의 연속적인 희석액을 포르스콜린을 함유하는 분석 완충액 중에서 제조하고, 각각의 시험 아고니스트를 일상적으로 최종 분석 농도 10 μM 내지 10 nM 범위 (또는 필요하다면 더 낮은 범위)에 걸쳐 조사하였다. 플레이트를 플레이트 쉐이커 상에서 5분 동안 혼합하고 (800-1000 rpm), 이어서 250 x g에서 짧게 (5-10초) 원심분리하고, 덮개 없는 바이오플레이트 (Bioplate)에 넣고, 습기 있는 95% 공기 및 5% CO₂ 분위기 중 37°C에서 4-5시간 동안 인큐베이션하였다. 96 웰 플레이트를 인큐베이터로부터 제거하고, 25 μl의 루클리트 용액을 첨가하기 전 10-15분 동안 실온에 두고, 제조자 설명서에 따라 제조하였다. 플레이트를 탑실 (Topseal) A (퍼킨 엘머, 카탈로그 제6005185호)로 밀봉하고, 플레이트 쉐이커 상에서 5분 동안 혼합하고 (800-1000 rpm), 이어서 250 x g에서 짧게 (5-10초) 원심분리하였다. 마지막으로, 팩카드 탑카운트 (Packard TopCount) 섬광 계수기를 사용하여 발광을 측정하였다.

데이터 분석

각각의 화합물에 대해, 포르스콜린 반응의 최대 억제 및 이 효과에 대한 EC₅₀을 결정하였다. 각 실험에 표준 아고니스트 HU210을 포함시키고, 각 시험 아고니스트의 최대 효과를 HU210에 의해 생성된 최대 효과에 대해 표현하여 고유 활성의 평가치를 제공하였다. 또한, 각 화합물의 EC₅₀을 HU210에 대한 EC₅₀으로 나누어 시험 화합물에 대한 동일효능률비 (EMR)를 계산하였다.

상기 방법에 따라 시험된 실시예 1 및 24의 화합물은 7.4 초파의 평균 pEC₅₀ 값을 가졌다. 시험된 다른 실시예의 화합물은 실시예 22 및 23의 화합물을 제외하고는 활성인 것으로 밝혀졌다.

참고문헌

[Bouaboula M. Dussossoy D. Casellas P. Regulation of peripheral cannabinoid receptor CB2 phosphorylation by the inverse agonist SR 144528. Implications for receptor biological responses. Journal of Biological Chemistry. 274(29): 20397-405, 1999].

하기 실시예는 본 발명 실시양태의 예시이나 이에 제한되는 것은 아니다.

약어:

AcOH (아세트산), Bn (벤질), Bu, Pr, Me, Et (부틸, 프로필, 메틸, 에틸), DMSO (디메틸 솔록시드), DCM (디클로로메탄), DME (1,2-디메톡시에탄), DMF (N,N-디메틸포름아미드), EDC (1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드), EtOAc (에틸 아세테이트), EtOH (에탄올), HPLC (고압 액체 크로마토그래피), LC/MS (액체 크로마토그래피/질량 분석법), MDAP (질량 지정 자동정제), MeCN (아세토니트릴), MeOH (메탄올), NMR (핵자기공명(스펙트럼)), NMP (N-메틸 피롤리돈), SPE (고체상 추출), TFA (트리플루오로아세트산), THF (테트라하이드로푸란), s, d, t, q, m, br (1중항, 2중항, 3중항, 4중항, 다중항, 넓음).

실시예 1 내지 24의 경로 1에 사용되는 질량 지정 자동정제에 사용되는 조건, 하드웨어 및 소프트웨어

하드웨어

워터스 (Waters) 600 구배 펌프, 워터스 2700 샘플 매니저, 워터스 시약 매니저, 마이크로매스 (Micromass) ZMD 질량 분석기, 길손 (Gilson) 202 - 분획 수집기, 길손 아스펙 (Aspec)- 폐기물 수집기

소프트웨어

마이크로매스 매스링스 (Masslynx) 버전 3.5

컬럼

사용된 컬럼은 전형적으로 용적이 10 mm (내부 직경) x 100 mm (길이)인 수펠코 (Supelco) ABZ+ 컬럼임. 정지상 입자 크기는 5 μm 임.

용매

A. 수성 용매 = 물 + 0.1% 포름산

B. 유기 용매 = MeCN:물 (95:5) + 0.05% 포름산

보충 용매 = MeOH:물 (80:20) + 50 mMol 아세트산암모늄

바늘 행굼 용매 = MeOH:물:DMSO (80:10:10)

방법

대상 화합물의 분석 체류 시간에 따라 다섯 가지의 방법을 사용함. 이들 모두는 20 ml/분의 유속 및 10분의 구배에 이어 5분의 컬럼 플러쉬와 재평형화 단계를 포함하는 5분의 실행시간을 가짐.

방법 1 MDP 1.5-2.2 = 0-30% B

방법 2 MDP 2.0-2.8 = 5-30% B

방법 3 MDP 2.5-3.0 = 15-55% B

방법 4 MDP 2.8-4.0 = 30-80% B

방법 5 MDP 3.8-5.5 = 50-90% B

분석 LCMS 시스템에 사용되는 조건

하드웨어

에질런트 (Agilent) 1100 구배 펌프

에질런트 1100 오토샘플러

에질런트 1100 PDA 검출기

에질런트 1100 탈가스기

마이크로매스 ZQ 질량 분석기

PI-ELS 1000

소프트웨어

마이크로매스 매스링스 버전 3.5/4.0

컬럼

사용된 컬럼은 용적이 4.6 mm x 33 mm인 수펠코실 (Supelcosil) ABZ+ PLUS임. 정지상 입자 크기는 3 mm임.

용매

A : 수성 용매 = 10 mMol 아세트산암모늄 + 0.1% 포름산

B : 유기 용매 = 95% 아세토니트릴 + 0.05% 포름산

방법

사용된 일반적인 방법의 실행시간은 4.7분의 구배 (0-100% B)에 이어 0.6분의 컬럼 플러쉬와 0.2분의 재평형화 단계를 포함하는 5.5분임.

유속

상기 방법의 유속은 3 ml/분임.

NMR에 사용되는 조건하드웨어

브루커 (Bruker) 400MHz 울트라쉴드 (Ultrashield)

브루커 B-ACS60 오토샘플러

브루커 어드밴스 400 콘솔 (Console)

소프트웨어

사용자 인터페이스 - NMR 키오스크 (Kiosk)

제어 소프트웨어 - 엑스윈 (XWin) NMR 버전 3.0

바이오티지 호리즌 (Biotope Horizon)에 사용되는 조건

컬럼: 바이오티지 C18HS 25+ S

분획 부피: 9 ml UV 역치: 0.03 AU

용매 A = 물, B = 아세토니트릴

구배:

부피 (ml) A B

0 70% 30%

240 0% 100%

마이크로파에 사용되는 조건하드웨어

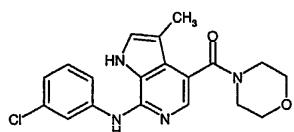
퍼스널 케미스트리 크리에이터 (Personal Chemistry Creator) 또는 퍼스널 케미스트리 옵티마이저 (Personal Chemistry Optimizer) 기구를 사용함.

구체화

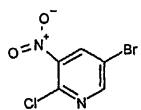
온도를 250°C까지 가열

2.45 GHz에서 마이크로파 조사 50~300 W

실시예 1 및 1a: 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 및 이의 히드로클로라이드 염

방법 1.

(a) 5-브로모-2-클로로-3-나트로-페리딘

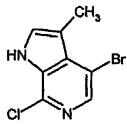


옥시염화인 (10 ml) 중 5-브로모-2-히드록시-3-나트로-페리딘 (10 g; 예. 메이브리지 (Maybridge))의 혼탁액을 130°C에서 가열하여 적색 용액을 제공하였다. 용액을 130°C에서 2.5 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 열음물 상에 붓고, 이어서 고체 중탄산나트륨을 조금씩 첨가하여 중화시켰다. 수용액을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 황색 고체로서의 표제 화합물 (10.28 g)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 8.93 (2H, s).

LC/MS t = 2.6분, [MH⁺] + 아세토니트릴: 분자식 C₅H₂⁸¹Br³⁵ClN₂O₂와 일치하는 279.

(b) 4-브로모-7-클로로-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘

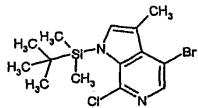


내부 온도를 -70°C 미만으로 유지하면서, 건조 테트라하이드로푸란 (450 ml) 중 5-브로모-2-클로로-3-니트로-파리딘 (10.28 g)의 용액에 1-프로페닐마그네슘 브로마이드 용액 (테트라하이드로푸란 중 0.5 M; 305 ml)을 질소 분위기 하에 -78°C에서 적가하였다. 용액을 1시간에 걸쳐 -40°C로 가온하고, 이어서 포화 염화암모늄 (350 ml)로 켄칭하였다. 수성물을 에틸 아세테이트 (2 x 200 ml)로 2회 추출하고, 합한 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 갈색 오일을 제공하였다. 혼합물을 에테르 중에 용해시키고, 고체를 여과하여 걸러내고, 이어서 증발시켰다. 잔류물을 에테르 중에 용해시키고, 네 개의 바이오티지 실리카 샘플릿 상에 로딩하고, 10% 에틸 아세테이트/이소헥산 (1L)에 이어 15% 에틸 아세테이트/이소헥산 (1L)으로 용출시키는 실리카겔 (4 x 100 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다. 네 개의 컬럼으로부터의 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 증발시켜 주황색 고체를 제공하였다. 주황색 고체를 이소헥산으로 분쇄하고, 여과하고, 이소헥산으로 세척하고, 건조시켜 회색을 띤 백색 고체로서의 표제 화합물 (1.07 g)을 제공하였다.

NMR (⁶DMSO) δ 2.45 (3H, s), 7.58 (1H, d), 7.97 (1H, s), 12.10 (1H, s).

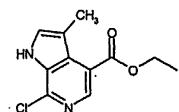
LC/MS t = 3.1분, [MH⁺] 분자식 C₈H₆⁸¹Br³⁵ClN₂와 일치하는 247.

(c) 4-브로모-1-(tert-부틸-디메틸-실라닐)-7-클로로-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘



건조 테트라하이드로푸란 (50 ml) 중 4-브로모-7-클로로-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘 (1.07 g)의 용액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중에 60% 분산됨, 384 mg)을 질소 분위기 하에 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 0°C로 재냉각시키고, 건조 테트라하이드로푸란 (10 ml) 중 tert-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (2 ml)의 용액을 적가하였다. 용액을 5°C에서 밤새 저장하였다. 용액을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 물로 2회 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 갈색 오일 (2 g)을 제공하였다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계 (d)에서 사용하였다.

(d) 7-클로로-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르

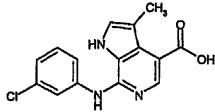


일산화탄소 가스를 에탄올 (20 ml) 및 트리에틸아민 (7.5 ml) 중 조 4-브로모-1-(tert-부틸-디메틸-실라닐)-7-클로로-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘 (2 g) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)-팔라듐 (II) (155 mg)의 혼합물을 통해 15분 동안 버블링하였다. 일산화탄소 가스 별룬 (balloon)이 장착된 환류 응축기를 부착하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 추가 160 mg의 촉매를 첨가하고, 일산화탄소 가스 중에 재포화시키고, 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 이어서 에틸 아세테이트 중에 재용해시키고, 용액을 실리카겔 상으로 흡수시켰다. 잔류물을 10% 에틸 아세테이트/이소헥산 (2L)에 이어 15% 에틸 아세테이트/이소헥산으로 용출시키는 실리카겔 (100 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 증발시키고, 건조시켜 흐린 황색 고체로서의 표제 화합물 (185 mg)을 제공하였다.

NMR (⁶DMSO) δ 1.35 (3H, t) 2.35 (3H, s), 4.38 (2H, q), 7.65 (1H, d), 8.32 (1H, s), 12.10 (1H, s).

LC/MS t = 2.7분, [MH⁺] 분자식 C₁₁H₁₁³⁵ClN₂O₂와 일치하는 239.

(e) 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산



1,4-디옥산 (5 ml) 중 7-클로로-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 (180 mg), 3-클로로아닐린 (160 μ l) 및 메탄술폰산 (98 μ l)의 혼합물을 마이크로파 조건 하에 180°C에서 30분 동안 가열하였다. 수득한 고체 덩어리를 에탄올 (6 ml) 중에 혼탁시키고, 에탄올 (2 ml) 중 수산화칼륨 (170 mg)의 용액으로 처리하고, 이어서 밤새 환류시켰다. 에탄올을 증발시키고, 메탄올 (8 ml)로 대체하고, 수산화칼륨 (56 mg)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 밤새 환류시켰다. 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 물 중에 용해시키고, 디에틸 에테르로 2회 세척하였다. 이어서, 수성물을 진한 염산으로 산성화하여 침전물을 제공하였다. 침전물을 여과하여 걸러내고, 물로 세척하였다. 이어서, 고체를 건조되도록 흡수시키고, 건조시켜 표제 화합물 (178 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.40 (3H, s), 7.32 (1H, d), 7.50-7.57 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.00 (1H, s), 11.00 (1H, s), 12.55 (1H, s).

LC/MS t = 2.6분, [MH⁺] 분자식 C₁₅H₁₂³⁵ClN₃O₂와 일치하는 302

(f) 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일메탄온

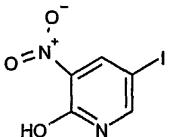
디메틸포름아미드 (2 ml) 중 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 (34 mg)의 용액에 4-에틸모르폴린 (57 μ l), 모르폴린 (19 μ l), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (24 mg) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (26 mg)를 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 디메틸포름아미드를 증발시키고, 잔류물을 5% 중탄산나트륨으로 분쇄하여 회색을 띠는 백색 고체를 제공하였다. 고체를 여과하고, 물로 완벽하게 세척하고, 50°C에서 수산화나트륨으로 건조시켜 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 (22 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.14 (3H, s), 3.25-3.67 (8H, brm), 6.96 (1H, dd), 7.32 (1H, t), 7.39 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 8.23 (1H, t), 8.99 (1H, s), 11.15 (1H, s).

LC/MS t = 2.3분, [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₂와 일치하는 371.

방법 2: 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염

(a) 5-요오도-3-니트로-파리딘-2-올

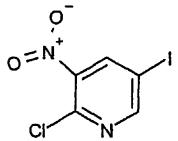


아세트산 (230 ml), 물 (50 ml), 진한 황산 (7 ml) 및 과요오드산 (17.6 g) 중 2-히드록시-3-니트로 파리딘 (알드리치 (Aldrich)로부터 구입할 수 있음) (51.4 g)의 혼탁액을 90°C에서 15분 동안 교반하여 이로 인한 용액을 수득하였다. 요오드 결정 (38.25 g)을 조금씩 첨가하고, 20분 후 짙은 황색 침전물이 형성되었다. 혼합물을 냉각시키고, 포화 티오황산나트륨 (250 ml)을 첨가하였다. 고체를 여과하고, 포화 티오황산나트륨 (250 ml)에 이어 물로 세척하였다. 고체를 건조되도록 흡수시키고, 이어서 진공 하에 50°C에서 수산화나트륨으로 건조시켜 표제 화합물 (91.4 g)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 8.14 (1H, d), 8.53 (1H, d), 13.10 (1H, s).

LC/MS t = 1.6분, [MH⁺] 분자식 C₅H₃¹²⁷IN₂O₃와 일치하는 267.

(b) 2-클로로-5-요오도-3-니트로-피리딘

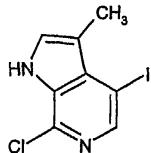


페닐 디클로로포스페이트 (60 ml) 중 5-요오도-3-니트로-피리딘-2-올 (20 g)의 혼탁액을 180°C에서 30분 동안 가열하여 이로 인한 갈색 용액을 수득하였다. 용액을 냉각시키고, 이어서 얼음/물 상에 붓고, 고체 탄산수소나트륨을 조금씩 첨가하여 중화시키고, 에틸 아세테이트 (300 ml)로 추출하고, 이어서 5% 탄산수소나트륨 용액 (250 ml)으로 2회 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 흐린 갈색 고체를 제공하였다. 고체를 이소헥산 중에서 2시간 동안 교반하고, 여과하여 걸러내고, 이소헥산으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 (18.4 g)을 제공하였다.

NMR (CDCl₃) δ 8.49 (1H, d), 8.81 (1H, d).

LC/MS t = 2.8분, [M-I⁻] 분자식 C₅H₂³⁵Cl¹²⁷IN₂O₂와 일치하는 158.

(c) 7-클로로-4-요오도-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘

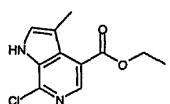


1-프로페닐마그네슘 브로마이드 용액 (테트라하이드로푸란 중 0.5M 용액, 264 ml)에 건조 테트라하이드로푸란 (225 ml) 중 2-클로로-5-요오도-3-니트로-피리딘 (11 g)의 용액을 질소 하에 0°C에서 45분에 걸쳐 적가하였다. 0°C에서 10분 후, 반응을 포화 염화암모늄 (300 ml)으로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 ml)로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 적색 유성 고체를 제공하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하고, 밤새 냉동시켰다. 이어서, 고체를 신타 (sinter) 상으로 여과하고, 건조되도록 흡수시키고, 이어서 진공 하에 60°C에서 건조시켜 표제 화합물 (3.27 g)을 제공하였다. 여액을 증발시키고, 최소량의 디에틸 에테르 중에 용해시키고, 상기로 시딩 (seeding)하고, 밤새 냉동시키고, 여과하고, 진공 하에 60°C에서 건조시켜 추가 수득물 (345 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.44 (3H, s), 7.58 (1H, d), 8.12 (1H, s), 12.00 (1H, s).

LC/MS t = 3.4분, [MH⁺] 분자식 C₈H₆³⁵ClIN₂와 일치하는 293.

(d) 7-클로로-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르



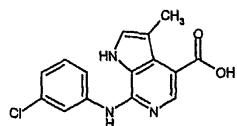
일산화탄소 가스를 에탄올 (40 ml) 및 트리에틸아민 (15 ml) 중 7-클로로-4-요오도-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (1 g) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)-팔라듐 (II) (250 mg)의 혼합물을 통해 20분 동안 베블링하였다. 일산화탄소 가스 벌룬이 장착된 환류 응축기를 부착하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 이어서

에틸 아세테이트 중에 재용해시키고, 용액을 실리카겔 상으로 흡수시켰다. 잔류물을 10% 에틸 아세테이트/이소헥산 (2L)에 이어 15% 에틸 아세테이트/이소헥산으로 용출시키는 실리카겔 (100 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하여 회색을 띠는 백색 고체로서의 표제 화합물 (158 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.35 (3H, t), 2.35 (3H, s), 4.38 (2H, q), 7.65 (1H, d), 8.32 (1H, s), 12.10 (1H, s).

LC/MS t = 2.9분, [MH⁺] 분자식 C₁₁H₁₁³⁵ClN₂O₂와 일치하는 239.

(e) 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-파롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산



1,4-디옥산 중 7-클로로-3-메틸-1H-파롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 (150 mg), 3-클로로아닐린 (133 μ l) 및 메탄술폰산 (81 μ l)의 혼합물을 마이크로파 조건 하에 180°C에서 30분 동안 가열하였다. 수득한 고체 덩어리를 메탄올 (6 ml) 중에 용해시키고, 메탄올 (2 ml) 중 수산화칼륨 (212 mg)의 용액으로 처리하고, 이어서 밤새 환류시켰다. 메탄올 (1 ml) 중 수산화칼륨 (106 mg)의 용액을 첨가하였다. 메탄올 (2 ml) 중 수산화칼륨 (212 mg)의 추가 용액을 첨가하고, 이어서 밤새 환류시켰다. 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 물 중에 용해시키고, 디에틸 에테르로 2회 세척하였다. 이어서, 수성물을 진한 염산을 이용해 pH 1로 산성화하여 침전물을 제공하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하였다. 이어서, 고체를 건조되도록 흡수시키고, 50°C에서 수산화나트륨으로 건조시켜 표제 화합물 (154 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.40 (3H, s), 7.32 (1H, d), 7.50-7.57 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.00 (1H, s), 11.00 (1H, s), 12.55 (1H, s).

LC/MS t = 2.6분, [MH⁺] 분자식 C₁₅H₁₂³⁵ClN₃O₂와 일치하는 302.

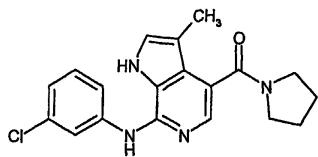
(f) 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-파롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일 메탄온 히드로클로라이드 염

디메틸포름아미드 (4 ml) 중 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-파롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 (150 mg)의 용액에 4-에틸모르폴린 (253 μ l), 모르폴린 (88 μ l), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (105 mg) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (115 mg)를 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 디메틸포름아미드를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (40 ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 유기층을 5% 탄산수소나트륨 용액 (25 ml) 및 2회의 물 (2 x 25 ml)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 주황색 오일을 제공하였다. 잔류물을 2% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키는 실리카겔 (50 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로 분쇄하여 백색 고체를 제공하고, 이어서 이를 여과하여 걸러내고, 건조되도록 흡수시키고, 이어서 건조시켜 유리 염기 (107 mg)를 제공하였다. 유리 염기 (50 mg)의 샘플을 따뜻한 에틸 아세테이트 (10 ml) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 이어서, 생성된 고체 침전물을 신타 상으로 여과하고, 건조되도록 흡수시킨 후 건조시켜 표제 화합물 (42 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.16 (3H, s), 3.30 (4H, brs), 3.69 (4H, brs), 7.34 (1H, d), 7.49 (3H, m), 7.74 (2H, s), 11.00 (1H, brs), 12.55 (1H, brs).

LC/MS t = 2.8분, [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₂와 일치하는 371.

실시예 2: 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-파롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-파롤리딘-1-일-메탄온

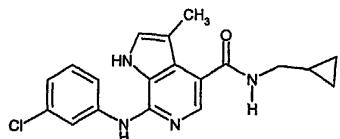


실시예 1의 방법 1 (f)와 유사한 방식으로 모르폴린 대신 피롤리딘 ($18 \mu\text{l}$)을 사용하여 제조하였다. 표제 화합물을 바이오티지 호리즌을 사용해 더 정제하여 회색을 띠는 백색 고체 (20 mg)를 제공하였다.

NMR ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 1.79 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.12 (2H, t), 3.50 (2H, t), 6.96 (1H, dd), 7.32 (1H, t), 7.37 (1H, s), 7.59 (1H, dd), 7.66 (1H, s), 8.21 (1H, t), 8.96 (1H, s), 11.10 (1H, s).

LC/MS $t = 2.5$ 분, $[\text{MH}^+]$ 분자식 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$ 와 일치하는 355.

실시예 3a 및 3b: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 시클로프로필메틸아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 1의 방법 1 (f)와 유사한 방식으로 모르풀린 대신 시클로프로필메틸아민 ($19 \mu\text{l}$)을 사용하여 제조하였다. 표제 화합물을 바이오티지 호리즌을 사용해 더 정제하여 회색을 띠는 백색 고체를 제공하였다.

NMR ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 0.25 (2H, m), 0.43 (2H, m), 1.05 (1H, m), 2.24 (3H, s), 3.33 (2H, t), 6.96 (1H, dd), 7.32 (1H, t), 7.37 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.24 (1H, t), 8.34 (1H, t), 8.99 (1H, s), 11.10 (1H, s).

LC/MS $t = 2.7$ 분, $[\text{MH}^+]$ 분자식 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$ 와 일치하는 355.

(b) 또한, 실시예 3a의 히드로클로라이드 염을 에탄올 (2 ml) 중 실시예 3a의 화합물 (12 mg)의 용액을 진한 염산 두 방울로 처리하여 백색 침전물을 제공함으로써 제조하였다. 용액을 증발시켜 건조시켜 7-(3-클로로-페닐 아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 시클로프로필메틸아미드 히드로클로라이드 염 (12 mg)을 제공하였다.

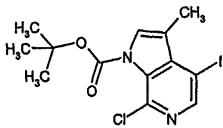
NMR ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 0.25 (2H, m), 0.43 (2H, m), 1.03 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.16 (2H, t), 7.34 (1H, brs), 7.50 (3H, m), 7.73 (2H, brs), 8.64 (1H, s), 11.10 (1H, s), 12.40 (1H, s).

LC/MS $t = 2.9$ 분, $[\text{MH}^+]$ 분자식 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$ 와 일치하는 355.

실시예 4: 1-[7-(3-브로모-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



(a) 7-클로로-4-요오도-3-메틸-피롤로[2,3-c]파리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

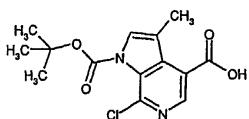


건조 테트라히드로푸란 (100 ml) 중 7-클로로-4-요오도-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (2 g)의 용액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산, 600 mg)을 질소 분위기 하에 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 0°C로 재냉각시키고, 건조 테트라히드로푸란 (20 ml) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.8 g)의 용액을 적가하였다. 용액을 1시간 동안 교반하여 실온으로 가온하고, 여기에 건조 테트라히드로푸란 (4 ml) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 (375 mg)의 추가분을 적가하였다. 용액을 1시간 동안 교반하여 실온으로 가온하고, 이어서 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 수성물의 pH가 중성이 될 때까지 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 갈색 오일을 제공하고, 이를 고체화하였다. 고체를 이소헥산으로 분쇄하고, 여과하여 걸러내고, 건조되도록 흡수시키고, 이어서 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (1.27 g)을 제공하였다. 여액을 증발시키고, 이소헥산에 이어 5% 에틸 아세테이트/이소헥산으로 용출시키는 실리카겔 (100 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하여 흐린 황색 고체로서의 표제 화합물 (890 mg)을 더 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.60 (9H, s), 2.50 (3H, t), 7.91 (1H, d), 8.44 (1H, s).

LC/MS t = 4.1분, [M-^tBu] 분자식 C₁₃H₁₄³⁵ClN₂O₂와 일치하는 337.

(b) 7-클로로-3-메틸-피롤로[2,3-c]피리딘-1,4-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르

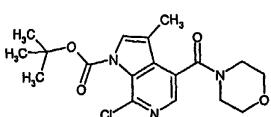


건조 테트라히드로푸란 (4 ml) 중 7-클로로-4-요오도-3-메틸-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (200 mg)의 용액에 이소프로필마그네슘 클로라이드 용액 (테트라히드로푸란 중 2 M, 600 μ l)을 질소 분위기 하에 -40°C에서 적가하고, 용액을 40°C에서 15분 동안 교반하였다. 용액을 이산화탄소 가스 스트림으로 포화시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기물을 포화 염화암모늄에 이어 1 N 수산화나트륨 용액으로 추출하였다. 이어서, 합한 수성물을 진한 염산을 이용해 pH 1로 산성화하여 침전물을 제공하였다. 침전물을 여과하고, 중성이 될 때까지 물로 세척하였다. 이어서, 고체를 건조되도록 흡수시키고, 50°C에서 수산화나트륨으로 건조시켜 표제 화합물 (86 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.61 (9H, s), 2.50 (3H, t), 7.92 (1H, d), 8.50 (1H, s), 13.60 (1H, s).

