



등록특허 10-2823158



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월20일
(11) 등록번호 10-2823158
(24) 등록일자 2025년06월17일

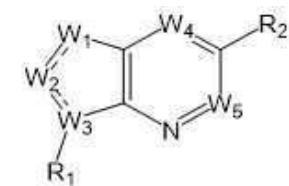
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) *A61P 25/14* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *C07D 491/08* (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/4985 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7036440
- (22) 출원일자(국제) 2019년06월25일
심사청구일자 2022년05월13일
- (85) 번역문제출일자 2020년12월17일
- (65) 공개번호 10-2021-0042265
- (43) 공개일자 2021년04월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/038889
- (87) 국제공개번호 WO 2020/005873
국제공개일자 2020년01월02일
- (30) 우선권주장
62/690,653 2018년06월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
JP2015535257 A
(뒷면에 계속)
- 전체 청구항 수 : 총 15 항
- (54) 발명의 명칭 현팅턴병 치료를 위한 혜테로사이클릭 및 혜테로아릴 화합물

심사관 : 정현아

(57) 요 약

본 발명은 현팅턴병을 치료 또는 개선하기 위한 화합물, 이의 형태 및 약제학적 조성물 및 이러한 화합물, 이의 형태 또는 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

화학식(I)



구체적으로, 본 발명은 현팅턴병을 치료 또는 개선하기 위한, 화학식(I)의 치환된 바이사이클릭 혜테로사이클릭 및 혜테로아릴 화합물, 이의 형태 및 약제학적 조성물 및 이러한 화합물, 이의 형태 또는 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

- (52) CPC특허분류
A61K 31/5025 (2013.01)
A61P 25/14 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
C07D 491/08 (2013.01)
C07D 495/04 (2013.01)
- (72) 발명자
아놀드, 마이클 에이.
 미국, 08822 뉴저지, 플레밍턴, 멀베리 레인 17
바부, 수레쉬
 (미국) 08534 뉴저지, 페닝턴, 콩코드 플레이스
 225
바타카리야, 아누라드하
 미국, 08820, 에디슨, 인버네스 드라이브 115
챈, 광밍
 미국, 08807 뉴저지, 브릿지워터, 선셋 리지 932
게라시우토, 알렉세이 아이.
 미국, 08822 뉴저지, 플레밍턴, 스카이라인 드라이
 브 20
카프, 게리, 미첼
 미국, 08550 뉴저지, 프린스턴 정션, 카트라이트
 드라이브 37
카식, 앤드류 제이.
 미국, 웨일번니아 15090, 웨스포드, 클레마티스 드
 라이브 268
마조티, 안토니, 알.
 미국, 07065 뉴저지, 라웨이, 캠프벨 스트리트
 1420
문, 영준
 미국, 08502 뉴저지, 벨 미드, 엣지우드 드라이브
 11
나라심한, 자나
 미국, 07076 뉴저지, 스콧치 플레이스, 뉴욕 애비
 뉴 2257
파텔, 지가
 (미국) 08820 뉴저지, 에디슨, 머서 스트리트 14
터포프, 안토니
 미국, 08844 뉴저지, 헬스버러, 미도우브룩 드라이
 브 94
울, 매튜, 쥐.
 미국, 08812 뉴저지, 더넬렌, 마운틴뷰 테라스 413
얀, 우밍
 미국, 뉴저지 07470, 웨인, 모닝 워치 로드 16
장, 난징
 미국, 08540 뉴저지, 프린스턴, 핏커링 씨클 4
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2012103806 A1
 WO2007133756 A1
 WO2018081091 A1
 WO2017023987 A1
 WO2017210134 A1
 JP2015514804 A
 Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2014년,
 Vol.22(23), p.6616-6624
 Tetrahedron Letters, 2014년, Vol.55(10),
 p.1778-1783
 Tetrahedron, 2011년, Vol.67(29), p.5293-5303

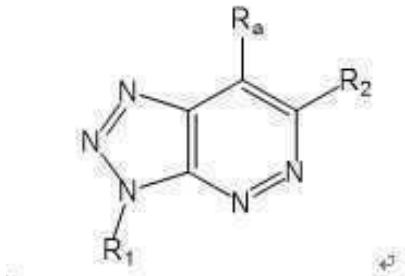
명세서

청구범위

청구항 1

화학식(Ibb1)의 화합물:

화학식(Ibb1)



또는 이의 형태로서, 상기 식에서:

R_a는 각각의 경우에, 수소, 시아노, 할로젠, 하이드록시, C_{1~6}알킬, 중수소-C_{1~4}알킬, 할로-C_{1~6}알킬, C_{1~6}알콕시, 할로-C_{1~6}알콕시, C_{1~6}알콕시-C_{1~6}알킬, 아미노, C_{1~6} 알킬-아미노, (C_{1~6}알킬)₂-아미노, 아미노-C_{1~6}알킬, 및 하이드록시-C_{1~6}알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고,

R₁은 C_{3~10}사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 구성된 군으로부터 선택되고,

여기서 헤�테로사이클릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 포화 또는 부분 불포화 3~7원 모노사이클릭, 6~10원 바이사이클릭 또는 13~16원 폴리사이클릭 고리 시스템이며, 그리고

여기서 C_{3~10}사이클로알킬 및 헤�테로사이클릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2, 또는 3개의 R₃ 치환기로 치환되고, 1개의 추가 R₄ 치환기로 치환되거나,

여기서 대안적으로, C_{3~10}사이클로알킬 및 헤�테로사이클릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 R₃ 치환기로 치환되고;

R₂는 페닐, 헤테로사이클릴, 및 헤�테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고,

여기서 헤�테로사이클릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 포화 또는 부분 불포화 3~7원 모노사이클릭, 6~10원 바이사이클릭 또는 13~16원 폴리사이클릭 고리 시스템이며,

여기서 헤�테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 3~7원 모노사이클릭 또는 6~10원 바이사이클릭 고리 시스템이며, 그리고

여기서 페닐, 헤�테로사이클릴, 및 헤�테로아릴 각 경우는 선택적으로 1, 2, 또는 3개의 R₅ 치환기로 치환되고, 선택적으로 1개의 추가 R₆ 치환기로 치환되고;

R₃는 각각의 경우에 시아노, 할로겐, 하이드록시, C_{1~6}알킬, 중수소-C_{1~4}알킬, 할로-C_{1~6}알킬, C_{1~6}알콕시, 할로-C_{1~6}알콕시, C_{1~6}알콕시-C_{1~6}알킬, 아미노, C_{1~6}알킬-아미노, (C_{1~6}알킬)₂-아미노, 아미노-C_{1~6}알킬, 및 하이드록시-C_{1~6}알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R₄는 C_{3~10}사이클로알킬, 페닐, 헤�테로아릴, 및 헤�테로사이클릴로 구성된 군으로부터 선택되고,

여기서 헤�테로사이클릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리 구성원을

갖는 포화 또는 부분 불포화 3~7원 모노사이클릭, 6~10원 바이사이클릭 또는 13~16원 폴리사이클릭 고리 시스템이며

여기서 헤테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 3~7원 모노사이클릭 또는 6~10원 바이사이클릭 고리 시스템이며, 그리고

여기서 C_{3-10} 사이클로알킬, 페닐, 헤�테로사이클릴, 및 헤�테로아릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_7 치환기로 치환되고;

R_5 는 각각의 경우에 할로겐, 하이드록시, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알킬, 중수소- C_{1-4} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로- C_{1-6} 알콕시, 옥심, 아미노, C_{1-6} 알킬-아미노, (C_{1-6} 알킬)₂-아미노, 및 C_{1-6} 알킬-티오로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_6 는 페닐 및 헤�테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

여기서 헤�테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤�테로원자 고리 구성원을 갖는 3~7원 모노사이클릭 또는 6~10원 바이사이클릭 고리 시스템이며, 그리고

여기서 페닐 및 헤�테로아릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R_8 치환기로 치환되고;

R_7 는 각 경우에 시아노, 할로겐, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 중수소- C_{1-4} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로- C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬-아미노, (C_{1-6} 알킬)₂-아미노, 아미노- C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-10} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

R_8 는 각 경우에 시아노, 할로겐, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 중수소- C_{1-4} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로- C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬-아미노, (C_{1-6} 알킬)₂-아미노, 아미노- C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-10} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 상기 화합물의 형태는 그의 염, 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 입체 이성질체 및 호변 이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R_1 은 아제티딜, 테트라하이드로프라닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 1,4-디아제파닐, 1,2,5,6-테트라하이드로피리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥실, (1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥실, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥틸, (1R,5S)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥틸, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-일, (1R,5S)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-일, 9-아자바이사이클로[3.3.1]논일, (1R,5S)-9-아자바이사이클로[3.3.1]논일, 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논일, 및 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-6-엔-일로 구성된 군으로부터 선택된 헤�테로사이클릴이고, 여기서 헤�테로사이클릴은 선택적으로 1, 2, 또는 3개의 R_3 치환기로 치환되고, 1개의 추가 R_4 치환기로 치환되거나, 대안적으로, 여기서 헤�테로사이클릴은 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R_3 치환기로 치환된 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R_2 는 페닐이고, 선택적으로 1, 2, 또는 3개의 R_5 치환기로 치환되고, 선택적으로 1개의 추가 R_6 치환기로 치환된 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 화합물의 형태는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 포르메이트, 디하이드로클로라이드 및 디하이드로브로마이드 염으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물 염인 것을 특징으로하는 화합물.

청구항 6

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일]페놀;
 5-[2,5-디플루오로-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진;
 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리다진-3-일]페놀;
 3-[2,5-디플루오로-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피라진;
 2-[6-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
 3-[2,5-디플루오로-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-6-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피라진;
 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;
 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[5-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]페놀;
 3-[2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리다진-6-올;
 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[5-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일]페놀;
 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-c]피리다진-3-일]페놀;
 2-[7-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
 6-[2,3-디플루오로-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라진;
 6-[2,5-디플루오로-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라진;
 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)티에노[3,2-c]피리다진-3-일]페놀;
 2-[2,5-디플루오로-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-5-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진;
 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)티에노[3,2-c]피리다진-3-일]페놀;
 2-[7-(8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)티에노[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
 2-[1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-5-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-c]피리다진-3-일]페놀;
 2-[1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일]페놀;
 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]페놀;
 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)티에노[3,2-c]피리다진-3-일]페놀;
 2-[7-(3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-6-엔-7-일)티에노[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]페놀;
 2-[7-(8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-5H-피롤로[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
 2-[7-(3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-6-엔-7-일)-5H-피롤로[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
 2-[7-(8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-5H-피롤로[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
 2-[7-(3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-7-일)-5H-피롤로[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-c]피리다진-3-일]페놀;
 3-[2,3-디플루오로-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-c]피라진;
 4-플루오로-2-(1H-피라졸-4-일)-5-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;
 5-(1H-피라졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;
 4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;
 7-[(3-엑소)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-[2,3-디플루오로-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-c]피라진;
 4-{3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]-1-메틸피리딘-2(1H)-온};
 4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]바이페닐-3,4'-디올;
 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;
 2-[6-메톡시]-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
 2-[6-(메틸아미노)-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
 2-[7-(피페라진-1-일)-5H-피롤로[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
 5-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;
 5-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;
 5-(1H-피라졸-3-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;
 2-[6-(에틸아미노)-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;
 5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;
 2-[3-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;

6-플루오로-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일][1,1'-바이페닐]-3,4'-디올;

2-플루오로-3-(1H-페라졸-4-일)-6-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

4-{2-플루오로-5-하이드록시}-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-1-메틸페리딘-2(1H)-온;

2-[3-(2,2-디메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(1H-페라졸-4-일)페놀;

2-{3-[(1R,5S)-1,5-디메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일}-5-(1H-페라졸-4-일)페놀;

2-(1H-페라졸-4-일)-5-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]벤젠-1,4-디올;

3-플루오로-5-(1H-페라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

5-(페리딘-2-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

4-플루오로-5-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페놀;

5-(페리딘-3-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

5-(페리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

6-{3-하이드록시}-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페닐}페리딘-3-올;

2-{3-하이드록시}-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페닐}페리미딘-5-올;

5-[1-(²H₃)메틸-1H-페라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

5-(1H-이미다졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

5-[1-(디플루오로메틸)-1H-페라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

5-(2-메틸페리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-[2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일]페놀;

5-(페리미딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

5-(파리다진-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페놀;
 5-(2-메톡시파리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페놀;
 5-(파리미딘-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페놀;
 6-{3-하이드록시}-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일}페닐}파리다진-3-올;
 5-(1H-파롤-3-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페놀;
 6-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]퀴놀린-7-올;
 (3E)-3-(하이드록시아미노)-6-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]-2,3-디하이드로-1H-인텐-5-올;
 4-클로로-5-(1H-파라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페놀;
 5-[6-(디메틸아미노)파리딘-3-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페놀;
 5-(이미다조[1,2-a]파라진-3-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페놀;
 1-사이클로프로필-4-{3-하이드록시}-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일}페닐}파리딘-2(1H)-온;
 4-플루오로-5-(파리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페놀;
 5-(이미다조[1,5-a]파리딘-7-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페놀;
 2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]-5-(티오펜-3-일)페놀;
 5-(이미다조[1,2-a]파리딘-7-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페놀;
 5-(1H-이미다졸-2-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페놀;
 1-메틸-5-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]-1H-벤즈이미다졸-6-올;
 4-{3-하이드록시}-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일}페닐}파리딘-2(1H)-온;
 5-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]-1H-인다졸6-올;
 5-(푸란-3-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페놀;
 2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]-5-(1,3-티아졸-2-일)페놀;
 2-메틸-5-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]-1H-벤즈이미다졸-6-올;
 5-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-1H-파라졸로[3,4-c]파리다진-5-일]페놀;
 5-(2-아미노파리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페놀;
 5-[2-(디메틸아미노)파리딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리

다진-6-일]페놀;

5-(3-플루오로피리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

5-[1-(²H₃)메틸-1H-피라졸-4-일]-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일]페놀;

5-[5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

5-[2-(메틸아미노)피리딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

5-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1,3-티아졸-5-일)페놀;

5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

4-{3-하이드록시}-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페닐}-1H-피라졸-3-카보니트릴;

2-{3-하이드록시}-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페닐}-1,3-티아졸-5-카보니트릴;

5-(1,3-옥사졸-2-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페놀;

5-(6-메톡시피리미딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

5-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

5-(1H-이미다졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1,3,4-티아디아졸-2-일)페놀;

6-[4-(1H-피라졸-4-일)-1H-벤조트리아졸-7-일]-3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진;

5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

5-(2-메톡시피리미딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

5-(1,2-옥사졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

5-(5-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

5-(1-에틸-5-플루오로-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

5-(2-에톡시페리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

5-(6-에톡시페리미딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-([1,2,3]트리아졸로[1,5-a]페리딘-5-일)페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-7-일)페놀;

5-(3-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

6-{3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페닐}페리미딘-4(3H)-온;

5-(3-클로로-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

5-(3-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

5-(3-메톡시-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

4-{3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페닐}-1-메틸-1H-피라졸-3-카보니트릴;

5-(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(1,2,4-티아디아졸-5-일)페놀;

5-(4-플루오로-1H-벤조트리아졸-6-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-7H-페롤로[2,3-c]페리다진-3-일]페리딘-3-올;

5-(3-브로모-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페놀;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페리딘-3-올;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]페리다진-3-일]페리딘-3-올;

5-(이미다조[1,2-a]페라진-6-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀;

5-(4-플루오로-1H-이미다졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리딘-6-일)페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페놀;

5-(3-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일]페놀;

5-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

5-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

5-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]-5-([1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)페놀;

5-(3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

5-(4-플루오로-2-메틸-1,3-티아졸-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

5-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀;

5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일)페놀;

5-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일)페놀;

5-(2-메틸-1,3-옥사졸-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀:

5-(4-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일)페놀;

5-(이미다조[1,2-a]피리미딘-6-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일)페놀;

5-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)-2-(1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일)페놀;

5-(이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일)페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페놀;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페놀;

2-{3-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일}-5-(1H-페라졸-4-일)페놀;

5-(페리딘-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-1H-페라졸로[3,4-c]페리다진-5-일]페놀;

5-(페리딘-3-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-1H-페라졸로[3,4-c]페리다진-5-일]페놀;

5-(페리미딘-5-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-1H-페라졸로[3,4-c]페리다진-5-일]페놀;

2-{3-[(3S,4R)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일}-5-(1H-페라졸-4-일)페놀;

5-(1-메틸-1H-페라졸-3-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-1H-페라졸로[3,4-c]페리다진-5-일]페놀;

2-{3-[3-(tert-부틸아미노)사이클로부틸]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일}-5-(1H-페라졸-4-일)페놀;

4-(4-{3-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일}-3-하이드록실페닐)-1-메틸페리딘-2(1H)-온;

6-(4-{3-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일}-3-하이드록실페닐)-3-메틸페리미딘-4(3H)-온;

5-(3-플루오로-1H-페라졸-4-일)-2-{3-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일}페놀;

2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-1H-페라졸로[3,4-c]페리다진-5-일]-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페놀;

2-{3-[3-(tert-부틸아미노)사이클로펜틸]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일}-5-(1H-페라졸-4-일)페놀; 및

2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-7H-페롤로[2,3-c]페리다진-3-일]-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페놀:로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 형태로서,

여기서 상기 화합물의 형태는 염, 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 입체 이성질체 및 호변 이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 형태.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 화합물은,

5-(1H-페라졸-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]페라진-5-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-[2,5-디플루오로-4-(1H-페라졸-4-일)페닐]-1-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]페라진 하이드로클로라이드;

5-(1H-페라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]페리다진-3-일]페놀 하이드로클로라이드;

3-[2,5-디플루오로-4-(1H-페라졸-4-일)페닐]-7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]페라진 하이드로클로라이드;

2-[6-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]페리다진-3-일]-5-(1H-페라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

3-[2,5-디플루오로-4-(1H-페라졸-4-일)페닐]-6-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]페라진 하이드로클로라이드;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[5-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-5H-페롤로[2,3-b]피라진-2-일]페놀 하이드로클로라이드;

3-[2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리다진-6-올 하이드로클로라이드;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[5-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-5H-페롤로[2,3-b]피라진-2-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-5H-페롤로[3,2-c]피리다진-3-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[7-(피페리딘-4-일)-5H-페롤로[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

6-[2,3-디플루오로-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라진 하이드로클로라이드;

6-[2,5-디플루오로-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라진 하이드로클로라이드;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)티에노[3,2-c]피리다진-3-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[2,5-디플루오로-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-5-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-5H-페롤로[2,3-b]피라진 하이드로클로라이드;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)티에노[3,2-c]피리다진-3-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[7-(8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)티에노[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

2-[1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-5-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-5H-페롤로[3,2-c]피리다진-3-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-6,7-디하이드로-5H-페롤로[2,3-c]피리다진-3-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)티에노[3,2-c]피리다진-3-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[7-(3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-6-엔-7-일)티에노[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-페롤로[2,3-c]피리다진-3-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[7-(3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-6-엔-7-일)-5H-페롤로[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

2-[7-(3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-6-엔-7-일)-5H-페롤로[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

2-[7-(8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-5H-페롤로[3,2-c]페리다진-3-일]-5-(1H-페라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

2-[7-(3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-7-일)-5H-페롤로[3,2-c]페리다진-3-일]-5-(1H-페라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

5-(1H-페라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-5H-페롤로[3,2-c]페리다진-3-일]페놀 하이드로클로라이드;

3-[2,3-디플루오로-4-(1H-페라졸-4-일)페닐]-7-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-6,7-디하이드로-5H-페롤로[2,3-c]페라진 하이드로클로라이드;

4-플루오로-2-(1H-페라졸-4-일)-5-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

4-플루오로-5-(1H-페라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로브로마이드;

7-[(3-엑소)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-[2,3-디플루오로-4-(1H-페라졸-4-일)페닐]-6,7-디하이드로-5H-페롤로[2,3-c]페라진 하이드로클로라이드;

4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]바이페닐-3,4'-디올 하이드로브로마이드;

5-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로브로마이드;

2-[6-메톡시-7-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]페리다진-3-일]-5-(1H-페라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

2-[6-(메틸아미노)-7-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]페리다진-3-일]-5-(1H-페라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

2-[6-(에틸아미노)-7-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]페리다진-3-일]-5-(1H-페라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

2-[3-(1,2,2,6,6-펜타메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(1H-페라졸-4-일)페놀 디하이드로클로라이드;

6-플루오로-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일][1,1'-바이페닐]-3,4'-디올 하이드로브로마이드;

2-플루오로-3-(1H-페라졸-4-일)-6-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

4-{2-플루오로-5-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]}-1-메틸페리딘-2(1H)온하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2-디메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(1H-페라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

2-{3-[(1R,5S)-1,5-디메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일}-5-(1H-페라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

2-(1H-페라졸-4-일)-5-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]벤젠-1,4-디올 디하이드로클로라이드;

3-플루오로-5-(1H-페라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

5-(페라진-2-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

5-(페리딘-2-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

4-플루오로-5-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페놀 하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드;

5-(페리딘-3-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

5-(페리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

6-{3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]}페닐}페리딘-3-올 디하이드로클로라이드;

2-{3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]}페닐}페리미딘-5-올 디하이드로클로라이드;

5-[1-(²H₃)메틸-1H-페라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

5-(1H-이미다졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-[1-(디플루오로메틸)-1H-페라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 하이드로클로라이드;

5-(2-메틸페리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-[2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일]페놀 디하이드로클로라이드;

5-(페리미딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

5-(페리다진-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(2-메톡시페리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

6-{3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]}페닐}페리다진-3-올 하이드로클로라이드;

6-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드;

4-클로로-5-(1H-페라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로브로마이드;

4-플루오로-5-(페리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-

6-일]페놀 디하이드로브로마이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(티오펜-3-일)페놀 하이드로클로라이드;

4-{3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페닐}피리딘-2(1H)온 하이드로클로라이드;

5-(푸란-3-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1,3-티아졸-2-일)페놀 하이드로클로라이드;

5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일]페놀 디하이드로클로라이드;

5-[5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 포르메이트;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)푸로[3,2-c]피리다진-3-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1,3-티아졸-5-일)페놀 하이드로클로라이드;

5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

4-{3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페닐}-1H-피라졸-3-카보니트릴 하이드로클로라이드;

2-{3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페닐}-1,3-티아졸-5-카보니트릴 하이드로클로라이드;

5-(1,3-옥사졸-2-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 포르메이트;

5-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1,3,4-티아디아졸-2-일)페놀 하이드로클로라이드;

6-[4-(1H-피라졸-4-일)-1H-벤조트리아졸-7-일]-3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(2-메톡시피리미딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(1,2-옥사졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(5-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(1-에틸-5-플루오로-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(2-에톡시페리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(6-에톡시페리미딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-([1,2,3]트리아졸로[1,5-a]페리딘-5-일)페놀 하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-7-일)페놀 하이드로클로라이드;

5-(3-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

6-{3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페닐}페리미딘-4(3H)온하이드로클로라이드;

5-(3-클로로-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(3-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(3-메톡시-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

4-{3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페닐}-1-메틸-1H-피라졸-3-카보니트릴 하이드로클로라이드;

5-(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(1,2,4-티아디아졸-5-일)페놀 하이드로클로라이드;

5-(4-플루오로-1H-벤조트리아졸-6-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-7H-페롤로[2,3-c]페리다진-3-일]페리딘-3-올 디하이드로클로라이드;

5-(3-브로모-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페리딘-3-올 하이드로클로라이드;