LC/MS t = 2.9분, [M-^tBu] 분자식 C₁₄H₁₅³⁵ClN₂O₄와 일치하는 255.

(c) 7-클로로-3-메틸-4-(1-모르폴린-4-일-메타노일)-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



디메틸포름아미드 (2 ml) 중 7-클로로-3-메틸-피롤로[2,3-c]피리딘-1,4-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 (80 mg)의 용액에 4-에틸모르폴린 (131 μ l), 모르폴린 (46 μ l), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (54 mg) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하드로클로라이드 (60 mg)를 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 디메틸포름아미드를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 유기층을 5% 탄산수소나트륨 용액 (2 x 4 ml) 및 물 (2 x 10 ml)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 오일 (107 mg)을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

LC/MS t = 2.8분, [MH⁺] 분자식 C₁₈H₁₉³⁵ClN₃O₄와 일치하는 380.

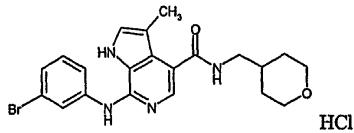
(d) 1-[7-(3-브로모-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일메탄온 히드로클로라이드 염

1,4-디옥산 (2 ml) 중 7-클로로-3-메틸-4-(1-모르폴린-4-일-메타노일)-페롤로[2,3-c]페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르, 3-브로모아닐린 (56 μ l) 및 메탄솔폰산 (33 μ l)의 혼합물을 마이크로파 조건 하에 180°C에서 30분 동안 가열하였다. 수득한 고체 덩어리를 메탄올 중에 용해시키고, 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 5% 탄산수소나트륨 용액 및 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 회색을 띠는 백색 고체를 제공하였다. 고체를 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하여 걸러내고, 건조되도록 흡수시켰다. 이어서, 고체를 따뜻한 에틸 아세테이트 (10 ml) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 이어서, 생성된 고체 침전물을 여과하여 걸러내고, 건조되도록 흡수시키고, 이어서 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (58 mg)을 제공하였다.

NMR (¹D-DMSO) δ 2.16 (3H, s), 3.30-3.69 (8H, b), 7.42-7.55 (4H, m), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, s), 11.00 (1H, brs), 12.55 (1H, brs).

LC/MS t = 2.8분, [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉⁸¹BrN₄O₂와 일치하는 417.

실시예 5: 7-(3-브로모-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산(테트라히드로-페란-4-일메틸)-아미드 히드로클로라이드 염

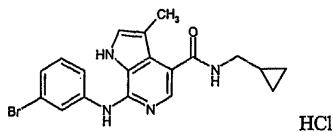


실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 7-클로로-3-메틸-4-[(테트라히드로-페란-4-일메틸)-카르바모일]-페롤로[2,3-c]페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 8a) 및 3-브로모아닐린으로부터 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (43 mg)을 제공하였다.

NMR (¹D-DMSO) δ 1.20 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.79 (1H, m), 2.22 (3H, s), 3.17 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.85 (2H, dd), 7.46-7.55 (4H, brm), 7.73-7.83 (2H, d), 8.59 (1H, s), 11.10 (1H, brs), 12.55 (1H, brs).

LC/MS t = 2.9분, [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₃⁸¹BrN₄O₂와 일치하는 445.

실시예 6: 7-(3-브로모-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 시클로프로필메틸-아미드 히드로클로라이드 염

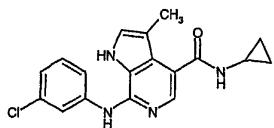


실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 실시예 17 (a)의 화합물 및 3-브로모아닐린을 사용하여 제조하였다. 조 고체 덩어리를 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, 실리카겔 상으로 흡수시켰다. 잔류물을 2% 메탄올/디클로로메탄에 이어 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키는 실리카겔 (50 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다. 잔류물을 따뜻한 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 용액을 증발시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하고, 이어서 생성된 고체를 여과하여 걸러내고, 건조되도록 흡수시키고, 이어서 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (30 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 0.25 (2H, m), 0.43 (2H, m), 1.05 (1H, m), 2.24 (3H, s), 3.16 (2H, t), 7.48 (4H, m), 7.76 (2H, d), 8.68 (1H, t), 11.10 (1H, s), 12.70 (2H, brs).

LC/MS t = 3.3분, [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉⁸¹BrN₄O와 일치하는 401.

실시예 7: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 시클로프로필아미드

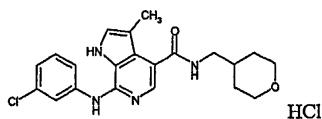


실시예 1의 방법 1 (f)와 유사한 방식으로 모르풀린 대신 시클로프로필아민 (16 μl)을 사용하여 제조하였다. 표제 화합물을 바이오티지 호리즌을 사용해 더 정제하여 회색을 띠는 백색 고체 (18 mg)를 제공하였다.

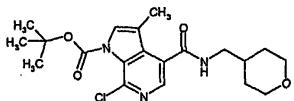
NMR (d^6 -DMSO) δ 0.55 (2H, m), 0.68 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.85 (1H, m), 6.96 (1H, dd), 7.32 (1H, t), 7.37 (1H, d), 7.55 (1H, dd), 7.80 (1H, s), 8.24 (1H, t), 8.28 (1H, d), 8.98 (1H, s), 11.10 (1H, s).

LC/MS t = 2.4분, [MH⁺] 분자식 C₁₈H₁₇³⁵ClN₄O와 일치하는 341.

실시예 8: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-페란-4-일메틸)-아미드 히드로클로라이드 염



(a) 7-클로로-3-메틸-4-[(테트라하이드로-페란-4-일메틸)-카르바모일]-페롤로[2,3-c]페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



실시예 11 (b)와 유사한 방식으로 모르풀린 대신 테트라하이드로-페란-4-일메틸아민 (222 mg)을 사용해 제조하여 회색을 띠는 백색 밸포체로서의 표제 화합물 (413 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.20 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.65 (2H, s), 1.79 (1H, m), 2.16 (3H, s), 3.19 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.85 (2H, dd), 7.84 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.71 (1H, t).

LC/MS t = 2.9분, [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₆³⁵ClN₃O₄와 일치하는 408.

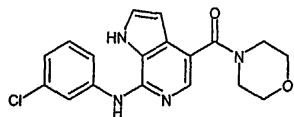
(b) 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-페란-4-일메틸)-아미드 히드로클로라이드 염

실시예 11 (c)와 유사한 방식으로 7-클로로-3-메틸-4-[(테트라하이드로-페란-4-일메틸)-카르바모일]-페롤로[2,3-c]페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 모르풀린 대신 3-클로로아닐린 (42 μl)을 사용하고 실시예 14 (b)에 기술한 바와 같이 단리해 제조하여 표제 화합물 (57 mg)을 제공하였다.

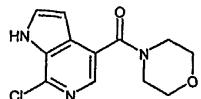
NMR (d^6 -DMSO) δ 1.20 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.79 (1H, m), 2.22 (3H, s), 3.16 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.85 (2H, dd), 7.33 (1H, brs), 7.49-7.54 (3H, bd), 7.73 (2H, s), 8.61 (1H, s), 11.50 (1H, brs), 12.85 (1H, brs).

LC/MS t = 2.7분, [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O₂와 일치하는 399.

실시예 9: 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온



(a) 1-(7-클로로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-1-모르풀린-4-일-메탄온



실시예 19 (e)와 유사한 방식으로 7-클로로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산으로부터 테트라히드로-페란-4-일메틸아민 대신 모르풀린을 사용해 제조하여 표제 화합물 (32 mg)을 제공하였다.

NMR (d⁶-DMSO) δ 3.33-3.67 (8H, b), 6.62 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.94 (1H, s), 12.35 (1H, s).

LC/MS t = 1.7분, [MH⁺] 분자식 C₁₂H₁₂³⁵ClN₃O₂와 일치하는 266.

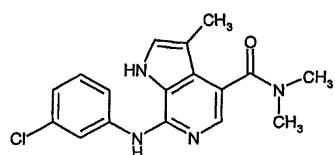
(b) 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르풀린-4-일-메탄온

MDAP로 정제한다는 것을 제외하고, 실시예 19 (f)와 유사한 방식으로 제조하여 표제 화합물 (17 mg)을 제공하였다.

NMR (d⁶-DMSO) δ 3.51 (4H, brs), 3.61 (4H, brs), 6.55 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.65 (1H, d), 7.75 (2H, d), 8.13 (1H, s), 9.80 (1H, brs), 11.85 (1H, brs).

LC/MS t = 2.6분, [MH⁺] 분자식 C₁₈H₁₇³⁵ClN₄O₂와 일치하는 357.

실시예 10: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 디메틸아미드

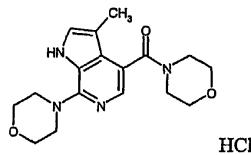


실시예 1의 방법 1 (f)와 유사한 방식으로 모르풀린 대신 디메틸아민 히드로클로라이드 (18 mg)를 사용하여 제조하였다. 표제 화합물을 바이오티지 호리즌을 사용해 더 정제하여 회색을 띠는 백색 고체 (18 mg)를 제공하였다.

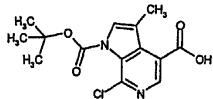
NMR (d⁶-DMSO) δ 2.08 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.04 (3H, s), 6.97 (1H, dd), 7.32 (1H, t), 7.38 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.21 (1H, t), 8.97 (1H, s), 11.10 (1H, s).

LC/MS t = 2.32분, [MH⁺] 분자식 C₁₇H₁₇³⁵ClN₄O와 일치하는 329.

실시예 11: 1-(3-메틸-7-모르풀린-4-일-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-1-모르풀린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



(a) 7-클로로-3-메틸-피롤로[2,3-c]파리딘-1,4-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르

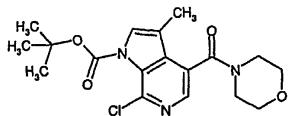


건조 테트라하이드로푸란 (40 ml) 중 7-클로로-4-요오도-3-메틸-피롤로[2,3-c]파리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2 g)의 용액에 4A 분자체를 첨가하였다. 용액을 실온에서 15분 동안 교반하고, 이어서 -40°C로 냉각시켰다. 질소 분위기 하에서 이소프로필마그네슘 클로라이드 용액 (테트라하이드로푸란 중 2 M, 5.4 ml)을 적가하고, 용액을 -40°C에서 10분 동안 교반하였다. 용액을 이산화탄소 가스 스트림으로 포화시키고, 드리에리트 (Drierite) 컬럼을 통해 통과시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기물을 완전히 추출될 때까지 1 N 수산화나트륨 용액으로 추출하고, 이어서 합한 수성물을 진한 염산을 이용하여 pH 1로 산성화하였다. 산성화된 수성물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하여 합하고, 중성이 될 때까지 물로 세척하였다. 이어서, 에틸 아세테이트총을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 고체를 제공하였다. 고체를 이소헥산으로 분쇄하고, 여과하여 걸러내고, 이소헥산으로 세척하였다. 고체를 건조되도록 흡수시키고, 이어서 진공 하에 50°C에서 건조시켜 표제 화합물 (1.22 g)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.61 (9H, s), 2.50 (3H, t), 7.92 (1H, d), 8.50 (1H, s), 13.60 (1H, s).

LC/MS t = 3.0분, [M- t Bu] 분자식 $C_{14}H_{15}^{35}ClN_2O_4$ 와 일치하는 255.

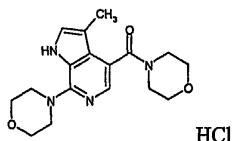
(b) 7-클로로-3-메틸-4-(1-모르폴린-4-일-메타노일)-피롤로[2,3-c]파리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



디메틸포름아미드 (4 ml) 중 7-클로로-3-메틸-피롤로[2,3-c]파리딘-1,4-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 (300 mg)의 용액에 4-에틸모르폴린 (492 μ l), 모르폴린 (172 μ l), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (204 mg) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (223 mg)를 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 희석하였다. 이어서, 유기총을 5% 탄산수소나트륨 용액 (2 x 10 ml) 및 물 (2 x 20 ml)로 세척하였다. 유기총을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 회색을 띠는 백색 발포체 (107 mg)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

LC/MS t = 2.8분, [MH $^+$] 분자식 $C_{18}H_{19}^{35}ClN_3O_4$ 와 일치하는 380.

(c) 1-(3-메틸-7-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일)-1-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



1,4-디옥산 (1 ml) 중 7-클로로-3-메틸-4-(1-모르폴린-4-일-메타노일)-피롤로[2,3-c]파리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (70 mg), 모르폴린 (64 μ l) 및 메탄술폰산 (48 μ l)의 혼합물을 마이크로파 조건 하에 180°C에서 30분 동안 가열하였다. 수득한 고체 덩어리를 메탄올 중에 용해시키고, 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 증발시켰다. 잔류물을 디클로

로메탄 (40 ml) 중에 용해시키고, 5% 탄산수소나트륨 용액 (4 ml)으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 흐린 갈색 발포체를 제공하였다. 잔류물을 2% 메탄올/디클로로메탄에 이어 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키는 실리카겔 (50 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 디에틸에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 용액을 증발시키고, 디에틸에테르로 분쇄하고, 이어서 생성된 고체를 여과하여 걸러내고, 건조되도록 흡수시키고, 이어서 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (36 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.23-3.83 (16H, b), 7.62 (1H, s), 7.70 (1H, s), 12.30 (1H, brs), 13.40 (1H, brs).

LC/MS t = 1.5분, [MH⁺] 분자식 C₁₇H₂₂N₄O₃와 일치하는 331.

실시예 12: 1-(7-시클로헥실아미노-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-1-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염

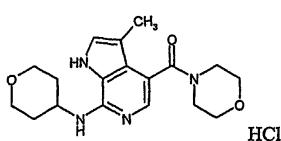


1,4-디옥산 (1 ml) 중 7-클로로-3-메틸-4-(1-모르폴린-4-일-메타노일)-페롤로[2,3-c]페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (66 mg), 시클로헥실아민 (80 μ l) 및 메탄술폰산 (45 μ l)의 혼합물을 마이크로파 조건 하에 180°C에서 30분 동안 가열하였다. 시클로헥실아민 (총 600 μ l)을 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 조건 하에 180°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 수득한 고체 덩어리를 실시예 11 (c)에 기술한 바와 같이 정제하여 표제 화합물 (31 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.23-1.39 (5H, m), 1.65 (1H, d), 1.77 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.39-3.92 (9H, b), 7.40 (1H, s), 7.45 (1H, s), 12.00 (1H, brs), 12.65 (1H, brs).

LC/MS t = 1.8분, [MH⁺] 분자식 C₁₉H₂₆N₄O₂와 일치하는 343.

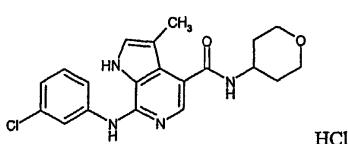
실시예 13: 1-[3-메틸-7-(테트라하이드로-페란-4-일아미노)-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



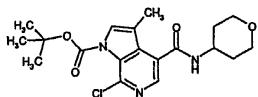
실시예 12와 유사한 방식으로 시클로헥실아민 대신 테트라하이드로-페란-4-일아민 (270 mg)을 사용해 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (8 mg)을 제공하였다.

LC/MS t = 1.5분, [MH⁺] 분자식 C₁₈H₂₄N₄O₃와 일치하는 345.

실시예 14: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-페란-4-일)-아미드 히드로클로라이드 염



(a) 7-클로로-3-메틸-4-(테트라하이드로-피란-4-일카르바모일)-파롤로[2,3-c]파리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



실시예 11 (b)와 유사한 방식으로 7-클로로-3-메틸-파롤로[2,3-c]파리딘-1,4-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르로부터 모르폴린 대신 테트라하이드로-피란-4-일아민 (195 mg)을 사용하여 제조하였다. 표제 화합물을 에테르/이소헥산으로의 분쇄에 의해 더 정제하여 회색을 띠는 백색 고체 (324 mg)를 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.49-1.56 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.84 (2H, d), 2.18 (3H, s), 3.41 (2H, t), 3.86 (2H, d), 4.03 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.66 (1H, d).

LC/MS t = 2.8분, [MH⁺] 분자식 C₁₉H₂₄³⁵ClN₃O₄와 일치하는 394.

(b) 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-파롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-피란-4-일)-아미드 히드로클로라이드 염

표제 화합물이 5% 탄산수소나트륨 용액과 디클로로메탄 사이에 분배될 경우 그 계면에 고체로서 잔존한다는 것을 제외하고, 실시예 11 (c)와 유사한 방식으로 모르풀린 대신 3-클로로아닐린 (43 μ l)을 사용하여 제조하였다. 고체를 여과하여 걸러내고, 메탄올 중에 상기 고체를 용해시킴으로써 히드로클로라이드 염을 형성하고, 1 N HCl (몇 방울)로 처리하고, 증발시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 (37 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.49-1.58 (2H, m), 1.83 (2H, d), 2.23 (3H, s), 3.41 (2H, t), 3.87 (2H, d), 4.01 (1H, m), 7.35-7.74 (6H, b), 8.55 (1H, d), 11.10 (1H, brs), 12.60 (1H, brs).

LC/MS t = 2.71분, [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O₂와 일치하는 385.

실시예 15: 7-시클로헥실아미노-3-메틸-1H-파롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-피란-4-일)-아미드 히드로클로라이드 염

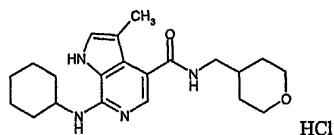


메탄술폰산을 생략한다는 것을 제외하고, 실시예 12와 유사한 방식으로 7-클로로-3-메틸-4-(테트라하이드로-피란-4-일카르바모일)-파롤로[2,3-c]파리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 제조하였다. 시클로헥실아민 (900 μ l)을 사용하였고, 반응 시간은 15시간이었다. 후처리 중 용매로서 디클로로메탄 대신 에틸 아세테이트를 사용하였고, 크로마토그래피는 전혀 필요하지 않았으며, 염 형성 중 디클로로메탄 대신 에틸 아세테이트를 사용하여 표제 화합물 (13 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.23-1.45 (5H, m), 1.45-1.70 (3H, m), 1.79 (4H, m), 2.00 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.39 (2H, t), 3.85-3.88 (4H, m), 7.48 (2H, s), 8.35 (1H, s), 12.70 (1H, s).

LC/MS t = 1.9분, [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₈N₄O₂와 일치하는 357.

실시예 16: 7-시클로헥실아미노-3-메틸-1H-파롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미드 히드로클로라이드 염

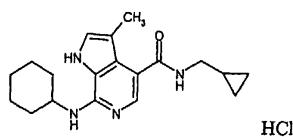


메탄술폰산을 생략한다는 것을 제외하고, 실시예 12와 유사한 방식으로 7-클로로-3-메틸-4-[(테트라히드로-피란-4-일메틸)-카르바모일]-파롤로[2,3-c]파리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 제조하였다. 시클로헥실아민 (1.5 ml)을 사용하였고, 반응 시간은 10시간이었다. 고체 덩어리를 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, 실리카겔 상으로 흡수시켰다. 잔류물을 실시예 6에 기술한 바와 같이 정제하여 표제 화합물 (28 mg)을 제공하였다.

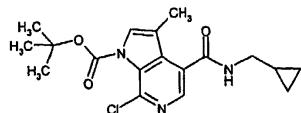
NMR (d^6 -DMSO) δ 1.17-1.30 (3H, m), 1.33-1.50 (4H, m), 1.60-1.70 (3H, m), 1.8 (3H, m), 2.00 (2H, s), 2.17 (3H, s), 3.16 (2H, t), 3.24 (2H, t), 3.84-3.87 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.61 (1H, s), 8.58 (1H, t), 9.00 (1H, s), 12.70 (2H, d).

LC/MS $t = 1.9$ 분, $[MH^+]$ 분자식 $C_{21}H_{30}N_4O_2$ 와 일치하는 371.

실시예 17: 7-시클로헥실아미노-3-메틸-1H-파롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 시클로프로필메틸-아미드 히드로클로라이드 염



(a) 7-클로로-4-(시클로프로필메틸-카르바모일)-3-메틸-파롤로[2,3-c]파리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



실시예 11 (b)와 유사한 방식으로 7-클로로-3-메틸-파롤로[2,3-c]파리딘-1,4-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르로부터 모르풀린 대신 시클로프로필메틸아민 ($167 \mu\ell$)을 사용해 제조하여 흐린 갈색 밭포체로서의 표제 화합물 (389 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 0.25 (2H, m), 0.45 (2H, m), 0.98 (1H, m), 1.61 (9H, s), 2.19 (3H, s), 3.17 (2H, t), 7.84 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.79 (1H, t).

LC/MS $t = 3.2$ 분, $[MH^+]$ 분자식 $C_{18}H_{22}^{35}ClN_3O_3$ 와 일치하는 364.

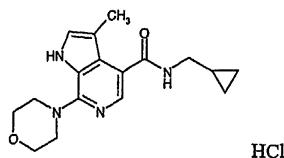
(b) 7-시클로헥실아미노-3-메틸-1H-파롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 시클로프로필메틸-아미드 히드로클로라이드 염

메탄술폰산을 생략한다는 것을 제외하고, 실시예 12와 유사한 방식으로 제조하였다. 시클로헥실아민 (1.5 ml)을 사용하였고, 반응 시간은 10시간이었다. 고체 덩어리를 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, 실리카겔 상으로 흡수시켰다. 잔류물을 실시예 6에 설명한 바와 같이 정제하여 표제 화합물 (58 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 0.24 (2H, m), 0.45 (2H, m), 1.01 (1H, m), 1.23 (1H, m), 1.42 (4H, m), 1.64 (1H, d), 1.80 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.14 (2H, t), 3.19 (1H, brs), 7.39 (1H, d), 7.63 (1H, d), 8.66 (1H, t), 9.11 (1H, d), 12.80 (2H, t).

LC/MS $t = 2.1$ 분, $[MH^+]$ 분자식 $C_{19}H_{26}N_4O$ 와 일치하는 327.

실시예 18: 3-메틸-7-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 시클로프로필메틸-아미드 히드로클로라이드 염

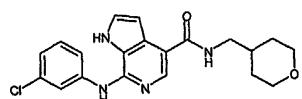


실시예 11 (c)와 유사한 방식으로 7-클로로-4-(시클로프로필메틸-카르바모일)-3-메틸-피롤로[2,3-c]페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 제조하였다. 고체 덩어리를 최소량의 메탄을 중에 용해시키고, 실리카겔 상으로 흡수시켰다. 잔류물을 실시예 6에 기술한 바와 같이 바이오티지 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (14 mg)을 제공하였다.

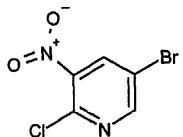
NMR (d^6 -DMSO) δ 0.25 (2H, m), 0.43 (2H, m), 1.05 (1H, m), 2.21 (3H, s), 3.16 (2H, t), 3.74 (4H, brs), 3.84 (4H, m), 7.60 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.76 (1H, t), 12.50 (1H, s), 13.75 (1H, brs).

LC/MS t = 1.7분, [MH⁺] 분자식 C₁₇H₂₂N₄O₂와 일치하는 315.

실시예 19: 7-(3-클로로-페닐아미노)-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-페란-4-일메틸)-아미드



(a) 5-브로모-2-클로로-3-니트로-페리딘

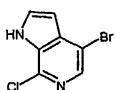


페닐 디클로로포스페이트 (40 ml) 중 5-브로모-2-히드록시-3-니트로-페리딘 (19.2 g; 예. 메이브리지)의 혼탁액을 180°C에서 30분 동안 가열하여 적색 오일을 제공하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실시예 1의 방법 1 (a)에 기술한 바와 같이 정제하여 흐린 황색 고체로서의 표제 화합물 (20.4 g)을 제공하였다.

NMR (CDCl₃) δ 8.36 (1H, d), 8.69 (1H, d).

LC/MS t = 2.6분, [MH⁺] 분자식 C₅H₂⁸¹Br³⁵ClN₂O₂와 일치하는 239.

(b) 4-브로모-7-클로로-1H-피롤로[2,3-c]페리딘

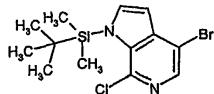


건조 테트라하이드로푸란 (150 ml) 중 5-브로모-2-클로로-3-니트로-페리딘 (7 g)의 용액에 비닐마그네슘 브로마이드 용액 (테트라하이드로푸란 중 1.0 M; 94.5 ml)을 질소 분위기 하에 -70°C에서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 용액을 -70°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화 염화암모늄 (150 ml)으로 켄칭하고, 수성물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 짙은 적색 오일을 제공하였다. 잔류물을 디에틸 에테르 (100 ml)로 분쇄하고, 이어서 고체를 여과하여 걸러내고, 건조되도록 흡수시키고, 이어서 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (1.75 g)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 6.61 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.07 (1H, s), 12.50 (1H, s).

LC/MS t = 2.9분, [MH⁺] 분자식 C₇H₄⁸¹Br³⁵ClN₂와 일치하는 233.

(c) 4-브로모-1-(tert-부틸-디메틸-실라닐)-7-클로로-1H-피롤로[2,3-c]페리딘

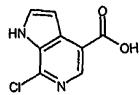


건조 테트라하이드로푸란 (80 ml) 중 4-브로모-7-클로로-1H-페리딘 (1.64 g)의 용액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산, 625 mg)을 질소 분위기 하에 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 0°C로 재냉각시키고, 건조 테트라하이드로푸란 (20 ml) 중 tert-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (3.75 g)의 용액을 적가하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (100 ml)와 물 (100 ml) 사이에 분배하고, 수성물의 pH가 중성이 될 때까지 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 갈색 오일을 제공하였다. 잔류물을 10% 에틸 아세테이트/이소헥산으로 용출시키는 실리카겔 (100 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하여 적색 오일로서의 표제 화합물 (1.63 g)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 0.62 (6H, s), 0.87 (9H, s), 6.64 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.03 (1H, s).

LC/MS t = 4.0분, [MH⁺] 분자식 C₁₃H₁₈⁸¹Br³⁵ClN₂Si와 일치하는 347.

(d) 7-클로로-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산

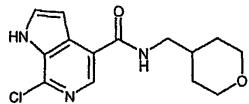


건조 테트라하이드로푸란 (25 ml) 중 4-브로모-1-(tert-부틸-디메틸-실라닐)-7-클로로-1H-피롤로[2,3-c]페리딘 (500 mg)의 용액에 tert-부틸리튬 (펜坦 중 1.7 M, 1.88 ml)을 질소 분위기 하에 -78°C에서 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 -78°C에서 15분 동안 교반하고, 이어서 분쇄된 이산화탄소 펠렛 상에 부었다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 이어서 증발시켰다. 잔류물을 물 중에 용해시키고, 수성물을 디에틸 에테르로 2회 세척하였다. 이어서, 수성물을 2 M 염산으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 황색 고체로서의 표제 화합물 (120 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 0.62 (6H, s), 0.87 (9H, s), 6.64 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.03 (1H, s).

LC/MS t = 1.8분, [MH⁺] 분자식 C₈H₅³⁵ClN₂O₂와 일치하는 197.

(e) 7-클로로-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-페란-4-일메틸)-아미드



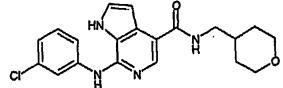
디메틸포름아미드 (4 ml) 중 7-클로로-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (110 mg)의 용액에 4-에틸모르폴린 (187 μ l), 테트라하이드로-페란-4-일메틸아민 (97 mg), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (118 mg) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (129 mg)를 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 디메틸포름아미드를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 유기층을 5% 탄산수소나트륨 용액

(4 ml) 및 염수 (4 ml)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 흐린 주황색 고체를 제공하였다. 고체를 디에틸 에테르로 분쇄하고, 이어서 여과하여 걸러내고, 건조되도록 흡수시키고, 이어서 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (93 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.21 (2H, m), 1.63 (2H, d), 1.83 (1H, m), 3.21 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.85 (2H, dd), 6.92 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.53 (1H, t), 12.20 (1H, s).

LC/MS t = 1.9분, [MH⁺] 분자식 $C_{14}H_{16}^{35}ClN_3O_2$ 와 일치하는 294.

(f) 7-(3-클로로-페닐아미노)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-페란-4-일메틸)-아미드

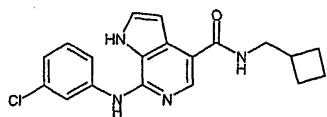


1,4-디옥산 (0.5 ml) 중 7-클로로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-페란-4-일메틸)-아미드 (20 mg), 3-클로로아닐린 (15 μ l) 및 메탄솔폰산 (9 μ l)의 혼합물을 마이크로파 조건 하에 180°C에서 30분 동안 가열하였다. 수득한 고체 덩어리를 메탄올 중에 용해시키고, 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 5% 탄산수소나트륨 용액 사이에 분배하였으며, 이로 인해 표제 화합물은 계면에 고체로서 잔존하였다. 고체를 여과하여 걸러내고, 5% 탄산수소나트륨 용액, 물 및 디에틸 에테르로 세척하고, 이어서 건조되도록 흡수시키고, 진공 하에 60°C에서 건조시켜 표제 화합물 (17 mg)을 제공하였다.

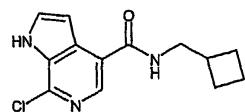
NMR (d^6 -DMSO) δ 1.21 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.80 (1H, m), 3.19 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.85 (2H, dd), 7.10 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.51 (2H, d), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.50 (1H, s), 11.85 (1H, brs), 12.45 (1H, brs).

LC/MS t = 2.7분, [MH⁺] 분자식 $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$ 와 일치하는 385.

실시예 20: 7-(3-클로로-페닐아미노)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산 시클로부틸메틸-아미드



(a) 7-클로로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산 시클로부틸메틸-아미드



실시예 19 (e)와 유사한 방식으로 7-클로로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산으로부터 테트라하이드로-페란-4-일메틸아민 대신 시클로부틸메틸아민 하이드로클로라이드 (46 mg)를 사용해 제조하여 표제 화합물 (39 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.72-1.88 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.33 (2H, t), 6.91 (1H, s), 7.76 (1H, t), 8.27 (1H, s), 8.48 (1H, t), 12.25 (1H, s).

LC/MS t = 2.4분, [MH⁺] 분자식 $C_{13}H_{14}^{35}ClN_3O$ 와 일치하는 264.

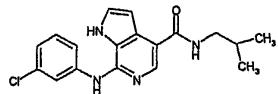
(b) 7-(3-클로로-페닐아미노)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산 시클로부틸메틸-아미드

표제 화합물을 5% 탄산수소나트륨 용액으로 분쇄한 후 물 및 디에틸 에테르로 세척함으로써 단리한다는 것을 제외하고, 실시예 19 (f)와 유사한 방식으로 제조하여 표제 화합물 (29 mg)을 제공하였다.

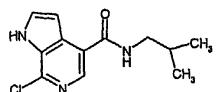
NMR (d^6 -DMSO) δ 1.72-1.86 (4H, m), 2.01 (2H, m), 2.55 (1H, m), 3.30 (2H, t), 6.90 (1H, s), 7.08 (1H, brs), 7.38 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.68 (1H, s), 8.19 (3H, d), 9.60 (1H, brs), 11.70 (1H, brs).

LC/MS t = 3.5분, [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O와 일치하는 355.

실시예 21: 7-(3-클로로-페닐아미노)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산 이소부틸아미드



(a) 7-클로로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산 이소부틸-아미드



실시예 19 (e)와 유사한 방식으로 7-클로로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산으로부터 테트라하이드로-페란-4-일메틸아민 대신 이소부틸아민 (28 mg)을 사용해 제조하여 표제 화합물 (38 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 0.92 (6H, d), 1.87 (1H, m), 3.12 (2H, t), 6.91 (1H, d), 7.76 (1H, t), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, t), 12.25 (1H, s).

LC/MS t = 2.3분, [MH⁺] 분자식 C₁₂H₁₄³⁵ClN₃O와 일치하는 252.

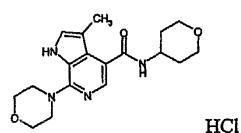
(b) 7-(3-클로로-페닐아미노)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산 이소부틸-아미드

표제 화합물을 5% 탄산수소나트륨 용액으로 분쇄한 후 물 및 디에틸 에테르로 세척함으로써 단리한다는 것을 제외하고, 실시예 19 (f)와 유사한 방식으로 제조하여 표제 화합물 (34 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 0.91 (6H, m), 1.85 (1H, m), 3.11 (2H, t), 7.00 (1H, s), 7.30 (1H, brs), 7.51 (2H, s), 7.88 (2H, s), 8.00 (1H, s), 8.45 (1H, s), 12.20 (1H, brs).

LC/MS t = 3.3분, [MH⁺] 분자식 C₁₈H₁₉ClN₄O와 일치하는 343.

실시예 22: 3-메틸-7-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-페란-4-일)-아미드 히드로클로라이드 염

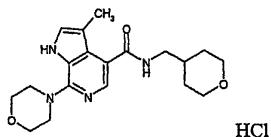


용매로서 디클로로메탄 대신 메탄올을 사용하여 히드로클로라이드 염을 형성한다는 것을 제외하고, 실시예 11 (c)와 유사한 방식으로 7-클로로-3-메틸-4-(테트라하이드로-페란-4-일카르바모일)-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 모르폴린 (71 mg)으로부터 제조하여 표제 화합물 (40 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.48-1.57 (2H, m), 1.81 (2H, d), 2.20 (3H, s), 3.40-3.51 (6H, m), 3.81-3.88 (6H, m), 4.00 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.67 (1H, s), 8.45 (1H, s), 11.80 (1H, brs), 13.40 (1H, brs).

LC/MS t = 1.5분, [MH⁺] 분자식 C₁₈H₂₄N₄O₃와 일치하는 345.

실시예 23: 3-메틸-7-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로페란-4-일 메틸)-아미드 히드로클로라이드 염

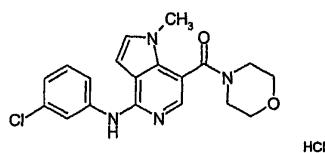


실시예 11 (c)와 유사한 방식으로 7-클로로-3-메틸-4-[(테트라하이드로-페란-4-일 메틸)-카르바모일]-피롤로[2,3-c]페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 모르폴린 (68 mg)으로부터 제조하여 표제 화합물 (33 mg)을 제공하였다.

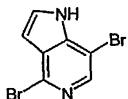
NMR (d^6 -DMSO) δ 1.23 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.79 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.17 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.66 (4H, brs), 3.82-3.87 (6H, m), 7.63 (1H, s), 7.71 (1H, brs), 8.64 (1H, brs), 12.30 (1H, brs), 13.50 (1H, brs).

LC/MS t = 1.6분, $[MH^+]$ 분자식 $C_{19}H_{26}N_4O_3$ 와 일치하는 359.

실시예 24: 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘-7-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드



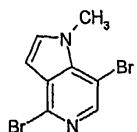
(a) 4,7-디브로모-1H-피롤로[3,2-c]페리딘



비닐 마그네슘 브로마이드 (44 ml, THF 중 1 M)를 견조 THF (40 ml)에 첨가하고, 용액을 질소 분위기 하에 0°C에서 냉각 시켰다. THF (80 ml) 중 2,5-디브로모-4-니트로페리딘 (문헌 [Lee, Bang-Lin; Yamamoto, Takakazu, *Macromolecules* (1999), 32(5), 1375-1382]의 방법으로 제조됨) (3.53 g)의 용액을 0°C에서 40분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 0°C로 냉각시키고, 염화암모늄 포화 용액 (60 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트 (200 ml) 및 물 (200 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 물로 세척하고, 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 (20 ml) 및 진한 염산 (0.5 ml)의 혼합물 중에 용해시켰다. 실온에서 30분 동안 유지한 후, 용액을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 ml) 및 물 (50 ml)에 첨가하고, 수산화나트륨을 이용하여 염기성으로 만들었다. 유기층을 물 (2 x 50 ml)에 이어 염수로 세척하고, 견조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 잔류물을 에테르 (20 ml)로 분쇄하여 고체를 제공하고, 이를 여과하여 걸러내었다. 여액을 증발시키고 에테르로 분쇄하여 제2 수득물을 제공하고, 이를 상기와 조합하여 표제 화합물 (0.97 g)을 제공하였다. 여액을 증발시키고, DCM 중에 용해시키고, DCM/Et₂O (20:1)로 용출시키는 바이오티지 크로마토그래피로 정제하고, 증발시켜 백색 고체 (0.38 g)를 제공하였다.

NMR ($DMSO-d_6$) δ 6.60 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.13 (1H, s), 12.3 (1H, s).

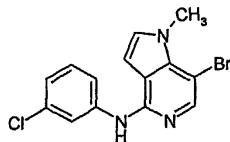
(b) 4,7-디브로모-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘



건조 아세톤 (90 ml) 중 4,7-디브로모-1H-피롤로[3,2-c]페리딘 (1.35 g), 요오도메탄 (609 $\mu\ell$) 및 무수 탄산칼륨 (1.35 g)의 혼합물을 밤새 환류시켰다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (60 ml) 및 물 (60 ml)에 첨가하였다. 유기층을 물에 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄으로 용출시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.99 g)을 제공하였다.

NMR (DMSO-d₆) δ 4.13 (3H, s), 6.54 (1H, d), 7.64 (1H, d), 8.10 (1H, s).

(c) (7-브로모-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘-4-일)-(3-클로로-페닐)-아민



디옥산 (5 ml) 중 4,7-디브로모-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘 (290 mg), 3-클로로아닐린 (153 mg), 탄산세슘 (652 mg), 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(0) (10 mg) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (6 mg)의 혼합물을 질소 하에 환류에서 밤새 가열하였다. 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(0) (10 mg) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (6 mg)을 더 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 환류시키고, 이어서 반복 첨가하고, 2시간 동안 환류를 계속하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트를 사용하는 셀라이트를 통해 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔을 통해 통과시키고, 증발시켰다. 이소헥산/디클로로메탄 (1:1)으로 용출시키는 바이오티지 상의 크로마토그래피로 잔류물을 정제하고, 증발시켜 표제 화합물 (199 mg)을 제공하였다.

NMR (DMSO-d₆) δ 4.08 (3H, s), 6.94 (1H, d of d), 6.98 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.77 (1H, d of d), 7.89 (1H, s), 8.13 (1H, t), 8.99 (1H, s).

(d) 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산



(7-브로모-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘-4-일)-(3-클로로-페닐)-아민 (96 mg)을 건조 THF (5 ml) 중에 용해시키고, 용액을 질소 분위기 하에 건조 열음/아세톤 조중에서 약 -70°C로 냉각시켰다. n-부틸리튬 (450 $\mu\ell$, 헥산 중 1.6 M) 을 1분에 걸쳐 첨가하고, 이어서 이산화탄소를 혼합물을 통해 5분 동안 버블링하였다. 혼합물을 약 -70°C에서 10분 동안 교반하고, 이어서 1시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 ml) 및 물 (10 ml)에 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (10 ml)로 세척하고, 이어서 염산을 이용하여 약 pH 5.5로 산성화하였다. 에틸 아세테이트 (2 x 10 ml)로 추출하고, 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 증발시켜 겉으로서의 표제 화합물 (23 mg)을 제공하였다.

NMR (DMSO-d₆) δ 3.94 (3H, s), 7.01 (2H, m), 7.30 (2H, m), 7.83 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.34 (1H, s), 9.20 (1H, s), 12.6 (1H, br s).

(e) 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘-7-일]-1-모르폴린-4-일메탄온 히드로클로라이드

디메틸포름아미드 (2 ml) 중 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 (29 mg), 모르폴린 (36 $\mu\ell$), 1-(3-디메틸아미노-프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (76 mg), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (54 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (140 $\mu\ell$)의 혼합물을 밤새 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트 (20 ml), 물 (20 ml) 및 포화 중탄산나트륨 (10 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 3회의 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 겉을 제공하였다. MDAP로 정제하고, 생성물을 두 분획으로 분할하였다. 제1 분획을 증발시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 상기와 같이 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 고체를 제공하였다. 이를 에테르

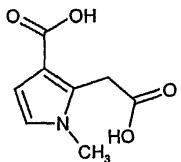
로 분쇄하고, MDAP 및 디클로로메탄/메탄올 (20:1)로 용출시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 유리 염기를 제공하고, 이를 에테르상의 HCl로 처리된 DCM으로 취하고, 증발시키고, 에테르로 분쇄하여 고체로서의 표제 화합물 (11 mg)을 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.4~3.9 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.38 (1H, br s), 7.5~7.6 (3H, m), 7.64 (1H, s), 7.75 (1H, br s), 7.89 (1H, s), 10.9 (1H, br s), 13.0 (1H, br s).

LC/MS t = 2.14분, 관찰된 분자 이온 (MH^+) = 분자식 $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_2$ 와 일치하는 371.

경로 2: 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘-7-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드

(a) 2-(카르복시메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실산

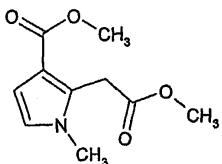


물 (200 ml) 중 메틸아민 (물 중 40 중량%, 496 ml)의 용액을 10°C로 냉각시키고, 15°C 미만의 온도를 유지하면서 1,3-아세톤 디카르복실산 (90 g)을 조금씩 첨가하였다. 완전히 첨가한 후, 반응을 10°C로 냉각시키고, 이후 18°C 미만의 온도를 유지하면서 클로로아세트알데히드 (물 중 50%, 135 ml)를 적가하였다. 이어서, 반응을 실온으로 가온하고, 17시간 동안 교반하였다. 용액을 냉각시키고, 용액이 pH 1에 도달할 때까지 5 N 염산 (500 ml)에 이어 진한 염산으로 산성화하였다. 혼탁액을 여과하였다. 이어서, 고체를 빙초산 (400 ml) 중에서 환류로 가열하고, 10분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 후, 혼탁액을 여과하고, 고체를 최소량의 아세트산으로 세척하였다. 고체를 진공 중에서 건조시켜 조 표제 화합물 (63.7 g)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ 3.53 (3H, s), 4.02 (2H, s), 6.32 (1H, d), 6.70 (1H, d), 12.03 (2H, s, broad).

여액을 진공 중에서 약 1/2로 감소시키고, 재여과하였다. 수집된 고체를 진공 중에서 건조시켜 조 표제 화합물 (7.55 g)을 수득하였다.

(b) 메틸 1-메틸-2-[2-(메틸옥시)-2-옥소에틸]-1H-피롤-3-카르복실레이트



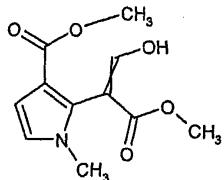
무수 메탄올 (600 ml) 중 2-(카르복시메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 (63.7 g) 및 p-톨루엔су폰산 (33.09 g)의 용액을 44시간 동안 환류에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (600 ml) 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 (2 x 250 ml)으로 세척하였다. 수성층을 합하고, 에틸 아세테이트 (250 ml)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 제거하여 밝은 갈색 고체로서의 표제 화합물 (65.6 g)을 수득하였다.

LC/MS [MH^+] 분자식 $C_{10}H_{13}NO_4$ 와 일치하는 212.

표제 화합물 추가 5.84 g을 출발 물질 7.55 g을 사용하여 상기와 같이 (35시간 동안 환류시켜) 제조하였다.

표제 화합물의 추가 배치 (출발 물질 40.4 g)를 상기와 같이 2일 동안 환류시켜 제조하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 중에서 증발시키고, 수성 중탄산나트륨 (400 ml)으로 처리하고, 에틸 아세테이트 (5 x 200 ml)로 처리하였다. 합하여 건조시킨 (Na_2SO_4) 유기물을 추출하여 백색 결정을 제공하였다. 이의 2.4 g을 더 사용하였다. 2-(카르복시메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 출발 물질을 (a)에서와 같이 제조하였으나, 1,3-아세톤 디카르복실산의 초기 첨가는 아르곤 하에 10 내지 15°C에서 수행하였다. 온도를 10°C 미만으로 유지하면서 클로로아세트알데히드를 첨가하고, 교반을 15시간 동안 계속하였다. 첨전물을 여과하여 걸러낸 경우, 60°C의 진공 중에서 2시간 동안 건조시켰다. 고온의 아세트산으로 20분 동안 환류시키고, 이어서 냉각하였다. 고체를 여과하여 걸러내었다.

(c) 메틸 2-{2-히드록시-1-[(메틸옥시)카르보닐]에테닐}-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

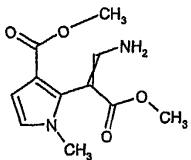


본 반응 단계를 위한 출발 물질 (37.9 g 및 35.5 g)을 세 가지 제제의 메틸 1-메틸-2-[2-(메틸옥시)-2-옥소에틸]-1H-피롤-3-카르복실레이트로부터 수득하였다.

THF (무수, 300 ml) 중 메틸 1-메틸-2-[2-(메틸옥시)-2-옥소에틸]-1H-피롤-3-카르복실레이트 (37.9 g)의 혼탁액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산, 37.9 g)을 아르곤 하에서 조금씩 첨가하였다. 완전히 첨가한 후, 반응을 22°C에서 15분 동안 교반하고, 이후 메틸 포르메이트 (16.6 ml)를 적가하였다. 반응을 18°C에서 50분 동안 교반하였다. 이 기간 동안 온도는 약 21.5°C로 증가하였고, 이후 가스 방출로 온도가 급격히 증가하였다. 플라스크 외부를 (고체 이산화탄소로) 냉각시켰다. 온도가 최대 30°C에 도달한 후 20°C로 떨어졌다. 냉각제를 제거하고, 반응을 추가 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음/물 조를 이용하여 냉각시킨 후, 메탄올 (100 ml)을 조심스럽게 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 유사한 방식으로 제조된 (메틸 1-메틸-2-[2-(메틸옥시)-2-옥소에틸]-1H-피롤-3-카르복실레이트의 출발 중량이 35.5 g임) 또 다른 제2 혼합물의 생성물을 합하였다. 용액을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 염화암모늄 포화용액 (600 ml)으로 처리하고, 이어서 진한 염산을 조심스럽게 첨가하여 pH 1로 산성화하였다. 얼음을 첨가하여 용액을 냉각시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (3 x 400 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고 (MgSO_4), 용매를 제거하여 흑색 유성 고체를 수득하였다. 오일을 경사하고, 잔류물을 헥산 (2 x 200 ml), 디에틸 에테르 (200 ml) 및 헥산 (200 ml)으로 분쇄하였다. 이로 인해 갈색 고체로서의 표제 화합물 (65.2 g)을 수득하였다.

LC/MS [MH⁻] 분자식 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ 와 일치하는 238.

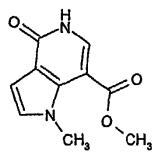
(d) 메틸 2-{(Z)-2-아미노-1-[(메틸옥시)카르보닐]에테닐}-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트



메탄올 (800 ml) 중 메틸 2-{2-히드록시-1-[(메틸옥시)카르보닐]에테닐}-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (65.2 g) 및 아세트산암모늄 (105 g)의 용액을 환류에서 7시간 동안 가열하였다. 반응을 냉각시키고, 메탄올을 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 다량 (2 L 초과)의 에틸 아세테이트를 잔류물을 용해시키는 데 사용하였다. 유기 용액을 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 용매를 제거하여 갈색 고체로서의 표제 화합물 (58.4 g)을 수득하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ 와 일치하는 239.

(e) 메틸 1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실레이트



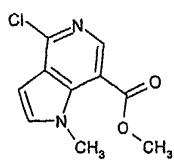
디메틸포름아미드 (18 ml) 중 메틸 2-{2-아미노-1-[메틸옥시]카르보닐}에테닐}-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (2 g) 및 나트륨 t-부톡시드 (160 mg)의 혼합물을 160°C의 마이크로파 반응기 내에서 20분 동안 조사하였다. 반응을 28회 반복하였다. 반응 혼합물을 합하고 (56.4 g), 냉각시킨 후 형성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물 (17.1 g)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ 3.82 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.57 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.68 (1H, d), 11.41 (1H, s, 넓음).

여액을 진공 중에서 감소시키고, 잔류물을 물 (100 ml) 및 2 N HCl (150 ml)로 분쇄하였다. 고체를 여과하고, 물 및 디에틸 에테르로 세척하여 갈색 고체 (18.38 g)를 수득하였다. 이를 디에틸 에테르 (100 ml) 중에서 15분 동안 교반하고, 재여과하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물 (16.29 g)을 수득하였다. 총 수득량 33.39 g.

추가 배치를 유사한 방식으로 제조하고, 다음 단계에서 사용하였다.

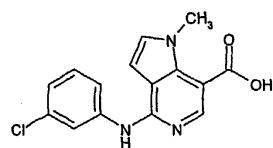
(f) 메틸 4-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실레이트



옥시염화인 (64.4 ml) 중 메틸 1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실레이트 (47.4 g)의 혼탁액을 환류로 가열하고, 50분 동안 교반한 후 냉각시켰다. 옥시염화인을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (600 ml)과 포화 탄산나트륨 (600 ml) 사이에 분배하였다. 수성층을 분리하고, 디클로로메탄 (600 ml)으로 더 추출하였다. 유기층을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄으로 용출시키는 바이오티지 실리카 컬럼 (800 g) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (42.7 g)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.72 (1H, d), 7.65 (1H, d), 8.39 (1H, s).

(g) 4-[(3-클로로페닐)아미노]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산

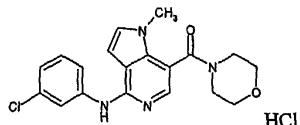


1,4-디옥산 (300 ml) 중 메틸 4-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실레이트 (23.1 g)의 혼탁액에 3-클로로아닐린 (27 ml)을 첨가하였다. 반응을 110°C에서 17시간 동안 가열하였고, 그 시간 동안 용액은 가열하자마자 급속하게 형성되었고, 이어서 고체가 침전되었다. 반응을 냉각시키고, 이어서 디클로로메탄 (700 ml)과 포화 탄산나트륨 (500 ml) 사이에 분배하였다. 수성층을 분리하고, 디클로로메탄 (300 ml)으로 더 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 이어서, 이를 상기와 같이 수행된 반응 (메틸 4-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실레이트의 중량은 22.9 g임)의 또 다른 디클로로메탄 추출물과 합하였다. 용매를 제거하여 주황색/갈색 고체를 수득하였다. 이를 메탄올 (650 ml) 및 2 N 수산화나트륨 (350 ml) 중에서 80°C로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응을 냉각시키고, 이어서 진공 중에서 감소시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 (400 ml)로 15분 동안 교반하였다. 주황색 액체를 경사하고, 고체 잔류물을 디에틸 에테르 (400 ml)로 분쇄하였다. 고체를 여과하고, 이어서 물 (400 ml)을 첨가하였다. 용액을 5 N 염산

을 이용하여 pH 약 7로 변경하였다. 침전물을 여과하였으나 점착성 검의 형태이었다. 모든 물질을 메탄올 (총 1 L 초과)이 든 플라스크로 옮겼다. 용액을 진공 중에서 감소시켰다. 대부분의 메탄올이 제거된 후 침전물이 형성되었다. 이를 여과하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물 (60.23 g)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ 3.97 (3H, s), 7.02-7.09 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.80 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.31 (1H, s), 9.42 (1H, s, 넓음), 12.79 (1H, s, 넓음).

(h) N-(3-클로로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민



건조 디메틸포름아미드 (300 ml) 중 4-[(3-클로로페닐)아미노]-1-메틸-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 (25.0 g)의 용액을 아르곤 하에서, 23°C에서, 교반하면서 1-히드록시벤조트리아졸 (14.00 g), N-에틸모르폴린 (42 ml), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드 (19.03 g) 및 모르폴린 (14.4 ml)으로 처리하였다. 24시간 후, 용액을 진공 중에서 증발시키고, 수성 포화 탄산나트륨 (200 ml) 및 물 (300 ml)로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 x 200 ml)로 추출하고, 합하고 건조시킨 (Na_2SO_4) 유기 추출물을 진공 중에서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트-헥산 (1:1 내지 7:3)으로 용출시키는 바이오티지 실리카 컬럼 (800 g) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물의 유리 염기 (26.9 g)를 제공하였다. 메탄올 (250 ml) 중 유리 염기의 일부 (21.9 g)를 디에틸 에테르 중 1.0 M 염산을 이용하여 pH 1로 처리하고, 이어서 진공 중에서 증발시켰다. 잔류물을 에테르로 분쇄하고, 이어서 여과하여 표제 화합물 (22.75 g)을 수득하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 와 일치하는 371.

¹H-NMR (400MHz, MeOD) δ 3.49-3.59 (2H, m), 3.59-3.74 (2H, m), 3.73-3.92 (7H, m), 7.1 (1H, d), 7.40-7.60 (6H, m).

실시예 24의 경로 2, 25 내지 246에 사용되는 질량 지정 자동정제에 사용되는 조건, 하드웨어, 및 소프트웨어

하드웨어

워터스 2525 이원 구배 모듈, 워터스 515 메이크업 펌프, 워터스 펌프 제어 모듈, 워터스 2767 인젝트 컬렉트, 워터스 컬럼 유체 매니저, 워터스 2996 포토다이오드 어레이 검출기, 워터스 ZQ 질량 분석기, 길손 202 분획 수집기, 길손 아스페페기기를 수집기.

소프트웨어

워터스 매스링스 버전 4

컬럼

사용된 컬럼은 용적이 19 mm x 100 mm (소단위) 및 30 mm x 100 mm (대단위)인 워터스 아틀란티스 (Atlantis)임. 정지상 입자 크기는 5 μm 임.

용매

A : 수성 용매 = 물 + 0.1% 포름산

B : 유기 용매 = 아세토니트릴 + 0.1% 포름산

보충 용매 = 메탄올:물 80:20

바늘 행굼 용매 = 메탄올

방법

관심 화합물의 분석 체류 시간에 따라 네 가지의 방법을 사용함. 이들 모두는 10분의 구배에 이어 5분의 컬럼 플러쉬와 재평형화 단계를 포함하는 13.5분의 실행시간을 가짐.

대/소 단위 $1.0-1.6 = 0-20\% B$

대/소 단위 $1.5-2.1 = 15-55\% B$

대/소 단위 $2.0-2.7 = 30-85\% B$

대/소 단위 $2.6-4.0 = 50-99\% B$

유속

상기 방법 모두의 유속은 20 ml/분 (소단위) 또는 40 ml/분 (대단위)임.