5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]페리다진-3-일]페리딘-3-올 디하이드로클로라이드;

5-(이미다조[1,2-a]페라진-6-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(4-플루오로-1H-이미다졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-6-일)페놀 디하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리딘-6-일)페놀 디하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)페놀 디하이드로클로라이드;

5-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

5-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

5-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-([1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)페놀 하이드로클로라이드;

5-(3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(5-메틸-1H-페라졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드;

5-(3-메틸-1H-페라졸-1-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)페놀 디하이드로클로라이드;

5-(4-메톡시-1,3,5-트리아진2-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)페놀 디하이드로클로라이드;

5-(이미다조[1,2-a]페리미딘-6-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)페놀 하이드로클로라이드;

5-(3-플루오로-1H-페라졸-4-일)-2-(1-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-1H-페라졸로[3,4-c]페리다진-5-일)페놀 하이드로클로라이드;

5-(이미다조[1,2-b]페리다진-6-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)페놀 하이드로클로라이드;

2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페놀 하이드로클로라이드;

2-{3-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일}-5-(1H-페라졸-4-일)페놀 디하이드로클로라이드;

5-(페리딘-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-1H-페라졸로[3,4-c]페리다진-5-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(페리딘-3-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-1H-페라졸로[3,4-c]페리다진-5-일]페놀 하이드로클로라이드;

5-(파리미딘-5-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-1H-파라졸로[3,4-c]파리다진-5-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-{3-[(3S,4R)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일}-5-(1H-파라졸-4-일)페놀 디하이드로클로라이드;

5-(1-메틸-1H-파라졸-3-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-1H-파라졸로[3,4-c]파리다진-5-일]페놀 하이드로클로라이드;

2-{3-[3-(tert-부틸아미노)사이클로부틸]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일}-5-(1H-파라졸-4-일)페놀 디하이드로클로라이드;

4-(4-{3-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일}-3-하이드록실페닐)-1-메틸파리딘-2(1H)온 하이드로클로라이드;

6-(4-{3-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일}-3-하이드록실페닐)-3-메틸파리미딘-4(3H)온 디하이드로클로라이드;

2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-1H-파라졸로[3,4-c]파리다진-5-일]-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페놀 하이드로클로라이드; 및

2-{3-[3-(tert-부틸아미노)사이클로펜틸]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일}-5-(1H-파라졸-4-일)페놀 디하이드로클로라이드:로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 염인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 형태

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

치료를 필요로 하는 대상체의 헌팅턴병(HD)을 치료하거나 완화하기 위한 약제학적 조성물로서, 제 1 항, 제 3 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 화합물의 유효량은 0.001mg/kg/일 내지 500mg/kg/일의 범위인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 16

치료를 필요로 하는 대상체의 헌팅턴병(HD)을 치료하거나 완화하기 위한 약제학적 조성물로서, 제 1 항, 제 3 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항의 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 것을

특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 17

치료를 필요로 하는 대상체의 헌팅턴병(HD)을 치료하거나 완화하기 위한 약제학적 조성물로서, 제 6 항 또는 제 7 항의 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 18

화합물로서, 상기 화합물이 2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페놀인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

화합물로서, 상기 화합물은 화합물 염이며, 상기 화합물 염은 2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페놀 하이드로클로라이드인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

치료를 필요로 하는 대상체의 헌팅턴병(HD)을 치료하거나 완화하기 위한 약제학적 조성물로서, 제 18 항 또는 제 19 항의 화합물의 유효량을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

상기 화합물의 유효량은 0.001mg/kg/일 내지 500mg/kg/일의 범위인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

치료를 필요로 하는 대상체의 헌팅턴병(HD)을 치료하거나 완화하기 위한 약제학적 조성물로서, 제 18 항 또는 제 19 항의 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 양태는 헌팅턴병(Huntington's disease)을 치료 또는 개선하는데 유용한 화합물, 이의 형태 및 약제학적 조성물 및 이러한 화합물, 이의 형태 또는 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명의 또 다른 양태는 헌팅턴병을 치료 또는 개선하기 위한 치환된 바이사이클릭 및 헤테로아릴 화합물, 이의 형태 및 약제학적 조성물 및 이러한 화합물, 이의 형태 또는 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 헌팅턴병(Huntington's disease, HD)은 뇌의 진행성 상염색체 우성 신경퇴행성 장애로, 비자발적 움직임, 인지 장애 및 정신 황폐를 특징으로 하는 증상을 갖는다. 전형적으로 폐렴 또는 관상 동맥 질환으로 인한 사망은 일반적으로 증상 발병 후 13년 내지 15년 후에 발생한다. HD의 유병률은 서유럽계 인구 100,000명당 3 내지 7명이다. 북미에서는 약 30,000명이 HD를 앓고 있으며, 한편 추가로 200,000명이 이를 앓고 있는 부모로부터 질환을 물려받을 위험이 있다. 이 질환은 "돌연변이체" 헌팅틴(Htt) 유전자에서 연속된 트리뉴클레오타이드 CAG 반복의 확장으로 인해 발생하며, 이는 "CAG 반복" 서열로도 알려져 있는, 확장된 폴리-글루타민(polyQ) 스트레치를 갖는 HTT(Htt 단백질)의 생산으로 이어진다.

[0003] 본 원에서 언급된 다른 모든 문서는 여기에서 완전히 개시된 바와 같이 본 출원에 참고로 포함된다.

발명의 내용

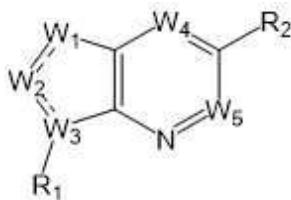
해결하려는 과제

[0004] 현재 질환의 근본 원인을 표적으로 하는 소분자 치료법이 없기 때문에, HD 치료 또는 개선에 사용될 수 있는 약제에 대한 미충족 수요가 높다. 결과적으로, HD를 치료 또는 개선하기 위한 소분자 화합물을 확인하고 제공할 필요성이 남아 있다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명의 일 양태는 하기 화학식(I)의 화합물:

[0006] 화학식(I)



[0007]

[0008] 또는 이들의 형태를 포함하는 화합물을 포함하며,

[0009] 상기 식에서, R₁, R₂, W₁, W₂, W₃, W₄ 및 W₅는 본 원에 정의된 바와 같다.

[0010] 본 발명의 일 양태는 치료를 필요로 하는 대상체의 HD를 치료 또는 개선하는 방법에 관한 것으로, 이는 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0011] 본 발명의 일 양태는 또한 치료를 필요로 하는 대상체의 HD를 치료 또는 개선하기 위한 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태 또는 조성물의 용도에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

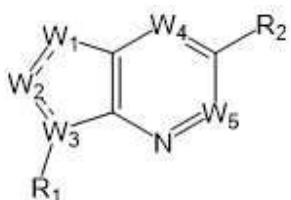
[0012] 본 발명의 일 양태는 또한 치료를 필요로 하는 대상체의 HD를 치료 또는 개선하기 위한 약제의 제조에 있어서 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 용도에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 약제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0013] 본 발명의 일 양태는 또한 치료를 필요로 하는 대상체의 HD를 치료 또는 개선하기 위한 하나 이상의 치료제와의 조합 제품에서 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 용도에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태를 유효량의 하나 이상의 작용제와 조합하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명의 일 양태는 하기 화학식(I)의 화합물:

[0015] 화학식(I)



[0016]

[0017] 또는 이들의 형태를 포함하는 화합물에 관한 것이며,

[0018] 상기 식에서:

[0019] 접선은 사용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 존재하는 하나 이상의 이중 결합을 나타내고;

- [0020] W_1 은 사용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 독립적으로 $C-R_a$, $CH-R_a$, N , $N-R_b$, O , 또는 S 이고;
- [0021] W_2 는 사용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 독립적으로 $C-R_a$, $CH-R_a$, N , 또는 $N-R_b$ 이고; 그리고
- [0022] W_3 는 사용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 독립적으로 C , CH , 또는 N 이고; 여기서 적어도 W_1 , W_2 및 W_3 중 적어도 하나는 N 또는 $N-R_b$ 이고;
- [0023] W_4 및 W_5 은 독립적으로 $C-R_a$ 또는 N 이고;
- [0024] W_1 이 S 또는 O 일 때, W_2 $C-R_a$ 이고, 그리고 W_3 는 C 이고;
- [0025] R_a 는 각각의 경우에 수소, 시아노, 할로겐, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 중수소- C_{1-4} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로- C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬-아미노, $(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ -아미노, 아미노- C_{1-6} 알킬, 및 하이드록시- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0026] R_b 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0027] R_1 은 C_{3-10} 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고,
- [0028] 여기서 헤�테로사이클릴은 N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 포화 또는 부분 불포화 3~7원 모노사이클릭, 6~10원 바이사이클릭 또는 13~16원 폴리사이클릭 고리 시스템이며, 그리고
- [0029] 여기서 C_{3-10} 사이클로알킬 및 헤�테로사이클릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2, 또는 3개의 R_3 치환기로 치환되고, 선택적으로 1개의 추가 R_4 치환기로 치환되거나,
- [0030] 여기서 대안적으로, C_{3-10} 사이클로알킬 및 헤�테로사이클릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R_3 치환기로 치환되고;
- [0031] R_2 페닐, 헤�테로사이클릴, 및 헤�테로아릴로부터 선택되고,
- [0032] 여기서 헤�테로사이클릴은 N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤�테로원자 고리 구성원을 갖는 포화 또는 부분 불포화 3~7원 모노사이클릭, 6~10원 바이사이클릭 또는 13~16원 폴리사이클릭 고리 시스템이며,
- [0033] 여기서 헤�테로아릴은 N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤�테로원자 고리 구성원을 갖는 3~7원 모노사이클릭 또는 6~10원 바이사이클릭 고리 시스템이며, 그리고
- [0034] 여기서 페닐, 헤�테로사이클릴, 및 헤�테로아릴 각 경우는 선택적으로 1, 2, 또는 3개의 R_5 치환기로 치환되고, 선택적으로 1개의 추가 R_6 치환기로 치환되고;
- [0035] R_3 는 각각의 경우에 시아노, 할로겐, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 중수소- C_{1-4} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로- C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬-아미노, $(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ -아미노, 아미노- C_{1-6} 알킬, 및 하이드록시- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0036] R_4 는 C_{3-10} 사이클로알킬, 페닐, 헤�테로아릴, 및 헤�테로사이클릴로부터 선택되고,
- [0037] 여기서 헤�테로사이클릴은 N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤�테로원자 고리 구성원을 갖는 포화 또는 부분 불포화 3~7원 모노사이클릭, 6~10원 바이사이클릭 또는 13~16원 폴리사이클릭 고리 시스템이며
- [0038] 여기서 헤�테로아릴은 N , O , 또는 S 로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤�테로원자 고리 구성원을 갖는 3~7원 모노사이클릭 또는 6~10원 바이사이클릭 고리 시스템이며, 그리고
- [0039] 여기서 C_{3-10} 사이클로알킬, 페닐, 헤�테로사이클릴, 및 헤�테로아릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_7 치

환기로 치환되고;

[0040] R₅는 각각의 경우에 할로겐, 하이드록시, 시아노, 니트로, C₁₋₆알킬, 중수소-C₁₋₄알킬, 할로-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-C₁₋₆알콕시, 옥심, 아미노, C₁₋₆알킬-아미노, (C₁₋₆알킬)₂-아미노, 및 C₁₋₆알킬-티오로부터 독립적으로 선택되고;

[0041] R₆는 페닐 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0042] 여기서 헤�테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 3~7원 모노사이클릭 또는 6~10원 바이사이클릭 고리 시스템이며, 그리고

[0043] 여기서 페닐 및 헤�테로아릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R₈ 치환기로 치환되고;

[0044] R₇는 각 경우에 시아노, 할로겐, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 중수소-C₁₋₄알킬, 할로-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬, 아미노, C₁₋₆알킬-아미노, (C₁₋₆알킬)₂-아미노, 아미노-C₁₋₆알킬, 및 C₃₋₁₀사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

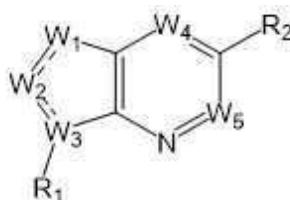
[0045] R₈는 각 경우에 시아노, 할로겐, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 중수소-C₁₋₄알킬, 할로-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬, 아미노, C₁₋₆알킬-아미노, (C₁₋₆알킬)₂-아미노, 아미노-C₁₋₆알킬, 및 C₃₋₁₀사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0046] 여기서 화합물의 형태는 그의 염, 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 입체 이성질체 및 호변 이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택된다.

본 발명의 양태들

[0048] 본 발명의 일 양태는 하기 화학식(I).1의 화합물을 포함하는 하기 화학식(I)의 화합물:

[0049] 화학식(I)



[0050]

또는 이들의 형태를 포함하며,

[0052] 상기 식에서:

[0053] W₁는 사용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 독립적으로 C-R_a, CH-R_a, N, N-R_b, O, 또는 S이고;

[0054] W₂는 사용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 독립적으로 C-R_a, CH-R_a, N, 또는 N-R_b이고, 그리고;

[0055] W₃는 사용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 독립적으로 C, CH, 또는 N이고; 여기서 W₁, W₂, 또는 W₃ 중 적어도 하나는 N 또는 N-R_b이고;

[0056] W₄ 및 W₅는 독립적으로 C-R_a 또는 N이고,

[0057] 여기서 W₁이 S 또는 O일 때, W₂는 C-R_a, 및 W₃는 C이고;

[0058] R_a는 각 경우에 수소, 시아노, 할로겐, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 중수소-C₁₋₄알킬, 할로-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬, 아미노, C₁₋₆알킬-아미노, (C₁₋₆알킬)₂-아미노, 아미노-C₁₋₆알킬, 및 하이드록시-C₁₋₆알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0059] R_b는 수소 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

- [0060] R_1 은 C_{3-10} 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고,
- [0061] 여기서 헤�테로사이클릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 포화 또는 부분 불포화 3~7원 모노사이클릭, 6~10원 바이사이클릭 또는 13~16원 폴리사이클릭 고리 시스템이며, 그리고
- [0062] 여기서 C_{3-10} 사이클로알킬 및 헤�테로사이클릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2, 또는 3개의 R_3 치환기로 치환되고, 선택적으로 1개의 추가 R_4 치환기로 치환되거나,
- [0063] 여기서 대안적으로, C_{3-10} 사이클로알킬 및 헤�테로사이클릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R_3 치환기로 치환되고;
- [0064] 여기서 헤�테로사이클릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤�테로원자 고리 구성원을 갖는 포화 또는 부분 불포화 3~7원 모노사이클릭, 6~10원 바이사이클릭 또는 13~16원 폴리사이클릭 고리 시스템이며,
- [0065] 여기서 헤테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤�테로원자 고리 구성원을 갖는 3~7원 모노사이클릭 또는 6~10원 바이사이클릭 고리 시스템이며, 그리고
- [0066] 여기서 페닐, 헤�테로사이클릴, 및 헤�테로아릴 각 경우는 선택적으로 1, 2, 또는 3개의 R_5 치환기로 치환되고, 선택적으로 1개의 추가 R_6 치환기로 치환되고;
- [0067] R_3 는 각각의 경우에 시아노, 할로겐, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 중수소- C_{1-4} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로- C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬-아미노, (C_{1-6} 알킬)₂-아미노, 아미노- C_{1-6} 알킬, 및 하이드록시- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0068] R_4 C_{3-10} 사이클로알킬, 페닐, 헤�테로아릴, 및 헤�테로사이클릴로부터 선택되고,
- [0069] 여기서 헤�테로사이클릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤�테로원자 고리 구성원을 갖는 포화 또는 부분 불포화 3~7원 모노사이클릭, 6~10원 바이사이클릭 또는 13~16원 폴리사이클릭 고리 시스템이며,
- [0070] 여기서 헤�테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤�테로원자 고리 구성원을 갖는 3~7원 모노사이클릭 또는 6~10원 바이사이클릭 고리 시스템이며, 그리고
- [0071] 여기서 C_{3-10} 사이클로알킬, 페닐, 헤�테로사이클릴, 및 헤�테로아릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_7 치환기로 치환되고;
- [0072] R_5 는 각각의 경우에 할로겐, 하이드록시, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알킬, 중수소- C_{1-4} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로- C_{1-6} 알콕시, 옥심, 아미노, C_{1-6} 알킬-아미노, (C_{1-6} 알킬)₂-아미노, 및 C_{1-6} 알킬-티오로부터 독립적으로 선택되고;
- [0073] R_6 는 페닐 및 헤�테로아릴로부터 선택되고,
- [0074] 여기서 헤�테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤�테로원자 고리 구성원을 갖는 3~7원 모노사이클릭 또는 6~10원 바이사이클릭 고리 시스템이며, 그리고
- [0075] 여기서 페닐 및 헤�테로아릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R_8 치환기로 치환되고;
- [0076] R_7 은 각 경우에 시아노, 할로겐, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 중수소- C_{1-4} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로- C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬-아미노, (C_{1-6} 알킬)₂-아미노, 아미노- C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-10} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0077] R_8 은 각 경우에 시아노, 할로겐, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 중수소- C_{1-4} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로- C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬-아미노, (C_{1-6} 알킬)₂-아미노, 아미노- C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-10} 사이클로알킬로

부터 독립적으로 선택된다.

[0078] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_2 는 $N-R_b$ 그리고 W_4 는 N 이다.

[0079] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 $CH-R_a$, W_2 는 $N-R_b$, W_3 은 CH , W_4 는 N 그리고 W_5 는 $C-R_a$ 이다.

[0080] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_3 및 W_4 는 N 이다.

[0081] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $C-R_a$, W_2 는 $C-R_a$, W_3 은 N , W_4 는 N 그리고 W_5 는 $C-R_a$ 이다.

[0082] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $CH-R_a$, W_2 는 $CH-R_a$, W_3 은 N , W_4 는 N 그리고 W_5 는 $C-R_a$ 이다.

[0083] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 , W_2 및 W_4 는 N 이다.

[0084] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N , W_2 는 N , W_3 은 CH , W_4 는 N 그리고 W_5 는 $C-R_a$ 이다.

[0085] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 및 W_2 는 $N-R_b$ 그리고 W_4 는 N 이다.

[0086] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 및 W_2 는 $N-R_b$, W_3 은 CH , W_4 는 N 그리고 W_5 는 $C-R_a$ 이다.

[0087] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 , W_3 및 W_4 는 N 이다.

[0088] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N , W_2 는 $C-R_a$, W_3 은 N , W_4 는 N 그리고 W_5 는 $C-R_a$ 이다.

[0089] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 $N-R_b$ 그리고 W_3 및 W_4 는 N 이다.

[0090] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $N-R_b$, W_2 는 $CH-R_a$, W_3 은 N , W_4 는 N 그리고 W_5 는 $C-R_a$ 이다.

[0091] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_2 , W_3 및 W_4 는 N 이다.

[0092] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $C-R_a$, W_2 는 N , W_3 은 N , W_4 는 N 그리고 W_5 는 $C-R_a$ 이다.

[0093] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_2 는 $N-R_b$ 그리고 W_3 및 W_4 는 N 이다.

[0094] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $CH-R_a$, W_2 는 $N-R_b$, W_3 은 N , W_4 는 N 그리고 W_5 는 $C-R_a$ 이다.

[0095] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 , W_2 , W_3 및 W_4 는 N 이다.

[0096] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N , W_2 는 N , W_3 은 N , W_4 는 N 그리고 W_5 는 $C-R_a$ 이다.

[0097] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 S 그리고 W_4 는 N 이다.

[0098] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 S , W_2 는 $C-R_a$, W_3 은 C , W_4 는 N 그리고 W_5 는 $C-R_a$ 이다.

- [0099] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 O 그리고 W_4 는 N이다.
- [0100] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 O, W_2 는 C-R_a, W_3 는 C, W_4 는 N 그리고 W_5 는 C-R_a이다.
- [0101] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 N-R_b 및 W_5 는 N이다.
- [0102] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N-R_b, W_2 는 C-R_a, W_3 는 C, W_4 는 C-R_a 그리고 W_5 는 N이다.
- [0103] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N-R_b, W_2 는 CH-R_a, W_3 는 CH, W_4 는 C-R_a 그리고 W_5 는 N이다.
- [0104] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_2 는 N-R_b 그리고 W_5 는 N이다.
- [0105] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 CH-R_a, W_2 는 N-R_b, W_3 는 CH, W_4 는 C-R_a 그리고 W_5 는 N이다.
- [0106] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_3 및 W_5 는 N이다.
- [0107] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 C-R_a, W_2 는 C-R_a, W_3 는 N, W_4 는 C-R_a 그리고 W_5 는 N이다.
- [0108] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 CH-R_a, W_2 는 CH-R_a, W_3 는 N, W_4 는 C-R_a 그리고 W_5 는 N이다.
- [0109] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 , W_2 및 W_5 는 N이다.
- [0110] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N, W_2 는 N, W_3 는 CH, W_4 는 C-R_a 그리고 W_5 는 N이다.
- [0111] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 및 W_2 는 N-R_b 그리고 W_5 는 N이다.
- [0112] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 및 W_2 는 N-R_b, W_3 는 CH, W_4 는 C-R_a 그리고 W_5 는 N이다.
- [0113] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 , W_3 및 W_5 는 N이다.
- [0114] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N, W_2 는 C-R_a, W_3 는 N, W_4 는 C-R_a 그리고 W_5 는 N이다.
- [0115] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 N-R_b 그리고 W_3 및 W_5 는 N이다.
- [0116] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N-R_b, W_2 는 CH-R_a, W_3 는 N, W_4 는 C-R_a 그리고 W_5 는 N이다.
- [0117] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_2 , W_3 및 W_5 는 N이다.
- [0118] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 C-R_a, W_2 는 N, W_3 는 N, W_4 는 C-R_b 그리고 W_5 는 N이다.
- [0119] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_2 는 N-R_b 그리고 W_3 및 W_5 는 N이다.
- [0120] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 CH-R_a, W_2 는 N-R_b, W_3 는 N, W_4 는 C-R_a 그리고

W_5 는 N이다.

[0121] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 , W_2 , W_3 및 W_5 는 N이다.

[0122] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N, W_2 는 N, W_3 는 N, W_4 는 C-R_a 그리고 W_5 는 N이다.

[0123] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 S 그리고 W_5 는 N이다.

[0124] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 S, W_2 는 C-R_a, W_3 는 C, W_4 는 C-R_a 그리고 W_5 는 N이다.

[0125] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 O 그리고 W_5 는 N이다.

[0126] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 O, W_2 는 C-R_a, W_3 는 C, W_4 는 C-R_a 그리고 W_5 는 N이다.

[0127] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 N-R_b이다.

[0128] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N-R_b, W_2 는 C-R_a, W_3 는 C 그리고 W_4 및 W_5 는 C-R_a이다.

[0129] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N-R_b, W_2 는 CH-R_a, W_3 는 CH 그리고 W_4 및 W_5 는 C-R_a이다.

[0130] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_2 는 N-R_b이다.

[0131] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 C-R_a, W_2 는 N-R_b, W_3 는 C 그리고 W_4 및 W_5 는 C-R_a이다.

[0132] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 CH-R_a, W_2 는 N-R_b, W_3 는 CH 그리고 W_4 및 W_5 는 C-R_a이다.

[0133] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_3 는 N이다.

[0134] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 C-R_a, W_2 는 C-R_a, W_3 는 N 그리고 W_4 및 W_5 는 C-R_a이다.