실시예 24의 경로 2, 25 내지 246에 대한 LCMS를 하기 시스템, MS3-2, MS3-1, MS2-2, MS2-1, MS1-3, MS1-2 또는 MS1-1 중 하나로 실행함.

하드웨어

MS3-2

에질런트 1100 구배 펌프, 에질런트 1100 오토샘플러, 에질런트 1100 DAD 검출기, 에질런트 1100 탈가스기, 에질런트 1100 오븐, 에질런트 1100 제어기, 에질런트 1100 ALS캡 (ALSTherm), 워터스 ZQ 질량 분석기, 세이더 (Sedere) 세덱스 (Sedex) 85

MS3-1

워터스 얼라이언스 2795, 워터스 2996 포토다이오드 어레이 검출기, 워터스 ZQ 질량 분석기, 세이더 세덱스 75

MS2-2

에질런트 1100 구배 펌프, 에질런트 1100 DAD 검출기, 에질런트 1100 탈가스기, 에질런트 1100 오븐, 에질런트 1100 제어기, 워터스 ZQ 질량 분석기, 워터스 2777 샘플 매니저, 세이더 세덱스 75

MS2-1

에질런트 1100 구배 펌프, 에질런트 1100 DAD 검출기, 에질런트 1100 탈가스기, 에질런트 1100 오븐, 에질런트 1100 제어기, 워터스 ZMD 질량 분석기, 길손 402 시린지 펌프, 길손 233XL 샘플 랙, 세이더 세덱스 75

MS1-3

워터스 얼라이언스 2795, 워터스 996 포토다이오드 어레이 검출기, 워터스 ZQ 질량 분석기, 세이더 세덱스 75

MS1-2

에질런트 1100 구배 펌프, 에질런트 1100 DAD 검출기, 에질런트 1100 탈가스기, 에질런트 1100 오븐, 에질런트 1100 제어기, 워터스 ZMD 질량 분석기, 길손 402 시린지 펌프, 길손 233XL 샘플 랙, 세이더 세덱스 75

MS1-1

워터스 얼라이언스 2795, 워터스 996 포토다이오드 어레이 검출기, 워터스 ZQ 질량 분석기, 세이더 세덱스 75

상기 시스템에 사용된 소프트웨어, 컬럼 및 용매 시스템은 동일하며, 이를 하기에 기록함.

소프트웨어

워터스 매스링스 버전 4.0

컬럼

사용된 컬럼은 용적이 4.6 mm x 50 mm인 워터스 아틀란티스임. 정지상 입자 크기는 3 μm 임.

용매

용매 A : 수성 용매 = 물 + 0.05% 포름산

용매 B : 유기 용매 = 아세토니트릴 + 0.05% 포름산

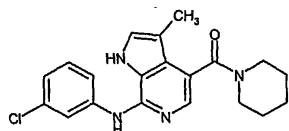
방법

사용된 일반적인 방법은 3분의 구배 (0-100% B)에 이어 1분의 컬럼 플러쉬를 포함하는 4분의 실행시간을 가짐.

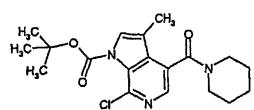
유속

상기 방법의 유속은 1.5 ml/분임.

실시예 25a 및 25b: 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-페페리딘-1-일-메탄온 및 이의 히드로클로라이드 염



i) 7-클로로-3-메틸-4-(1-페페리딘-1-일-메타노일)-페롤로[2,3-c]페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



실시예 11 (b)와 유사한 방식으로 실시예 11 (a)로부터 모르폴린 대신 페페리딘 (191 μl)을 사용해 제조하여 백색 밸포체로서의 표제 화합물 (366 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.36-1.45 (6H, m), 1.61 (9H, s), 2.12 (3H, s), 3.15 (2H, m), 3.56 (1H, m), 3.75 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.08 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₂₄³⁵ClN₃O₃와 일치하는 378.

(a) 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-페페리딘-1-일-메탄온

실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 7-클로로-3-메틸-4-(1-피페리딘-1-일-메타노일)-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (90 mg)로부터 3-브로모아닐린 대신 3-클로로아닐린 (50 μl)을 사용하고 30분보다는 15분 동안 가열하여 제조하였다. 디에틸 에테르로의 분쇄보다는 MDAP로 단리하여 표제 화합물 (67 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.38 (2H, brs), 1.60 (4H, brs), 2.13 (3H, s), 3.22 (1H, brs), 3.67 (2H, brd), 4.05 (1H, brs), 6.95 (1H, m), 7.34 (2H, m), 7.60 (2H, m), 8.20 (1H, m) 8.97 (1H, s), 11.1 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O와 일치하는 369.

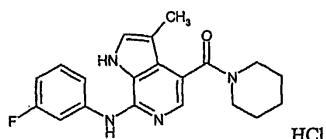
(b) 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-피페리딘-1-일-메탄온 히드로클로라이드 염

1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-피페리딘-1-일-메탄온 (60 mg)을 따뜻한 에틸 아세테이트 (10 ml) 중에 혼탁시키고, 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 혼합물을 증발시키고, 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (56 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.41 (2H, brs), 1.61 (4H, brs), 2.15 (3H, s), 3.26 (2H, brs), 3.67 (2H, brs), 7.36 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.52 (2H, m), 7.73 (2H, d), 11.1 (1H, s), 12.68 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O와 일치하는 369.

실시예 26: 1-[7-(3-플루오로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-피페리딘-1-일-메탄온 히드로클로라이드 염

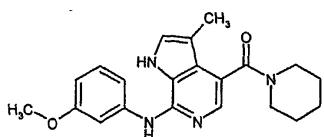


실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 7-클로로-3-메틸-4-(1-피페리딘-1-일-메타노일)-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (90 mg)로부터 3-브로모아닐린 대신 3-플루오로아닐린 (46 μl)을 사용하고 30분보다는 15분 동안 가열하여 제조하였다. 디에틸 에테르로의 분쇄보다는 MDAP로 단리하고, 이어서 디에틸 에테르 (10 ml) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 혼합물을 증발시키고, 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (17 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.39 (2H, brs), 1.60 (4H, brs), 2.14 (3H, s), 3.24 (2H, brs), 3.66 (2H, brd), 6.95 (1H, s), 7.41 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.82 (1H, brs), 10.0 (1H, brs), 11.85 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁FN₄O와 일치하는 353.

실시예 27a 및 27b: 1-[7-(3-메톡시-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-피페리딘-1-일-메탄온 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 7-클로로-3-메틸-4-(1-피페리딘-1-일-메타노일)-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (90 mg)로부터 3-브로모아닐린 대신 3-메톡시아닐린 (54 μl)을 사용하고 30분보다는 15분 동안 가열하여 제조하였다. 디에틸 에테르로의 분쇄보다는 MDAP로 단리하여 1-[7-(3-메톡시-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-피페리딘-1-일-메탄온 (65 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.37 (2H, brs), 1.60 (4H, brs), 2.12 (3H, s), 3.23 (2H, brs), 3.61 (2H, brd), 3.76 (3H, s), 6.52 (1H, dd), 7.20 (1H, t), 7.36 (2H, d), 7.55 (1H, s), 7.62 (1H, t), 8.72 (1H, s), 11.1 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₄N₄O₂와 일치하는 365.

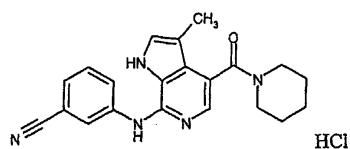
(b) 1-[7-(3-메톡시-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-피페리딘-1-일메탄온 히드로클로라이드 염

1-[7-(3-메톡시-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-피페리딘-1-일메탄온 (50 mg)을 따뜻한 에틸 아세테이트 (10ml) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 혼합물을 증발시키고, 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (47 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.39 (2H, brs), 1.61 (4H, brs), 2.15 (3H, s), 3.26 (2H, brs), 3.66 (2H, brs), 3.76 (3H, s), 6.87 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.22 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, t), 7.69 (1H, s), 10.75 (1H, s), 12.50 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₄N₄O₂와 일치하는 365.

실시예 28: 1-[7-(3-시아노-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-피페리딘-1-일메탄온 히드로클로라이드 염

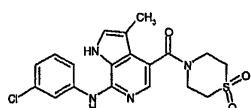


실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 7-클로로-3-메틸-4-(1-피페리딘-1-일-메타노일)-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (90 mg)로부터 3-브로모아닐린 대신 3-시아노아닐린 (56 mg)을 사용하고 30분보다는 15분 동안 가열하여 제조하였다. 디에틸 에테르로의 분쇄보다는 MDAP로 단리하고, 이어서 에틸 아세테이트 (10 ml) 중에 혼탁시키고, 디에틸 에테르 중 1M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 혼합물을 증발시키고, 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (25 mg)을 제공하였다.

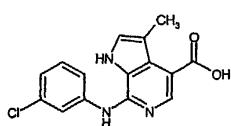
NMR (d^6 -DMSO) δ 1.39 (2H, brs), 1.60 (4H, brs), 2.15 (3H, s), 3.24 (2H, brs), 3.66 (2H, brd), 7.53-7.62 (4H, m), 7.91 (1H, d), 8.33 (1H, s), 10.0 (1H, brs), 11.90 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₁N₅O와 일치하는 359.

실시예 29a 및 29b: 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-(1,1-디옥소-11⁶-티오모르폴린-4-일)-메탄온 및 이의 히드로클로라이드 염



i) 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산



1,4-디옥산 (3 ml) 중 7-클로로-3-메틸-피롤로[2,3-c]페리딘-1,4-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 (200 mg) 및 3-클로로아닐린 (0.68 ml)의 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하고, 1 M NaOH로 염기화하고, 수성충을 추출하고, 1 M HCl을 이용해 pH 1로 산성화하여 침전물을 제공하였다. 침전물을 여과하여 걸러내고, 중성이 될 때까지 물로 세척하였다. 이어서, 고체를 건조되도록 흡수시키고, 진공 하에 50°C에서 수산화나트륨으로 건조시켜 표제 화합물 (197 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.38 (3H, s), 7.02 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.43 (1H, s), 7.44 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.18 (1H, s), 11.30 (1H, brs), 12.33 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₅H₁₂³⁵ClN₃O₂와 일치하는 302.

(a) 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-(1,1-디옥소-11⁶-티오모르폴린-4-일)-메탄온

디메틸포름아미드 (4 ml) 중 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (150 mg)의 용액에 4-에틸모르폴린 (253 μ l), 티오모르폴린 1,1-디옥시드 히드로클로라이드 (90 mg), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (105 mg) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (115 mg)를 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 디메틸포름아미드를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (40 ml) 중에 용해시키고, 5% 탄산수소나트륨 용액 (25 ml) 및 물 (25 ml)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 주황색 오일을 제공하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 백색 고체를 제공하고, 이어서 이를 여과하여 걸러내고, 건조되도록 흡수시키고, 이어서 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (75 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.11 (3H, s), 2.49-2.57 (8H, m), 6.94 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.38 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.45 (1H, s), 11.65 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₃S와 일치하는 419.

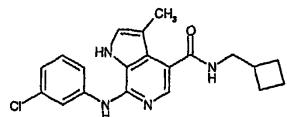
(b) 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-(1,1-디옥소-11⁶-티오모르폴린-4-일)-메탄온 히드로클로라이드 염

유리 염기 (70 mg)의 샘플을 따뜻한 에틸 아세테이트 (10 ml) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 이어서, 생성된 고체 침전물을 신타 상으로 여과하고, 건조되도록 흡수시키고, 이어서 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (52 mg)을 제공하였다.

NMR (MeOD) δ 2.24 (3H, s), 2.97-3.93 (8H, m), 7.42-7.71 (6H, m).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₃S와 일치하는 419.

실시예 30a 및 30b: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 시클로부틸메틸-아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 29 (a)와 유사한 방식으로 실시예 29 (i)의 화합물로부터 티오모르폴린 1,1-디옥시드 히드로클로라이드 대신 시클로부틸메틸아민 히드로클로라이드 (63.8 mg)를 사용해 제조하여 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 시클로부틸메틸-아미드 (69 mg)를 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.73-1.84 (4H, m), 1.99-2.03 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.50-2.55 (1H, m), 3.29 (2H, t), 6.95 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.34 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.85 (1H, t), 8.26 (1H, s), 9.33 (1H, brs), 11.51 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O와 일치하는 369.

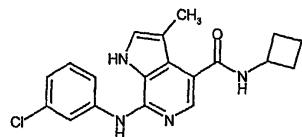
(b) 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 시클로부틸메틸-아미드 히드로클로라이드 염

실시예 29 (b)와 유사한 방식으로 제조하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.72-3.54 (12H, m), 7.29-8.51 (9H, m).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O와 일치하는 369.

실시예 31a 및 31b: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 시클로부틸아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 29 (a)와 유사한 방식으로 실시예 29 (i)의 화합물로부터 티오모르폴린 1,1-디옥시드 히드로클로라이드 대신 시클로부틸아민 (37.3 mg)을 사용하여 제조하고, 조 생성물을 실시예와 같이 분쇄하기 전 용출액으로서 메탄올:디클로로메탄 중의 2% 암모니아를 갖는 바이오토지 플래쉬 25M을 사용해 정제하여 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 시클로부틸아미드 (36 mg)를 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.66-1.67 (2H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.21-2.24 (5H, m), 4.42 (1H, m), 6.96 (1H, d), 7.32 (1H, t), 7.37 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.98 (1H, s), 11.11 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O와 일치하는 355.

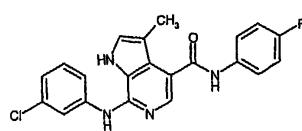
(b) 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 시클로부틸아미드 히드로클로라이드 염

실시예 29 (b)와 유사한 방식으로 제조하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.68-2.22 (9H, m), 4.42 (1H, m), 7.47-7.72 (7H, m), 8.79 (1H, s), 12.40 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O와 일치하는 355.

실시예 32a 및 32b: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 29 (a)와 유사한 방식으로 티오모르폴린 1,1-디옥시드 히드로클로라이드 대신 4-플루오로아닐린 (58.3 mg)을 사용해 제조하여 표제 화합물 (32 mg)을 제공하였다.

NMR (MeOH) δ 2.31 (3H, s), 7.01 (1H, d), 7.13 (2H, t), 7.28 (2H, t), 7.49 (1H, d), 7.70-7.72 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.02 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₁₆³⁵ClFN₄O와 일치하는 395.

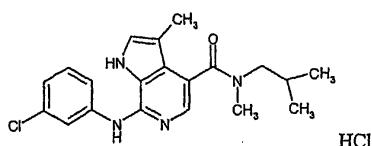
(b) 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드 히드로클로라이드 염

실시예 29 (b)와 유사한 방식으로 제조하였다.

NMR (MeOH) δ 2.34 (3H, s), 7.11-7.73 (10H, m).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₁₆³⁵ClFN₄O와 일치하는 395.

실시예 33: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 이소부틸-메틸-아미드 히드로클로라이드 염

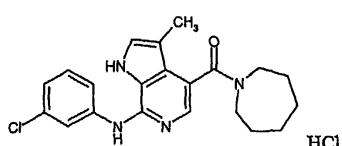


실시예 1의 방법 2 (f)와 유사한 방식으로 실시예 2 (e)의 화합물로부터 모르폴린 대신 N-메틸이소부틸아민 (45.7 mg)을 사용해 제조하여 표제 화합물 (16 mg)을 제공하였다.

NMR (d⁶-DMSO) δ 0.71-3.62 (15H, m), 7.29-7.83 (6H, m), 10.72 (1H, brs), 12.28 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₃³⁵ClN₄O와 일치하는 371.

실시예 34: 1-아제판-1-일-1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-메탄온 히드로클로라이드 염

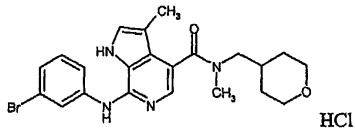


반응 시간을 24시간으로 연장한다는 것을 제외하고, 실시예 1의 방법 2 (f)와 유사한 방식으로 모르폴린 대신 호모페리딘 (52 mg)을 사용하여 제조하였다. 여분의 호모페리딘 52 mg을 초기 16시간의 교반 후에 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 가열하여 표제 화합물 (18 mg)을 제공하였다.

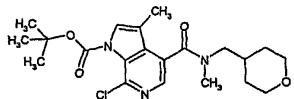
NMR (d⁶-DMSO) δ 1.52-3.61 (15H, m), 7.33-7.73 (6H, m), 11.28 (1H, brs), 12.78 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O와 일치하는 383.

실시예 35: 7-(3-브로모-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 메틸-(테트라하이드로-페란-4-일메틸)-아미드 히드로클로라이드 염



(a) 7-클로로-3-메틸-4-[메틸-(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-카르바모일]-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 디메틸-에틸 에스테르



실시예 11 (b)와 유사한 방식으로 모르폴린 대신 메틸-(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아민 히드로클로라이드 (280 mg)를 사용해 제조하여 황색 오일로서의 표제 화합물 (540 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₈³⁵ClN₃O₄와 일치하는 422.

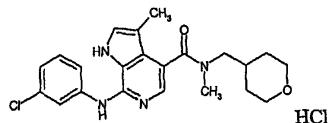
(b) 7-(3-브로모-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산 메틸-(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미드 히드로클로라이드 염

실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 7-클로로-3-메틸-4-[메틸-(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-카르바모일]-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 디메틸-에틸 에스테르 (120 mg) 및 3-브로모아닐린으로부터 제조하였다. 디에틸 에테르로의 분쇄보다는 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다. 실시예 4 (d)와 같이 염을 형성하여 표제 화합물 (66 mg)을 제공하였다.

NMR (d⁶-DMSO) δ 0.94 (1H, m), 1.30 (1H, m), 1.42 (1H, brs), 1.62 (1H, d), 1.85-2.04 (1H,m), 2.11 (3H, d), 2.87-3.04 (3H, d), 3.20 (2H, t), 3.34 (2H, t), 3.73-3.90 (2H, m), 7.38-7.57 (4H, m), 7.74-7.85 (2H, d), 11.15 (1H, brs), 12.65 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₂H₂₅⁸¹BrN₄O₂와 일치하는 459.

실시예 36: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산 메틸-(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미드 히드로클로라이드 염

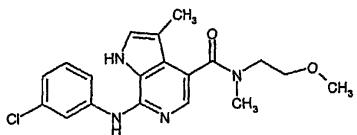


실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 7-클로로-3-메틸-4-[메틸-(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-카르바모일]-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실산 디메틸-에틸 에스테르 (120 mg)로부터 3-브로모아닐린 대신 3-클로로아닐린을 사용하여 제조하였다. 디에틸 에테르로의 분쇄보다는 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다. 실시예 4 (d)와 같이 염을 형성하여 표제 화합물 (70 mg)을 제공하였다.

NMR (d⁶-DMSO) δ 0.92 (1H, m), 1.33 (1H, m), 1.42 (1H, brs), 1.62 (1H, d), 1.85-2.04 (1H,m), 2.11 (3H, d), 2.87-3.04 (3H, d), 3.20 (2H, t), 3.34 (2H, t), 3.73-3.90 (2H, m), 7.28 (1H, brs), 7.42-7.56 (3H, m), 7.67-7.83 (2H, d), 10.80 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O₂와 일치하는 413.

실시예 37a 및 37b: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-카르복실산 (2-메톡시-에틸)-메틸-아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 29 (a)와 유사한 방식으로 티오모르폴린 1,1-디옥시드 히드로클로라이드 대신 (2-메톡시-에틸)-메틸-아민 (45.7 mg)을 사용해 제조하여 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 (2-메톡시-에틸)-메틸-아미드 (36 mg)를 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.99-4.11 (13H, m), 6.97 (1H, d), 7.32 (1H, t), 7.38 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.62 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.97 (1H, s), 11.12 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₂₁³⁵ClN₄O₂와 일치하는 373.

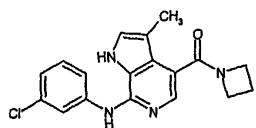
(b) 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 (2-메톡시-에틸)-메틸-아미드 히드로클로라이드 염

실시예 29 (b)와 유사한 방식으로 제조하였다.

NMR (MeOH) δ 1.90-4.60 (13H, m), 7.13-8.10 (6H, m).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₂₁³⁵ClN₄O₂와 일치하는 373.

실시예 38: 1-아제티딘-1-일-1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-메탄온

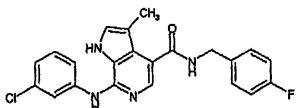


반응 시간을 24시간으로 연장한다는 것을 제외하고, 실시예 29 (a)와 유사한 방식으로 티오모르폴린 1,1-디옥시드 히드로클로라이드 대신 아제티딘 (29.9 mg)을 사용하여 제조하였다. 여분의 아제티딘 52 mg을 초기 16시간의 교반 후 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 가열하여 표제 화합물 (20 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.38 (3H, s), 1.40-1.50 (2H, m), 3.16 (2H, t), 3.32 (2H, t), 6.05 (1H, d), 6.35 (2H, t), 6.56, (1H, d), 6.85, (1H, s), 7.03 (1H, d).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₈H₁₇³⁵ClN₄O와 일치하는 341.

실시예 39a 및 39b: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 29 (a)와 유사한 방식으로 티오모르폴린 1,1-디옥시드 히드로클로라이드 대신 4-플루오로-벤질아민 (65.6 mg)을 사용해 제조하여 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드 (74 mg)를 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.17 (3H, s), 4.47 (2H, d), 6.96 (1H, d), 7.15-7.32 (6H, m), 7.81 (1H, d), 7.92 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.83 (1H, t), 9.67 (1H, s), 11.88 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₂H₁₈³⁵ClFN₄O와 일치하는 409.

(b) 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드 히드로클로라이드 염

실시예 29 (b)와 유사한 방식으로 제조하였다.

NMR (MeOH) δ 2.23 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.06-7.69 (10H, m).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₂H₁₈³⁵ClFN₄O와 일치하는 409.

실시예 40a 및 40b: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (2,2-디메틸-프로필)-아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 29 (a)와 유사한 방식으로 티오모르폴린 1,1-디옥시드 히드로클로라이드 대신 네오펜틸아민 히드로클로라이드 (45.7 mg)를 사용해 제조하여 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (2,2-디메틸-프로필)-아미드 (64 mg)를 제공하였다.

NMR (d⁶-DMSO) δ 0.94 (9H, s), 2.21 (3H, s), 3.11 (2H, d), 6.93 (1H, d), 7.29 (1H, t), 7.34, 1H, s), 7.69 (1H, d), 7.88 (1H, s), 8.22 (1H, t), 8.33 (1H, s), 9.34 (1H, s), 11.51 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₃³⁵ClN₄O와 일치하는 371.

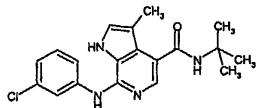
(b) 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 (2,2-디메틸-프로필)-아미드 히드로클로라이드 염

실시예 29 (b)와 유사한 방식으로 제조하였다.

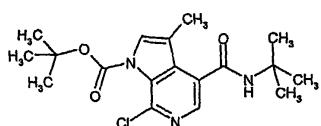
NMR (MeOH) δ 1.009 (9H, s), 2.32 (3H, s), 3.25 (2H, d), 7.39-7.71 (6H, m), 8.63, (1H, t).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₃³⁵ClN₄O와 일치하는 371.

실시예 41: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 tert-부틸아미드



(a) 4-tert-부틸카르바모일-7-클로로-3-메틸-페롤로[2,3-c]페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



실시예 11 (b)와 유사한 방식으로 모르폴린 대신 부틸아민 ($203 \mu\ell$)을 사용하여 제조하였다. 디클로로메탄으로 로딩하고 10% 에틸 아세테이트/헥산에 이어 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카겔 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포체로서의 표제 화합물 (203 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.39 (9H, s), 1.60 (9H, s), 2.20 (3H, s), 7.81 (1H, d), 8.08 (1H, s), 8.28 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₈H₂₄³⁵ClN₃O₃와 일치하는 366.

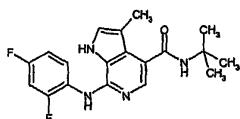
(b) 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 tert-부틸아미드

실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 4-tert-부틸카르바모일-7-클로로-3-메틸-피롤로[2,3-c]파리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (68 mg)로부터 3-브로모아닐린 대신 3-클로로아닐린 ($39 \mu\ell$)을 사용하여 제조하였다. 디에틸 에테르로의 분쇄보다는 MDAP로 단리하여 표제 화합물 (34 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.39 (9H, s), 2.23 (3H, s), 6.95 (1H, dd), 7.32 (2H, m), 7.57 (1H, d), 7.78 (2H, d), 8.25 (1H, s), 8.98 (1H, s), 11.05 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₂₁³⁵ClN₄O와 일치하는 357.

실시예 42: 7-(2,4-디플루오로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 tert-부틸아미드



실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 4-tert-부틸카르바모일-7-클로로-3-메틸-피롤로[2,3-c]파리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (68 mg)로부터 3-브로모아닐린 대신 2,4-디플루오로아닐린 ($38 \mu\ell$)을 사용하여 제조하였다. 디에틸 에테르로의 분쇄보다는 메탄올로의 분쇄로 단리하여 표제 화합물 (28 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.38 (9H, s), 2.23 (3H, s), 7.05 (1H, t), 7.32 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.25 (1H, m), 8.35 (1H, s), 11.30 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₂₀F₂N₄O와 일치하는 359.

실시예 43: 7-(3,5-디플루오로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 tert-부틸아미드

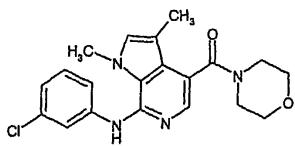


실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 4-tert-부틸카르바모일-7-클로로-3-메틸-피롤로[2,3-c]파리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (68 mg)로부터 3-브로모아닐린 대신 3,5-디플루오로아닐린 ($38 \mu\ell$)을 사용하여 제조하였다. 디에틸 에테르로의 분쇄보다는 MDAP로 단리하여 표제 화합물 (28 mg)을 제공하였다.

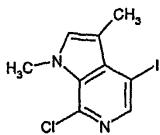
NMR (d^6 -DMSO) δ 1.39 (9H, s), 2.23 (3H, s), 6.70 (1H, t), 7.37 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, s), 9.25 (1H, s), 11.10 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₂₀F₂N₄O와 일치하는 359.

실시예 44d 및 44e: 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 7-클로로-4-요오도-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘

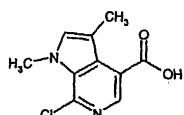


건조 테트라하이드로푸란 (100 ml) 중 7-클로로-4-요오도-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘 (2 g)의 용액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중에 60% 분산됨, 603 mg)을 아르곤 하에 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 얼음-조를 제거하고, 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 0°C로 재냉각시키고, 건조 테트라하이드로푸란 (40 ml) 중 메틸 요오다이드 (3.41 ml)의 용액을 적가하였다. 용액을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 용액을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 ml)와 물 (100 ml) 사이에 분배하였다. 물 (2 x 100 ml, pH 7)로 세척하고, 이어서 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 주황색/황색 고체를 생성하였다. 고체를 헥산 중에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 여과하여 걸러내고, 건조시켜 표제 화합물 (1.19 g)을 제공하였다.

NMR (^{d6}-DMSO) δ 2.43 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.54 (1H, d), 8.11 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₉H₈³⁵ClN₂와 일치하는 307.

(b) 7-클로로-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산

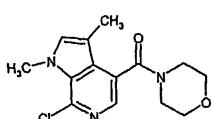


건조 테트라하이드로푸란 (30 ml) 중 7-클로로-4-요오도-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘 (1.19 g)의 용액에 4A 분자체를 아르곤 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 15분 동안 교반하고, 이어서 -40°C (내부 온도)로 냉각시켰다. 이어서, 이소프로필마그네슘 클로라이드 용액 (테트라하이드로푸란 중 2 M, 4.1 ml)을 적가하고, 용액을 -40°C에서 5분 동안 교반하였다. 용액을 이산화탄소 가스 스트림으로 포화시키고 (드리에리트를 통해 통과), 이어서 에틸 아세테이트 (50 ml)로 회석하였다. 유기물을 1 N 수산화나트륨 용액 (2 x 100 ml)으로 추출하였다. 이어서, 합한 수용액을 진한 염산을 이용하여 pH 1로 산성화하고, 에틸 아세테이트 (2 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (2 x 100 ml)로 세척하고, 이어서 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 회색을 띠는 백색 고체로서의 표제 화합물 (738 mg)을 제공하였다.

NMR (^{d6}-DMSO) δ 2.30 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.57 (1H, d), 8.23 (1H, s), 13.2 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₀H₉³⁵ClN₂O₂와 일치하는 225.

(c) 1-(7-클로로-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일)-1-모르폴린-4-일-메탄온



표제 화합물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 정제한다는 것을 제외하고, 실시예 11 (b)와 유사한 방식으로 7-클로로-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 (730 mg)을 사용해 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (463 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.12 (3H, s), 3.10 (2H, brd), 3.45 (2H, brd), 3.67 (3H, brs), 3.75 (1H, db), 4.08 (3H, s), 7.50 (1H, d), 7.78 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₄H₁₆³⁵ClN₃O₂와 일치하는 294.

(d) 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일메탄온

실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 1-(7-클로로-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일)-1-모르폴린-4-일-메탄온 (100 mg)으로부터 3-브로모아닐린 대신 3-클로로아닐린 (72 $\mu\ell$)을 사용하여 제조하였다. 디에틸 에테르로의 분쇄보다는 MDAP로 단리하여 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 (69 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.16-3.67 (8H, bq), 4.02 (3H, s), 6.88 (1H, dd), 7.26 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.49 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O₂와 일치하는 385.

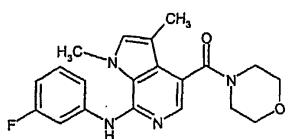
(e) 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일메탄온 히드로클로라이드 염

1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 (55 mg)을 따뜻한 에탄올 (10 ml) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하여 걸러내고, 이어서 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (54 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.25-3.67 (8H, bq), 4.14 (3H, s), 7.19 (1H, dd), 7.34 (1H, dd), 7.42 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.61 (1H, s), 7.72 (1H, s), 9.80 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O₂와 일치하는 385.

실시예 45a 및 45b: 1-[7-(3-플루오로-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 1-(7-클로로-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일)-1-모르폴린-4-일-메탄온 (100 mg)으로부터 3-브로모아닐린 대신 3-플루오로아닐린 (130 $\mu\ell$)을 사용하고 30분보다는 15분 동안 가열해 제조하여 1-[7-(3-플루오로-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 (89 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.10 (3H, s), 3.22 (2H, brs), 3.50 (2H, brs), 3.67 (4H, brs), 4.02 (3H, s), 6.65 (1H, dt), 7.13 (1H, dd), 7.24 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.52 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁FN₄O₂와 일치하는 369.

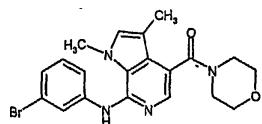
(b) 1-[7-(3-플루오로-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염

1-[7-(3-플루오로-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 (73 mg)을 따뜻한 에탄올 (12 ml) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하여 걸러내고, 이어서 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (65 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.25-3.70 (8H, brt), 4.14 (3H, s), 6.96 (1H, t), 7.24 (1H, dd), 7.29 (1H, dt), 7.45 (1H, q), 7.62 (1H, s), 7.75 (1H, s), 9.90 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁FN₄O₂와 일치하는 369.

실시예 46a 및 46b: 1-[7-(3-브로모-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 1-(7-클로로-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-1-모르풀린-4-일-메탄온 (100 mg) 및 3-브로모아닐린 (74 μ l)으로부터 제조하여 1-[7-(3-브로모-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-모르풀린-4-일-메탄온 (93 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.10 (3H, s), 3.25 (2H, brs), 3.50 (2H, brs), 3.67 (4H, brs), 4.02 (3H, s), 7.03 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.27 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.61 (2H, t), 8.47 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁⁷⁹BrN₄O₂와 일치하는 429.

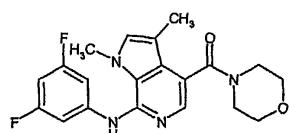
(b) 1-[7-(3-브로모-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-모르풀린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염

1-[7-(3-브로모-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-모르풀린-4-일-메탄온 (78 mg)을 따뜻한 에탄올 (12 ml) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하여 걸러내고, 이어서 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (65 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.25-3.70 (8H, brt), 4.15 (3H, s), 7.40 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.74 (1H, s), 9.90 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁⁷⁹BrN₄O₂와 일치하는 369.

실시예 47a 및 47b: 1-[7-(3,5-디플루오로-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일]-1-모르풀린-4-일-메탄온 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 1-(7-클로로-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-1-모르폴린-4-일-메탄온 (100 mg)으로부터 3-브로모아닐린 대신 3,5-디플루오로아닐린 (88 mg)을 사용하고 30분보다는 15분 동안 가열해 제조하여 1-[7-(3,5-디플루오로-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 (33 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.10 (3H, s), 3.25 (2H, brs), 3.50 (2H, brs), 3.67 (4H, brs), 4.01 (3H, s), 6.62 (1H, m), 7.05 (2H, dd), 7.30 (1H, d), 7.67 (1H, s), 8.76 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₀F₂N₄O₂와 일치하는 387.

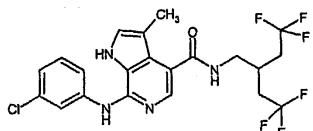
(b) 1-[7-(3,5-디플루오로-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일메탄온 히드로클로라이드 염

1-[7-(3,5-디플루오로-페닐아미노)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 (24 mg)을 따뜻한 에탄올 (5 ml) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하여 걸러내고, 이어서 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (20 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.25-3.70 (8H, brt), 4.11 (3H, s), 6.87 (1H, t), 7.10 (2H, t), 7.75 (2H, d), 10.00 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₀F₂N₄O₂와 일치하는 387.

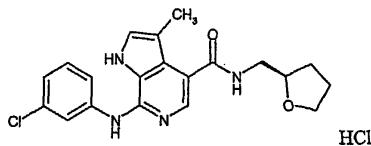
실시예 48: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 [4,4,4-트리플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-부틸]-아미드



실시예 29 (a)와 유사한 방식으로 티오모르폴린 1,1-디옥시드 히드로클로라이드 대신 비스(2,2,2-트리플루오로에틸)아민 (110 mg)을 사용해 제조하여 표제 화합물 (5 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.38 (3H, s), 3.32 (7H, s), 7.10 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, t), 7.93 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.38 (1H, s), 8.91 (1H, s).

실시예 49: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산[(R)-1-(테트라히드로-푸란-2-일)메틸]-아미드 히드로클로라이드 염

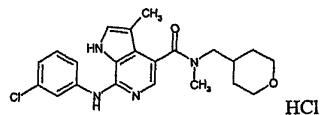


실시예 1의 방법 2 (f)와 유사한 방식으로 모르폴린 대신 (R)-1-(테트라히드로-푸란-2-일)메틸아민 (53.0 mg)을 사용해 제조하여 표제 화합물 (18 mg)을 제공하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.62-1.93 (4H, m), 2.23 (3H, s), 3.32-4.01 (5H, m), 7.00-8.54 (9H, m).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O₂와 일치하는 385.

실시예 50: 7-(3-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-카르복실산 메틸-(테트라히드로-페란-4-일메틸)-아미드 히드로클로라이드 염

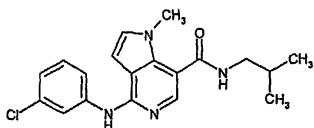


NMP (1 ml) 및 3-클로로-N-메틸 아닐린 (0.5 ml) 중 7-클로로-3-메틸-4-[테트라히드로-페란-4-일메틸]-카르바모일]-페롤로[2,3-c]페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (100 mg)의 용액을 마이크로파 조건 하에 180°C에서 10 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 컬럼 상에 직접 로딩하고 헥산에 이어 2-5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키는 실리카겔 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다. 3% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키는 실리카겔 상의 바이오티지 크로마토그래피로 더 정제하였다. 디클로로메탄 중에 용해시키고, 이어서 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하여 히드로클로라이드 염을 형성하였다. 증발시켜 회색을 띠는 백색 고체로서의 표제 화합물 (31 mg)을 제공하였다.

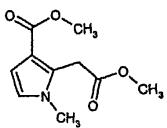
NMR (d^6 -DMSO) δ 1.25 (2H, m), 1.65 (2H, dd), 1.81 (1H, m), 2.21 (3H, s), 3.20 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.61 (3H, s), 3.87 (2H, dd), 7.00 (1H, d), 7.23 (2H, t), 7.38 (1H, t), 7.61 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.69 (1H, t), 11.35 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O₂와 일치하는 413.

실시예 51h 및 51i: 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 이소부틸-아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



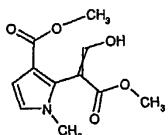
(a) 2-메톡시카르보닐메틸-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실산 메틸 에스테르



2-카르복시메틸-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실산 (17.67 g)을 문헌 [Bottaccio, Giorgio; Campolmi, Stefano; Carletti, Vittorio; Marchi, Marcello. EP105664]에 기술한 바와 같이 제조하고, 파라-톨루엔솔폰산 (9.17 g) 및 메탄올 (250 ml)을 아르곤 하에서 48시간 동안 환류시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에탄올로 세척하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (15.75 g)을 생성하였다.

NMR (d^6 -DMSO) δ 3.55 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.37 (1H, d), 6.77 (1H, d).

(b) 2-(2-히드록시-1-메톡시카르보닐-비닐)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실산 메틸 에스테르

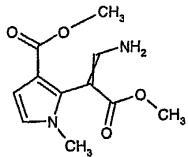


건조 테트라히드로푸란 (100 ml) 중 2-메톡시카르보닐메틸-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실산 메틸 에스테르 (5.7 g)를 아르곤 하에 실온에서 교반하였다. 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산, 7.13 g)을 조금씩 첨가하고, 이어서 메틸 포르메이트 (2.5 ml)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하도록 두었다. 반응을 열음 중에서 냉각시키고, 최소량의 메탄올을 첨

가하여 켄칭하였다. 용액을 다시 냉각시키고, 수성 5 N 염산을 이용하여 pH 1로 산성화하였다. 반응을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하고, 수성물을 분리하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하였다. 용매를 증발시켜 두 층으로 이루어진 오일을 수득하였다. 상층을 버리고, 하층을 정지시킨 채로 고체화하여 갈색 고체로서의 조 표제 화합물 (8.62 g)을 제공하였다.

LC/MS [M+ Na] 분자식 $C_{11}H_{13}NO_5$ 의 이성질체와 일치하는 262.

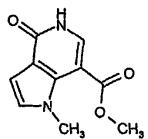
(c) 2-(2-아미노-1-메톡시카르보닐-비닐)-1-메틸-1H-파롤-3-카르복실산 메틸 에스테르



2-(2-히드록시-1-메톡시카르보닐-비닐)-1-메틸-1H-파롤-3-카르복실산 메틸 에스테르 (12.46 g), 아세트산암모늄 (20.09 g) 및 메탄올 (200 ml)을 아르곤 하에서 5시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 수성물을 분리하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 염수 포화용액으로 세척하고, 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켰다. 이어서, 잔류물을 최소량의 에틸 아세테이트로 취하고, 형성된 침전물을 여과하여 걸러내어 회색을 띠는 백색 고체로서의 표제 화합물 (3.3 g)을 수득하였다. 여액을 증발시켜 갈색 고체로서의 표제 화합물 (6.36 g)을 수득하였다. 둘 다를 추가 정제 없이 취하였다.

LC/MS [M+ Na] 분자식 $C_{11}H_{14}N_2O_4$ 의 이성질체와 일치하는 261.

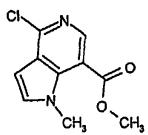
(d) 1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 메틸 에스테르



2-(2-아미노-1-메톡시카르보닐-비닐)-1-메틸-1H-파롤-3-카르복실산 메틸 에스테르 (3.3 g), 나트륨 tert-부톡시드 (0.267 g) 및 디메틸포름아미드 (22 ml)의 혼합물을 2 x 20 ml의 밀봉 용기 사이에 동일하게 분할하고, 마이크로파로 160°C에서 5분 동안 조사하였다. 냉각된 용액을 합하고, 얼음물에 천천히 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하여 걸러내고, 건조시켜 백색 고체로서의 표제 화합물 (1.12 g)을 수득하였다. 수성 여액을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기물을 염수 포화용액으로 세척하였다. 건조시킨 (Na_2SO_4) 유기층을 증발시켜 황색 오일을 수득하고, 이를 따뜻한 이소프로필 알콜로 분쇄하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.66 g)을 수득하였다. 총 생성물 중량 (1.78 g).

LC/MS [MH⁺] 분자식 $C_{10}H_{10}N_2O_3$ 와 일치하는 207.

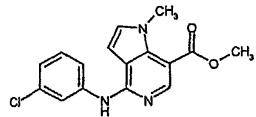
(e) 4-클로로-1-메틸-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 메틸 에스테르



1-메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 메틸 에스테르 (1.25 g) 및 페닐 디클로로포스페이트 (12 ml)를 아르곤 하에 180°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응을 침전물이 형성되는 시점에서 냉각시켰다. 이를 여과하여 걸러내고, 디에틸 에테르로 세척하여 회색 고체로서의 표제 화합물 (1.2 g)을 수득하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₀H₉³⁵ClN₂O₂와 일치하는 225.

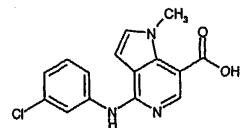
(f) 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 메틸 에스테르



1,4-디옥산 (10 ml) 중 4-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 메틸 에스테르 (1.04 g), 3-클로로아닐린 (0.97 ml) 및 메탄술폰산 (0.60 ml)을 마이크로파로 180°C에서 30분 동안 조사하였다. 수득한 고체 덩어리를 메탄올 중에 용해시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물에 이어 염수 포화용액으로 세척하고, 이어서 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 갈색 오일 (1.6 g)을 수득하였다. 갈색 오일을 20% 에틸 아세테이트/이소-헥산으로 용출시키는 바이오티지® 40M 컬럼 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 회색을 띠는 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.62 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₆H₁₄³⁵ClN₃O₂와 일치하는 316.

(g) 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산



메탄올 중 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 메틸 에스테르 (0.6 g) 및 2 N 수산화나트륨 (2 ml)을 마이크로파로 120°C에서 3분 동안 조사하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기층을 시트르산 희석용액 및 염수 포화용액으로 세척하고, 이어서 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 회색을 띠는 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.48 g)을 생성하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₅H₁₂³⁵ClN₃O₂와 일치하는 302.

(h) 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 이소부틸-아미드

디메틸포름아미드 (2 ml) 중 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 (100 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드 (127 mg), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (89 mg), 이소-부틸아민 (67 μl) 및 N-에틸모르폴린 (85 μl)을 아르곤 하에서 72시간에 걸쳐 교반하였다. 반응을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 3회 및 염수 포화용액으로 1회 세척하고, 이어서 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 갈색 고체 (140 mg)를 생성하였다. 이를 MDAP로 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (86 mg)을 생성하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₂₁³⁵ClN₄O와 일치하는 357.

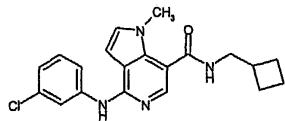
(i) 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 이소부틸-아미드 히드로클로라이드

4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 이소부틸-아미드 (60 mg)를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1.0 M 염산 몇 방울을 첨가하고, 용매를 증발시켜 백색 고체로서의 표제 화합물 (60 mg)을 생성하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ 1.00 (6H, d), 1.92-2.00 (1H, m), 3.23 (2H, d), 3.86 (3H, s), 6.92 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.26 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.76 (2H, d).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₂₁³⁵ClN₄O와 일치하는 357.

실시예 52a 및 52b : 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 시클로부틸메틸-아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 51 (h)와 유사한 방식으로 시클로부틸메틸아민 히드로클로라이드를 사용해 제조하여 백색 고체로서의 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 시클로부틸메틸-아미드 (79 mg)를 수득하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O와 일치하는 369.

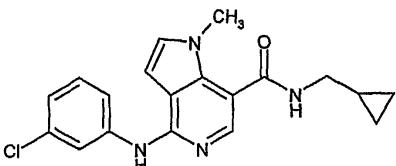
(b) 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 시클로부틸메틸-아미드 히드로클로라이드

실시예 51 (i)와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (60 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (MeOD) 1.80-1.87 (2H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 2.11-2.16 (2H, m), 2.63-2.67 (1H, m), 3.43 (2H, d), 3.90 (3H, s), 7.03 (1H, d), 7.35-7.52 (4H, m), 7.60-7.62 (2H, m).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O와 일치하는 369.

실시예 53a 및 53b: 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 시클로프로필메틸 아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 51 (h)와 유사한 방식으로 아미노메틸시클로프로판을 사용해 제조하여 백색 고체로서의 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 시클로프로필메틸 아미드 (70 mg)를 수득하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O와 일치하는 355.

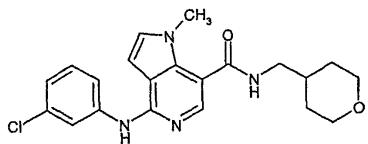
(b) 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 시클로프로필메틸 아미드 히드로클로라이드

실시예 51 (i)와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (44 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO) δ 0.25-0.28 (2H, m), 0.45-0.48 (2H, m), 1.04-1.08 (1H, m), 3.16 (2H, d), 3.84 (3H, s), 7.19-7.26 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.60 (1H, t), 7.72-7.73 (1H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 8.88 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O와 일치하는 355.

실시예 54a 및 54b: 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일메틸)-아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 51 (h)와 유사한 방식으로 4-아미노메틸테트라히드로피란 히드로클로라이드를 사용하여 제조하고, 디클로로메탄으로의 분쇄로 정제하여 백색 고체로서의 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일메틸)-아미드 (56 mg)를 수득하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O₂와 일치하는 397.

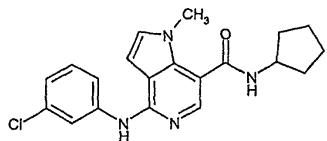
(b) 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일메틸)-아미드 히드로클로라이드

사용된 용매가 메탄올이라는 것을 제외하고, 실시예 51 (i)와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (61 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ 1.29-1.42 (2H, m), 1.71-1.74 (2H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 3.3-3.34 (2H, m), 3.40-3.45 (2H, t), 3.93-3.98 (5H, m), 7.09 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.47-7.49 (2H, m), 7.54-7.59 (3H, m).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O₂와 일치하는 397.

실시예 55a 및 55 b: 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 시클로펜틸아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 51 (h)와 유사한 방식으로 시클로펜틸아민을 사용하여 제조하고, 20%-70% 구배의 에틸 아세테이트/n-헥산으로 용출시키는 플래쉬마스터 (Flashmaster) II 상의 컬럼 크로마토그래피로 20분에 걸쳐 정제하여 흐린 주황색 고체로서의 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 시클로펜틸아미드 (90 mg)를 수득하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O와 일치하는 369.

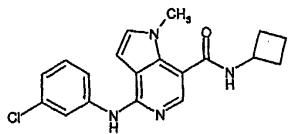
(b) 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 시클로펜틸아미드 히드로클로라이드

실시예 51 (i)와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (95 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ 1.59-1.67 (4H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.32-4.35 (1H, m), 7.01-7.02 (1H, d), 7.32-7.34 (1H, m), 7.38 (1H, d), 7.42-7.50 (2H, m), 7.60-7.62 (2H, m).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O와 일치하는 369.

실시예 56a 및 56b: 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 시클로부틸아미드



(a) 실시예 51 (h)와 유사한 방식으로 시클로부틸아민을 사용하여 제조하고, 20%-70% 구배의 에틸 아세테이트/n-헥산으로 용출시키는 플래쉬마스터 II 상의 컬럼 크로마토그래피로 20분에 걸쳐 정제하여 회색을 띠는 백색 고체로서의 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 시클로부틸아미드 (73 mg)를 수득하였다.

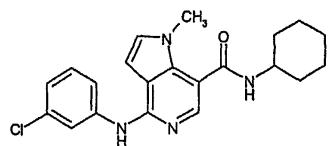
LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O와 일치하는 355.

(b) 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 시클로부틸아미드 히드로클로라이드 실시예 51 (i)와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (89 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ 1.78-1.86 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.36-2.44 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.48-4.52 (1H, m), 7.07 (1H, d), 7.40-7.42 (1H, m), 7.48 (2H, m), 7.49-7.59 (3H, m).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O와 일치하는 355.

실시예 57a 및 57b: 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 시클로헥실아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 51 (h)와 유사한 방식으로 시클로헥실 아민을 사용해 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (73 mg)을 수득하였다.

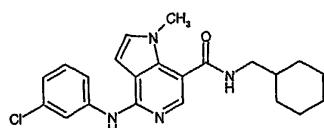
LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O와 일치하는 383.

(b) 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 시클로헥실아미드 히드로클로라이드 사용된 용매가 메탄올이라는 것을 제외하고, 실시예 51 (i)와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (90 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ 1.19-1.45 (5H, m), 1.68-1.71 (1H, m), 1.81-1.84 (2H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 3.85-3.91 (1H, m), 3.93 (3H, s), 7.07 (1H, d), 7.40-7.42 (1H, m), 7.47-7.57 (5H, m).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O와 일치하는 381.

실시예 58a 및 58b: 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 시클로헥실메틸아민 및 이의 히드로클로라이드 염



실시예 51 (h)와 유사한 방식으로 시클로헥실메틸아민을 사용하여 제조하고, 0% 내지 50% 구배의 에틸 아세테이트/n-헥산으로 용출시키는 플래쉬마스터 II 상의 컬럼 크로마토그래피로 20분에 걸쳐 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (84 mg)을 수득하였다.

LC/MS [MH⁻] 분자식 C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O와 일치하는 395.

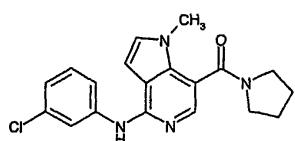
(b) 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 시클로헥실메틸아민 히드로클로라이드

실시예 51 (i)와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (93 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ 1.02-1.08 (2H, m), 1.22-1.32 (3H, m), 1.63-1.85 (6H, m), 3.25 (2H, d), 3.90 (3H, s), 7.01 (1H, d), 7.33-7.35 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.43-7.50 (2H, m), 7.63 (2H, s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O와 일치하는 397.

실시예 59a 및 59b: 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-일]-1-페롤리딘-1-일-메탄온 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 51 (h)와 유사한 방식으로 피롤리딘을 사용하여 제조하고, 30%-80% 구배의 에틸 아세테이트/n-헥산으로 용출시키는 플래쉬마스터 II 상의 컬럼 크로마토그래피로 20분에 걸쳐 정제하여 백색 고체로서의 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-일]-1-페롤리딘-1-일-메탄온 (89 mg)을 수득하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O와 일치하는 355.

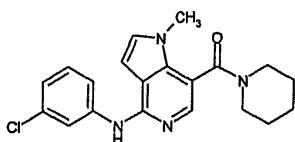
(b) 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-일]-1-페롤리딘-1-일-메탄온 히드로클로라이드

사용된 용매가 메탄올이라는 것을 제외하고, 실시예 51 (i)와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (78 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz, MeOD) δ 1.96-2.06 (4H, m), 3.42 (2H, t), 3.67 (2H, t), 3.85 (3H, s), 7.08 (1H, d), 7.42-7.44 (1H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 7.56-7.59 (3H, m).

LC/MS [MH⁻] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O와 일치하는 353.

실시예 60a 및 60b: 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-일]-1-페페리딘-1-일-메탄온 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 51 (h)와 유사한 방식으로 피페리딘을 사용하여 제조하고, 50%-100% 구배의 에틸 아세테이트/n-헥산으로 용출시키는 플래쉬마스터 II 상의 컬럼 크로마토그래피로 20분에 걸쳐 정제하여 백색 고체로서의 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-일]-1-피페리딘-1-일-메탄온 (89 mg)을 수득하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O와 일치하는 369.

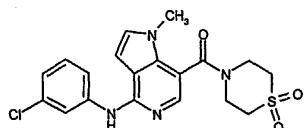
(b) 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-일]-1-피페리딘-1-일-메탄온 히드로클로라이드

사용된 용매가 메탄올이라는 것을 제외하고, 실시예 51 (i)와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (92 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ 1.56-1.59 (2H, m), 1.72-1.78 (4H, m), 3.44-3.48 (2H, m), 3.72-3.76 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.87-3.91 (1H, m), 7.08 (1H, d), 7.42-7.44 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.48-7.50 (2H, m), 7.55-7.59 (2H, m).

LC/MS [MH⁻] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O와 일치하는 367.

실시예 61a 및 61b: 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-일]-1-(1,1-디옥소-11⁶-티오모르폴린-4-일)-메탄온



(a) 실시예 51 (h)와 유사한 방식으로 제조하고, 30%-80% 구배의 에틸 아세테이트/n-헥산으로 용출시키는 플래쉬마스터 II 상의 컬럼 크로마토그래피로 20분에 걸쳐 정제하여 백색 고체로서의 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-일]-1-(1,1-디옥소-11⁶-티오모르폴린-4-일)-메탄온 (78 mg)을 수득하였다.

LC/MS [MH⁻] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₃S와 일치하는 417.

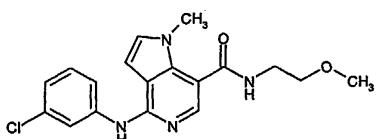
(b) 1-[4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-일]-1-(1,1-디옥소-11⁶-티오모르폴린-4-일)-메탄온 히드로클로라이드

사용된 용매가 메탄올이라는 것을 제외하고, 실시예 51 (i)와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (65 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ 3.05-3.08 (1H, m), 3.30-3.32 (2H+MeOH, m), 3.41-3.44 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.90-3.95 (2H, m), 4.01-4.03 (1H, m), 4.67-4.70 (1H, m), 7.09 (1H, d), 7.42-7.44 (1H, m), 7.47-7.51 (2H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.73 (1H, s).

LC/MS [MH⁻] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₃S와 일치하는 417.