[0135] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 CH-R_a, W_2 는 CH-R_a, W_3 는 N 그리고 W_4 및 W_5 는 C-R_a이다.

[0136] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 및 W_2 는 N이다.

[0137] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N, W_2 는 N, W_3 는 CH 그리고 W_4 및 W_5 는 C-R_a이다.

[0138] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 및 W_2 는 N-R_b이다.

[0139] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 및 W_2 는 N-R_b, W_3 는 CH 그리고 W_4 및 W_5 는 C-R_a이다.

[0140] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 및 W_3 는 N이다.

[0141] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N, W_2 는 C-R_a, W_3 는 N 그리고 W_4 및 W_5 는 C-R_a이다.

- [0142] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 $N-R_b$ 그리고 W_3 은 N 이다.
- [0143] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $N-R_b$, W_2 는 $CH-R_a$, W_3 은 N 그리고 W_4 및 W_5 는 $C-R_a$ 이다.
- [0144] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_2 및 W_3 은 N 이다.
- [0145] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $C-R_a$, W_2 는 N , W_3 은 N 그리고 W_4 및 W_5 는 $C-R_a$ 이다.
- [0146] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_2 는 $N-R_b$ 그리고 W_3 은 N 이다.
- [0147] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $CH-R_b$, W_2 는 $N-R_b$, W_3 은 N 그리고 W_4 및 W_5 는 $C-R_a$ 이다.
- [0148] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 , W_2 및 W_3 은 N 이다.
- [0149] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N , W_2 는 N , W_3 은 N 그리고 W_4 및 W_5 는 $C-R_a$ 이다.
- [0150] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 S 이다.
- [0151] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 S , W_2 는 $C-R_a$, W_3 은 C 그리고 W_4 및 W_5 는 $C-R_a$ 이다.
- [0152] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 O 이다.
- [0153] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 O , W_2 는 $C-R_a$, W_3 은 C 그리고 W_4 및 W_5 는 $C-R_a$ 이다.
- [0154] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 $N-R_b$ 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0155] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $N-R_b$, W_2 는 $C-R_a$, W_3 은 C 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0156] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $N-R_b$, W_2 는 $CH-R_a$, W_3 은 CH 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0157] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_2 는 $N-R_b$ 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0158] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $CH-R_a$, W_2 는 $N-R_b$, W_3 은 CH 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0159] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_3 , W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0160] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $C-R_a$, W_2 는 $C-R_a$, W_3 은 N 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0161] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $CH-R_a$, W_2 는 $CH-R_a$, W_3 은 N 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0162] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 , W_2 , W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0163] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N , W_2 는 N , W_3 은 CH 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0164] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 및 W_2 는 $N-R_b$ 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.

- [0165] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 및 W_2 는 $N-R_b$, W_3 는 CH 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0166] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 , W_3 , W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0167] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N , W_2 는 $C-R_a$, W_3 는 N 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0168] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 $N-R_b$ 그리고 W_3 , W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0169] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $N-R_b$, W_2 는 $CH-R_a$, W_3 는 N 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0170] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_2 , W_3 , W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0171] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $C-R_a$, W_2 는 N , W_3 는 N 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0172] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_2 는 $N-R_b$ 그리고 W_3 , W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0173] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 $CH-R_a$, W_2 는 $N-R_b$, W_3 는 N 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0174] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 , W_2 , W_3 , 및 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0175] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 N , W_2 는 N , W_3 는 N , 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0176] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 S 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0177] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 S , W_2 는 $C-R_a$, W_3 는 C 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0178] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 W_1 은 O 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0179] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 W_1 은 O , W_2 는 $C-R_a$, W_3 는 C 그리고 W_4 및 W_5 는 N 이다.
- [0180] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 R_a 는 각 경우에 수소, 시아노, 할로겐, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 중수소- C_{1-4} 알킬, 할로- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로- C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬-아미노, (C_{1-6} 알킬)₂-아미노, 아미노- C_{1-6} 알킬, 및 하이드록시- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0181] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_a 는 각 경우에 수소, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 C_{1-6} 알킬-아미노로부터 독립적으로 선택된다.
- [0182] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_a 는 수소이다.
- [0183] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_a 하이드록시이다.
- [0184] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_a 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 및 tert-부틸로부터 선택된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0185] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_a 는 메틸이다.
- [0186] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_a 는 메톡시, 에톡시, 프로포록시, 이소프로포록시, 및 tert-부톡시로부터 선택된 C_{1-6} 알콕시이다.

- [0187] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_a 는 메톡시이다.
- [0188] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_a 는 C_{1-6} 알킬-아미노이고, 상기 식에서 C_{1-6} 알킬 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 및 tert-부틸로부터 선택된다.
- [0189] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_a 는 메틸아미노 및 에틸아미노로부터 선택된 C_{1-6} 알킬-아미노이다. .
- [0190] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 R_b 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.
- [0191] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_b 는 수소이다.
- [0192] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 R_1 은 C_{3-10} 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고,
- [0193] 여기서 헤�테로사이클릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 포화 또는 부분 불포화 3~7원 모노사이클릭, 6~10원 바이사이클릭 또는 13~16원 폴리사이클릭 고리 시스템이며, 그리고
- [0194] 여기서 C_{3-10} 사이클로알킬 및 헤�테로사이클릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2, 또는 3개의 R_3 치환기로 치환되고, 선택적으로 1개의 추가 R_4 치환기로 치환되거나,
- [0195] 여기서 대안적으로, C_{3-10} 사이클로알킬 및 헤�테로사이클릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R_3 치환기로 치환된다.
- [0196] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_1 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_3 치환기로 치환되고, 그리고 선택적으로 1개의 추가 R_4 치환기로 치환되고, 또는, 대안적으로, 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R_3 치환기로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다.
- [0197] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_1 은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 바이시클로[2.2.1]헥산일, 및 아다만틸로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_3 치환기로 치환되고 그리고 선택적으로 1개의 추가 R_4 치환기로 치환되고, 또는 대안적으로, 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R_3 치환기로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다.
- [0198] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_1 은 시클로부틸 및 시클로헥실로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_3 치환기로 치환되고 그리고 선택적으로 1개의 추가 R_4 치환기로 치환되고, 또는, 대안적으로, 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R_3 치환기로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다.
- [0199] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_1 은 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 1,4-디아제파닐, 1,2,5,6-테트라하이드로페리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로페리디닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥실, ($1R,5S$)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥실, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥틸, ($1R,5S$)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥틸, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-일, ($1R,5S$)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-일, 9-아자바이사이클로[3.3.1]노닐, ($1R,5S$)-9-아자바이사이클로[3.3.1]노닐, 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노닐, 및 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-6-엔-일로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_3 치환기로 치환된 그리고 선택적으로, 1개의 추가 R_4 치환기로 치환되고, 또는, 대안적으로, 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R_3 치환기로 치환된 헤�테로사이클릴이다.
- [0200] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_1 은 피페리디닐, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라하이드로페리디닐, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥틸, ($1R,5S$)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥틸, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-일, 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노닐, 및 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-6-엔-일로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_3 치환기로 치환되고 그리고 선택적으로, 1개의 추가 R_4 치환기로 치환기

로 치환되고, 또는, 대안적으로, 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R_3 치환기로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0201] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_1 은 아제티딘-1-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 1,4-디아제판-1-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-5-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일, (1R,5S)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일, (1R,5S)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일, 9-아자바이사이클로[3.3.1]논-7-일, (1R,5S)-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-3-일, 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-7-일, 및 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-6-엔-7-일로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_3 치환기로 치환되고 그리고 선택적으로, 1개의 추가 R_4 치환기로 치환되고, 또는, 대안적으로, 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R_3 치환기로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0202] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_1 은 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일, (1R,5S)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일, 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-7-일, 및 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]논-6-엔-7-일로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_3 치환기로 치환된 그리고 선택적으로, 1개의 추가 R_4 치환기로 치환되고, 또는, 대안적으로, 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R_3 치환기로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0203] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 R_2 는 폐닐, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고

[0204] 여기서 헤테로사이클릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 포화 또는 부분 불포화 3~7원 모노사이클릭, 6~10원 바이사이클릭 또는 13~16원 폴리사이클릭 고리 시스템이고,

[0205] 여기서 헤테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 3~7원 모노사이클릭 또는 6~10원 바이사이클릭 고리 시스템이며, 그리고

[0206] 여기서 폐닐, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2, 또는 3개의 R_5 치환기로 치환되고, 그리고 선택적으로 1개의 추가 R_6 치환기로 치환된다.

[0207] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_2 는 폐닐, 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_5 치환기로 치환되고 그리고 선택적으로 1개의 추가 R_6 치환기로 치환된다.

[0208] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_2 는 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 1,4-디아제파닐, 1,2,5,6-테트라하이드로피리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 및 2,3-디하이드로-1H-인데닐로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_5 치환기로 치환되고 그리고 선택적으로, 1개의 추가 R_6 치환기로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0209] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_2 는 2,3-디하이드로-1H-인데닐이고, 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_5 치환기로 치환되고 그리고 선택적으로, 1개의 추가 R_6 치환기로 치환된다.

[0210] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_2 는 아제티딘-1-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 1,4-디아제판-1-일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-5-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 및 2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_5 치환기로 치환되고 그리고 선택적으로, 1개의 추가 R_6 치환기로 치환된다.

[0211] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_2 는 2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일이고 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_5 치환기로 치환되고 그리고 선택적으로, 1개의 추가 R_6 치환기로 치환된다.

[0212] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R_2 는 푸라닐, 1H-피롤릴, 1H-피라졸일, 1H-이미다졸일, 1,3-옥사졸일, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1H-인돌일, 1H-인다졸일, 벤조푸라닐, 1H-

벤즈이미다졸일, 1H-벤조티라졸일, 및 퀴놀리닐로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R₅ 치환기로 치환되고 그리고 선택적으로, 1개의 추가 R₆ 치환기로 치환된 헤테로아릴이다.

[0213] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₂는 피리디닐, 1H-인다졸일, 1H-벤즈이미다졸일, 1H-벤조티라졸일, 및 퀴놀리닐로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R₅ 치환기로 치환되고 그리고 선택적으로, 1개의 추가 R₆ 치환기된 헤�테로아릴이다. .

[0214] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₂ 푸란-3-일, 1H-피롤-3-일, 1H-피라졸-1-일, 1H-피라졸-3-일, 1H-피라졸-4-일, , 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-4-일, 1,3-옥사졸-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리다진-3-일, 피리다진-4-일, 피리다진-5-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피라진-2-일, 피라진-3-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-6-일, 1H-인다졸-5-일, 1H-인다졸-6-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-5-일, 1H-벤즈이미다졸-5-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 1H-벤조트리아졸-4-일, 1H-벤조트리아졸-5-일, 1H-벤조트리아졸-6-일, 1H-벤조트리아졸-7-일, 및 퀴놀린-7-일로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R₅ 치환기 그리고 선택적으로, 1개의 추가 R₆ 치환기로 치환된 헤�테로아릴이다.

[0215] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₂는 피리딘-2-일, 1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 1H-벤조트리아졸-7-일, 및 퀴놀린-7-일로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R₅ 치환기 그리고 선택적으로, 1개의 추가 R₆ 치환기로 치환된 헤�테로아릴이다.

[0216] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 R₃는, 각 경우에, 시아노, 할로겐, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 중수소-C₁₋₄알킬, 할로-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬, 아미노, C₁₋₆알킬-아미노, (C₁₋₆알킬)₂-아미노, 아미노-C₁₋₆알킬, 및 하이드록시-C₁₋₆알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0217] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₃는, 각 경우에, 할로겐, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆알킬-아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0218] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₃는 브로모, 클로로, 플루오로, 및 요오도로부터 선택된 할로겐이다.

[0219] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₃는 플루오로이다.

[0220] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₃는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 및 tert-부틸로부터 선택된 C₁₋₆알킬이다.

[0221] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₃는 메틸이다.

[0222] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₃는 C₁₋₆알킬-아미노이고, 여기서 C₁₋₆알킬 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 및 tert-부틸로부터 선택된다.

[0223] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₃는 tert-부틸아미노이다.

[0224] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 R₄는 C₃₋₁₀사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고,

[0225] 여기서 헤테로사이클릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 포화 또는 부분 불포화 3~7원 모노사이클릭, 6~10원 바이사이클릭 또는 13~16원 폴리사이클릭 고리 시스템이고,

[0226] 여기서 헤테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 3~7원 모노사이클릭 또는 6~10원 바이사이클릭 고리 시스템이며, 그리고

[0227] 여기서, C₃₋₁₀사이클로알킬, 페닐, 헤�테로사이클릴, 및 헤�테로아릴의 각 경우는 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R₇

치환기로 치환된다.

- [0228] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 R₅는, 각 경우에, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 니트로, C₁₋₆알킬, 중수소-C₁₋₄알킬, 할로-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-C₁₋₆알콕시, 옥심, 아미노, C₁₋₆알킬-아미노, (C₁₋₆알킬)₂-아미노, 및 C₁₋₆알킬-티오로부터 독립적으로 선택된다.
- [0229] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₅는, 각 경우에, 할로겐, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 및 옥심으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0230] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₅는 브로모, 클로로, 플루오로, 및 요오도로부터 선택된 할로겐이다.
- [0231] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₅ 클로로 및 플루오로선택된 할로겐이다.
- [0232] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₅ 하이드록시이다.
- [0233] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₅는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 및 tert-부틸로부터 선택된 C₁₋₆알킬이다.
- [0234] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₅는 메틸이다.
- [0235] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₅는 옥심이다.
- [0236] 일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서 R₆는 페닐 및 헤테로아릴로부터 선택되고,
- [0237] 여기서 헤�테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 3~7원 모노사이클릭 또는 6~10원 바이사이클릭 고리 시스템이며, 그리고
- [0238] 여기서 페닐 및 헤�테로아릴의 각 경우는 1, 2, 3 또는 4개의 R₈ 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0239] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₆는 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R₈ 치환기로 치환된 페닐이다.
- [0240] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₆는 푸라닐, 티에닐, 1H-페롤릴, 1H-페라졸일, 1H-이미다졸일, 1H-1,2,3-티라졸일, 2H-1,2,3-티라졸일, 1H-1,2,4-티라졸일, 4H-1,2,4-티라졸일, 1,3-티아졸일, 1,2-옥사졸일, 1,3-옥사졸일, 1,2,4-티아디아졸일, 1,3,4-티아디아졸-일, 피리디닐, 피리딘-2(1H)-온-일, 피리다지닐, 피리미딘, 피리미딘-4(3H)-온-일, 피라지닐, 1,3,5-트리아진, 1H-인돌일, 1H-인다졸일, 벤조푸라닐, 1H-벤즈이미다졸일, 1H-벤조티라졸일, 1H-페롤로[2,3-b]피리디닐, 1H-페롤로[2,3-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 이미다조[1,2-c]피리미디닐, 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 이미다조[1,5-a]피리디닐, [1,2,3]트리아조[1,5-a]피리디닐, 1H-[1,2,3]트리아조[4,5-b]피리디닐, 3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리디닐, 3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다지닐, [1,2,4]트리아조[1,5-a]피리디닐, [1,2,4]트리아조[4,3-b]피리다지닐, 및 퀴놀리닐로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R₈ 치환기로 치환된 헤�테로아릴이다.
- [0241] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₆는 푸라닐, 티에닐, 1H-페롤릴, 1H-페라졸일, 1H-이미다졸일, 1H-1,2,3-티라졸일, 2H-1,2,3-티라졸일, 1H-1,2,4-티라졸일, 4H-1,2,4-티라졸일, 1,3-티아졸일, 1,2-옥사졸일, 1,3-옥사졸일, 1,2,4-티아디아졸일, 1,3,4-티아디아졸-일, 피리디닐, 피리딘-2(1H)-온-일, 피리다지닐, 피리미딘, 피리미딘-4(3H)-온-일, 피라지닐, 1,3,5-트리아진, 1H-벤조티라졸일, 1H-페롤로[2,3-b]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 이미다조[1,5-a]피리디닐, [1,2,3]트리아조[1,5-a]피리디닐, 1H-[1,2,3]트리아조[4,5-b]피리디닐, 3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리디닐, [1,2,4]트리아조[1,5-a]피리디닐, 및 [1,2,4]트리아조[4,3-b]피리다지닐로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R₈ 치환기 치환된 헤�테로아릴이다.
- [0242] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₆는 푸란-2-일, 푸란-3-일, 티엔-2-일, 티엔-

3-일, 1H-페롤-3-일, 1H-페라졸-1-일, 1H-페라졸-3-일, 1H-페라졸-4-일, 1H-페라졸-5-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-4-일, 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 1H-1,2,3-트리아졸-2-일, 2H-1,2,3-트리아졸-4-일, 1H-1,2,4-트리아졸-1-일, 4H-1,2,4-트리아졸-4-일, 1,3-티아졸-2-일, 1,3-티아졸-5-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,3-옥사졸-2-일, 1,3-옥사졸-3-일, 1,3-옥사졸-4-일, 1,3-옥사졸-5-일, 1,2,4-티아디아졸-5-일, 1,3,4-티아디아졸-2-일, 페리딘-2-일, 페리딘-3-일, 페리딘-4-일, 페리딘-2(1H)-온-4-일, 페리다진-3-일, 페리다진-4-일, 페리미딘-4-일, 페리미딘-5-일, 페리미딘-4(3H)-온-6-일, 페라진-1-일, 페라진-2-일, 1,3,5-트리아진-2-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-6-일, 1H-인다졸-5-일, 1H-인다졸-6-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-5-일, 1H-벤즈이미다졸-2-일, 1H-벤즈이미다졸-5-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 1H-벤조트리아졸-4-일, 1H-벤조트리아졸-5-일, 1H-벤조트리아졸-6-일, 1H-벤조트리아졸-7-일, 1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일, 1H-페롤로[2,3-b]페리딘-5-일, 1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일, 페롤로[1,2-a]페리미딘-7-일, 페롤로[1,2-a]페라진-7-일, 페롤로[1,2-b]페리다진-2-일, 페라졸로[1,5-a]페리딘-2-일, 페라졸로[1,5-a]페리딘-5-일, 2H-페라졸로[4,3-b]페리딘-5-일, 2H-페라졸로[4,3-c]페리딘-5-일, 페라졸로[1,5-a]페라진-2-일, 이미다조[1,2-a]페리딘-2-일, 이미다조[1,2-a]페리딘-6-일, 이미다조[1,2-a]페리딘-7-일, 이미다조[1,2-a]페리미딘-2-일, 이미다조[1,2-a]페리미딘-6-일, 이미다조[1,2-c]페리미딘-2-일, 이미다조[1,2-b]페리다진-2-일, 이미다조[1,2-b]페리다진-6-일, 이미페리딘다조[1,2-a]페라진-2-일, 이미다조[1,2-a]페라진-3-일, 이미다조[1,2-a]페라진-6-일, 이미다조[1,5-a]페리딘-6-일, 이미다조[1,5-a]페리딘-7-일, [1,2,3]트리아조[1,5-a]페리딘-5-일, [1,2,3]트리아조[1,5-a]페리딘-7-일, 1H-[1,2,3]트리아조[4,5-b]페리딘-5-일, 1H-[1,2,3]트리아조[4,5-b]페리딘-6-일, 3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]페리딘-6-일, [1,2,4]트리아조[1,5-a]페리딘-7-일, [1,2,4]트리아조[4,3-b]페리다진-6-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-7-일, 및 퀴놀린-8-일로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R₈ 치환기로 치환된 헤테로아릴이다.

또 다른 양태는 화학(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₆는 푸란-3-일, 티엔-3-일, 1H-페롤-3-일, 1H-페라졸-1-일, 1H-페라졸-3-일, 1H-페라졸-4-일, 1H-페라졸-5-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-4-일, 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 1H-1,2,3-트리아졸-4-일, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 2H-1,2,3-트리아졸-4-일, 1H-1,2,4-트리아졸-1-일, 4H-1,2,4-트리아졸-4-일, 1,3-티아졸-2-일, 1,3-티아졸-5-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,3-옥사졸-2-일, 1,3-옥사졸-5-일, 1,2,4-티아디아졸-5-일, 1,3,4-티아디아졸-2-일, 페리딘-2-일, 페리딘-3-일, 페리딘-4-일, 페리딘-2(1H)-온-4-일, 페리다진-3-일, 페리다진-4-일, 페리미딘-4-일, 페리미딘-5-일, 페리미딘-4(3H)-온-6-일, 페라진-2-일, 1,3,5-트리아진-2-일, 1H-벤조트리아졸-6-일, 1H-페롤로[2,3-b]페리딘-4-일, 1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일, 이미다조[1,2-a]페리딘-7-일, 이미다조[1,2-a]페리미딘-6-일, 이미다조[1,2-b]페리다진-6-일, 이미다조[1,2-a]페라진-3-일, 이미다조[1,2-a]페라진-6-일이며 이미다조[1,5-a]페리딘-7-일, [1,2,3]트리아조[1,5-a]페리딘-5-일, [1,2,3]트리아조[1,5-a]페리딘-7-일, 1H-[1,2,3]트리아조[4,5-b]페리딘-5-일, 1H-[1,2,3]트리아조[4,5-b]페리딘-6-일, 3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]페리딘-6-일, 및 [1,2,4]트리아조[4,3-b]페리다진-6-일로부터 선택되고, 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R₈ 치환기로 치환된 헤테로아릴이다.

일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₇은, 각 경우에, 시아노, 할로겐, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 중수소-C₁₋₄알킬, 할로-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬, 아미노, C₁₋₆알킬-아미노, (C₁₋₆알킬)2-아미노, 아미노-C₁₋₆알킬, 및 C₃₋₁₀사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈는, 각 경우에, 시아노, 할로겐, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 중수소-C₁₋₄알킬, 할로-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬, 아미노, C₁₋₆알킬-아미노, (C₁₋₆알킬)2-아미노, 아미노-C₁₋₆알킬, 및 C₃₋₁₀사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

일 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은, 각 경우에, 시아노, 할로겐, 하이드록시, C₁₋₆알킬, 중수소-C₁₋₄알킬, 할로-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-C₁₋₆알콕시, 아미노, C₁₋₆알킬-아미노, (C₁₋₆알킬)₂-아미노, 및 C₃₋₁₀사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포합하고, 상기 식에서 R₅은 시아노이다.

또 다른 양태는 화합식(I)의 화합물을 포함하고, 삼기 식에서 R_8 을 브로모, 클로로, 플루오로, 및 요오도로 부터

선택된 할로겐이다.

[0249] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 브로모, 클로로, 및 플루오로부터 선택된 할로겐이다.

[0250] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 하이드록시이다.

[0251] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 및 tert-부틸로부터 선택된 C₁₋₆알킬이다.

[0252] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 메틸, 에틸, 및 프로필로부터 선택된 C₁₋₆알킬이다.

[0253] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 중수소-C₁₋₄알킬이고, 상기 식에서 C₁₋₄알킬은 사용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 중수소 원자로 부분적 또는 완전히 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 및 tert-부틸로부터 선택된다.

[0254] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 (²H₃)메틸이다.

[0255] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 할로-C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 사용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 브로모, 클로로, 플루오로, 및 요오도로부터 선택된 하나 이상의 할로겐으로 부분적 또는 완전히 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 및 tert-부틸로부터 선택된다.

[0256] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 트리플루오로메틸 및 디플루오로메틸로부터 선택된 할로-C₁₋₆알킬이다.

[0257] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 및 tert-부톡시로부터 선택된 C₁₋₆알콕시이다.

[0258] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 메톡시 및 에톡시로부터 선택된 C₁₋₆알콕시이다.

[0259] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 할로-C₁₋₆알콕시이고, 여기서 C₁₋₆알콕시는 사용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 브로모, 클로로, 플루오로, 및 요오도로부터 선택된 하나 이상의 할로겐으로 부분적 또는 완전히 치환된 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 및 tert-부톡시로부터 선택된다.

[0260] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 디플루오로메톡시이다.

[0261] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 아미노이다.

[0262] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 C₁₋₆알킬-아미노이고 여기서 C₁₋₆알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 및 tert-부틸로부터 선택된다.

[0263] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 메틸아미노이다.

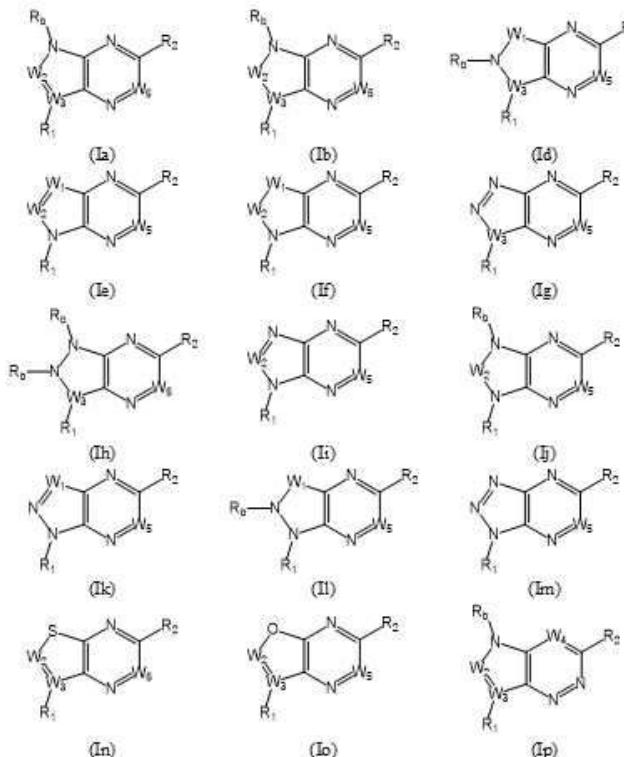
[0264] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 (C₁₋₆알킬)₂-아미노이고 여기서 C₁₋₆알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0265] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 디메틸아미노이다.

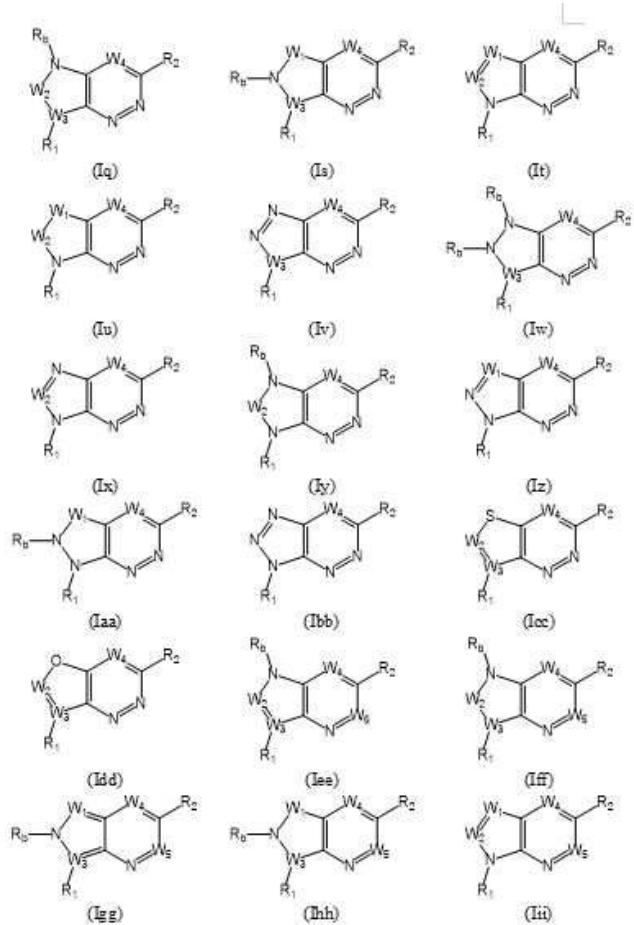
[0266] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헥실로부터 선택된 C₃₋₁₀사이클로알킬이다.

[0267] 또 다른 양태는 화학식(I)의 화합물을 포함하고, 상기 식에서 R₈은 시클로프로필이다.

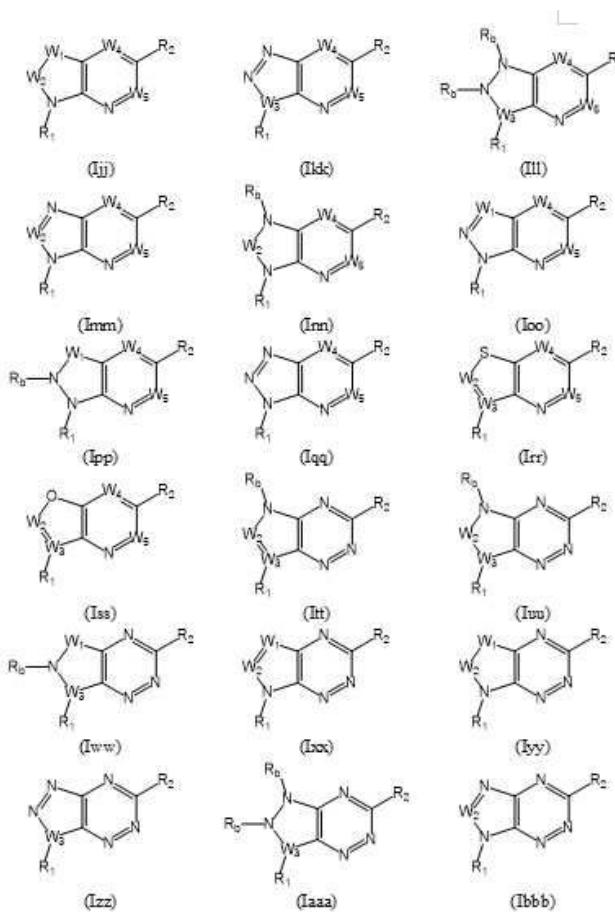
[0268] 화학식(I)의 화합물의 일 양태는 화학식(Ia), 화학식(Ib), 화학식(Id), 화학식(Ie), 화학식(IF), 화학식(Ig), 화학식(Ih), 화학식(Ii), 화학식(Ij), 화학식(Ik), 화학식(II), 화학식(Im), 화학식(In), 화학식(Io), 화학식(Ip), 화학식(Iq), 화학식(Is), 화학식(It), 화학식(Iu), 화학식(Iv), 화학식(Iw), 화학식(Ix), 화학식(Iy), 화학식(Iz), 화학식(Iaa), 화학식(Ibb), 화학식(Icc), 화학식(Id), 화학식(Iee), 화학식(Iff), 화학식(Igg), 화학식(Ihh), 화학식(Iii), 화학식(Ijj), 화학식(Ikk), 화학식(III), 화학식(Imm), 화학식(Inn), 화학식(Ioo), 화학식(Ipp), 화학식(Iqq), 화학식(Irr), 화학식(Iss), 화학식(Itt), 화학식(Iuu), 화학식(Iww), 화학식(Ixx), 화학식(Iyy), 화학식(Izz), 화학식(Iaaa), 화학식(Ibbb), 화학식(Iccc), 화학식(Iddd), 화학식(Ieee), 화학식(Ifff), 화학식(Iggg), 또는 화학식(Ihhh)로부터 선택된 화합물:



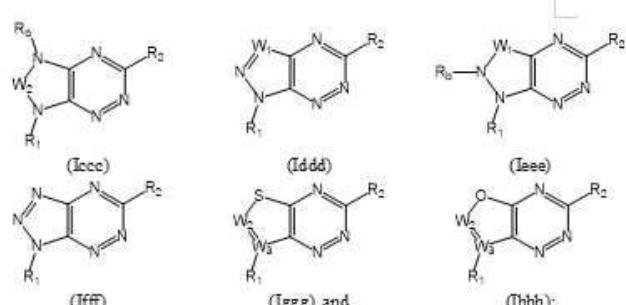
[0269]



[0270]



[0271]

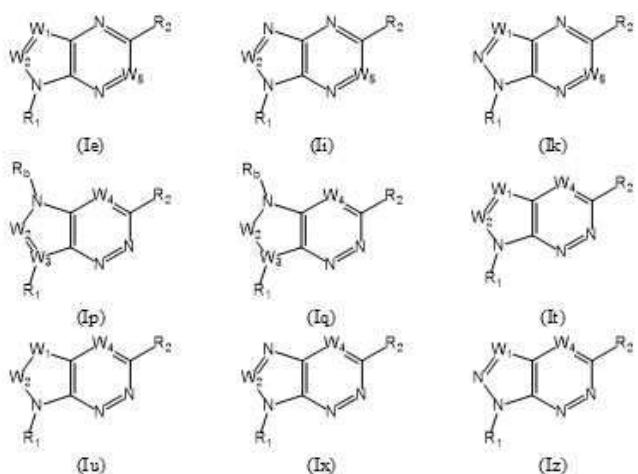


[0272]

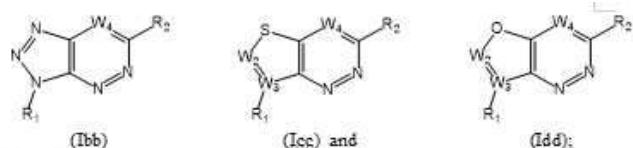
또는 이의 형태를 포함한다.

[0273]

화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식(Ie), 화학식(Ii), 화학식(Ik), 화학식(IP), 화학식(Iq), 화학식(It), 화학식(Iu), 화학식(Ix), 화학식(Iz), 화학식(Ibb), 화학식(Icc), 또는 화학식(Id)의 화합물로부터 선택된 화합물:



[0275]

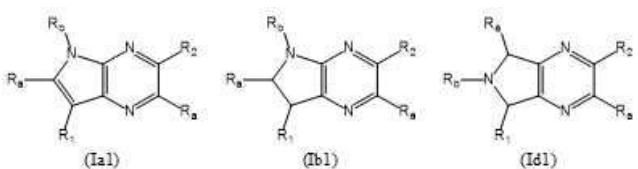


[0276]

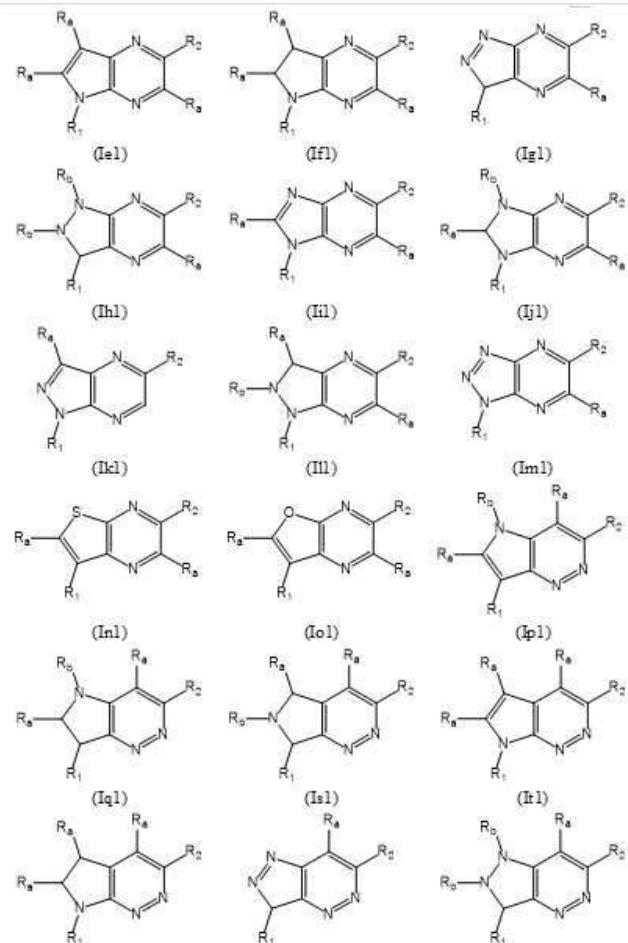
또는 이의 형태를 포함한다.

[0277]

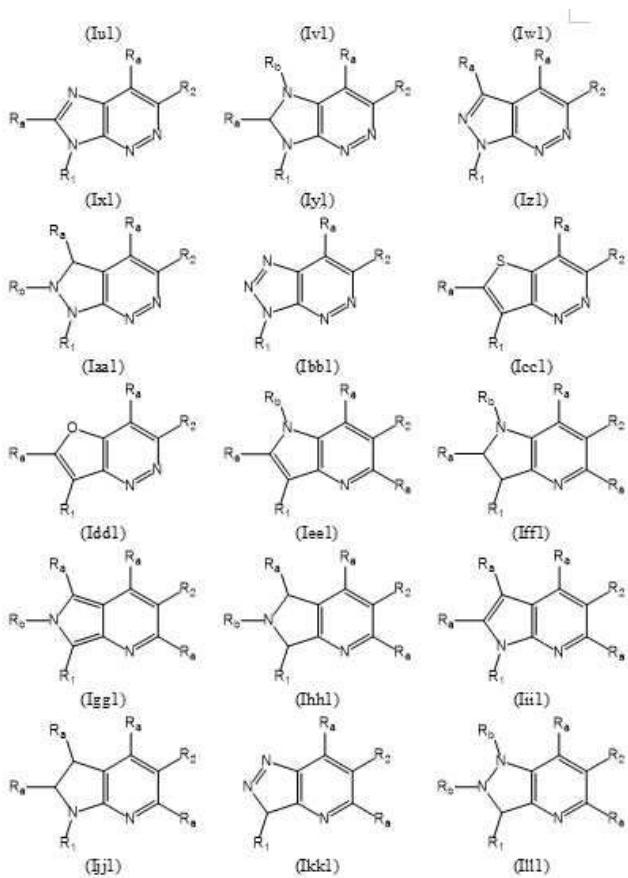
화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식(Ia1), 화학식(Ib1), 화학식(Id1), 화학식(Ie1), 화학식(If1), 화학식(Ig1), 화학식(Ih1), 화학식(Ii1), 화학식(Ij1), 화학식(Ik1), 화학식(Il1), 화학식(Im1), 화학식(In1), 화학식(Io1), 화학식(Ip1), 화학식(Iq1), 화학식(Is1), 화학식(It1), 화학식(Iu1), 화학식(Iv1), 화학식(Iw1), 화학식(Ix1), 화학식(Iy1), 화학식(Iz1), 화학식(Iaa1), 화학식(Ibb1), 화학식(Icc1), 화학식(Idd1), 화학식(Iee1), 화학식(Iff1), 화학식(Igg1), 화학식(Ihh1), 화학식(Iii1), 화학식(Ijj1), 화학식(Ikk1), 화학식(Ill1), 화학식(Imm1), 화학식(Inn1), 화학식(Ioo1), 화학식(Ipp1), 화학식(Iqq1), 화학식(Irr1), 화학식(Iss1), 화학식(Itt1), 화학식(Iuu1), 화학식(Iww1), 화학식(Ixx1), 화학식(Iyy1), 화학식(Izz1), 화학식(Iaaa1), 화학식(Ibbb1), 화학식(Iccc1), 화학식(Iddd1), 화학식(Ieee1), 화학식(Ifff1), 화학식(Iggg1), 또는 화학식(Ihhh1)로부터 선택된 화합물:



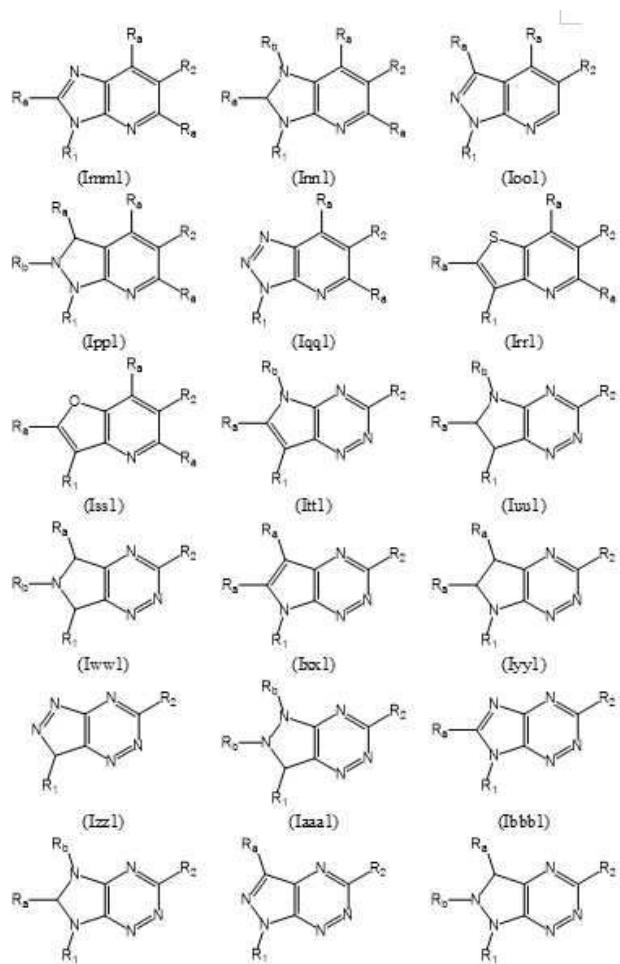
[0279]



[0280]



[0281]



[0282]

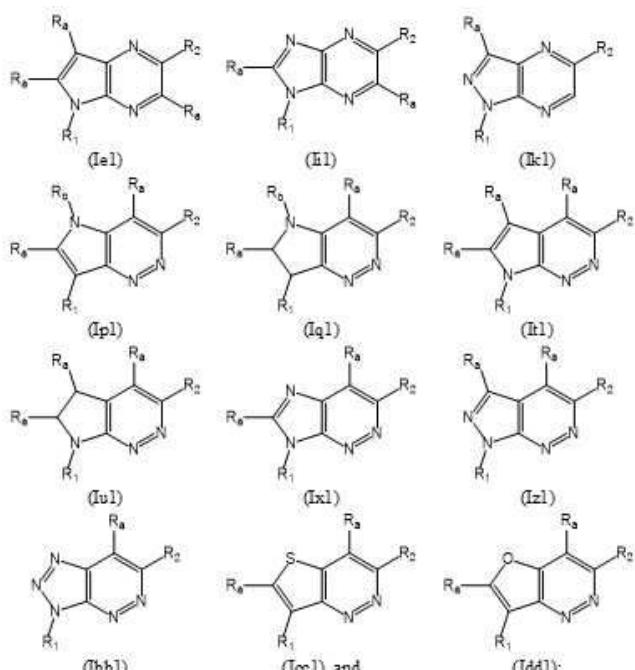
[0283]

[0284]

또는 이의 형태를 포함한다.

[0285]

화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식 (Ie1), 화학식 (Ii1), 화학식 (Ik1), 화학식 (Ip1), 화학식 (Iq1), 화학식 (It1), 화학식 (Iu1), 화학식 (Ix1), 화학식 (Iz1), 화학식 (Ibb1), 화학식 (Icc1), 또는 화학식 (Idd1)의 화합물로부터 선택되는 화합물:

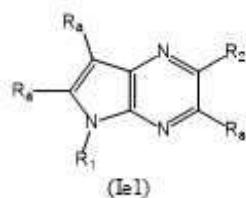


[0286]

또는 이의 형태를 포함한다.

[0287]

화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식(Ie1)의 화합물:

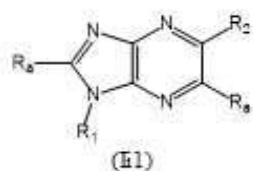


[0289]

또는 이의 형태를 포함한다.

[0290]

화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식(II1)의 화합물:

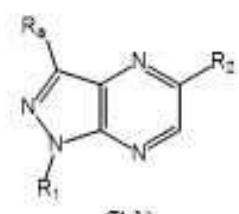


[0292]

또는 이의 형태를 포함한다.

[0293]

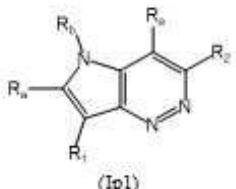
화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식(Ik1)의 화합물:



[0295]

또는 이의 형태를 포함한다.

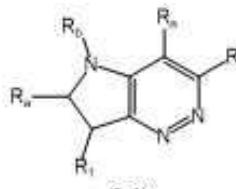
[0297] 화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식(Ip1)의 화합물:



[0298]

또는 이의 형태를 포함한다.

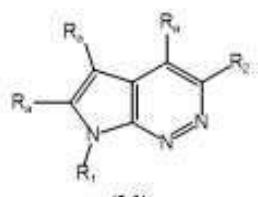
[0300] 화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식(Iq1)의 화합물:



[0301]

또는 이의 형태를 포함한다.

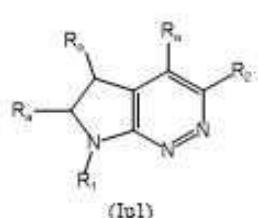
[0303] 화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식(It1)의 화합물:



[0304]

또는 이의 형태를 포함한다.

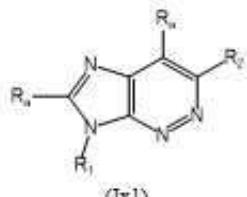
[0306] 화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식(Is1)의 화합물:



[0307]

또는 이의 형태를 포함한다.

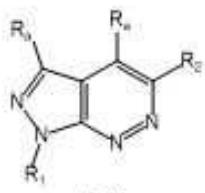
[0309] 화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식(Ix1)의 화합물:



[0310]

또는 이의 형태를 포함한다.

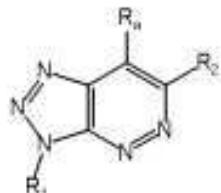
[0312] 화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식(Iz1)의 화합물:



[0313]

[0314] 또는 이의 형태를 포함한다.

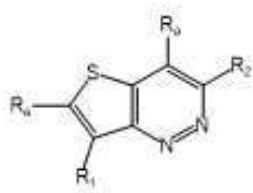
[0315] 화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식(Ibb1)의 화합물:



[0316]

[0317] 또는 이의 형태를 포함한다.

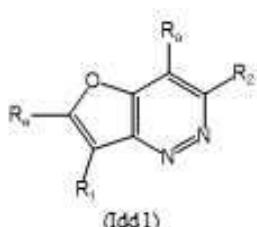
[0318] 화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식(Icc1)의 화합물:



[0319]

[0320] 또는 이의 형태를 포함한다.