실시예 62a 및 62b: 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 (2-메톡시-에틸)-아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 51 (h)와 유사한 방식으로 2-메톡시에틸아민을 사용하여 제조하고, 30%-80% 구배의 에틸 아세테이트/n-헥산으로 용출시키는 플래쉬마스터 II 상의 컬럼 크로마토그래피로 20분에 걸쳐, 이어서 80%-100%로 추가 5분에 걸쳐 정제를 시도하였으나, 화합물을 정제하는데 실패하였다. 그러나, MDAP로 정제하여 무색 검으로서의 표제 화합물 (138 mg)을 수득하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₈H₁₉³⁵ClN₄O₂와 일치하는 359.

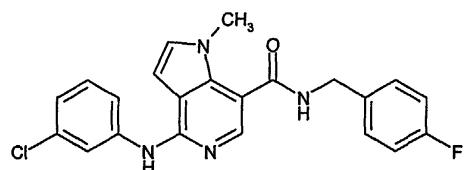
(b) 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 (2-메톡시-에틸)-아미드 히드로클로라이드

사용된 용매가 메탄올이라는 것을 제외하고, 실시예 51 (i)와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (66 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO) δ 3.29 (3H, s), 3.35-3.60 (4H+MeOH, m), 3.85 (3H, s), 7.27 (1H, d, J=4Hz), 7.41-7.65 (6H, m), 8.96 (1H, 넓은 s), 11.11 (1H, 넓은 s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₈H₁₉³⁵ClN₄O₂와 일치하는 359.

실시예 63a 및 63b: 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산-4-플루오로-벤질아미드 및 이의 히드로클로라이드 염



(a) 실시예 51 (h)와 유사한 방식으로 제조하고, MDAP로 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (33 mg)을 수득하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₃H₁₈³⁵ClFN₄O와 일치하는 409.

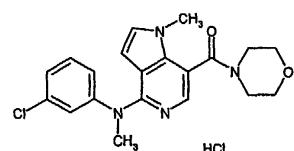
(b) 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산-4-플루오로-벤질아미드 히드로클로라이드

사용된 용매가 1:1의 디클로로메탄/메탄올이라는 것을 제외하고, 실시예 51 (i)와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (28 mg)을 수득하였다.

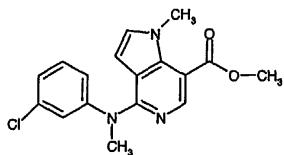
¹H-NMR (DMSO) δ 3.77 (3H, s), 4.48 (2H, d, J=6Hz), 7.17-7.21 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.38-7.50 (4H, m), 7.53-7.72 (4H, m), 9.49 (1H, 넓은 s), 11.21 (1H, 넓은 s).

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₂H₁₈³⁵ClFN₄O와 일치하는 409.

실시예 64: 4-[(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-7-일]-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드



(a) 4-[(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 메틸 에스테르



1,4-디옥산 (5 ml) 중 4-클로로-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 메틸 에스테르 (0.5 g)의 용액에 3-클로로-N-메틸 아닐린 (0.629 g) 및 메탄술폰산 (0.289 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조건 하에 180°C에서 30분 동안 조사하였다. 1,4-디옥산을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 MDAP로 정제하여 표제 화합물 (350 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₇H₁₆³⁵ClN₃O₂와 일치하는 330.

(b) 4-[(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산

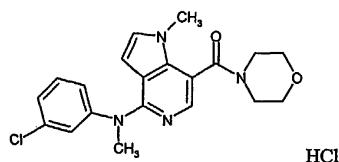


메탄올 (20 ml) 중 4-[(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 메틸 에스테르 (350 mg)의 용액에 2 M 수산화나트륨 수용액 (2 ml)을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 환류로 가열하였다. 메탄올을 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 물 (50 ml)로 취하고, 수성 2 M 염산을 이용하여 pH 1로 산성화하였다. 고체 염화나트륨을 첨가하여 수성상을 포화시키고, 용액을 테트라하이드로푸란 (2 x 50 ml)으로 추출하였다. 테트라하이드로푸란 층을 합하고, 진공 하에서 증발시켜 표제 화합물 (332 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₆H₁₄³⁵ClN₃O₂와 일치하는 316.

NMR (d⁶-DMSO) δ 3.64 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.11 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.37-7.40 (1H, m), 7.43-7.60 (3H, m), 8.27 (1H, s), 13.00-13.80 (1H, 산 양성자 넓은 피크)

(c) 4-{[(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]피리딘-7-일}-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드

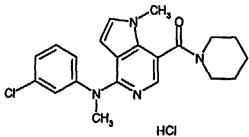


디메틸포름아미드 (1 ml) 중 4-[(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 (50 mg)의 용액에 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 (35 mg), 1-히드록시벤조트리아졸 (26 mg), N-에틸모르폴린 (250 μl), 및 모르폴린 (30 μl)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 디메틸포름아미드를 증발시키고, 잔류물을 MDAP로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 이를 디옥산 중의 4 M HCl로 처리하고, 이어서 냉동 건조시켜 히드로클로라이드 (23 mg)를 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁N₄³⁵ClO₂와 일치하는 385.

NMR (MeOD) δ 3.49-3.88 (14H, m), 5.37 (1H, d), 6.93 (1H, d), 7.10-7.31 (3H, m), 7.34 (1H, t), 7.81 (1H, s).

실시예 65: 4-{[(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-페롤로[3,2-c]피리딘-7-일}-피페리딘-1-일-메탄온 히드로클로라이드

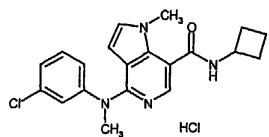


실시예 64 (c)와 유사한 방식으로 4-[(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 (50 mg) 및 피페리딘 (32 μl)을 사용해 제조하여 표제 화합물 (31 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O와 일치하는 383.

NMR (MeOD) δ 1.56-1.58 (2H, m), 1.72-1.78 (4H, m), 3.41-3.48 (2H, m) 3.56 (3H, s), 3.70 (4H, m), 3.76-3.91 (1H, m), 5.39-5.40 (1H, d), 6.97-6.98 (1H, d), 7.13-7.23 (3H, m), 7.33-7.35 (1H, t), 7.77 (1H, s).

실시예 66: 4-[(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 시클로부틸아민드 히드로클로라이드

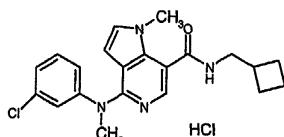


실시예 64 (c)와 유사한 방식으로 4-[(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 (50 mg) 및 시클로부틸아민 (27 μl)을 사용해 제조하여 표제 화합물 (38 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O와 일치하는 369.

NMR (MeOD) δ 1.80-1.83 (2H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.38-2.41 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.50-4.54 (1H, m) 5.41-5.42 (1H, d), 6.96-6.97 (1H, d), 7.12-7.23 (3H, m), 7.33-7.37 (1H, t), 7.92 (1H, s).

실시예 67: 4-[(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 시클로부틸메틸 아민드 히드로클로라이드

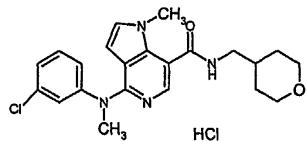


실시예 64 (c)와 유사한 방식으로 4-[(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 (50 mg) 및 시클로부틸메틸아민 (27 μl)을 사용해 제조하여 표제 화합물 (38 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O와 일치하는 383.

NMR (MeOD) δ 1.81-1.95 (4H, m), 2.11-2.15 (2H, m), 3.64-2.68 (1H, m), 3.43-3.45 (2H, d), 3.54 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.41-5.42 (1H, d), 6.94-6.95 (1H, d), 7.08-7.19 (3H, m), 7.31-7.33 (1H, t), 7.94 (1H, s).

실시예 68: 4-[(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 (테트라히드로페란-4-일 메틸)-아민드 히드로클로라이드

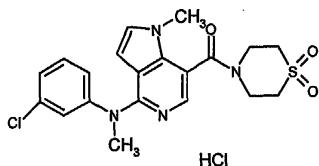


실시예 64 (c)와 유사한 방식으로 4-[3-(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 (50 mg) 및 테트라하이드로-피란-4-일-메틸아민 (37 mg)을 사용해 제조하여 표제 화합물 (39 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O₂와 일치하는 413.

NMR (MeOD) δ 1.33-1.43 (2H, m), 1.72-1.76 (2H, m), 1.92-1.94 (1H, m), 3.29-3.33 (2H, m + MeOH), 3.40-3.46 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.96-3.99 (2H, m), 5.41-5.42 (1H, d), 6.96-6.97 (1H, d), 7.12-7.16 (3H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.95 (1H, s)

실시예 69: 4-[3-(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-일)-(디옥소-11⁶-티오모르폴린-4-일)-메탄온 히드로클로라이드

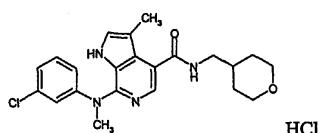


실시예 64 (c)와 유사한 방식으로 4-[3-(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 (50 mg) 및 티오모르폴린 1,1-디옥시드 (43 mg)를 사용해 제조하여 표제 화합물 (24 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O₃S와 일치하는 433.

NMR (¹H-DMSO) δ 3.65-3.67 (6H, m), 3.75-4.25 (4H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 5.12 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.46-7.64 (4H, m), 8.07 (1H, s)

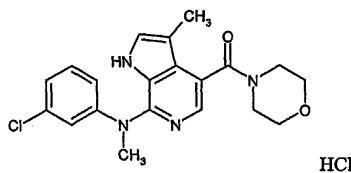
실시예 70: 7-[3-(3-클로로-페닐)(메틸)아미노]-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 (테트라하이드로-피란-4-일 메틸)-아미드 히드로클로라이드 염



1,4-디옥산 (1 ml) 중 7-클로로-3-메틸-4-[(테트라하이드로-피란-4-일 메틸)-카르바모일]-피롤로[2,3-c]파리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (100 mg) 및 3-클로로-N-메틸아닐린 (0.5 ml)의 혼합물을 마이크로파 조건 하에 180°C에서 10시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 헥산에 이어 2% 메탄올/디클로로메탄에 이어 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키는 실리카겔 (40 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다. 잔류물을 3% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키는 실리카겔 (50 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 더 정제하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 용액을 증발시켜 회색을 띠는 백색 고체로서의 표제 화합물 (31 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O₂와 일치하는 413.

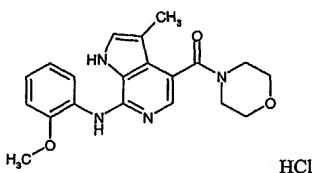
실시예 71: 1-{7-(3-클로로-페닐)(메틸)아미노}-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



1,4-디옥산 (1 ml) 중 3-클로로-N-메틸아닐린 (187 mg)의 용액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중에 60% 분산됨, 53 mg)을 조금씩 첨가하였다. 비등작용이 중단되었을 때, 1,4-디옥산 (1 ml) 중 7-클로로-3-메틸-4-(1-모르폴린-4-일-메타노일)-피롤로[2,3-c]페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 용액을 첨가하고, 용액을 마이크로파 조건 하에 180°C에서 1시간 동안 가열하였다. 1,4-디옥산을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (40 ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 유기층을 5% 탄산수소나트륨 용액 (25 ml) 및 물 (2 x 25 ml)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 잔류물을 헥산에 이어 50% 에틸 아세테이트/헥산에 이어 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 (50 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 ml) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 용액을 증발시켜 흐린 주황색 고체로서의 표제 화합물 (9 mg)을 제공하였다.

LC/MS [M-H] 분자식 $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$ 와 일치하는 383.

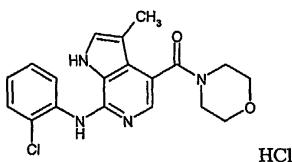
실시예 72: 1-[7-(2-메톡시-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



1,4-디옥산 (2 ml) 중 7-클로로-3-메틸-4-(1-모르폴린-4-일-메타노일)-피롤로[2,3-c]페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (120 mg), o-아니시딘 ($71 \mu\ell$) 및 메탄술폰산 ($41 \mu\ell$)의 혼합물을 마이크로파 조건 하에 180°C에서 30분 동안 가열하였다. 수득한 고체 덩어리를 메탄올 중에 용해시키고, 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (40 ml) 중에 용해시키고, 5% 탄산수소나트륨 용액 (2 x 10 ml) 및 물 (2 x 10 ml)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 갈색 오일을 제공하였다. 잔류물을 헥산에 이어 25% 에틸 아세테이트/헥산에 이어 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카겔 (9 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 ml) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액 (10 방울)으로 처리하였다. 이어서, 생성된 고체 침전물을 여과하여 걸러내고, 건조되도록 흡수시키고, 이어서 진공 하에 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (56 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH^+] 분자식 $C_{20}H_{22}N_4O_3$ 와 일치하는 367.

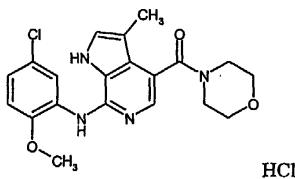
실시예 73: 1-[7-(2-클로로-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



실시예 72와 유사한 방식으로 2-클로로아닐린을 사용하고 1시간 동안 가열하여 제조하였다. 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카겔 (9 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다.

LC/MS [MH^+] 분자식 $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_2$ 와 일치하는 371.

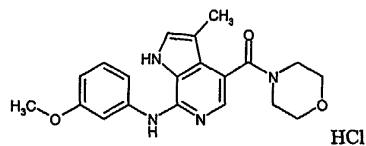
실시예 74: 1-[7-(5-클로로-2-메톡시-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



디에틸 에테르로 분쇄하여 정제하고 메탄올 중에 용해시켜 히드로클로라이드 염을 형성한다는 것을 제외하고, 실시예 72와 유사한 방식으로 5-클로로-2-메톡시아닐린을 사용하고 디에틸 에테르 중 1 M 염산의 용액(10 방울)으로 처리해 제조하였다. 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하여 걸러내고, 이어서 진공 하에 40°C에서 건조시켰다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O₃와 일치하는 401.

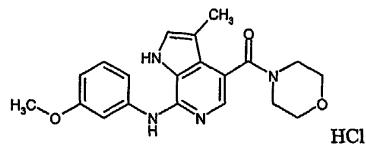
실시예 75: 1-[7-(3-이소프로필-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르풀린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



실시예 72와 유사한 방식으로 3-이소프로필아닐린을 사용하여 제조하였다. 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔(9 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₂H₂₆N₄O₂와 일치하는 379.

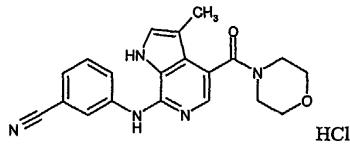
실시예 76: 1-[7-(3-메톡시-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르풀린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



실시예 72와 유사한 방식으로 m-아니시딘을 사용하고 1시간 동안 가열하여 제조하였다. 80% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카겔(9 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₂N₄O₃와 일치하는 367.

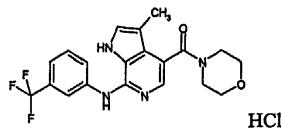
실시예 77: 1-[7-(3-시아노-페닐아미노)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르풀린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



실시예 72와 유사한 방식으로 3-시아노아닐린을 사용하고 1시간 동안 가열하여 제조하였다. 80% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카겔(9 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₁₉N₅O₂와 일치하는 362.

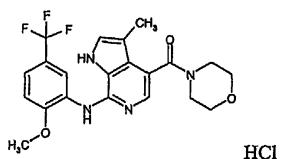
실시예 78: 1-[7-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



실시예 72와 유사한 방식으로 3-트리플루오로메틸아닐린을 사용하여 제조하였다. 70% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카겔 (9 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₁₉F₃N₄O₂와 일치하는 405.

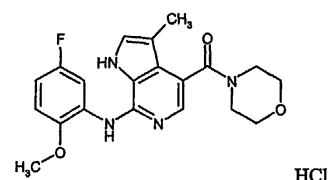
실시예 79: 1-[7-(2-메톡시-5-트리플루오로메틸-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르풀린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



실시예 72와 유사한 방식으로 2-메톡시-5-트리플루오로메틸아닐린을 사용하여 제조하였다. 75% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카겔 (9 g) 상의 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다. 실시예 74와 유사하게 염을 형성하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₁F₃N₄O₃와 일치하는 435.

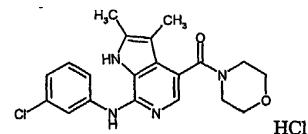
실시예 80: 1-[7-(5-플루오로-2-메톡시-페닐아미노)-3-메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르풀린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



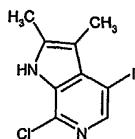
실시예 72와 유사한 방식으로 5-플루오로-2-메톡시아닐린을 사용하여 제조하였다. 실시예 74와 유사하게 정제하고 염을 형성하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁FN₄O₃와 일치하는 385.

실시예 81: 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-2,3-디메틸-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일]-1-모르풀린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



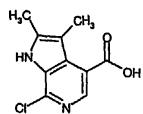
(a) 7-클로로-4-요오도-2,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘



실시예 1의 방법 2 (c)와 유사한 방식으로 1-메틸-1-프로페닐마그네슘 브로마이드 (테트라하이드로푸란 중 0.5 M 용액) (142 ml)를 사용하여 제조하고, 10% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 바이오티지 크로마토그래피로 정제하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₉H₈³⁵ClN₂와 일치하는 307.

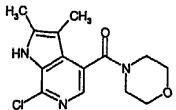
(b) 7-클로로-2,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산



실시예 4 (b)와 유사한 방식으로 이소프로필 마그네슘 클로라이드의 3 당량을 사용하고 반응을 0°C에서 수행하여 제조하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₀H₉³⁵ClN₂O₂와 일치하는 225.

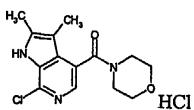
(c) 7-클로로-2,3-디메틸-4-(1-모르폴린-4-일-메타노일)-피롤로[2,3-c]파리딘



실시예 4 (c)와 유사한 방식으로 제조하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₄H₁₆³⁵ClN₃O₂와 일치하는 294.

(d) 1-[7-(3-클로로-페닐아미노)-2,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일]-1-모르폴린-4-일-메탄온 히드로클로라이드 염



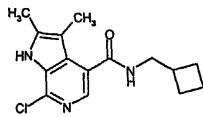
실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 3-클로로아닐린을 사용하여 제조하였다. 염을 형성할 때 에틸 아세테이트 대신 메탄올을 사용하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O₂와 일치하는 385.

실시예 82: 7-클로로-2,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 시클로부틸메틸-아미드 히드로클로라이드 염



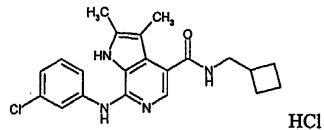
(a) 7-(3-클로로-페닐아미노)-2,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 시클로부틸메틸-아미드



실시예 4 (c)와 유사한 방식으로 7-클로로-2,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 및 1-시클로부틸메탄아민으로부터 제조하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₅H₁₈³⁵ClN₃O와 일치하는 292.

(b) 7-클로로-2,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-카르복실산 시클로부틸메틸-아미드 히드로클로라이드 염



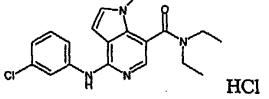
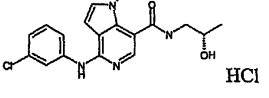
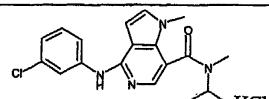
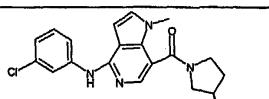
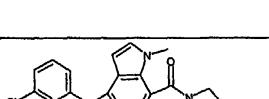
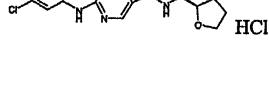
실시예 4 (d)와 유사한 방식으로 3-클로로아닐린을 사용하여 제조하였다. 염을 형성할 때 에틸 아세테이트 대신 메탄올을 사용하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O와 일치하는 383.

에틸 아세테이트 혼합물을 먼저 5% 중탄산나트륨으로, 이어서 물로 3회, 및 염수 포화용액으로 1회 세척하고, 이어서 건조시키고 (MgSO₄), 증발시킨다는 것을 제외하고, 하기 실시예를 실시예 51 (h)와 유사한 방식으로 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 및 적당한 아민을 사용하여 제조하였다. 염을 디에틸 에테르 중 1.0 M 염산으로 처리하기 전 메탄올 중에 용해시켜 형성한다는 것을 제외하고, 실시예 51 (i)와 유사한 방식으로 염 형성을 수행하였다.

실시예 84는 MDAP 하기에는 너무 불용성이며, 디에틸 에테르로 분쇄하여 정제하고, 메탄올 중에 혼탁시켜 히드로클로라이드 염을 형성하였다.

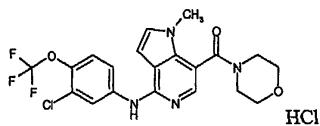
실시예 89를 후처리 동안 침전시키고, 여과하여 걸러내고, 물 및 에틸 아세테이트로 세척하였다.

실시 예 번호	구조	화합물 명칭	데이터
83	 HCl	4-[(3-클로로페닐)아미노]-N,N-디에틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복스아미드 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 357 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O
84	 HCl	4-[(3-클로로페닐)아미노]-N-[(2S)-2-히드록시프로필]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복스아미드 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 359 C ₁₈ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
85	 HCl	4-[(3-클로로페닐)아미노]-N,N-디메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복스아미드 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 357 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O
86	 HCl	(3R)-1-((4-[(3-클로로페닐)아미노]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-일)카르보닐)-3-페롤리디놀 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
87	 HCl	(3S)-1-((4-[(3-클로로페닐)아미노]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-일)카르보닐)-3-페롤리디놀 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
88	 HCl	4-[(3-클로로페닐)아미노]-1-메틸-N-[(2R)-테트라하이드로-2-푸라닐메틸]-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복스아미드 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
89	 HCl	4-[(3-클로로페닐)아미노]-1-메틸-N-1-(페리디닐-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복스아미드 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 384 C ₂₀ H ₂₂ ³⁵ ClN ₅ O

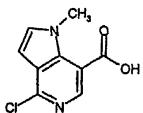
90		4-[3-(클로로페닐)아미노]-N-[1-히드록시시클로페닐]메틸-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 413 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClN ₄ O ₂
91		N-(3-클로로페닐)-1-메틸-7-{[4-(메틸옥시)-1-페페리디닐]카르보닐}-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
92		4-[3-(클로로페닐)아미노]-1-메틸-N-[3-(메틸옥시)프로필]-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
93		4-[3-(클로로페닐)아미노]-N-에틸-1-메틸-N-[4-(메틸옥시)프로필]-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 371 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O
94		4-[3-(클로로페닐)아미노]-1-메틸-N-[4-(메틸옥시)페닐]-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 407 C ₂₂ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
95		4-[3-(클로로페닐)아미노]-1-메틸-N-[3-(메틸옥시)페닐]-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 407 C ₂₂ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
96		4-[3-(클로로페닐)아미노]-1-메틸-N-[4-(모르폴리닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 386 C ₁₉ H ₂₀ ³⁵ ClN ₅ O ₂
97		4-[3-(클로로페닐)아미노]-N-(3-(디메틸아민노)카르보닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 448 C ₂₄ H ₂₂ ³⁵ ClN ₅ O ₂

98		4-[3-(클로로페닐)아미노]-N-[2S]-2,3-디히드록시프로필]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 375 C ₁₈ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₃
99		4-[3-(클로로페닐)아미노]-1-메틸-N-[4-(메틸옥시)-1-페페리디닐]-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
100		N-(3-클로로페닐)-7-[(2,6-디메틸-4-모르폴리닐)카르보닐]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂

실시예 101: N-{3-클로로-4-[(트리플루오로메틸)옥시]페닐}-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드



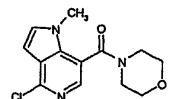
(a) 4-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산



메탄올 (20 ml) 중 4-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 메틸 에스테르 (0.5 g)의 용액에 2 M 수산화나트륨 수용액 (2 ml)을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 환류로 가열하였다. 메탄올을 증발시키고, 잔류물을 물 (50 ml) 중에 용해시키고, 수성 2 M 염산을 이용하여 pH 1로 산성화하였다. 고체 염화나트륨을 첨가하여 수성상을 포화시키고, 용액을 테트라하이드로푸란 (2 x 50 ml)으로 추출하였다. 테트라하이드로푸란 층을 합하고 증발시켜 표제 화합물 (460 mg)을 제공하였다.

NMR (MeOD) δ 3.95 (3H, s), 6.69 (1H, d), 7.62 (1H, d), 8.37 (1H, s), 13.60 (1H, bs).

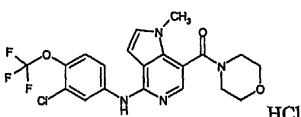
(b) 4-클로로-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



디메틸포름아미드 (10 ml) 중 4-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 (660 mg)의 용액에 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 (1.21 g), 1-히드록시벤조트리아졸 (0.86 g), N-에틸모르폴린 (0.8 ml) 및 모르풀린 (0.55 ml)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물로 회석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 합하고, 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 이어서 증발시켜 회색을 띠는 백색 고체로서의 표제 화합물 (783 mg)을 제공하였다. 이를 추가 정제 없이 수행하였다.

LC/MS [MH^+] 분자식 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 와 일치하는 280.

(c) N-{3-클로로-4-[(트리플루오로메틸)옥시]페닐}-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드

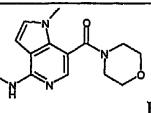
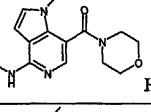
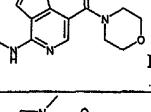
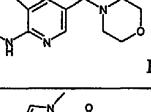
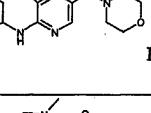
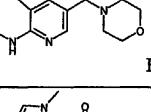
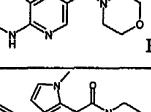
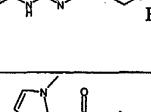
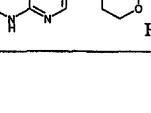


1,4-디옥산 (1.5 ml) 중 4-클로로-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (100 mg), 3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)아닐린 (152 mg) 및 메탄 술폰산 ($47 \mu\text{l}$)의 혼합물을 마이크로파 조건 하에 180°C에서 30분 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 증발시켰다. 잔류물을 MDAP로 정제하여 백색 고체로서의 유리 염기 (97 mg)를 제공하였다. 이를 메탄올 및 디에틸 에테르 중 1.0 M 염산의 용액 (0.3 ml) 중에 용해시키고, 증발시킨 후, 백색 고체로서의 표제 화합물 (100 mg)을 제공하였다.

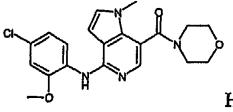
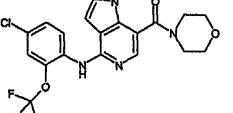
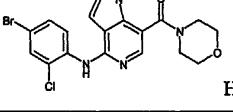
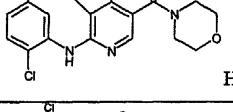
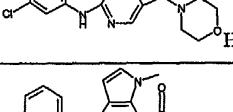
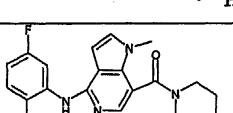
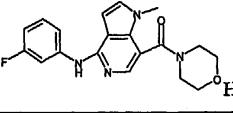
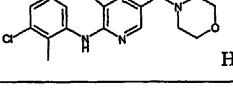
LC/MS [MH^+] 분자식 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}^{35}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 와 일치하는 455.

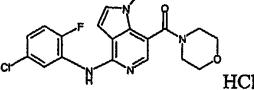
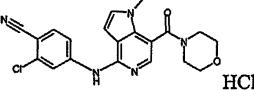
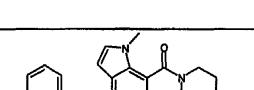
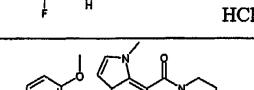
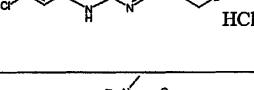
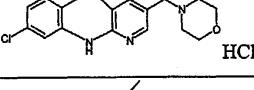
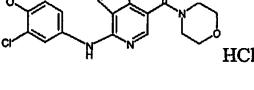
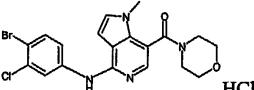
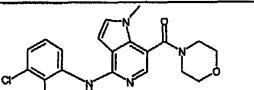
하기 표 중의 실시예를 실시예 101 (c)와 유사한 방식으로 4-클로로-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 및 적당한 시판용 아닐린으로부터 제조하였다. 마이크로파 반응 시간은 30 또는 60분이었다. 포화 중탄산

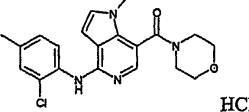
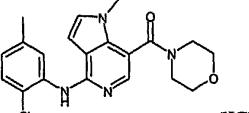
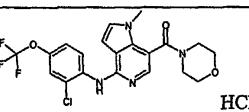
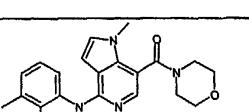
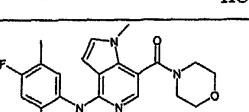
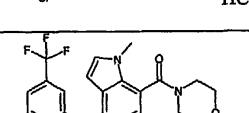
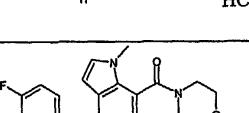
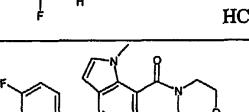
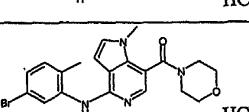
나트륨으로 세척한 후 염수 및/또는 물로 세척하고 이후 건조제로 건조할 수 있는 수성 후처리에 디클로로메탄 또는 에틸 아세테이트를 사용할 수 있었다. 실시예를 수성 후처리 없이 MDAP로 정제하고, 디에틸 에테르 중 1.0 M 염산으로 처리하기 전에, 화합물을 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 메탄올/디클로로메탄 또는 디클로로메탄 중에 용해시킬 수 있었다. 실시예 162를 5%-55% 구배의 아세토니트릴/물로 용출시키는 플래쉬마스터 II 상의 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

실시예 번호	구조	화합물 명칭	데이터
102		N-(2,4-디클로로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 405 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₂
103		N-(3-브로모페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 415 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁵ Br N ₄ O ₂
104		N-(3-클로로-4-루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
105		N-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
106		N-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ Cl F ₃ N ₄ O ₂
107		N-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
108		N-(3,4-디클로로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 405 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₂
109		1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-N-[3-(트리플루오로메틸)옥시]페닐-1H-피라졸로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 421 C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃
110		N-(3-브로모페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 415 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁵ Br N ₄ O ₂

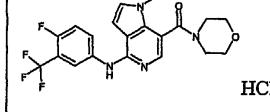
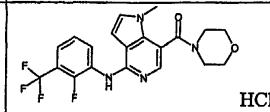
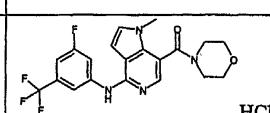
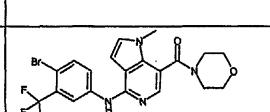
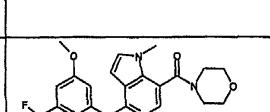
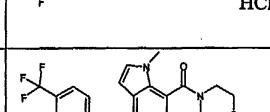
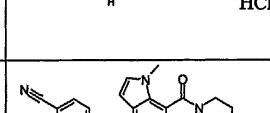
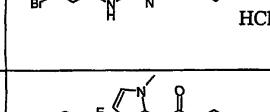
111		N-(3-(4-디메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피톨로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂
112		3-((4-((E)-but-3-enyl)phenyl)methyl)-N-(4-(2H-chromen-3-yl)pyridin-2-yl)-N-methylpropanamide HCl 3-[(1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피톨로[3,2-c]파리딘-4-일)아미노]벤조니트릴 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 362 C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂
113		1-메틸-N-[2-(메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피톨로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
114		1-메틸-N-[3-(메틸옥시)페닐]-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피톨로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 367 C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃
115		N-(2-클로로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피톨로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
116		N-[2-클로로-5-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피톨로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
117		N-(4-클로로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피톨로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
118		N-(4-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피톨로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
119		N-(4-클로로-3-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피톨로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로로라이드	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂

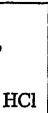
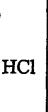
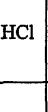
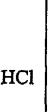
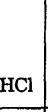
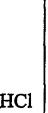
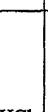
120		N-[4-(클로로-2-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
121		N-(4-클로로-2-[(트리플루오로메틸)옥시]페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 455 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₃
122		N-(4-브로모-2-클로로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 451 C ₁₉ H ₁₈ ⁸¹ Br ³⁵ ClN ₄ O ₂
123		N-(2-클로로-5-플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
124		N-(3,5-디클로로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 405 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₂
125		N-(2,3-디플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
126		N-(2,5-디플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
127		N-(3-플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 355 C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₂
128		N-(3-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂

129		N-(5-클로로-2-플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
130		2-클로로-4-{[1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-일]아미노}벤조니트릴 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 396 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ CIN ₅ O ₂
131		N-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
132		N-[5-클로로-2-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ CIN ₄ O ₃
133		N-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ CIN ₄ O ₂
134		N-[3-클로로-4-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ CIN ₄ O ₃
135		N-(4-브로모-3-클로로페닐)-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 451 C ₁₉ H ₁₈ ⁸¹ Br ³⁵ CIN ₄ O ₂
136		N-[3-클로로-2-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ CIN ₄ O ₃
137		N-(3-클로로-4-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ CIN ₄ O ₂

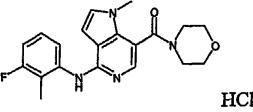
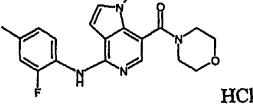
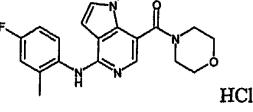
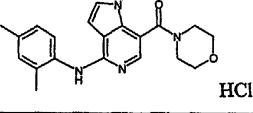
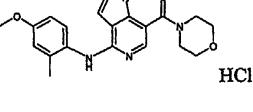
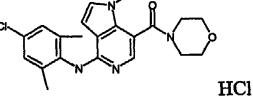
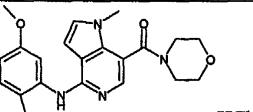
138		N-(2-클로로-4-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르犒리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
139		N-(2-클로로-5-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르犒리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS RT= 1.66min [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
140		N-[2-클로로-4-[(트리플루오로메틸)옥시]페닐]-1-메틸-7-(4-모르犒리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 455 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₃
141		N-(2-클로로-3-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르犒리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
142		N-(2-클로로-4-플루오로-5-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르犒리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 403 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
143		N-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-7-(4-모르犒리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ Cl F ₃ N ₄ O ₂
144		N-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르犒리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
145		N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르犒리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
146		N-(5-브로모-2-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르犒리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁵ Br N ₄ O ₂

147		N-(3-브로모-2-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁵ BrN ₄ O ₂
148		N-(3-브로모-2-플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁵ BrF ₂ N ₄ O ₂
149		N-[3-브로모-5-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 483 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁵ BrF ₃ N ₄ O ₂
150		N-[3-브로모-4-[(트리플루오로메틸)옥시]페닐]-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 499 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁵ BrF ₃ N ₄ O ₃
151		N-(3-브로모-2-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁵ BrN ₄ O ₂
152		N-[5-브로모-2-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 445 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁵ BrN ₄ O ₃
153		N-[3-브로모-4-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 445 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁵ BrN ₄ O ₃
154		1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 405 C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂
155		N-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 423 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₂

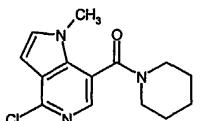
156		N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 423 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₂
157		N-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 423 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₂
158		N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 423 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₂
159		N-[4-(브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 485 C ₂₀ H ₁₈ ⁸¹ BrF ₃ N ₄ O ₂
160		1-메틸-N-[3-(메틸옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐]-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 435 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃
161		N-[3-(클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂
162		2-브로모-4-{[1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-일]아미노}벤조니트릴 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 440 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrN ₅ O ₂
163		N-(5-브로모-2-플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrF ₃ N ₄ O ₂

164		1-메틸-N-[2-(메틸옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐]-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 435 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃
165		1-메틸-N-[2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐]-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
166		1-메틸-N-[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
167		N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 473 C ₂₁ H ₁₈ F ₆ N ₄ O ₂
168		N-(4-브로모-2-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ BrN ₄ O ₂
169		N-{4-브로모-2-[(트리플루오로메틸)옥시]페닐}-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 499 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrF ₃ N ₄ O ₃
170		N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂
171		N-(2-브로모-4-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르몰리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ BrN ₄ O ₂

172		N-(2-브로모-4-[(트리플루오로메틸)옥시]페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 499 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrF ₃ N ₄ O ₃
173		N-(2-브로모-4-페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂
174		N-(3-플루오로-4-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
175		N-(5-플루오로-2-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
176		N-[3-플루오로-4-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₃
177		N-[5-플루오로-2-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₃
178		N-(3,5-디플루오로페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
179		N-(2-브로모-5-페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 435 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂
180		N-(4-브로모-3-페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 435 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂

181		N-(3-플루오로-2-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
182		N-(2-플루오로-4-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
183		N-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
184		N-(2,4-디메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂
185		1-메틸-N-[2-메틸-4-(메틸옥시)페닐]-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 381 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₃
186		N-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)-1-메틸-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
187		1-메틸-N-[2-메틸-5-(메틸옥시)페닐]-7-(4-모르풀리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 381 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₃

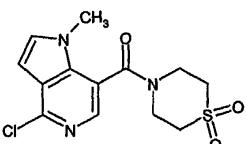
기술 1: 4-클로로-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘



DCM (40 ml) 중 옥살릴클로라이드 (3.43 ml)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 4-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 (3.75 g)에 이어 DMF (4 방울)를 조금씩 첨가였다. 반응 혼합물을 0°C에서 90분 동안 교반하고, DCM (5 ml)을 첨가하고, 추가 30분 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (20 ml) 및 디메틸포름아미드 (10 ml) 중에 용해시켰다. N-에틸모르폴린 (9.09 ml)에 이어 피페리딘 (3.53 ml)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (150 ml) 중에 용해시켰다. 유기층을 물 (100 ml), 중탄산나트륨 (3 x 100 ml) 및 염수 (30 ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 황색 오일을 생성하였다. 오일을 디에틸 에테르로 분쇄하고, 고체를 여과하고, 진공 하에 60°C에서 건조시켜 표제 화합물 (3.95 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₄H₁₆³⁵ClN₃O와 일치하는 278.

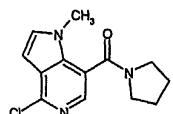
기술 2: 4-클로로-7-[(1,1-디옥시도-4-티오모르폴리닐)카르보닐]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘



디메틸포름아미드 (12 ml) 중 4-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 (726 mg)의 용액에 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 (0.73 g), 1-히드록시벤조트리아졸 (0.52 g), N-에틸모르폴린 (0.48 ml) 및 티오모르폴린 1,1-디옥시드 히드로클로라이드 (0.66 g)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물로 회석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 합하고, 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 이어서 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르/n-헥산으로 분쇄하고, 여과하여 회색을 띠는 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.907 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 $C_{13}H_{14}^{35}ClN_3O_3S$ 와 일치하는 328.

기술 3: 4-클로로-1-메틸-7-(1-피롤리디닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]페리딘



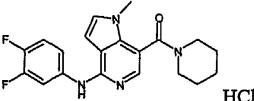
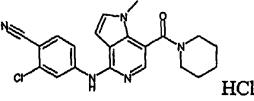
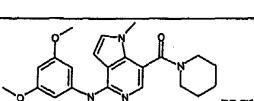
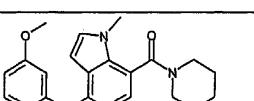
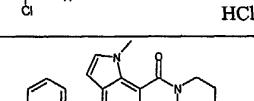
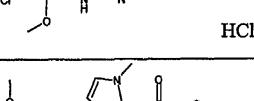
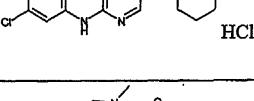
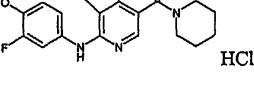
디메틸포름아미드 (20 ml) 중 4-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 (0.84 mg)의 용액에 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 (0.92 g), 1-히드록시벤조트리아졸 (0.65 g), N-에틸모르폴린 (0.61 ml) 및 피롤리딘 (0.4 ml)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물로 회석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 합하고, 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 이어서 증발시켰다. 잔류물을 97:3:0.3의 디클로로메탄/에탄올/암모니아로 용출시키는 바이오티지 25M 실리카 컬럼 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흐린 황색 오일로서의 표제 화합물 (0.72 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 $C_{13}H_{14}^{35}ClN_3O$ 와 일치하는 264.

하기 표 중의 실시예를 실시해 101과 유사한 방식으로 4-클로로-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]페리딘 또는 4-클로로-7-[(1,1-디옥시도-4-티오모르폴리닐)카르보닐]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘 또는 4-클로로-1-메틸-7-(1-피롤리디닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]페리딘 및 적당한 상업용 아닐린으로부터 제조하였다. 마이크로파 반응 시간은 30 또는 60분이었다. 디클로로메탄 또는 에틸 아세테이트를 수성 후처리에 사용할 수 있었다. 디에틸 에테르 중 1.0 M 염산으로 처리하기 전에, 화합물을 메탄올, 에틸 아세테이트, 메탄올/디클로로메탄, 디클로로메탄 또는 에틸 아세테이트/에탄올 중에 용해시킬 수 있었다. 실시예 195를 50%-100% 구배의 에틸 아세테이트/n-헥산으로 용출시키는 플래쉬마스터 II 상의 컬럼 크로마토그래피로 더 정제하였다.

설시 예 번호	구조	화합물 명칭	테이타
188		N-(3-브로모페닐)-1-메틸-7-(1-페페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 413/415 C ₂₀ H ₂₁ BrN ₄ O
189		N-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1-메틸-7-(1-페페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 387 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClF N ₄ O
190		1-메틸-N-[3-(메틸옥시)페닐]-7-(1-페페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂
191		N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-7-(1-페페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 387 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClF N ₄ O
192		1-메틸-7-(1-페페리디닐카르보닐)-N-{3-[(트리플루오로메틸)옥시]페닐}-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
193		1-메틸-N-[3-(메틸옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐]-7-(1-페페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 433 C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₄ O ₂
194		N-(3-플루오로페닐)-1-메틸-7-(1-페페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 353 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O
195		3-{{[1-메틸-7-(1-페페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-일]아미노}벤조니트릴 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 360 C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O

196		N-[4-(플루오로-3-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-(피페리디닐카르보닐))-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 383 C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O ₂
197		N-[5-(플루오로-2-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-(피페리디닐카르보닐))-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 383 C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O ₂
198		N-(4-클로로페닐)-1-메틸-7-(1-(피페리디닐카르보닐))-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O
199		N-(4-클로로-2-[(트리플루오로메틸)옥시]페닐)-1-메틸-7-(1-(피페리디닐카르보닐))-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 453 C ₂₁ H ₂₀ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂
200		N-[4-클로로-2-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-(피페리디닐카르보닐))-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
201		N-[5-클로로-2-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-(피페리디닐카르보닐))-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
202		N-[4-클로로-5-메틸-2-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-(피페리디닐카르보닐))-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 413 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClN ₄ O ₂
203		N-(5-클로로-2-플루오로페닐)-1-메틸-7-(1-(피페리디닐카르보닐))-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 387 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClFN ₄ O

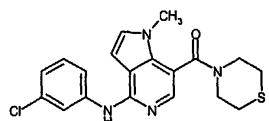
204		N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-피콜로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 371 C ₂₀ H ₂₀ F ₂ N ₄ O
205		2-클로로-4-([1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-피콜로[3,2-c]파리딘-4-일]아미노)벤조니트릴 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 394 C ₂₁ H ₂₀ ³⁵ Cl N ₅ O
206		N-[3,5-비스(4-메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-피콜로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
207		N-[2-클로로-5-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-피콜로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ Cl N ₄ O ₂
208		N-[3-클로로-2-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-피콜로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ Cl N ₄ O ₂
209		N-[3-클로로-4-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-피콜로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ Cl N ₄ O ₂
210		N-[3-플루오로-4-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-피콜로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 383 C ₂₁ H ₂₃ F N ₄ O ₂
211		1-메틸-N-[2-(메틸옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐]-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-피콜로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 433 C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂

212		N-[2,5-비스(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
213		1-메틸-N-[5-(2-메틸-2-(메틸옥시)페닐]-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 379 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₂
214		N-[2,4-비스(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
215		N-[2,3-비스(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
216		1-메틸-N-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐]-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 433 C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂
217		N-[3,4-비스(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
218		N-[4-클로로-2,5-비스(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClN ₄ O ₃
219		N-[5-(1,1-디메틸에틸)-2-(메틸옥시)페닐]-1-메틸-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 421 C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂

220		1-메틸-N-[4-(메틸옥시)페닐]-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂
221		1-메틸-N-[2-메틸-4-(메틸옥시)페닐]-7-(1-피페리디닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 379 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₂
222		N-(3-브로모페닐)-7-[(1,1-디옥시도-4-티오모르폴리닐)카르보닐]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 463 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁹ BrN ₄ O ₃ S
223		N-(2,4-디클로로페닐)-7-[(1,1-디옥시도-4-티오모르풀리닐)카르보닐]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 453 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₃ S
224		N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-[(1,1-디옥시도-4-티오모르풀리닐)카르보닐]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 437 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₃ S
225		N-(4-클로로-2-플루오로페닐)-7-[(1,1-디옥시도-4-티오모르풀리닐)카르보닐]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 437 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₃ S
226		N-(3,4-디클로로페닐)-7-[(1,1-디옥시도-4-티오모르풀리닐)카르보닐]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 453 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₃ S
227		7-[(1,1-디옥시도-4-티오모르풀리닐)카르보닐]-1-메틸-N-[3-(트리플루오로메틸)옥시]페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드 HCl	LCMS [MH ⁺] 469 C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄ S

228		3-((7-((1,1-디옥시도-4-티오모르폴리닐)카르보닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-일)아미노)벤조니트릴 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 410 C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₃ S
229		N-(3-브로모페닐)-1-메틸-7-(1-피롤리디닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 399 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁹ BrN ₄ O
230		N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-7-(1-피롤리디닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O
231		1-메틸-7-(1-피롤리디닐카르보닐)-N-(3-(트리플루오로메틸)옥시)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 405 C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂
232		N-(2,4-디클로로페닐)-1-메틸-7-(1-피롤리디닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O
233		N-(3,4-디클로로페닐)-1-메틸-7-(1-피롤리디닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O
234		N-(3-클로로-4-[트리플루오로메틸]옥시)페닐)-1-메틸-7-(1-피롤리디닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂
235		N-(3,5-디클로로페닐)-1-메틸-7-(1-피롤리디닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O
236		N-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-7-(1-피롤리디닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드	LCMS [MH ⁺] 407 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O

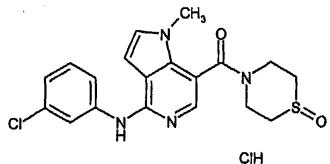
실시예 237: N-(3-클로로페닐)-1-메틸-7-(4-티오모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민



디메틸포름아미드 (5 ml) 중 4-[(3-클로로페닐)아미노]-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 (0.2 g)의 용액에 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 (0.15 g), 1-히드록시벤조트리아졸 (0.14 g), N-에틸모르폴린 (0.34 ml) 및 티오모르폴린 (0.13 ml)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물로 회석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 합하고, 중탄산나트륨 포화용액에 이어 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 이어서 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켰다. 잔류물을 MDAP로 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (236 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₁₉³⁵ClN₄OS와 일치하는 387.

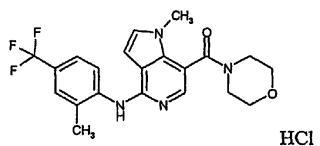
실시예 238: N-(3-클로로페닐)-1-메틸-7-[(1-옥시도-4-티오모르폴리닐)카르보닐]-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드



DCM (3 ml) 중 N-(3-클로로페닐)-1-메틸-7-(4-티오모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 (100 mg)의 용액을 -78°C로 냉각시키고, 메타-클로로페온산 (58 mg)을 첨가하고, 반응을 아르곤 하에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 디클로로메탄과 물 사이에 분배하고, 유기층을 분리하였다. 이어서, 유기층을 물, 아황산나트륨 수용액으로 3회 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 증발시켰다. 잔류물을 MDAP로 정제하여 백색 고체로서의 유리 염기 (84 mg)를 제공하였다. 이를 메탄올 및 디에틸 에테르 중 1.0 M 염산의 용액 (0.5 ml) 중에 용해시키고, 증발시킨 후, 백색 고체로서의 표제 화합물 (85 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH^+] 분자식 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ 와 일치하는 403.

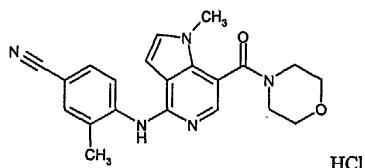
실시예 239: 1-메틸-N-[2-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민



1,4-디옥산 (2 ml) 중 4-클로로-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘 (100 mg), 2-메틸-4-트리플루오로메틸아닐린 (60 μl), 탄산세슘 (163 mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (7 mg) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (5 mg)의 혼합물을 아르곤 하에서 밤새 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물에 이어 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 이어서 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 증발시켰다. 실시예 101에 기술한 바와 같이 정제하고 염을 형성하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (52 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH^+] 분자식 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 와 일치하는 419.

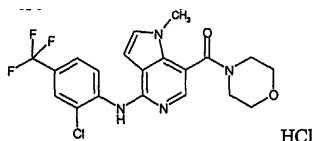
실시예 240: 3-메틸-4-{[1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-일]아미노}벤조니트릴



1,4-디옥산 (2 ml) 중 4-클로로-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘 (100 mg), 4-아미노-3-메틸벤조니트릴 (57 mg), 탄산세슘 (163 mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (7 mg) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (5 mg)의 혼합물을 아르곤 하에서 밤새 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물에 이어 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 이어서 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 2:1:1의 메탄올/디메틸су阜시드/디에틸 에테르로 분쇄하여 회색을 띠는 백색 고체를 생성하였다. 이를 1:1의 메탄올/디클로로메탄 및 디에틸 에테르 중 1.0 M 염산의 용액 (1.4 ml) 중에 용해시키고, 용매를 증발시켜 회색을 띠는 백색 고체로서의 표제 화합물 (36 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH^+] 분자식 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ 와 일치하는 376.

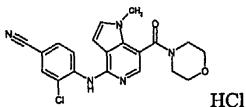
실시예 241: N-[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드



1,4-디옥산 (2 ml) 중 4-클로로-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘 (100 mg), 2-클로로-4-트리플루오로메틸아닐린 (80 mg), 탄산세슘 (168 mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (3.4 mg) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (2.3 mg)의 혼합물을 질소 하에서 2시간 동안 100°C로 가열하였다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (10 mg) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (7 mg)을 첨가하고, 질소 하에 100°C에서 밤새 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하고, 이어서 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켰다. 실시예 101에 기술한 바와 같이 정제하고 염을 형성하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (64 mg)을 제공하였다.

LC/MS t = 2.14분, $[MH^+]$ 분자식 $C_{20}H_{18}^{35}ClF_3N_4O_2$ 와 일치하는 439.

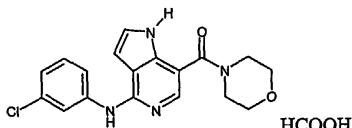
실시예 242: 3-클로로-4-{[1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-일]아미노}벤조니트릴 히드로클로라이드



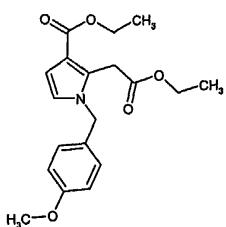
1,4-디옥산 (2 ml) 중 4-클로로-1-메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘 (100 mg), 2-클로로-4-시아노아닐린 (60 mg), 탄산세슘 (168 mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (15 mg) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (10 mg)의 혼합물을 질소 하에서 2시간 동안 100°C로 가열하였다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (15 mg) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (10 mg)을 첨가하고, 질소 하에 100°C에서 밤새 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하고, 이어서 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켰다. 1:1의 메탄올:DMSO로 분쇄하여 정제하고, 여과된 고체를 메탄올로 세척하였다. 실시예 101에 기술한 바와 같이 염을 형성하여 흐린 황색 고체로서의 표제 화합물 (27 mg)을 제공하였다.

LC/MS t = 1.89분, $[MH^+]$ 분자식 $C_{20}H_{18}^{35}ClN_5O_2$ 와 일치하는 396.

실시예 243: N-(3-클로로페닐)-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 포르메이트



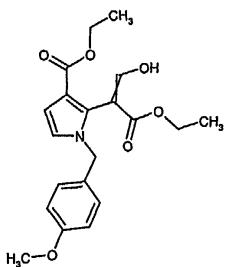
(a) 에틸 2-[2-(에틸옥시)-2-옥소에틸]-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-피롤-3-카르복실레이트



1,4-디옥산 (60 ml) 중 디에틸 1,3-아세톤 디카르복실산 (27.0 ml)의 용액을 4-메톡시벤질아민 (104.1 ml)에 -10°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 5°C로 가온하였다. 이어서, 15-17°C의 온도를 유지하면서 차가운 클로로아세트알데히드 (32.1 ml)를 1.5시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 2 M 염산 수용액 사이에 분배하였다. 수성층을 제거하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 이어서 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시켰다 ($MgSO_4$). 용액을 증발시키고, 잔류물을 20% 에틸 아세테이트/n-헥산으로 용출시키는 바이오티지 플래쉬 75L을 사용해 정제하여 백색 바늘로서의 표제 화합물 (9.44 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₉H₂₃NO₅의 이성질체와 일치하는 396.