[0321] 화학식(I)의 화합물의 또 다른 양태는 화학식(Idd1)의 화합물:

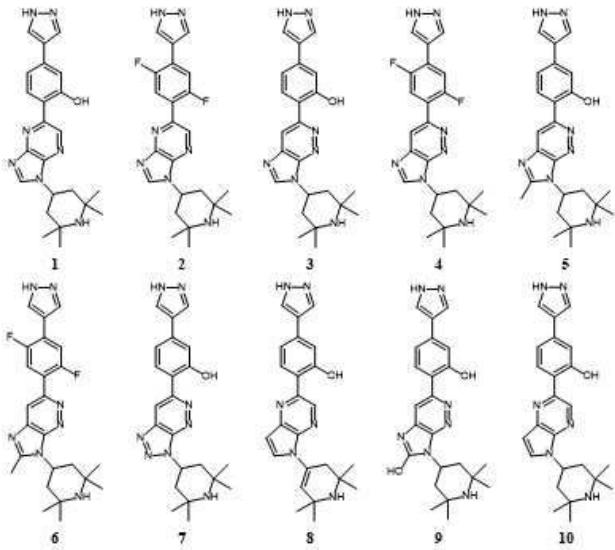


[0322]

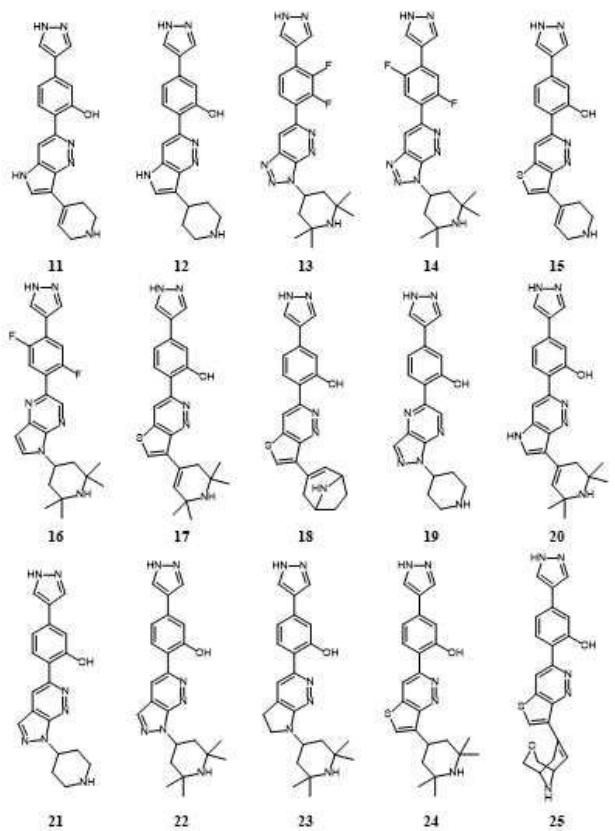
[0323] 또는 이의 형태를 포함한다.

[0324]

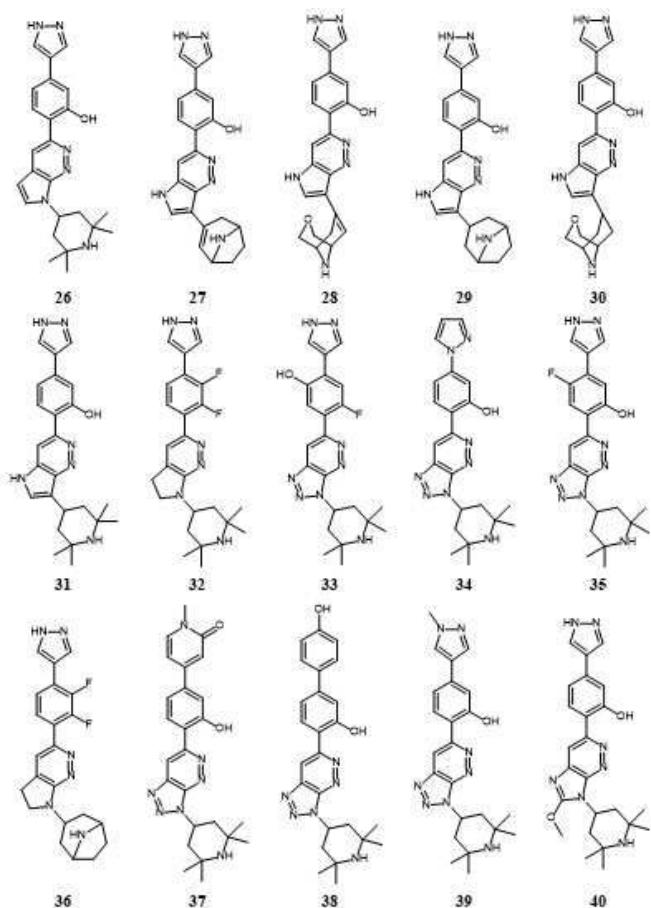
화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 일 양태는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함하며:



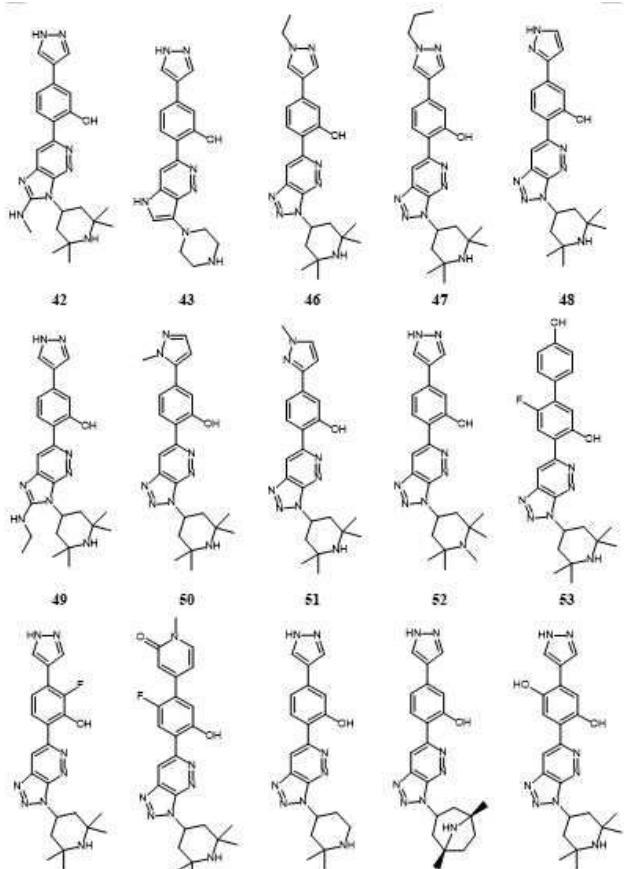
[0325]



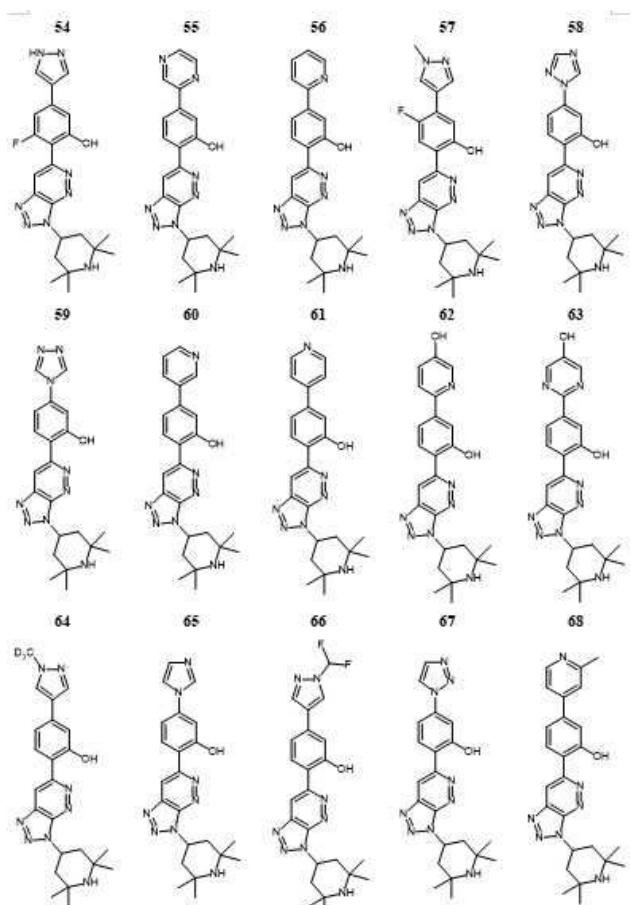
[0326]



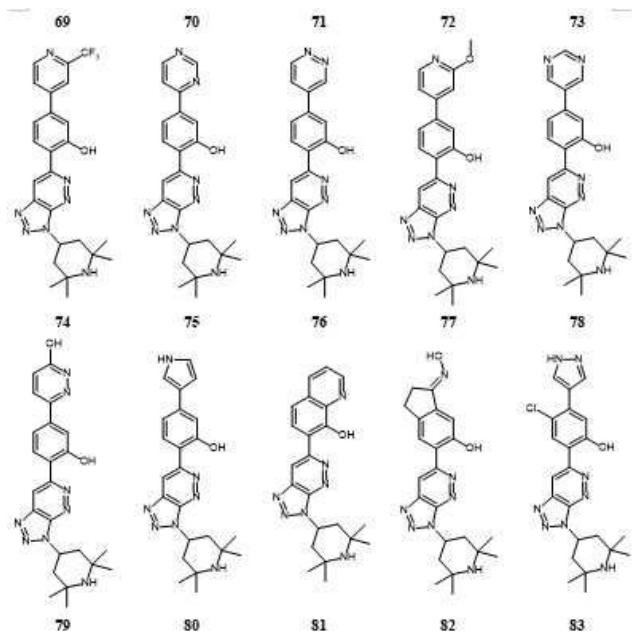
[0327]



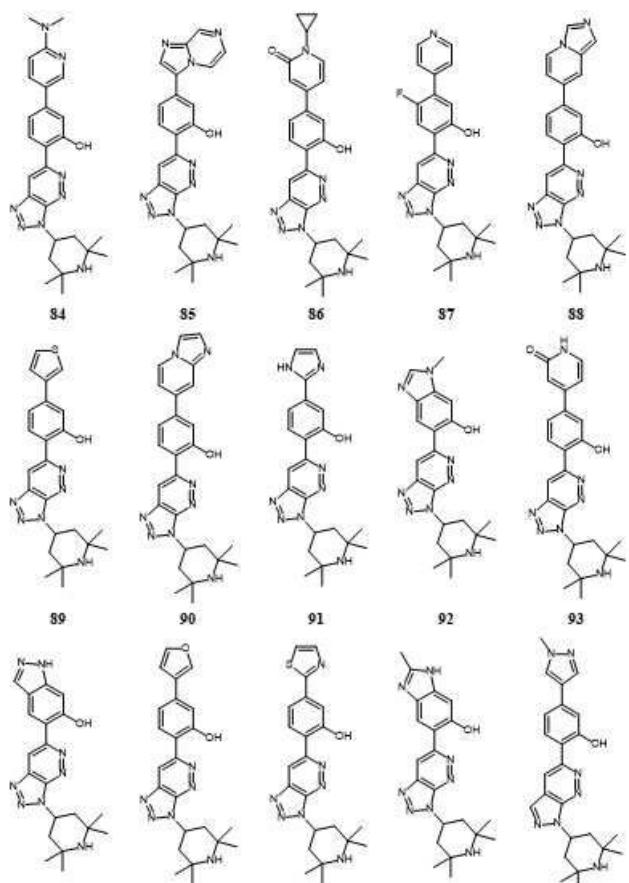
[0328]



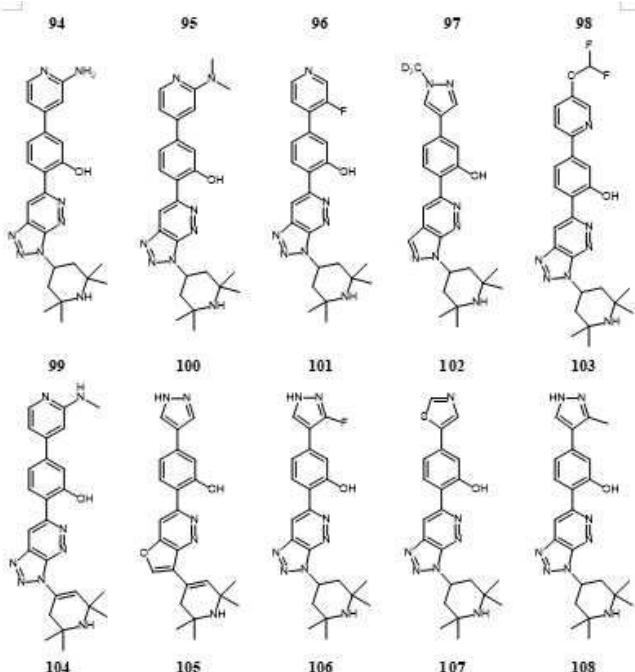
[0329]



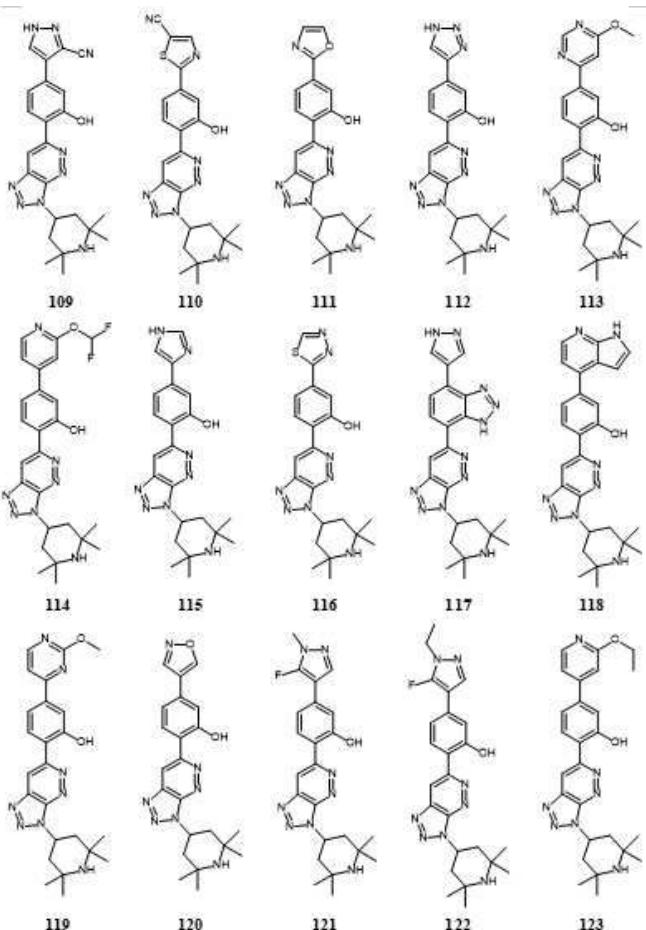
[0330]



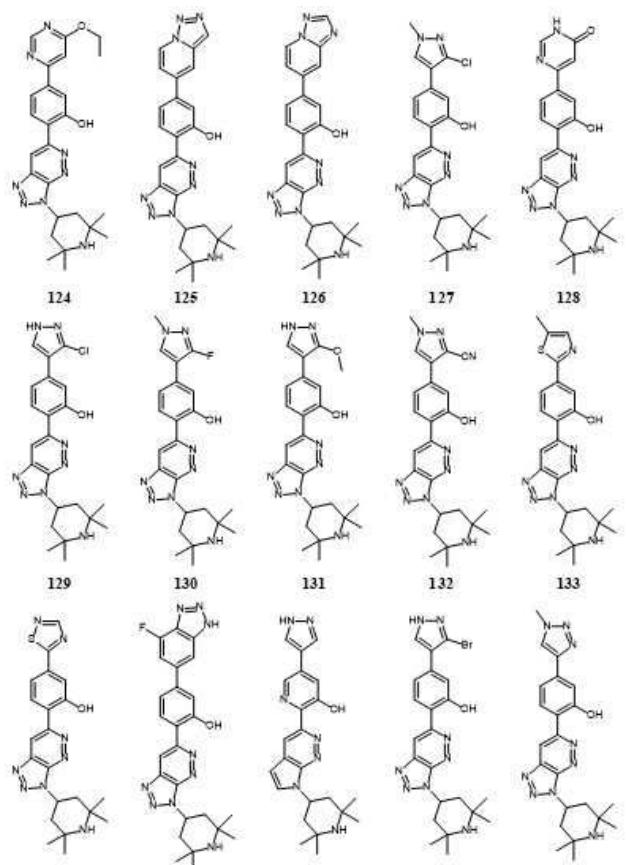
[0331]



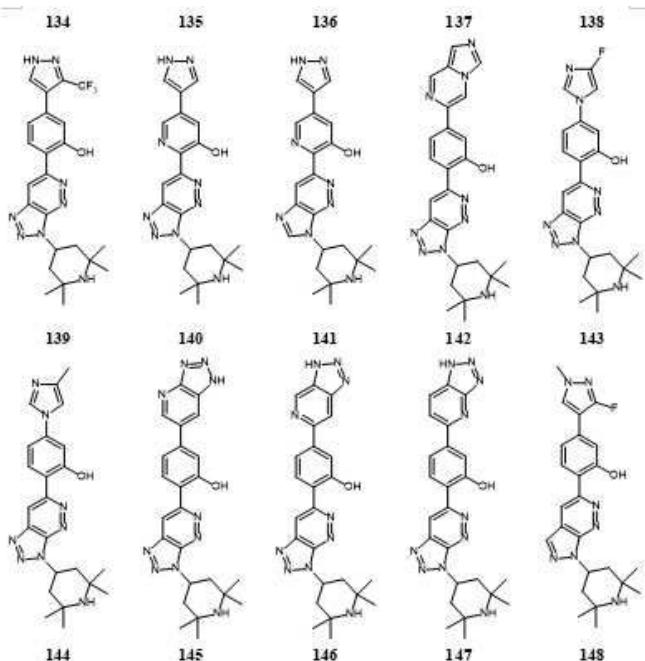
[0332]



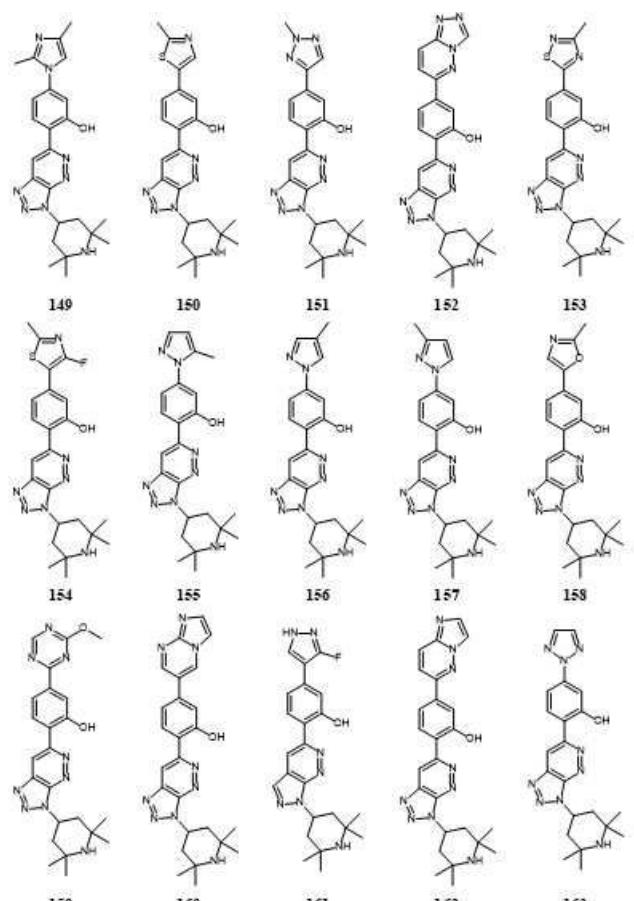
[0333]



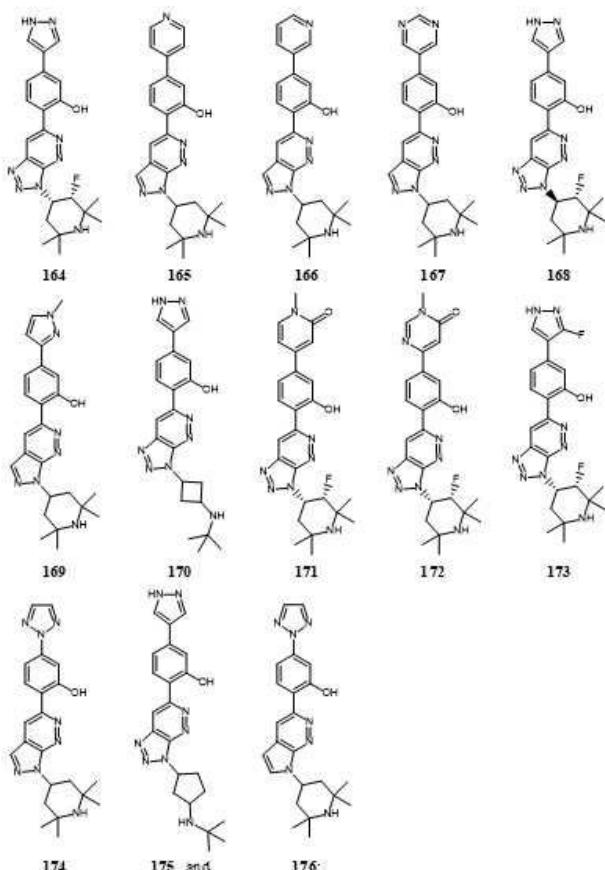
[0334]



[0335]



[0336]



[0337]

[0338]

여기서 화합물의 형태는 그의 염, 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 입체 이성질체 및 호변 이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0339]

화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 일 양태는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함하며 (여기서 화합물 번호(#¹)는 염 형태가 분리되었음을 나타냄):

Cpd	Name
1 ¹	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5- <i>b</i>]피라진-5-일)페놀
2 ¹	5-[2,5-디풀로우론-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5- <i>b</i>]피라진
3 ¹	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5- <i>c</i>]피라진-3-일)페놀
4 ¹	3-[2,5-디풀로우론-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5- <i>c</i>]피라진
5 ¹	2-[6-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5- <i>c</i>]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
6 ¹	3-[2,5-디풀로우론-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-6-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5- <i>c</i>]피리다진
7 ¹	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5- <i>c</i>]피리다진-6-일]페놀
8 ¹	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[5-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-5H-피페리드[2,3- <i>b</i>]피리다진-2-일]페놀
9 ¹	3-[2-아이드로시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5- <i>c</i>]피리다진-6-일
10 ¹	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[5-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-5H-피페리드[2,3- <i>b</i>]피리다진-2-일]페놀
11 ¹	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-5H-피페리드[3,2- <i>c</i>]피리다진-3-일]페놀
12 ¹	2-[7-(피페리딘-4-일)-5H-피페리드[3,2- <i>c</i>]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
13 ¹	6-[2,5-디풀로우론-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5- <i>c</i>]피리다진
14 ¹	6-[2,5-디풀로우론-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5- <i>c</i>]피리다진
15 ¹	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)티에노[3,2- <i>c</i>]피리다진-3-일]페놀
16 ¹	2-[2,5-디풀로우론-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-5-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-5H-피페리드[2,3- <i>b</i>]피리다진
17 ¹	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-티에노[3,2- <i>c</i>]피리다진-3-일]페놀
18 ¹	2-[7-(8-아자비시페놀[3,2,1]옥트-2-엔-3-일)티에노[3,2- <i>c</i>]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
19 ¹	2-[1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4- <i>b</i>]피라진-5-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀

[0340]

Cpd	Name
20'	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-5H-피咯咯[3,2-c]피리다진-3-일]페놀
21'	2-[1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸咯咯[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
22'	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸咯咯[3,2-c]피리다진-3-일]페놀
23'	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-6,7-디하이드로-5H-피咯咯[3,2-c]피리다진-3-일]페놀
24'	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)에노[3,2-c]피리다진-3-일]페놀
25'	2-[7-(3-올사-9-아자비시咯咯[3,3.1]노-6-엔-7-일티에노[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
26'	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-피咯咯[3,2-c]피리다진-3-일]페놀
27'	2-[7-(8-아자비시咯咯[3,2.1]옥토-2-엔-3-일)-5H-피咯咯[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
28'	2-[7-(3-올사-9-아자비시咯咯[3,3.1]노-6-엔-7-일)-5H-피咯咯[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
29'	2-[7-(8-아자비시咯咯[3,2.1]옥토-3-일)-5H-피咯咯[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
30'	2-[7-(3-올사-9-아자비시咯咯[3,3.1]노-7-일)-5H-피咯咯[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
31'	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-5H-피咯咯[3,2-c]피리다진-3-일]페놀
32'	3-[2,3-디클로로-4-(1H-피라졸-4-일)페놀]-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-6,7-디하이드로-5H-피咯咯[3,2-c]피리다진
33'	4-클로로르-2-(1H-피라졸-4-일)-5-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
34	5-(1H-피라졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
35'	4-클로로르-3-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
36'	7-[3-(엑소-8-아자비시咯咯[3,2.1]옥토-3-일)-3-O-3-디클로로-4-(1H-피라졸-4-일)페놀]-6,7-디하이드로-5H-피咯咯[3,2-c]피리다진
37	4-(3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페닐)-1-메틸피페리딘-2(1H)-온
38'	4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]반이코글-3,4-디올
39'	5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
40'	2-[6-에톡시-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
42'	2-[6-에틸-1H-피라졸-4-일]-5-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리다진-3-일]-3-(1H-피라졸-4-일)페놀
43	2-[7-(피페라진-1-일)-5H-피咯咯[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀

Cpd	Name
46	5-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
47	5-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
48	5-(1H-피라졸-3-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
49'	2-[6-에틸아미노-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
50	5-(1-에틸-1H-피라졸-3-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
51	5-(1-에틸-1H-피라졸-3-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
52'	2-[3-(1,2,2,6,6-펜탄에틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
53'	6-클로로르-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일][1,1-마이코글]-3,4-디올
54'	2-클로로르-3-(1H-피라졸-4-일)-6-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
55'	4-(2-클로로르-5-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페닐)-1-메틸피페리딘-2(1H)-온
56'	2-[3-(2,2,6-트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀]
57'	2-[3-(1R,5S)-1,5-8-아자비시咯咯[3,2.1]옥坦-3-일]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
58'	2-(1H-피라졸-4-일)-5-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
59'	3-클로로르-5-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
60'	5-(피라진-2-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
61'	5-(피리дин-2-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
62'	4-클로로르-5-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
63'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-1,4-트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
64'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(4H-1,2,4-트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
65'	5-(피리дин-3-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
66'	5-(피리дин-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
67'	6-(3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀]피리도-3-올

[0341]

[0342]

Cpd	Name
68'	2-(3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀)피리미딘-5-올
69'	5-[1-(4H)-페닐-1H-피라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]
70'	트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
71'	5-[1H-이미다졸-1-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
72'	5-[1-(디클로로메틸)-1H-피라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
73'	5-[2-메틸피리딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
74'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-[2-(디클로로메틸)피리딘-4-일]페놀
75'	5-(피리미딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
76'	5-[피리다진-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
77'	5-[2-메틸피리딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
78'	5-(피리미딘-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
79'	6-(3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀)피리다진-3-올
80'	5-[1H-페닐-3-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
81'	6-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
82'	(3B-3-(하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀)
83'	4-클로-5-[1H-피라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
84'	5-[6-(디에틸아미노)피리딘-3-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
85'	5-[이미다졸-1-일]피라진-3-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
86'	1-시클로프로필-4-(3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀)피리미딘-2(1H)-온
87'	4-클로로-5-[1H-피리딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
88'	5-[이미다졸-1-일]피리딘-7-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
89'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-<티오펜-3-일>페놀

[0343]

Cpd	Name
90'	5-(이미다졸[1,2-a]피리딘-7-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
91'	5-(1H-이미다졸-2-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
92'	1-메틸-5-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-1H-벤조[1,2-d]이미다졸-6-올
93'	4-(3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀)피리민-2(1H)-온
94'	5-[2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-1H-인다졸-6-올
95'	5-(푸란-3-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
96'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1,3-디아졸-1-일)페놀
97'	2-메틸-5-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-1H-벤조[1,2-d]이미다졸-8-올
98'	5-[1-메틸-1H-피라졸-4-일]-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-6-일]페놀
99'	5-(2-아미노피리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
100'	5-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-6-일]페놀
101'	5-[3-클로로우로메톡시]피리딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
102'	5-[1-(4H)-메틸-1H-피라졸-4-일]-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-6-일]페놀
103'	5-[5-(4-클로로우로메톡시)피리딘-2-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
104'	5-[2-(에틸아미노)피리딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
105'	5-[1H-피라졸-4-일]-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드록시피리딘-4-일)푸르[3,2-c]피리다진-3-일]페놀
106'	5-[3-클로로우로메톡시]피리딘-2-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
107'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1,3-디아졸-1-일)페놀
108'	5-[3-메틸-1H-피라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
109'	4-(3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀)-1H-피라졸-3-카복디트륨
110'	2-(3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀)-1,3-thiazole-5-카복디트륨
111'	5-(1,3-옥산졸-2-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀

[0344]

Cpd	Name
112	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페놀
113	5-(6-에톡시피리미딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
114'	5-(2-(디클로로오르메톡시)피리딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
115	5-(1H-이미다졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
116'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1,3,4-트리아디아졸-2-일)페놀
117'	6-[4-(1H-피리미딘-4-일)-1H-벤조트리아졸-7-일]-3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진
118'	5-(1H-피로트리아졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
119'	5-(2-에톡시피리미딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
120'	5-(1,2-옥사화-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
121'	5-(5-클로우트-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
122'	5-(1-에틸-5-클로우트-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
123'	5-(2-에톡시피리미딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
124'	5-(6-에톡시피리미딘-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
125'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1,2,3-트리아졸-1,5-a-피리미딘-5-일)페놀
126'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1,2,4-트리아졸-1,5-a-피리미딘-7-일)페놀
127'	5-(3-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
128'	6-(3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀-4(3H)-온
129'	5-(3-클로로-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
130'	5-(3-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
131'	5-(3-에톡시-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
132'	4-(3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀-1-메틸-1H-피라졸-3-카복니트를
133'	5-(5-에틸-1,3-티아졸-2-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀

Cpd	Name
134'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1,2,4-트리아졸-5-일)페놀
135'	5-(4-클로우트-1H-벤조트리아졸-6-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
136'	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-피로트리아졸-2,3-c-피리다진-3-일]페놀
137'	5-(3-브로모-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
138'	5-(1-메틸-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
139'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-[3-(3-클로로우트-1H-피라졸-4-일)페놀
140'	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
141'	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-0-미다조[4,5-c]피리다진-3-일]페놀
142'	5-(4-이미다조[1,2-g]피라진-6-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
143'	5-(4-클로우트-1H-이미다졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
144'	5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
145'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-1,2,3-트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
146'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
147'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-1,2,3-트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
148'	5-(3-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3,4-c-피리다진-3-일]페놀
149'	5-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
150'	5-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
151'	5-(2-메틸-2,2,3-트리아졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
152'	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1,2,4-트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
153'	5-(3-에틸-1,2,4-티아졸-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
154'	5-(4-클로우트-2-메틸-1,3-티아졸-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
155'	5-(5-에틸-1H-피라졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀

[0345]

[0346]

Cpd	Name
156	5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
157	5-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
158	5-(2-메틸-1,3-옥사졸-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀
159	5-(4-메틸시-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
160	5-(이미다조[1,2-a]피리미딘-6-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
161	5-(3-클루로-1H-피라졸-4-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일)페놀
162	5-(이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
163	2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(2H-1,2,3-트리아조[2-2-일])페놀
164	2-[3-(3S,4R)-3-클루오르-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
165	5-(피리딘-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일]페놀
166	5-(피리미딘-3-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일]페놀
167	5-(피리미딘-5-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일]페놀
168	2-[3-(3S,4R)-3-클루오르-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
169	5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일]페놀
170	2-[3-(3-(test-부틸아미노)시클로로부틸]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
171	4-(4-(3-(3S,4R)-3-클루오르-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)-3-하이드록시페닐-1-메틸피리딘-2(1H)-온
172	6-(4-(3-(3S,4R)-3-클루오르-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)-3-하이드록시페닐-3-메틸피리미딘-4(3H)-온
173	5-(3-클루오르-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(3S,4R)-3-클루오르-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀
174	2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일]-5-(2H-1,2,3-트리아조[2-2-일])페놀
175	2-[3-(3-(test-부틸아미노)시클로로부틸]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀, and
176	2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-피클로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(2H-1,2,3-트리아조[2-2-일])페놀;

[0347]

[0348] 여기서 화합물의 형태는 그의 염, 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 입체 이성질체 및 호변 이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0349]

화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 또 다른 양태는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함하며:

Cpd	Name
1	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리라진-5-일]페놀, 하이드록시아이드
2	5-[2,5-디클루오르-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피리라진-5-일)페놀, 하이드록시아이드
3	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리라진-3-일]페놀, 하이드록시아이드
4	3-[2,5-디클루오르-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리라진-5-일]페놀, 하이드록시아이드
5	2-[6-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리라진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀, 하이드록시아이드
6	3-[2,5-디클루오르-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-6-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리라진-5-일]페놀, 하이드록시아이드
7	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리라진-6-일]페놀, 하이드록시아이드
8	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[5-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드록시아이드
9	3-[2-하이드록시시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]피리라진-5-일]페놀, 하이드록시아이드
10	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[5-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-5H-피클로[2,3-c]피리라진-6-일]페놀, 하이드록시아이드
11	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(1,2,3,6-테트라하이드록시아이드
12	2-[7-(피페리딘-4-일)-5H-피클로[2,3-c]피리라진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀, 하이드록시아이드
13	6-[2,3-디클루오르-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리라진-5-일]페놀, 하이드록시아이드
14	6-[2,5-디클루오르-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리라진-5-일]페놀, 하이드록시아이드
15	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(1,2,3,6-테트라하이드록시아이드
16	2-[2,5-디클루오르-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-5-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-5H-피클로[2,3-c]피리라진-6-일]페놀, 하이드록시아이드
17	5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드록시아이드
18	2-[7-(8-아자비시클로[3.2.1]옥타-2-엔-3-일)티에노[3,2-c]피리라진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀, 하이드록시아이드

[0350]

- 19 2-[1-(피리디인-4-일)-1H-피라졸록[3,4-c]피리다진-5-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
하이드록시로브라이트
- 20 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-데트라메틸하이드록시로브라이트
5H-피톨록[3,2-c]피리다진-3-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 21 2-[1-(피리디인-4-일)-1H-피라졸록[3,4-c]피리다진-5-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
하이드록시로브라이트
- 22 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[-(2,2,6,6-테트라메틸피리디인-4-일)-1H-피라졸록[3,4-c]피
리다진-5-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 23 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[-(2,2,6,6-테트라메틸피리디인-4-일)-6,7-디하이드록
5H-피톨록[3,2-c]피리다진-3-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 24 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[-(2,2,6,6-테트라메틸피리디인-4-일)티에노[3,2-c]피리다진-
3-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 25 2-[7-(3-옥사-9-아자비시클로[3.3.1]나노-6-엔-7-일)티에노[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-
피라졸-4-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 26 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[-(2,2,6,6-테트라메틸피리디인-4-일)-7H-피톨록[3,2-c]피리
리다진-3-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 27 2-[7-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-에-3-일)-5H-피톨록[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-
피라졸-4-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 28 2-[7-(3-옥사-9-아자비시클로[3.3.1]나노-6-엔-7-일)-5H-피톨록[3,2-c]피리다진-3-일]-
5-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 29 2-[7-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-5H-피톨록[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-피
라졸-4-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 30 2-[7-(3-옥사-9-아자비시클로[3.3.1]나노-7-일)-5H-피톨록[3,2-c]피리다진-3-일]-5-(1H-
피라졸-4-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 31 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[-(2,2,6,6-테트라메틸피리디인-4-일)-5H-피톨록[3,2-c]피리
리다진-3-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 32 3-[2-디클로우로-(1H-피라졸-4-일)페놀]-7-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-
6,7-디하이드록-5H-피톨록[3,2-c]피리다진-5-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 33 4-클로우로-2-(1H-피라졸-4-일)-5-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]
트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 34 4-클로우로-3-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]
트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 35 7-(3-옥스-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-3-[2,3-디클로우로-(1H-피라졸-4-일)
페닐]-6,7-디하이드록-5H-피톨록[3,2-c]피리다진-5-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 36 4-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]
마이페놀-3,4-디클로우로-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 37 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리
아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 40 2-[6-메틸시-7-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-7H-0-미다조[4,5-c]피리다진-3-
일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 42 2-[6-메틸아미노]-7-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-7H-0-미다조[4,5-c]피리다
진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 49 2-[6-에틸아미노]-7-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-7H-0-미다조[4,5-c]피리다
진-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드록시로브라이트

- [0351]
- 52 2-[3-(1,2,2,6,6-刽탄메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-
-(1H-피라졸-4-일)페놀 디하이드록시로브라이트
- 53 6-클로우로-(3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리
리다진-6-일)[1,1'-바이페닐]-3,4-디클로우로-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드록시로브
라이트
- 54 2-클로우로-3-(1H-피라졸-4-일)-8-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]
트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀 디하이드록시로브라이트
- 55 4-2-클로우로-3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]
트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀-1-메틸피리디인-2-(1H-온-하이드록시로브라이트
- 56 2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-
피라졸-4-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 57 2-[3-(1R,5S)-1,5-디메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-
c]피리다진-6-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 58 2-(1H-피라졸-4-일)-5-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,
5-c]피리다진-6-일]페놀-1-4-디클로우로-(1H-피리디인-2-(1H-온-하이드록시로브라이트
- 59 2-클로우로-5-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]
트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드록시로브라이트
- 60 5-피리진-2-일]-2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]
피리디인-6-일]페놀 디하이드록시로브라이트
- 61 5-피리진-2-일]-2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]
피리다진-6-일]페놀 디하이드록시로브라이트
- 62 4-클로우로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,
2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드록시로브라이트
- 63 2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-
(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 64 2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-
(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 65 5-피리진-3-일]-2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]
피리다진-6-일]페놀 디하이드록시로브라이트
- 66 5-피리진-3-일]-2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]
피리다진-6-일]페놀 디하이드록시로브라이트
- 67 6-(3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]
피리다진-6-일]페놀)피리진-3-올 디하이드록시로브라이트
- 68 2-[3-(3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]
피리다진-6-일]페놀)피리미딘-5-올 디하이드록시로브라이트
- 69 5-1-(H₂)메틸-1H-피라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]
트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드록시로브라이트
- 70 5-(1H-0-미다조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드록시로브라이트
- 71 5-1-(디클로우로-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]
트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드록시로브라이트
- 72 2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-
(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 하이드록시로브라이트
- 73 5-(2-메틸피리дин-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-데트라메틸피리디인-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]
피리다진-6-일]페놀 하이드록시로브라이트

- 74 2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-[2-(3-클로우로메틸)피리딘-4-일]페놀 디하이드로글루라이드
- 75 5-[피리미딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드로글루라이드
- 76 5-[피리미딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 77 5-[2-메톡시피리딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드로글루라이드
- 78 6-(3-하이드록시)-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 피리다진-3-올 하이드로글루라이드
- 81 6-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀-7-올 하이드로글루라이드
- 83 4-클로로-5-[1H-피라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드로글루라이드
- 87 4-클로로-5-[피리딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드로글루라이드
- 89 2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-[3-(3-클로우로-3-일)페놀]하이드로글루라이드
- 93 4-(3-하이드록시)-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 피리다인-2(1H)-온-하이드로글루라이드
- 95 5-[프란-3-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 96 2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-[3-(3-티아嗓-2-일)페놀]하이드로글루라이드
- 98 5-[1-메틸-1H-피라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일]페놀 디하이드로글루라이드
- 102 5-[3-(3H-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일]페놀 디하이드로글루라이드
- 103 5-[5-(디클로우로메톡시)피리딘-2-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 페닐페닐메이트
- 105 5-[1H-피라졸-4-일]-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 106 5-[3-클로로-1H-피라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드로글루라이드
- 107 2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-[3-(3-티아嗓-5-일)페놀]하이드로글루라이드
- 108 5-[3-메틸-1H-피라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드로글루라이드
- 109 4-(3-하이드록시)-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 3-카보닐-5-틸 하이드로글루라이드
- 110 2-(3-하이드록시)-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 3-카보닐-5-틸 하이드로글루라이드
- 111 5-[1,3-옥사졸-2-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 폐닐이트

- 114 5-[2-(디클로우로메톡시)피리딘-4-일]-1-[2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀]하이드로글루라이드
- 116 2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-[3-(3-티아嗓-1-일)페놀]하이드로글루라이드
- 117 6-[4-(1H-피라졸-4-일)-1H-벤조트리아졸-7-일]-3-[2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 톨 트리클로로아세테이트
- 118 5-[1H-피라졸로[2,3-b]피리딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 119 5-[2-메톡시피리미딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 120 5-[1,2-옥사졸-2-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 121 5-[3-클로우로-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 122 5-[1-메틸-5-클로우로-1H-피라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 123 5-[2-에톡시피리딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 124 5-[6-에톡시피리미딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 125 2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-5-일]페놀 하이드로글루라이드
- 126 2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-[1,2,4]트리아조[4,5-c]피리다진-7-일]페놀 하이드로글루라이드
- 127 5-[3-클로우로-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 128 6-(3-하이드록시)-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 피리미딘-4(3H)-온-5-틸 하이드로글루라이드
- 129 5-[3-클로우로-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 130 5-[3-클로우로-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 131 5-[2-메톡시피리미딘-4-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 132 4-(3-하이드록시)-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 1H-피라졸-3-카보닐-5-틸 하이드로글루라이드
- 133 5-[5-메틸-1,3-티아졸-2-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 134 2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-[1,2,4-트리아조[4,5-c]피리다진-5-일]페놀 하이드로글루라이드
- 135 5-[4-클로우로-1H-벤조트리아졸-6-일]-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글루라이드
- 136 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-피라졸[2,3-c]피리다진-3-일]페놀 디하이드로글루라이드

[0353]

[0354]

- 137 5-(3-브로모-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글로라이드
5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글로라이드
2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-[3-(3-브로모으로메틸)1H-피라졸-4-일]페놀 하이드로글로라이드
5-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페리딘-3-올 하이드로글로라이드
5-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페리딘-3-올 하이드로글로라이드
5-(1H-피라졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-3-올 하이드로글로라이드
5-(9-이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글로라이드
5-(4-풀로우로-1H-이미다졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드로글로라이드
5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드로글로라이드
2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀 디하이드로글로라이드
2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀 디하이드로글로라이드
2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-5-일)페놀 디하이드로글로라이드
5-(2,4-디메틸아미다졸-1-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드로글로라이드
5-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드로글로라이드
5-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글로라이드
2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1,2,4)트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)페놀 하이드로글로라이드
5-(3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글로라이드
5-(4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드로글로라이드
159 5-(4-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 디하이드로글로라이드
160 5-(9-이미다조[1,2-a]피리미-5-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글로라이드
161 5-(3-풀로우로-1H-피라졸-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3,4-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글로라이드
162 5-(9-이미다조[1,2-a]피리다진-6-일)-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 하이드로글로라이드

- 163 2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(2H-[1,2,3]트리아졸-2-일)페놀 하이드로글로라이드
164 2-[3-(3S,4S)-3-풀로우로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 디하이드로글로라이드
165 5-(피리дин-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3,4-c]피리다진-5-일]페놀 하이드로글로라이드
166 5-(피리дин-3-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3,4-c]피리다진-5-일]페놀 하이드로글로라이드
167 5-(피리미-5-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3,4-c]피리다진-5-일]페놀 하이드로글로라이드
168 2-[3-(3S,4S)-3-풀로우로-2,2,6,6-테트ラ메틸피페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 디하이드로글로라이드
169 5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3,4-c]피리다진-5-일]페놀 하이드로글로라이드
170 2-[3-(부틸아미노)시클로부틸]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 디하이드로글로라이드
171 4-(4-[(3S,4S)-3-풀로우로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)-3-하이드로글로라이드
172 6-(4-[(3S,4S)-3-풀로우로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일)-3-하이드로글로라이드-4(3H)-온 디하이드로글로라이드
173 2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3,4-c]피리다진-5-일]-5-(2H-[1,2,3]트리아졸-2-일)페놀
174 2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3,4-c]피리다진-5-일]-5-(2H-[1,2,3]트리아졸-2-일)페놀
175 2-[3-(3S,4S)-3-풀로우로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-3H-[1,2,3]트리아조[4,5-c]피리다진-6-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 디하이드로글로라이드

[0355]

[0356]

여기서 화합물의 형태는 그의 염, 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 입체 이성질체 및 호변 이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0357]

본 발명의 일 양태는 치료를 필요로 하는 대상체의 HD를 치료 또는 개선하기 위한 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 사용 방법을 포함하며, 상기 방법은 유효량의 화학식(I) 또는 이의 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0358]

본 발명의 또 다른 양태는 치료를 필요로 하는 대상체의 HD를 치료 또는 개선하기 위한 화학식(I)의 화합물 염 사용 방법을 포함하며, 상기 방법은 유효량의 화학식(I) 또는 이의 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0359]

본 발명의 일 양태는 치료를 필요로 하는 대상체의 HD를 치료 또는 개선하기 위한 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도를 포함하며, 상기 용도는 유효량의 화학식(I) 또는 이의 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0360]

본 발명의 일 양태는 치료를 필요로 하는 대상체의 HD를 치료 또는 개선하기 위한 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도를 포함하며, 상기 용도는 유효량의 화학식(I) 또는 이의 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

함한다.

[0361] 본 발명의 또 다른 양태는 치료를 필요로 하는 대상체의 HD를 치료 또는 개선하기 위한 화학식(I)의 화합물 염의 용도를 포함하며, 상기 용도는 유효량의 화학식(I) 또는 이의 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

화학적 정의

[0363] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 본 원에서 상기 및 명세서 전체에 걸쳐 사용된 화학적 용어는 하기의 지시된 의미를 갖는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0364] 본 원에 사용된 용어 "C₁₋₆알킬"은 일반적으로 직쇄 또는 분지쇄 배열로 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 메틸, 에틸, n-프로필(또한, 프로필 또는 프로파닐로도 지칭됨), 이소프로필, n-부틸(또한, 부틸 또는 부타닐로도 지칭됨), 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸(또한, 펜틸 또는 펜타닐로도 지칭됨), n-헥실(또한, 헥실 또는 헥사닐로도 지칭됨) 등을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. 특정 양태에서, C₁₋₆알킬은 C₁₋₄알킬, C₁₋₂알킬 등을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. C₁₋₆알킬 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 바와 같은 치환기 종으로 선택적으로 치환된다.

[0365] 본 원에 사용된 용어 "C₂₋₈알케닐"은 일반적으로 직쇄 또는 분지쇄 배열의 2 내지 8개의 탄소 원자 및 그 안의 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 부분 불포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 에테닐(비닐로도 지칭됨), 알릴, 프로페닐 등을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. 특정 양태에서, C₂₋₈알케닐은 C₂₋₆알케닐, C₂₋₄알케닐 등을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. C₂₋₈알케닐 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 바와 같은 치환기 종으로 선택적으로 치환된다.