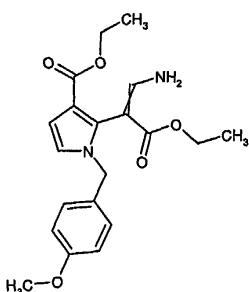
(b) 에틸 2-{1-[(에틸옥시)카르보닐]-2-히드록시에테닐}-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-피롤-3-카르복실레이트



건조 테트라하이드로푸란 (100 ml) 중 에틸 2-[2-(에틸옥시)-2-옥소에틸]-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-피롤-3-카르복실레이트 (6.1 g)를 아르곤 하에 실온에서 교반하였다. 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산, 23.0 g)을 조금씩 첨가하고, 완전히 첨가한 후 20분 동안 교반을 계속하였다. 에틸 포르메이트 (3 ml)를 반응 혼합물에 첨가하고, 빌열이 관찰된 시간 후 45분 동안 교반하고, 반응 혼합물을 얼음조를 이용하여 실온으로 냉각시켜 제어하였다. 반응 혼합물을 추가 90분 동안 교반하고, 이어서 에틸 포르메이트 (3 ml)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고, 최소량의 에탄올을 첨가하여 켄칭하고, 이어서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 염화암모늄 사이에 분배하고, 수성층을 제거하고, 2 M 염산 수용액을 이용하여 pH 1로 산성화하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시켰다 ($MgSO_4$). 용매를 증발시켜 두 층으로 이루어진 오일을 제공하였다. 상층을 버리고, 하층을 단리하여 갈색 오일로서의 표제 화합물 (6.59 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₃NO₆의 이성질체와 일치하는 374.

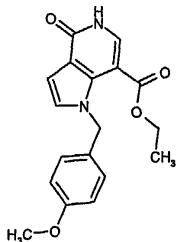
(c) 에틸 2-{2-아미노-1-[(에틸옥시)카르보닐]에테닐}-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-피롤-3-카르복실레이트



에틸 2-{1-[(에틸옥시)카르보닐]-2-히드록시에테닐}-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-피롤-3-카르복실레이트 (6.59 g), 아세트산암모늄 (6.47 g) 및 에탄올 (80 ml)의 혼합물을 아르곤 하에 60°C에서 4시간 동안에 이어 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 60°C에서 추가 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 분리된 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 이어서 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 n-헥산 중에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 혼합물을 가라앉혔다. n-헥산을 경사하여 제거하고, 오일을 건조시켜 갈색 오일로서의 표제 화합물 (4.99 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₄N₂O₅의 이성질체와 일치하는 373.

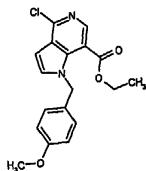
(d) 에틸 1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-4-옥소-4,5-디히드로-1H-페롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실레이트



에틸 2-{2-아미노-1-[(에틸옥시)카르보닐]에테닐}-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-페롤-3-카르복실레이트 (0.2 g), 나트륨 tert-부톡시드 (26 mg) 및 디메틸포름아미드 (2 ml)의 혼합물을 마이크로파로 160°C에서 8분 동안 조사하였다. 과정을 2 g 및 3 g 단위로 반복하고, 냉각된 용액을 합하고, 얼음물에 천천히 첨가하고, 이어서 25분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성층을 분리하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 백색 고체로서의 표제 화합물 (3.00 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₈H₁₈N₂O₄와 일치하는 327.

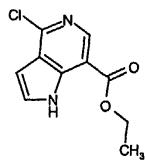
(e) 에틸 4-클로로-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-페롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실레이트



에틸 1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-4-옥소-4,5-디히드로-1H-페롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실레이트 (2.90 g) 및 페닐 디클로로포스페이트 (18 ml)를 아르곤 하에 180°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 얼음물에 끓고, 고체 중탄산나트륨을 이용하여 pH 7로 중화시켰다. 반응 혼합물에 에틸 아세테이트를 첨가하고, 불용성 물질을 여과하여 걸러내었다. 수용액을 분리하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 투명한 오일로서의 표제 화합물 (2.0 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₈H₁₇³⁵ClN₂O₃와 일치하는 345.

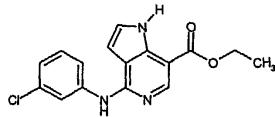
(f) 에틸 4-클로로-1H-페롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실레이트



TFA (30 ml), 아니솔 (1.84 ml) 및 황산 (15 ml) 중 에틸 4-클로로-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-페롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실레이트 (2.00 g)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 중탄산나트륨 포화 수용액에 0°C에서 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성층을 분리하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 갈색 고체로서의 표제 화합물 (0.49 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₀H₉³⁵ClN₂O₂와 일치하는 225.

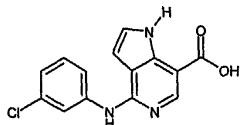
(g) 에틸 4-[(3-클로로페닐)아미노]-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실레이트



1,4-디옥산 (10 ml) 중 에틸 4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실레이트 (0.49 g), 3-클로로아닐린 (0.46 ml) 및 메탄술폰산 (0.28 ml)의 혼합물을 마이크로파로 180°C에서 30분 동안 조사하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 수성층을 분리하고, 2 M 중탄산나트륨 수용액으로 염기화하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 갈색 고체로서의 표제 화합물 (0.91 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₆H₁₄³⁵ClN₃O₂와 일치하는 316.

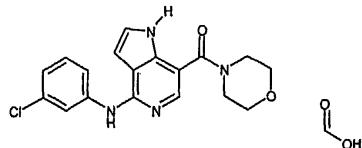
(h) 4-[(3-클로로페닐)아미노]-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산



메탄올 (3 ml) 중 에틸 4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실레이트 (0.34 g) 및 2 M 수산화나트륨 (1 ml)의 혼합물을 마이크로파로 120°C에서 3분 동안 조사하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 2 M 수산화나트륨 수용액 중에 용해시키고, 디에틸 에테르로 3회 세척하였다. 수성층을 분리하고, 2 M 염산 수용액으로 산성화하였다. 수성층을 디에틸 에테르로 추출하고, 이어서 수성층과 유기층을 합하고, 증발시켜 갈색 고체로서의 표제 화합물 (0.175 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₄H₁₀³⁵ClN₃O₂와 일치하는 288.

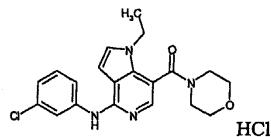
(i) N-(3-클로로페닐)-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 포르메이트



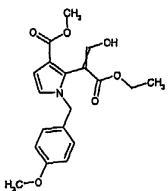
디메틸포름아미드 (3 ml) 중 4-[(3-클로로페닐)아미노]-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 (175 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드 (140 mg), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (108 mg), 모르폴린 (106 μl) 및 N-에틸모르폴린 (309 μl)의 용액을 아르곤 하에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 물로 세척하였다. 수성층을 2 M 염산 수용액으로 산성화하고, 이어서 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 갈색 오일을 제공하였다. MDAP로 정제하여 투명한 오일로서의 표제 화합물 (86 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₈H₁₇³⁵ClN₄O₂와 일치하는 357.

실시예 244: N-(3-클로로페닐)-1-에틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드



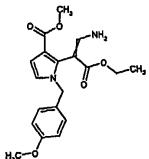
(a) 메틸 2-{1-[(에틸옥시)카르보닐]-2-하이드록시에테닐}-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-피롤-3-카르복실레이트



건조 테트라하이드로푸란 (300 ml) 중의 에틸 2-[2-(에틸옥시)-2-옥소에틸]-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-피롤-3-카르복실레이트 (18.51 g)를 아르곤 하에 실온에서 교반하였다. 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산, 70.0 g)을 조금씩 첨가하고, 완전히 첨가한 후 15분 동안 교반을 계속하였다. 에틸 포르메이트 (9.12 ml)를 반응 혼합물에 첨가하고, 발열이 관찰된 시간 후 30분 동안 교반하고, 반응 혼합물을 얼음조를 이용하여 실온으로 냉각시켜 제어하였다. 반응 혼합물을 추가 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음조 중에서 냉각시키고, 최소량의 메탄올을 첨가하여 켄칭하고, 이어서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 염화암모늄 사이에 분배하고, 수성층을 제거하고, 2 M 염산 수용액을 이용하여 pH 1로 산성화하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시켰다 ($MgSO_4$). 용매를 증발시켜 두 층으로 이루어진 오일을 제공하였다. 상층을 버리고, 하층을 단리하여 갈색 오일로서의 표제 화합물 (17.6 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH^+] 분자식 $C_{19}H_{21}NO_6$ 의 이성질체와 일치하는 374.

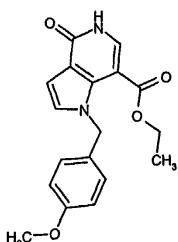
(b) 메틸 2-{2-아미노-1-[(에틸옥시)카르보닐]에테닐}-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-피롤-3-카르복실레이트



메틸 2-{1-[(에틸옥시)카르보닐]-2-하이드록시에테닐}-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-피롤-3-카르복실레이트 (17.6 g), 아세트산암모늄 (17.2 g) 및 에탄올 (200 ml)의 혼합물을 아르곤 하에 $60^\circ C$ 에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 냉각 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 분리된 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 이어서 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 갈색 오일로서의 표제 화합물 (17.7 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH^+] 분자식 $C_{19}H_{22}N_2O_5$ 의 이성질체와 일치하는 359.

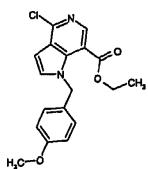
(c) 에틸 1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-4-옥소-4,5-디하드로-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실레이트



메틸 2-{2-아미노-1-[(에틸옥시)카르보닐]에테닐}-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-페롤-3-카르복실레이트 (2.95 g), 나트륨 tert-부톡시드 (0.38 g) 및 디메틸포름아미드 (20 ml)의 혼합물을 마이크로파로 180°C에서 2.5시간 동안 조사하였다. 과정을 5회 반복하고, 냉각된 용액을 합하고, 얼음물에 천천히 첨가하고, 이어서 25분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성층을 분리하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 갈색 고체로서의 표제 화합물 (14.45 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₈H₁₈N₂O₄의 이성질체와 일치하는 327.

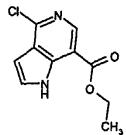
(d) 에틸 4-클로로-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실레이트



실시예 243 (e)와 유사한 방식으로 에틸 1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-4-옥소-4,5-디하드로-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실레이트 (14.45 g) 및 페닐 디클로로포스페이트 (100 ml)를 사용해 제조하여 황색 오일로서의 표제 화합물 (7.2 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₈H₁₇³⁵ClN₂O₃와 일치하는 345.

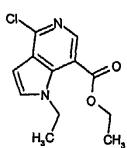
(e) 에틸 4-클로로-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실레이트



TFA (15 ml) 및 아니솔 (0.92 ml) 중 에틸 4-클로로-1-{[4-(메틸옥시)페닐]메틸}-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실레이트 (1.00 g)의 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 황산 (5 방울)을 반응 혼합물에 첨가하고, 2시간 동안 교반을 계속하고, 이어서 황산 (2 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 중탄산나트륨에 0°C에서 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성층을 분리하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 갈색 고체로서의 표제 화합물 (0.50 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₀H₉³⁵ClN₂O₂와 일치하는 225.

(f) 에틸 4-클로로-1-에틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실레이트

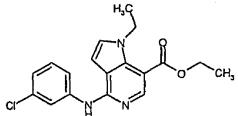


에틸 4-클로로-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실레이트 (0.10 g)를 디메틸포름아미드 (2 ml) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, 수소화나트륨 (오일 중 60% 분산) (0.027 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 45분 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 추가 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 에틸 요오다이드 (0.039 ml)를 첨

가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 수성물을 분리하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 황색 오일로서의 표제 화합물 (0.095 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₂H₁₃³⁵ClN₂O₂와 일치하는 253.

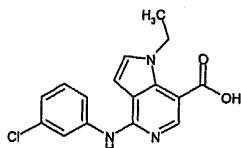
(g) 에틸 4-[(3-클로로페닐)아미노]-1-에틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실레이트



1,4-디옥산 (2.5 ml) 중 에틸 4-클로로-1-에틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실레이트 (0.095 g), 3-클로로아닐린 (0.079 ml) 및 메탄술폰산 (0.049 ml)의 혼합물을 마이크로파로 180°C에서 30분 동안 조사하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 수성물을 분리하고, 2 M 중탄산나트륨 수용액으로 염기화하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 갈색 오일로서의 표제 화합물 (0.160 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₈H₁₈³⁵ClN₃O₂와 일치하는 344.

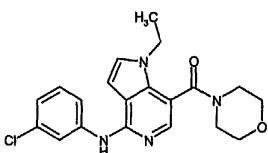
(h) 4-[*(3*-클로로페닐)아미노]-1-에틸-1*H*-페롤로[3,2-*c*]페리딘-7-카르복실산



메탄올 (1.5 ml) 중 에틸 4-[(3-클로로페닐)아미노]-1-에틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실레이트 (0.160 g) 및 2 M 수산화나트륨 (0.5 ml)의 혼합물을 마이크로파로 120°C에서 3분 동안 조사하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 수성층을 제거하고, pH 1로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 백색 오일로서의 표제 화합물 (0.020 g)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₆H₁₄³⁵ClN₃O₂와 일치하는 316.

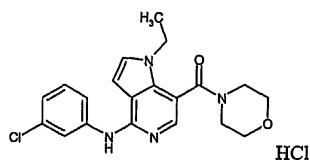
(i) N-(3-클로로페닐)-1-에틸-7-(4-모를풀리닐카르보닐)-1H-페놀로 [3,2-c]페리딘-4-아민



디메틸포름아미드 (2 ml) 중 4-[3-클로로페닐]아미노]-1-에틸-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산 (20 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드 (15 mg), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (11 mg), 모르폴린 (11 μ l) 및 N-에틸모르폴린 (32 μ l)의 용액을 아르곤 하에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 회석하고, 물로 세척하였다. 수성층을 2 M 염산 수용액으로 산성화하고, 이어서 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 오일로서의 표제 화합물 (14 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O₂와 일치하는 385.

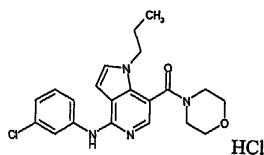
(j) N-(3-클로로페닐)-1-에틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드



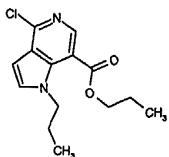
N-(3-클로로페닐)-1-에틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 (14 mg)을 디에틸 에테르 (2 ml) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 2 M 염산 용액을 첨가하여 고체 침전물을 제공하였다. 디에틸 에테르를 경사하여 제거하고, 고체를 증발로 건조시켜 백색 분말로서의 표제 화합물 (9 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O₂와 일치하는 385.

실시예 245: N-(3-클로로페닐)-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1-프로필-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-4-아민 히드로클로라이드



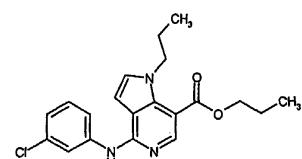
(a) 프로필 4-클로로-1-프로필-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실레이트



실시예 244 (f)와 유사한 방식으로 에틸 4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실레이트 (500 mg) 및 1-요오도프로판 (0.48 ml)을 사용하여 제조하였다. 30%-70% 구배의 에틸 아세테이트/n-헥산으로 용출시키는 플래쉬마스터 II 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서의 표제 화합물 (110 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₄H₁₇³⁵ClN₂O₂와 일치하는 281.

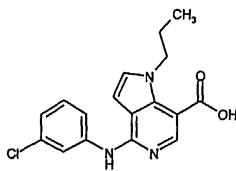
(b) 프로필 4-[(3-클로로페닐)아미노]-1-프로필-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실레이트



실시예 244 (g)와 유사한 방식으로 프로필 4-클로로-1-프로필-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실레이트 (110 mg)를 사용해 제조하여 황색 오일로서의 표제 화합물 (200 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₀H₂₂³⁵ClN₃O₂와 일치하는 372.

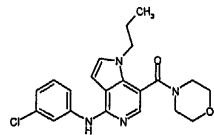
(c) 4-[(3-클로로페닐)아미노]-1-프로필-1H-피롤로[3,2-c]파리딘-7-카르복실산



실시예 244 (h)와 유사한 방식으로 프로필 4-[(3-클로로페닐)아미노]-1-프로필-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실레이트 (200 mg)를 사용하여 제조하였다. MDAP로 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (16 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₇H₁₆³⁵ClN₃O₂와 일치하는 330.

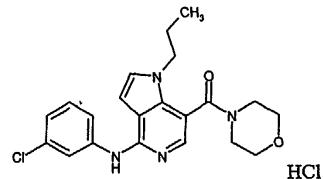
(d) N-(3-클로로페닐)-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1-프로필-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민



실시예 244 (i)와 유사한 방식으로 4-[(3-클로로페닐)아미노]-1-프로필-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 (16 mg)을 사용하고 밤새보다는 주말에 걸쳐 교반해 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (11 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O₂와 일치하는 399.

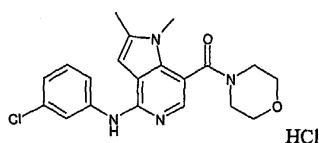
(e) N-(3-클로로페닐)-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1-프로필-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드



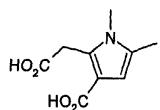
실시예 244 (j)와 유사한 방식으로 N-(3-클로로페닐)-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1-프로필-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 (11 mg)을 사용해 제조하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (11 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O₂와 일치하는 399.

실시예 246: N-(3-클로로페닐)-1,2-디메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-아민 히드로클로라이드



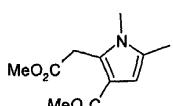
(a) 2-(카르복시메틸)-1,5-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산



2-클로로-1,1-비스(메틸옥시)프로판 (31 ml), 1,4-디옥산 (20 ml), 물 (20 ml) 및 진한 염산 (7.2 ml)의 혼합물을 환류 하에서 30분 동안 가열하였다. 얼음조 중에서 냉각시킨 후, 중탄산나트륨 (7.2 g)을 조금씩 첨가하였다. 2-클로로프로파온알데히드가 함유된 혼합물을 추가 30분 동안 교반하였다. 한편, 메틸아민 (물 중 40%, 110 ml) 및 물 (20 ml)을 얼음조 중에서 냉각시키고, 20°C 미만의 온도를 유지하면서 1,3-아세톤디카르복실산 (20 g)을 조금씩 첨가하였다. 10°C로 냉각 시킨 후, 15°C 미만의 온도를 유지하면서 2-클로로프로파온알데히드가 함유된 용액을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C에서 1시간 동안, 이어서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 5 N 염산을 첨가하여 pH 1로 산성화하고, 생성된 고체를 여과하여 수집하였다. 고체를 차가운 물, 이어서 디에틸 에테르로 세척하였다. 건조시킨 후, 고체를 디에틸 에테르로 세척하고, 이어서 건조시켜 담황색 고체로서의 표제 화합물 11.85 g을 제공하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.15 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 11.98 (br s, 2H).

(b) 메틸 1,5-디메틸-2-[2-(메틸옥시)-2-옥소에틸]-1H-피롤-3-카르복실레이트



2-(카르복시메틸)-1,5-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산 (11.85 g), p-톨루엔솔폰산 수화물 (5.7 g) 및 메탄올 (200 ml)의 혼합물을 환류 하에서 30시간 동안 가열하고, 이어서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨으로 2회 세척하였다. 수성층을 합하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켰다. 조 생성물을 메틸 tert-부틸 에테르로부터 결정화하여 담황색 고체로서의 표제 화합물 2.63 g을 제공하였다. 모 용액을 증발시키고, 실리카겔 상의 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물 추가 3.38 g을 제공하였다.

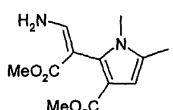
¹H NMR (MeOD-d₄) δ 2.19 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 6.21 (s, 1H).

(c) 메틸 2-[1-포르밀-2-(메틸옥시)-2-옥소에틸]-1,5-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

수소화나트륨 (2.29 g, 미네랄 오일 중 60% 분산)을 테트라하이드로푸란 (30 ml) 중 메틸 1,5-디메틸-2-[2-(메틸옥시)-2-옥소에틸]-1H-피롤-3-카르복실레이트 (2.37 g)의 교반된 용액에 20°C에서 조금씩 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 10°C로 냉각시키고, 메틸 포르메이트 (1.0 ml)를 첨가하였다. 10분 후, 메탄올 (0.05 ml) 및 테트라하이드로푸란 (1 ml)의 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 10°C로 냉각시킨 후, 메탄올 (0.1 ml)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얼음조 중에서 냉각시킨 후, 메탄올 (8.4 ml)을 적가하고, 혼합물을 추가 15분 동안 교반하고, 이어서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 수성 염화암모늄 사이에 분배하고, 이어서 5 N 염산을 첨가하여 산성화하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켰다. 고체 잔류물을 헥산으로 세척하고, 이어서 건조시켜 호변이성질체 혼합물로서의 표제 화합물 2.59 g을 제공하였다.

¹H NMR (MeOD-d₄) δ 2.21, 2.22 (s+s, 3H), 3.31, 3.34 (s+s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.67, 3.71 (s+s, 3H), 6.26, 6.28 (s+s, 1H), 7.22, 7.92 (s+s, 1H).

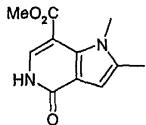
(d) 메틸 2-{2-아미노-1-[(메틸옥시)카르보닐]에테닐}-1,5-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트



메틸 2-[1-포르밀-2-(메틸옥시)-2-옥소에틸]-1,5-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (2.59 g), 아세트산암모늄 (4.0 g) 및 메탄올 (50 ml)의 혼합물을 환류 하에서 4시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추가 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 호변이성질체 혼합물로서의 표제 화합물 2.5 g을 제공하였다.

¹H NMR (MeOD-d₄) δ 2.18, 2.22 (s+s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.66, (s, 3H), 6.21, 6.31 (s+s, 1H), 6.87, 7.78 (s+s, 1H).

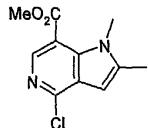
(e) 메틸 1,2-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실레이트



메틸 2-{2-아미노-1-[(메틸옥시)카르보닐]에테닐}-1,5-디메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (1.42 g), 칼륨 tert-부톡시드 (0.13 g) 및 디메틸포름아미드 (10 ml)의 혼합물을 마이크로파 조건 하에 160°C에서 20분 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 이어서 잔류물을 물 (20 ml) 중에 혼탁시켰다. 2 N 염산 (0.5 ml), 이어서 포화 수성 중탄산나트륨 (1 ml)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 수집하고, 물에 이어 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 0.789 g을 제공하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.32 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 11.33 (s, 1H).

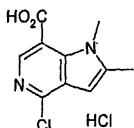
(f) 메틸 4-클로로-1,2-디메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실레이트



옥시염화인 (7 ml) 중 메틸 1,2-디메틸-4-옥소-4,5-디히드로-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실레이트 (1.311 g)의 용액을 환류 하에서 4시간 동안 가열하고, 이어서 감압 하에서 증발시켰다. 잔류 액체를 에틸 아세테이트 및 포화 수성 중탄산나트륨의 혼합물에 첨가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추가 1회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 중탄산나트륨에 이어 물로 세척하였다. 물 및 에틸 아세테이트 혼합물을 여과한 후, 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켰다. 실리카겔 상의 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/톨루엔)로 정제하여 흐린 크림색 고체로서의 표제 화합물 1.027 g을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₁H₁₁³⁵ClN₂O₂와 일치하는 239.

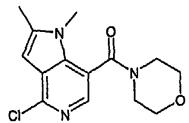
(g) 4-클로로-1,2-디메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 히드로클로라이드



5 N 염산 중 메틸 4-클로로-1,2-디메틸-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실레이트 (1.027 g)의 용액을 마이크로파 조건 하에 120°C에서 1시간 반 동안 가열하고, 이어서 증발시켜 건조시켜 백색 고체로서의 표제 화합물 1.087 g을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 C₁₀H₉³⁵ClN₂O₂와 일치하는 225.

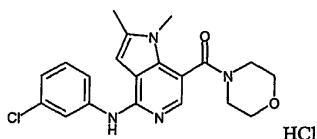
(h) 4-클로로-1,2-디메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-페롤로[3,2-c]페리딘



건조 디메틸포름아미드 (2 ml) 중 4-클로로-1,2-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]페리딘-7-카르복실산 히드로클로라이드 (60 mg), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.2 ml) 및 모르폴린 (0.04 ml)의 혼합물을 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로스페이트 (131 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 및 물로 2회 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 백색 발포체로서의 표제 화합물 68 mg을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 $C_{14}H_{16}^{35}ClN_3O_2$ 와 일치하는 294.

(i) N-(3-클로로페닐)-1,2-디메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]페리딘-4-아민 히드로클로라이드



건조 1,4-디옥산 중 4-클로로-1,2-디메틸-7-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피롤로[3,2-c]페리딘 (68 mg), 3-클로로아닐린 (0.05 ml) 및 메탄술폰산 (0.03 ml)의 혼합물을 마이크로파 조건 하에 180°C에서 15분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 등근 바닥 플라스크로 옮기고, 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 ml)와 중탄산나트륨 포화용액 사이에 분배하고, 중탄산나트륨 포화용액 및 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 갈색 오일을 제공하였다. 디클로로메탄을 사용하여 컬럼을 로딩하고 5% 에틸 아세테이트/헥산 (200 ml) (에틸 아세테이트 백분율을 20%, 50% 및 100%로 증가시킴)으로 용출시키는 실리카겔 상의 바이오티지 크로마토그래피로 오일을 정제하여 백색 발포체를 제공하였다. 발포체를 따뜻한 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1 M 염산으로 처리하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 백색 고체를 제공하고, 이를 여과하여 걸러내고, 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 (59 mg)을 제공하였다.

LC/MS [MH⁺] 분자식 $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$ 와 일치하는 385.

본 발명의 화합물을 포함하는 제약 용도용 제제는 수많은 부형제를 이용하여 다양한 형태로 제조할 수 있다. 상기 제제의 예를 하기에 나타내었다.

실시예 247: 흡입 제제

화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 유도체 (1 mg 내지 100 mg)를 사용시마다 목적하는 양의 약물을 전달하기 위해 정량 흡입기로부터 에어로졸화하였다.

실시예 248: 정제 제제

정제/성분 정제 당

1. 활성 성분 40 mg

(화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용가능한 유도체)

2. 옥수수 전분 20 mg

3. 알긴산 20 mg

4. 알긴산나트륨 20 mg

5. 스테아린산마그네슘 1.3 mg

제제 제제화 과정:

성분 1, 2, 3 및 4를 적합한 혼합기/블렌드에서 블렌딩하였다. 각 첨가 후 덩어리가 습식 과립으로의 그의 전환을 허용하는 경도가 될 때까지, 충분한 물을 블렌드에 조심스럽게 혼합하면서 조금씩 첨가하였다. 습식 덩어리를 제8호 메쉬 (2.38 mm) 체를 사용하는 진동 과립기를 통해 통과시켜 과립으로 전환시켰다. 이어서, 습식 과립을 건조될 때까지 140°F (60°C) 의 오븐에서 건조시켰다. 건식 과립을 성분 5로 윤활시키고, 윤활된 과립을 적합한 타정기에서 압축시켰다.

실시예 249: 비경구 제제

폴리에틸렌 글리콜 중에 적당량의 화학식 I의 화합물을 가열하면서 용해시켜 비경구 투여용 제약 조성물을 제조하였다. 이어서, 상기 용액을 주사 (Ph Eur.)용 물로 (100 ml로) 희석하였다. 이어서, 용액을 0.22 미크론 막 필터를 통해 여과하여 멸균시키고, 멸균 용기에 밀봉하였다.