[0366] 본 원에 사용된 용어 "C₂₋₈알키닐"은 일반적으로 직쇄 또는 분지쇄 배열의 2 내지 8개의 탄소 원자 및 그 안의 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 부분 불포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 에티닐, 프로피닐, 부티닐 등을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 특정 양태에서, C₂₋₈알키닐은 C₂₋₆알키닐, C₂₋₄알키닐 등 등을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. C₂₋₈알키닐 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 바와 같은 치환기 종으로 선택적으로 치환된다.

[0367] 본 원에 사용된 용어 "C₁₋₆알콕시"는 일반적으로 화학식: -O-C₁₋₆알킬의 직쇄 또는 분지쇄 배열의 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 메톡시, 에톡시, n-프로포ksi, 이소프로포ksi, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, n-헥스옥시 등을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. 특정 양태에서, C₁₋₆알콕시는 C₁₋₄알콕시 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. C₁₋₆알콕시 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 바와 같은 치환기 종으로 선택적으로 치환된다.

[0368] 본 원에 사용된 용어 "C₃₋₁₀사이클로알킬"은 일반적으로 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 1H-인다닐, 인데닐, 테트라하이드로-나프탈레닐 등을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. 특정 양태에서, C₃₋₁₀사이클로알킬은 C₃₋₈사이클로알킬, C₅₋₈사이클로알킬, 등을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. C₃₋₁₀사이클로알킬 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 바와 같은 치환기 종으로 선택적으로 치환된다.

[0369] 본 원에 사용된 용어 "아릴"은 일반적으로 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 방향족 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭하며, 폐닐, 나프틸, 안트라세닐, 플루오레닐, 아줄레닐, 폐난트레닐 등을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. 아릴 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 바와 같은 치환기 종으로 선택적으로 치환된다.

[0370] 본 원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 일반적으로 하나 이상의 탄소 원자 고리 구성원이 구조적 안정성에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 헤테로원자, 예컨대 O, S 또는 N 원자로 대체된 포리사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 방향족 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭하며, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사졸일, 1,3-티아졸일, 트리아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 테트라졸일, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 인돌일, 인다졸일, 인돌리지닐, 이소인돌일, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조이미다졸일, 1,3-벤조티아졸일, 1,3-벤즈옥사졸일, 퓨리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나

졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,3-디아지닐, 1,2-디아졸일, 1,4-디아자나프탈레닐, 아크리디닐, 푸로[3,2-*b*]페리디닐, 푸로[3,2-*c*]페리디닐, 푸로[2,3-*c*]페리디닐, 6H-티에노[2,3-*b*]페롤릴, 티에노[3,2-*c*]페리디닐, 티에노[2,3-*d*]페리미디닐, 1H-페롤로[2,3-*b*]페리디닐, 1H-페롤로[2,3-*c*]페리디닐, 1H-페롤로[3,2-*b*]페리디닐, 페롤로[1,2-*a*]페라지닐, 페롤로[1,2-*b*]페리다지닐, 페라졸로[1,5-*a*]페리디닐, 페라졸로[1,5-*a*]페라지닐, 이미다조[1,2-*a*]페리디닐, 3H-이미다조[4,5-*b*]페리디닐, 이미다조[1,2-*a*]페리미디닐, 이미다조[1,2-*c*]페리미디닐, 이미다조[1,2-*b*]페리다지닐, 이미다조[1,2-*a*]페라지닐, 이미다조[2,1-*b*][1,3,4]티아디아졸일, [1,2,4]트리아조[1,5-*a*]페리디닐, [1,2,4]트리아조[4,3-*a*]페리디닐 등을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. 헤테로아릴 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 치환기 종으로 탄소 또는 질소 원자 고리 구성원상에서 선택적으로 치환된다.

[0371] 특정 양태에서, 헤테로아릴 라디칼에 대한 명명법은 상이할 수 있는데, 예컨대 비-제한적인 예에서 푸라닐이 푸릴로도 지칭될 수 있고, 티에닐이 티오페닐로도 지칭될 수 있고, 페리디닐이 페리딜로도 지칭될 수 있고, 벤조티에닐이 벤조티오페닐로도 지칭될 수 있고, 1,3-벤즈옥사졸일이 1,3-벤조옥사졸일로도 지칭될 수 있다.

[0372] 특정 다른 양태에서, 헤테로아릴 라디칼에 대한 용어는 또한 다른 위치 이성질체를 포함할 수 있는데, 예컨대 비-제한적인 예에서 용어 페롤릴은 또한 2H-페롤릴, 3H-페롤릴 등을 포함할 수 있고, 용어 페라졸일은 또한 1H-페라졸일 등을 포함할 수 있고, 용어 이미다졸일은 또한 1H-이미다졸일 등을 포함할 수 있고, 용어 트리아졸일은 또한 1H-1,2,3-트리아졸일 등을 포함할 수 있고, 용어 옥사디아졸일은 또한 1,2,4-옥사디아졸일, 1,3,4-옥사디아졸일 등을 포함할 수 있고, 용어 테트라졸일은 또한 1H-테트라졸일, 2H-테트라졸일 등을 포함할 수 있고, 용어 인돌일은 또한 1H-인돌일 등을 포함할 수 있고, 용어 인다졸일은 또한 1H-인다졸일, 2H-인다졸일 등을 포함할 수 있고, 용어 벤조이미다졸일은 또한 1H-벤조이미다졸일을 포함할 수 있고, 용어 퓨리닐은 또한 9H-퓨리닐 등을 포함할 수 있다.

[0373] 본 원에 사용된 용어 "헤테로사이클릴"은 일반적으로 하나 이상의 탄소 원자 고리 구성원이 구조적 안정성에 의해 허용되는 경우 헤테로원자, 예컨대 O, S 또는 N 원자로 대체된 포화 또는 부분 불포화 모노사치클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭하며, 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 페롤리닐, 페롤리디닐, 페라졸리닐, 페라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 트리아졸리닐, 트리아졸리디닐, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 테트라졸리닐, 테트라졸리디닐, 페라닐, 디하이드로-2H-페라닐, 티오페라닐, 1,3-디옥사닐, 1,2,5,6-테트라하이드로페리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로페리디닐, 페페리디닐, 페페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-디아제파닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥시닐, 헥사하이드로페롤로[3,4-*b*]페롤-(1H)-일, (3aS,6aS)-헥사하이드로페롤로[3,4-*b*]페롤-(1H)-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로페롤로[3,4-*b*]페롤-(1H)-일, 헥사하이드로페롤로[3,4-*b*]페롤-(2H)-일, (3aS,6aS)-헥사하이드로페롤로[3,4-*b*]페롤-(2H)-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로페롤로[3,4-*b*]페롤-(2H)-일, 헥사하이드로페롤로[3,4-*c*]페롤-(1H)-일, (3aR,6aS)-헥사하이드로페롤로[3,4-*c*]페롤-(1H)-일, 옥타하이드로-5H-페롤로[3,2-*c*]페리디닐, 옥타하이드로-6H-페롤로[3,4-*b*]페리디닐, (4aR,7aR)-옥타하이드로-6H-페롤로[3,4-*b*]페리디닐, (4aS,7aS)-옥타하이드로-6H-페롤로[3,4-*b*]페리디닐, 헥사하이드로페롤로[1,2-*a*]페라진-(1H)-일, (7R,8aS)-헥사하이드로페롤로[1,2-*a*]페라진-(1H)-일, (8aS)-헥사하이드로페롤로[1,2-*a*]페라진-(1H)-일, (8aR)-헥사하이드로페롤로[1,2-*a*]페라진-(1H)-일, (8aS)-옥타하이드로페롤로[1,2-*a*]페라진-(1H)-일, 옥타하이드로-2H-페리도[1,2-*a*]페라지닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥실, (1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥실, (1R,5S)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥틸, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-에닐, (1R,5S)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-2-에닐, 9-아자바이사이클로[3.3.1]노닐, (1R,5S)-9-아자바이사이클로[3.3.1]노닐, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵틸, (1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵틸, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.2]옥틸, 3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥틸, (1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥틸, 1,4-디아자바이사이클로[3.2.2]노닐, 아자스피로[3.3]헵틸, 2,6-디아자스피로[3.3]헵틸, 2,7-디아자스피로[3.5]노닐, 5,8-디아자스피로[3.5]노닐, 2,7-디아자스피로[4.4]노닐, 6,9-디아자스피로[4.5]데실 등을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. 헤테로사이클릴 라디칼은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 본 원에 기재된 치환기 종으로 탄소 또는 질소 원자 고리 구성원상에서 선택적으로 치환된다.

[0374] 특정 양태에서, 헤테로사이클릴 라디칼에 대한 명명법은 상이할 수 있는데, 예컨대 비-제한적인 예에서 1,3-벤조디옥솔릴은 또한 벤조[d][1,3]디옥솔릴로 지칭될 수 있고, 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥시닐은 또한 2,3-디하

이드로벤조[*b*][1,4]디옥시닐로 지칭될 수 있다.

[0375] 본 원에서 사용된 용어 "중수소-C₁₋₄알킬" 화학식: -C₁₋₄알킬-중수소의 라디칼로 지칭되고, 여기서, C₁₋₄알킬은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 중수소 원자로 부분적 또는 완전히 치환된다.

[0376] 본 원에 사용된 용어 "C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬"은 화학식: -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0377] 본 원에 사용된 용어 "C₁₋₆알킬-아미노"는 화학식: -NH-C₁₋₆알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0378] 본 원에 사용된 용어 "(C₁₋₆알킬)₂-아미노"는 화학식: -N(C₁₋₆알킬)₂의 라디칼을 지칭한다.

[0379] 본 원에 사용된 용어 "C₁₋₆알킬-티오"는 화학식: -S-C₁₋₆알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0380] 본 원에 사용된 용어 "아미노-C₁₋₆알킬"은 화학식: -C₁₋₆알킬-NH₂의 라디칼을 지칭한다.

[0381] 본 원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 일반적으로 할로겐 원자 라디칼을 지칭하며, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

[0382] 본 원에 사용된 용어 "할로-C₁₋₆알콕시"는 화학식: -O-C₁₋₆알킬-할로의 라디칼을 지칭하며, 여기서 C₁₋₆알킬은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 1개 이상의 할로겐 원자로 부분 또는 완전히 치환된다.

[0383] 본 원에 사용된 용어 "할로-C₁₋₆알킬"은 화학식: -C₁₋₆알킬-할로를 지칭하며, 여기서 C₁₋₆알킬은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 1개 이상의 할로겐 원자로 부분 또는 완전히 치환된다.

[0384] 본 원에 사용된 용어 "하이드록시"는 화학식: -OH의 라디칼을 지칭한다.

[0385] 본 원에 사용된 용어 "하이드록시-C₁₋₆알킬"은 화학식: -C₁₋₆알킬-OH의 라디칼을 지칭하며, 여기서 C₁₋₆알킬은 가용 원자가에 의해 허용되는 경우 1개 이상의 하이드록시 라디칼로 부분 또는 완전히 치환된다.

[0386] 본 원에 사용된 용어 "치환기"는 지정된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않는 한, 지정된 원자의 하나 이상의 수소를 대체하여 지정된 원자 위치에서 치환된 코어 분자의 원자상의 위치 변수를 의미하고, 그 치환은 안정된 화합물을 생성한다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정된 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다. 당업자는 본 원에 기재되거나 도시된 바와 같이 만족스럽지 않은 것으로 보이는 원자를 갖는 헤테로원자뿐만 아니라 임의의 탄소가 기재되거나 도시된 원자가를 만족시키기에 충분한 수의 수소 원자(들)를 갖는 것으로 가정된다는 점을 유의해야 한다. 특정 예에서, 부착 지점으로서 이중 결합을 갖는 하나 이상의 치환기 (예를 들어, "=O" 또는 "=0")는 치환기 그룹 내에 본 원에 기재되거나 표시되거나 열거될 수 있으며, 여기서 구조는 화학식(I) 또는 화학식(Ii)의 코어 구조에 대한 부착 지점으로 단일 결합만을 나타낼 수 있다. 당업자는 단일 결합만이 나타나 있지만, 이중 결합은 이러한 치환기를 위한 것임을 이해할 것이다.

[0387] 본 원에 제공된 화학적 용어의 정의와 관련하여 본 원에 사용된 용어 "등"은 당업자에 의해 예상될 수 있는 화학 구조의 변화가 이성질체(쇄, 분지 또는 위치 구조 이성질체 포함), 고리 시스템의 수화(모노사이클릭, 바이 사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 구조의 포화 또는 부분 불포화 포함) 및 안정한 화합물을 생성하는 가용 원자가에 의해 허용되는 모든 기타 변형을 포함하지만, 이들로 한정되지 않음을 의미한다.

[0388] 본 발명의 목적을 위해, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 하나 이상의 치환기 변수는 화학식(I)의 화합물에 포함된 작용기를 포함하며, 개시된 화합물 내의 임의의 위치에서 보이는 각각의 작용기는 독립적으로 선택될 수 있고, 적절한 경우 독립적으로 및/또는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0389] 본 원에 사용된 용어 "독립적으로 선택된" 또는 "각각 선택된"은 화학식(I) 또는 화학식(Ii)의 구조에서 1회 이상 발생할 수 있는 치환기 목록의 기능적 변수를 지칭하며, 각각의 발생시의 치환 패턴은 임의의 다른 발생시의 패턴과 무관하다. 또한, 본 원에 기재된 화합물에 대한 임의의 화학식 또는 구조에서 일반 치환기 변수의 사용은 예를 들어, 아릴이 폐닐 또는 나프탈레닐 등으로 대체될 수 있는 것과 같이, 일반 치환기를 특정 속 내에 포함된 종 치환기로 대체하는 것을 포함하는 것으로 이해되며, 생성된 화합물은 본 원에 기재된 화합물의 범위 내에 포함되어야 한다.

[0390] 본 원에 사용된 용어 "각 경우의" 또는 "각 경우에, 존재할 때"는 "...C₃₋₁₀사이클로알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬-C₁₋₄알킬, 아릴, 아릴-C₁₋₄알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₄알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴-C₁₋₄알킬"과 같은

구절에 선행하여 사용될 때 각각이 단독으로 또는 치환기로서 존재할 때 C₃₋₁₀사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤�테로사이클릴 고리 시스템을 지칭하는 것으로 의도된다.

[0391] 본 원에 사용된 용어 "선택적으로 치환된"은 특정 치환기 변수, 기, 라디칼 또는 모이어티에 의한 선택적 치환을 의미한다.

[0392] 화합물 형태

[0393] 본 원에 사용된 용어 "형태"는 그의 유리 산, 유리 염기, 전구 약물, 염, 수화물, 용매화물, 포접물, 동위원소체, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 입체 이성질체, 다형체 및 호변 이성질체 형태로 구성된 군으로부터 선택된 형태를 갖는 화학식(I)의 화합물을 의미한다.

[0394] 본 원에 기재된 특정 양태에서, 화학식(I)의 화합물의 형태는 그의 유리 산, 유리 염기 또는 염이다.

[0395] 본 원에 기재된 특정 양태에서, 화학식(I)의 화합물의 형태는 그의 염이다.

[0396] 본 원에 기재된 특정 양태에서, 화학식(I)의 화합물의 형태는 그의 동위원소체이다.

[0397] 본 원에 기재된 특정 양태에서, 화학식(I)의 화합물의 형태는 그의 입체 이성질체, 라세미체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체이다.

[0398] 본 원에 기재된 특정 양태에서, 화학식(I)의 화합물의 형태는 그의 호변 이성질체이다.

[0399] 본 원에 기재된 특정 양태에서, 화학식(I)의 화합물의 형태는 약제학적으로 허용 가능한 형태이다.

[0400] 본 원에 기재된 특정 양태에서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태는 사용을 위해 분리된다.

[0401] 본 원에 사용된 용어 "분리된"은 본 원에 기재된 또는 당업자에게 잘 알려진 표준 분석 기술에 의해 특성화되기 위해 충분한 순도로 본 원에 기재된 또는 당업자에게 잘 알려진 분리 또는 정제 공정 또는 공정들(예를 들어, 크로마토그래피, 재결정화 등)에 따른 합성 공정(예를 들어, 반응 혼합물로부터) 또는 천연 공급원 또는 이들의 조합으로부터 분리 및/또는 정제된 후 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 물리적 상태를 의미한다.

[0402] 본 원에 사용된 용어 "보호된"은 화학식(I) 또는 화학식(Ii)의 화합물 또는 이의 형태의 작용기가 화합물이 반응에 노출될 때 보호된 부위에서 원치 않는 부반응을 방지하도록 변형된 형태로 있음을 의미한다. 적합한 보호기는 예를 들어 문헌 [T.W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York]과 같은 표준 텍스트북을 참고할 뿐만 아니라 당업자에 의해 인식될 것이다. 이러한 작용기는 하이드록시, 폐놀, 아미노 및 카르복실산을 포함한다. 하이드록시 또는 폐놀에 적합한 보호기는 트리알킬실릴 또는 디아릴알킬실릴(예를 들어, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로페라닐, 벤질, 치환된 벤질, 메틸, 메톡시메탄올 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호기는 t-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 등을 포함한다. 카르복실산에 적합한 보호기는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르를 포함한다. 특정 예에서, 보호기는 또한 Wang 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지와 같은 중합체 수지일 수 있다. 보호기는 당업자에게 잘 알려져 있고 본 원에 기재된 표준 기술에 따라 추가되거나 제거될 수 있다. 본 원에 기재된 화합물의 이러한 보호된 유도체는 그 자체로 약리학적 활성을 갖지 않을 수 있지만, 이들은 대상체에게 투여된 후 체내에서 대사되어 약리학적으로 활성인 본 원에 기재된 화합물을 형성할 수 있음이 또한 당업자에 의해 인식될 것이다. 따라서 이러한 유도체는 "전구 약물"로 기재될 수 있다. 본 원에 기재된 화합물의 모든 전구 약물은 본 원에 기재된 용도 범위 내에 포함된다.

[0403] 본 원에 사용된 용어 "전구 약물"은 생체 내에서 변형되어 화학식(I) 또는 화학식(Ii)의 활성 화합물 또는 이의 형태를 생성하는 인스턴트 화합물(예를 들어, 약물 전구체)의 형태를 의미한다. 변형은 다양한 메커니즘에 의해 (예를 들어, 대사 및/또는 비-대사 화학 과정에 의해), 예컨대 예를 들어 혈액, 간 및/또는 다른 기관 및 조직에서 가수분해 및/또는 대사에 의해 발생할 수 있다. 전구 약물의 용도에 대한 논의는 문헌 T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987에 의해 제공된다.

[0404] 하나의 예에서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태가 카르복실산 작용기를 함유하는 경우, 전구 약물은 산기의 수소 원자를 알킬 등과 같은 작용기로 대체하여 형성된 에스테르를 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태가 하이드록실 작용기를 함유하는 경우, 하이드록실의 수소 원자를 알킬, 알킬카르보닐 또는 포스포네이트 에스테르 등과 같은 또 다른 작용기로 대체하여 전구 약물 형태가 제조될 수 있다. 또

다른 예에서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태가 아민 작용기를 함유하는 경우, 하나 이상의 아민 수소 원자를 알킬 또는 치환된 카르보닐과 같은 작용기로 대체하여 전구 약물 형태가 제조될 수 있다. 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 약제학적으로 허용 가능한 전구 약물에는 적절한 경우 하기 그룹들: 카르복실산 에스테르, 술포네이트 에스테르, 아미노산 에스테르, 포스포네이트 에스테르 및 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 에스테르 또는 알킬 치환기 중 하나 이상으로 치환된 화합물이 포함된다. 본 원에 기재된 바와 같이, 이러한 치환기 중 하나 이상이 사용되어 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태를 전구 약물로서 제공할 수 있음을 당업자는 이해한다.

[0405] 본 원에 기재된 하나 이상의 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용 가능한 용매로 용매화된 형태뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있으며, 본 원의 설명은 용매화된 형태 및 용매화되지 않은 형태들 다를 포함하도록 의도된다.

[0406] 본 원에 사용된 용어 "용매화물"은 본 원에 기재된 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 결합을 의미한다. 이 물리적 결합은 수소 결합을 포함하여 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 예에서 용매화물은 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입될 때 분리될 수 있을 것이다. 본 원에서 사용되는 "용매화물"은 용액-상 및 분리가능한 용매화물을 모두 포함한다. 적합한 용매화물의 비-제한적인 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다.

[0407] 본 원에 사용된 용어 "수화물"은 용매화물을 의미하고 여기서 용매 분자는 물이다.

[0408] 화학식(I)의 화합물은 염을 형성할 수 있으며, 이는 본 발명의 범위 내에 포함되도록 의도된다. 본 원에서 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 언급은 달리 명시되지 않는 한 그의 염 형태에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 본 원에 사용된 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기산으로 형성된 산성 염 뿐만 아니라 무기 및/또는 유기 염기로 형성된 염기성 염을 의미한다. 또한, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태가 제한없이 아민 모이어티와 같은 염기성 모이어티 및 카르복실산과 같지만 이로 한정되지 않는 산성 모이어티를 모두 함유하는 경우, 양쪽성 이온("내부 염")이 형성될 수 있으며, 본 원에서 사용되는 용어 "염(들)"내에 포함된다.

[0409] 본 원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염(들)"은 포유동물에서 사용하기에 안전하고 효과적인(즉, 무독성, 생리학적으로 허용 가능한), 및 생물학적 활성을 갖는 본 원에 기재된 화합물의 염을 의미하지만, 다른 염들도 유용하다. 화학식(I)의 화합물의 염은 예를 들어 염이 침전되는 매질내에서 또는 수성 매질내에서 예를 들어 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태를, 예컨대 균등량의 산 또는 염기의 양과 반응시킨 후 동결건조에 의해 형성될 수 있다.

[0410] 약제학적으로 허용 가능한 염은 본 원에 기재된 화합물에 존재하는 산성 또는 염기성 기의 하나 이상의 염을 포함한다. 산 부가 염의 특정 양태는 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 바이설레이트, 비타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 부티레이트, 클로라이드, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 젠티시네이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 글루타메이트, 요오다이드, 이소니코티네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄술포네이트, 나프탈렌술포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 사카레이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 세페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트(또한 토실레이트로 공지되어 있음), 트리플루오로아세테이트 염 등을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 산 부가 염의 특정의 특정 양태는 클로라이드, 브로마이드 또는 디클로라이드를 포함한다.

[0411] 부가적으로, 일반적으로 염기성 약제학적 화합물로부터 약제학적으로 유용한 염의 형성에 적합한 것으로 간주되는 산은 예를 들어 문헌 P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food& Drug Administration, 위싱턴 D.C. 소재, 그들의 웹사이트)에 의해 논의된다. 이들 개시내용은 그에 대한 참조로 본 원에 포함된다.

[0412] 적합한 염기성 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 염을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다.

[0413] 이러한 모든 산 염 및 염기 염은 본 원에 기재된 바와 같은 약제학적으로 허용 가능한 염의 범위 내에 포함되도록 의도된다. 또한, 이러한 모든 산 및 염기 염은 본 발명의 목적을 위한 상응하는 화합물의 유리 형태와 동등

한 것으로 간주된다.

- [0414] 화학식(I)의 화합물 및 이의 형태는 호변 이성질체 형태로 추가로 존재할 수 있다. 이러한 모든 호변 이성질체 형태가 고려되고 본 원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 범위 내에 포함되도록 의도된다.
- [0415] 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태는 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있으므로 상이한 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 기재내용은 라세미 혼합물을 포함하여, 화학식(I)의 화합물의 모든 입체 이성질체 형태뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0416] 본 원에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함할 수 있고, 그 자체가 라세미 혼합물(*R/S*) 또는 실질적으로 순수한 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 화합물은 또한 (하나의 키랄 중심이 존재할 때) 실질적으로 순수한 (*R*) 또는 (*S*) 거울상 이성질체로 존재할 수 있다. 한 특정 양태에서, 본 원에 기재된 화합물은 (*S*) 이성질체이고, 실질적으로 (*S*) 이성질체만을 포함하는 거울상 이성질체적으로 순수한 조성물로서 존재할 수 있다. 또 다른 특정 양태에서, 본 원에 기재된 화합물은 (*R*) 이성질체이고, 실질적으로 (*R*) 이성질체만을 포함하는 거울상 이성질체적으로 순수한 조성물로 존재할 수 있다. 당업자가 인식할 바와 같이, 하나 초과의 키랄 중심이 존재할 때, 본 원에 기재된 화합물은 또한 *IUPAC* 명명법 권고에 정의된 바와 같이, (*R,R*), (*R,S*), (*S,R*) 또는 (*S,S*) 이성질체로서 존재할 수 있다.
- [0417] 본 원에 사용된 용어 "실질적으로 순수한"은 실질적으로 단일 이성질체의 90% 이상의 양, 92% 이상의 양, 95% 이상의 양, 98% 이상의 양, 99% 이상의 양, 또는 100%와 같은 양으로 구성된 화합물을 지칭한다.
- [0418] 본 발명의 일 양태에서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태는 90% 이상의 양, 92% 이상의 양, 95% 이상의 양, 98% 이상의 양, 99% 이상의 양, 또는 100%와 같은 양으로 존재하는 실질적으로 순수한 (*S*) 거울상 이성질체 형태이다.
- [0419] 본 발명의 일 양태에서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태는 90% 이상의 양, 92% 이상의 양, 95% 이상의 양, 98% 이상의 양, 99% 이상의 양, 또는 100%와 같은 양으로 존재하는 실질적으로 순수한 (*R*) 거울상 이성질체 형태이다.
- [0420] 본 원에 사용된 "라세미체"는 비제한적으로 약 50/50, 약 60/40, 약 70/30의 비율로, 또는 약 80/20의 비율과 같은 혼합물을 포함하여, "거울상 이성질체적으로 순수하지" 않은 등척성 형태의 임의의 혼합물이다.
- [0421] 또한, 본 발명은 모든 기하학적 및 위치 이성질체를 포함한다. 예를 들어, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태가 이중 결합 또는 융합 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태뿐만 아니라 혼합물도 발명의 범위 내에 포함된다. 부분입체 이성질체 혼합물은 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화와 같은 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 이들의 물리적 화학적 차이에 기초하여 개별 부분입체 이성질체로 분리될 수 있다. 거울상 이성질체는 키랄 HPLC 컬럼 또는 당업자에게 공지된 다른 크로마토그래피 방법을 사용하여 분리될 수 있다. 거울상 이성질체는 또한 적절한 광학 활성 화합물(예를 들어, 키랄 알코올 또는 모셔 산 클로라이드와 같은 키랄 보조제)과의 반응에 의해 거울상 이성질체 혼합물을 부분입체 이성질체 혼합물로 전환하고, 부분입체 이성질체를 분리하고, 개별 부분입체 이성질체를 상응하는 순수한 거울상 이성질체로 전환(예를 들어, 가수분해)함으로써 분리될 수 있다. 또한, 화학식(I)의 화합물 중 일부는 회전장애 이성질체(예를 들어, 치환된 비아릴)일 수 있고, 본 발명의 일부로 간주된다.
- [0422] 본 화합물의 모든 입체 이성질체(예를 들어, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등)(화합물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구 약물뿐만 아니라 전구 약물의 염, 용매화물 및 에스테르의 입체 이성질체들 포함), 예컨대 거울상 이성질체 형태(비대칭 탄소 부재시에도 존재할 수 있음), 회전 이성질체 형태, 회전장애 이성질체 및 부분입체 이성질체 형태를 포함하는 다양한 치환기 상의 비대칭 탄소로 인해 존재할 수 있는 것들은 위치 이성질체(예컨대 예를 들어, 4-페리딜 및 3-페리딜)와 같이 본 발명의 범위 내에서 고려된다. 본 원에 기재된 화합물의 개별 입체 이성질체는, 예를 들어 실질적으로 다른 이성질체가 없을 수 있거나, 상기 기재된 바와 같이 라세미 혼합물에 존재할 수 있다.
- [0423] 용어 "염", "용매화물", "에스테르", "전구 약물" 등의 사용은 인스탄트 화합물의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 회전 이성질체, 호변 이성질체, 위치 이성질체, 라세미체 또는 동위원소체의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구 약물에 동일하게 적용되도록 의도된다.
- [0424] 용어 "동위원소체"는 하나 이상의 원자가 보통 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량 번호와 상이한 원자 질

량 또는 질량 번호를 갖는 원자로 대체된다는 사실외에는 본 원에 인용된 것과 동일한, 본 원에 기재된 동위원소-풍부한 화합물을 지칭한다. 본 원에 기재된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{35}Cl 및 ^{36}Cl 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소를 포함하며, 이들 각각은 또한 본 발명의 범위 내에 있다.

[0425] 본 원에 기재된 특정 동위원소-풍부한 화합물(예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 로 표지된 화합물)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중 수소(즉, ^3H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소는 제조 용이성과 검출가능성 때문에 특히 바람직하다. 또한, 중수소(즉, ^2H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성(예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요구량 감소)으로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있으므로 일부 상황에서 선호될 수 있다.

[0426] 화학식(I)의 화합물 및 화학식(I)의 화합물의 염, 용매화물, 수화물, 에스테르 및 전구 약물의 다형 결정질 및 비정질 형태는 추가로 본 기재내용에 포함되도록 의도된다.

화합물 용도

[0428] 본 발명의 일 양태는 치료를 필요로 하는 대상체의 HD를 예방, 치료 또는 개선하기 위한 화학식(I) 또는 이의 형태의 사용 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 화합물 또는 이의 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0429] 본 발명의 또 다른 양태는 치료를 필요로 하는 대상체의 HD를 예방, 치료 또는 개선하기 위한 화학식(I) 또는 이의 형태의 용도에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 화합물 또는 이의 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0430] 본 발명의 또 다른 양태는 치료를 HD에 대한 활성을 갖는 화학식(I)의 화합물 및 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0431] 본 발명 일 양태는 부가적 또는 상승적 활성을 제공하여 HD를 치료 또는 개선하기 위한 조합 제품의 개발을 가능하게 하는 조합 요법에서의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0432] 단일치료적 용도 외에, 본 화합물은 현재 표준 제제와 함께 조합 요법에 유용하고, 하나 이상의 공지의 작용제와 함께 부가적 또는 상승적 활성을 갖는다.

[0433] 하나 이상의 공지의 약물과 조합된 본 원에 기재된 화합물을 포함하는 조합 요법은 HD가 공지에 약물에 반응하는지 여부와 상관없이 HD를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0434] 본 발명의 특정 양태는 치료를 필요로 하는 대상체의 HD를 예방, 치료 또는 개선하기 위한 조합 요법에서의 화학식(I)의 화합물 및 이의 형태의 용도를 포함하고, 상기 용도는 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태 및 유효량의 하나 이상의 작용제(들)를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0435] 본 발명의 특정 구체적인 양태는 치료를 필요로 하는 대상체의 HD를 예방, 치료 또는 개선하기 위한 조합 요법에서의 화학식(I)의 화합물 및 이의 형태의 용도를 포함하고, 상기 용도는 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태 및 유효량의 하나 이상의 작용제(들)를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0436] 본 원에 제공된 용도 또는 방법의 일 양태에서, 하나 이상의 추가 작용제와 조합하여 사용되는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태는 대상체에게 투여될 수 있거나, 대상체 또는 환자에게 투여하거나 세포를 추가 작용제(들)와 접촉시키기 전, 동시에 또는 후에 대상체 또는 환자 세포(들)와 접촉될 수 있다. 화학식(I)의 화합물(들) 또는 이의 형태 및 추가 작용제(들)는 대상체에게 투여될 수 있거나 단일 조성물 또는 상이한 조성물로 세포와 접촉될 수 있다. 특정 양태에서, 화학식(I)의 화합물(들) 또는 이의 형태는 HTT 발현(예를 들어, 바이러스 전달 벡터 사용)을 억제하거나 또 다른 소분자 HTT 억제제의 투여를 억제하기 위해 유전자 요법과 조합하여 사용된다. 또 다른 특정 양태에서, 화학식(I)의 화합물(들) 또는 이의 형태는 분화된 비-돌연변이체 HTT 줄기 세포를 사용한 세포 대체와 조합하여 사용된다. 또 다른 특정 양태에서, 화학식(I)의 화합물(들) 또는 이의 형태는 분화된 HTT 줄기 세포를 사용하는 세포 대체와 조합하여 사용된다.

[0437] 일 양태에서, 완화 치료를 포함하는, 치료 요법의 지원 표준과 조합된 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도가 본 원에 제공된다.

- [0438] 본 발명의 일 양태는 치료를 필요로 하는 대상체에서 HD를 치료 또는 개선하기 위한 조합 요법에서 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태 및 유효량의 하나 이상의 작용제(들)를 투여하기 위한 지침서를 포함하는 키트의 제조에 있어서 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 용도를 포함한다.
- [0439] 따라서, 본 발명은 HD를 치료 또는 개선하기 위한 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 용도에 따르면, HD를 선택적으로 치료하거나 개선하는데 유용한 화합물이 확인되었으며 HD를 치료 또는 개선하기 위한 이러한 화합물의 용도가 제공되었다.
- [0440] 본 발명의 용도의 또 다른 양태는 치료가 필요한 대상체에서 HD를 치료 또는 개선하기 위한 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것으로, 상기 용도는 대상체에 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태를 투여하는 것을 포함한다.
- [0441] 본 발명의 용도의 또 다른 양태는 치료가 필요한 대상체에서 HD를 치료 또는 개선하기 위한 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 사용 방법에 관한 것으로, 상기 사용 방법은 대상체에 유효량의 화합물 또는 이의 형태를 투여하는 것을 포함한다.
- [0442] 본 발명의 용도의 또 다른 양태는 치료가 필요한 대상체에서 HD를 치료 또는 개선하기 위한 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 사용 방법에 관한 것으로, 상기 사용 방법은 대상체에 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0443] 본 발명의 용도의 또 다른 양태는 치료가 필요한 대상체에서 HD를 치료 또는 개선하기 위한 약제의 제조에 있어서 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것으로, 상기 용도는 대상체에 유효량의 약제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0444] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식(I) 또는 이의 형태 및 치료를 필요로 하는 대상체에서 HD를 치료 또는 개선하기 위한 화합물을 투여하기 위한 지침서를 포함하는 키트의 제조에 있어서 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 용도에 관한 것이다.
- [0445] 한 가지 관점에서, 각각의 이러한 양태에 대해, 대상체는 미치료 대상체이다. 또 다른 관점에서, 이러한 각 양태에 대해, 대상체는 미치료 대상체가 아니다.
- [0446] 본 원에 사용된 용어 "치료"는: (i) 질환, 장애 및/또는 병태에 취약하지만 질환, 아직 장애 및/또는 병태를 진단 받지 않은 대상체에서 질환, 장애 및/또는 병태의 발생을 예방하고; (ii) 질환, 장애 및/또는 병태를 억제, 즉 장애 및/또는 병태의 발생을 억제하고; 및/또는 (iii) 질환, 장애 및/또는 병태를 개선, 즉 질환, 장애 및/또는 병태의 퇴행을 야기하는 것을 지칭한다.
- [0447] 본 원에 사용된 용어 "대상체"는 감작화 및 자발적인 움직임의 힘을 갖고 산소 및 유기농 식품을 필요로 하는 동물 또는 임의의 살아있는 유기체를 지칭한다. 비제한적인 예는 인간, 영장류, 말, 돼지, 소, 뮤린, 쥐, 개 및 고양이 종의 구성원을 포함한다. 특정 양태에서, 대상체는 포유동물 또는 온혈 척추 동물이다. 다른 양태에서, 대상체는 인간이다. 본 원에 사용된 용어 "환자"는 "대상체" 및 "인간"과 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0448] 본 원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 본 원에 기재된 HD를 치료 또는 개선하여 치료를 필요로 하는 대상체에서 원하는 치료, 개선, 억제 또는 예방 효과를 생성하는데 효과적인 표적 혈장 농도를 달성하는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제의 양을 의미한다. 일 양태에서, 유효량은 대상체 또는 환자, 더 구체적으로 인간에서 HD를 치료하는 데 필요한 양일 수 있다.
- [0449] 또 다른 양태에서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태와 관련하여 관찰된 농도-생물학적 효과 관계는 대략 $0.001\text{ }\mu\text{g/mL}$ 내지 대략 $50\text{ }\mu\text{g/mL}$, 대략 $0.01\text{ }\mu\text{g/mL}$ 내지 대략 $20\text{ }\mu\text{g/mL}$, 대략 $0.05\text{ }\mu\text{g/mL}$ 내지 대략 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$, 또는 대략 $0.1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 내지 대략 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 범위의 표적 혈장 농도를 나타낸다. 이러한 혈장 농도를 달성하기 위해, 본 원에 기재된 화합물을 예를 들어 제한없이 1.0ng 내지 10,000mg과 같이 다양한 용량으로 투여될 수 있다.
- [0450] 일 양태에서, 효과적인 표적 혈장 농도를 달성하기 위해 투여되는 용량은 대상체 또는 환자의 특정 인자를 기반으로 투여될 수 있으며, 여기서 체중 기준으로 투여되는 용량은 약 0.001mg/kg/일 내지 약 3500mg/kg/일 , 또는 약 0.001mg/kg/일 내지 약 3000mg/kg/일 , 또는 약 0.001mg/kg/일 내지 약 2500mg/kg/일 , 또는 약 0.001mg/kg/일 내지 약 2000mg/kg/일 , 또는 약 0.001mg/kg/일 내지 약 1500mg/kg/일 , 또는 약 0.001mg/kg/일 내지 약 1000mg/kg/일 , 또는 약 0.001mg/kg/일 내지 약 500mg/kg/일 , 또는 약 0.001mg/kg/일 내지 약 250mg/kg/일 , 또는 약 0.001mg/kg/일 내지 약 200mg/kg/일 , 또는 약 0.001mg/kg/일 내지 약 150mg/kg/일 , 또는 약 0.001mg/kg/일

주어진 대상체에 대한 유효량은 대상체와 관련된 요인의 관점에서 임상의 또는 당업자의 기술 및 판단 범위 내에 있는 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다. 충분한 수준의 활성제(들)를 제공하거나 원하는 효과를 유지하기 위해 투여량 및 투여가 조정될 수 있다. 고려될 수 있는 인자로는 유전적 스크리닝, 질환 상태의 중증도, 질환 진행 상태, 대상체의 일반적인 건강 상태, 인종, 연령, 체중, 성별, 식이, 투여의 하루 중 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감도, 다른 요법에 대한 경험, 및 요법에 대한 내성/반응이 포함된다.

효과적인 표적 혈장 농도를 달성하기 위해 투여되는 용량은 매일 1회(대략 24시간에 1회; 즉, "q.d."), 2회(대략 12시간에 1회; 즉, "b.i.d." 또는 "q.12h"), 3회(대략 8시간 기간에 1회; 즉, "t.i.d." 또는 "q.8h") 또는 4회(대략 6시간에 1회; 즉 "q.d.s.", "q.i.d." 또는 "q.6h") 경구 투여될 수 있다.

특정 양태에서, 유효 표적 혈장 농도를 달성하기 위해 투여되는 용량은 또한 약 40 내지 약 200 kg 범위의 체중을 갖는 환자 또는 대상체에 대해 단일, 분할 또는 연속 용량으로 투여될 수 있다(이 용량은 이 범위 이상 또는 이하의 환자 또는 대상체, 특히 40kg 미만의 아동에 대해 조정될 수 있음). 전형적인 성인 대상체는 약 70kg 범위의 중간 체중을 가질 것으로 예상된다. 지속성 약제학적 조성물은 특정 제형의 반감기 및 제거율에 따라 2, 3 또는 4일마다, 매주 1회 또는 2주마다 1회 투여될 수 있다.

본 원에 기재된 화합물 및 조성물은 당업계에 공지된 임의의 약물 전달 경로를 통해 대상체에게 투여될 수 있다. 비제한적인 예는 경구, 안구, 직장, 협측, 국소, 비강, 설하, 경피, 피하, 근육내, 정맥내(볼루스 및 주입), 뇌내 및 폐 투여 경로를 포함한다.

또 다른 양태에서, 투여되는 용량은 약 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.06, 0.075, 0.08, 0.09, 0.10, 0.20, 0.25, 0.30, 0.50, 0.60, 0.75, 0.80, 0.90, 1.0, 1.10, 1.20, 1.25, 1.50, 1.75, 2.0, 3.0, 5.0, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 또는 4000mg/일로 전달하기 위해 제형화된 본 원에 기재된 투여 형태에 기초하여 조정될 수 있다.

임의의 화합물에 대해 유효량은 초기에 세포 배양 분석 또는 마우스, 기니피그, 침팬지, 마모셋 또는 타마린 동물 모델과 같은 관련 동물 모델에서 추정될 수 있다. 적절한 농도 범위와 투여 경로를 결정하기 위해 관련 동물 모델이 사용될 수도 있다. 그런 다음 이러한 정보를 사용하여 인간에게 투여하기 위한 유용한 용량 및 경로를 결정할 수 있다. 치료 효능 및 독성은 세포 배양 또는 실험 동물의 표준 약제학적 절차, 예컨대 ED₅₀(집단의 50%에서 치료적으로 유효한 용량) 및 LD₅₀(집단의 50%에 대한 치사량)에 의해 결정될 수 있다. 치료 효과와 독성 효과 간의 용량 비율은 치료 지수이며, LD₅₀/ED₅₀ 비율로 표현될 수 있다. 특정 양태에서, 유효량은 큰 치료 지수가 달성되도록 한다. 추가의 특정 양태에서, 투여량은 독성이 거의 없거나 전혀 없는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 투여량은 사용되는 투여 형태, 환자의 민감성 및 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수

있다.

[0457] 일 양태에서, HTT(현팅턴 단백질)의 양을 조절하는 방법이 본 원에 제공되며, 상기 방법은 인간 세포를 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, HTT의 양을 조절하는 방법이 본 원에 제공되며, 상기 방법은 인간 세포를 HTT의 발현을 조절하는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키는 단계를 포함한다. 인간 세포는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태와 시험관내 또는 생체내, 예컨대 비-인간 동물 또는 인간에서 접촉될 수 있다. 특정 양태에서, 인간 세포는 인간으로부터 유래되거나, 인간 내에 있다. 또 다른 특정 양태에서, 인간 세포는 HD를 갖는 인간으로부터 유래되거나, 인간 내에 있다. 또 다른 특정 양태에서, 인간 세포는 Htt 유전자내 CAG 반복에 의해 유발되어 HTT 발현 및/또는 기능의 손실을 초래하는 HD를 갖는 인간으로부터 유래되거나, 인간 내에 있다. 또 다른 양태에서, 인간 세포는 HD를 갖는 인간으로부터 유래된다. 또 다른 양태에서, 인간 세포는 HD를 갖는 인간 내에 있다. 일 양태에서, 화합물은 화학식(I)의 화합물의 형태이다.

[0458] 특정 양태에서, Htt 유전자로부터 전사된 돌연변이체 HTT의 억제를 향상시키는 방법이 본 원에 제공되며, 상기 방법은 인간 세포를 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키는 단계를 포함한다. 인간 세포는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태와 시험관내 또는 생체내, 예컨데 들어 비-인간 동물 또는 인간에서 접촉될 수 있다. 특정 양태에서, 인간 세포는 인간으로부터 유래되거나, 인간 내에 있다. 또 다른 특정 양태에서, 인간 세포는 HD를 갖는 인간으로부터 유래되거나, 인간 내에 있다. 또 다른 특정 양태에서, 인간 세포는 Htt 유전자내 CAG 반복에 의해 유발되어 야생형 "정상" HTT 발현 및/또는 기능의 손실을 초래하는 HD를 갖는 인간으로부터 유래되거나, 인간 내에 있다. 또 다른 양태에서, 인간 세포는 HD를 갖는 인간으로부터 유래된다. 또 다른 양태에서, 인간 세포는 HD를 갖는 인간 내에 있다. 일 양태에서, 화합물은 화학식(I)의 화합물의 형태이다.

[0459] 또 다른 양태에서, Htt 유전자로부터 전사된 돌연변이체 HTT의 억제를 조절하는 방법이 본 원에 제공되며, 상기 방법은 HD에 대한 비-인간 동물 모델에 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, Htt 유전자로부터 전사된 돌연변이체 HTT의 억제를 조절하는 방법이 본 원에 제공되며, 상기 방법은 HD에 대한 비-인간 동물 모델에 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 화합물은 화학식(I)의 화합물의 형태이다.

[0460] 또 다른 양태에서, 돌연변이체 HTT의 양을 감소시키는 방법이 본 원에 제공되며, 상기 방법은 인간 세포를 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 돌연변이체 HTT의 양을 감소시키는 방법이 본 원에 제공되며, 상기 방법은 인간 세포를 Htt 유전자로부터 전사된 돌연변이체 HTT(현팅턴 mRNA)의 전사를 억제하는 화학식(I)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 또 다른 특정 양태에서, HTT의 양을 감소시키는 방법이 본 원에 제공되며, 상기 방법은 인간 세포를 Htt 유전자로부터 전사된 돌연변이체 HTT의 발현을 억제하는 화학식(I)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 인간 세포는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태와 시험관내 또는 생체내, 예컨데 들어 비-인간 동물 또는 인간에서 접촉될 수 있다. 특정 양태에서, 인간 세포는 인간으로부터 유래되거나, 인간 내에 있다. 또 다른 특정 양태에서, 인간 세포는 HD를 갖는 인간으로부터 유래되거나, 인간 내에 있다. 또 다른 특정 양태에서, 인간 세포는 Htt 유전자에서 CAG 반복에 의해 유발되어 HTT 발현 및/또는 기능의 손실을 초래하는 HD를 갖는 인간으로부터 유래되거나, 인간 내에 있다. 또 다른 양태에서, 인간 세포는 HD를 갖는 인간으로부터 유래된다. 또 다른 양태에서, 인간 세포는 HD를 갖는 인간 내에 있다. 일 양태에서, 화합물은 화학식(I)의 화합물의 형태이다.

[0461] 특정 양태에서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태(단독으로 또는 추가 작용제와 조합하여)로 HD를 치료 또는 개선하는 것은 치료 효과 및/또는 유익한 효과를 갖는다. 특정 양태에서, HD를 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태(단독으로 또는 추가 작용제와 조합하여)로 치료하면, 하기 효과들 중 하나, 둘 또는 그 이상이 발생한다: (i) HD의 중증도를 감소 또는 개선하고; (ii) HD의 발병을 지연시키고; (iii) HD의 진행을 억제하고; (iv) 대상체의 입원을 감소시키고; (v) 대상체의 입원 기간을 줄이고; (vi) 대상체의 생존을 증가시키고; (vii) 대상체의 삶의 질을 향상시키고; (viii) HD와 관련된 증상의 수를 감소시키고; (ix) HD와 관련된 증상(들)의 중증도를 감소 또는 개선시키고; (x) HD와 관련된 증상의 지속 시간을 감소시키고; (xi) HD와 관련된 증상의 재발을 방지하고; (xii) HD 증상의 발생 또는 발병을 억제하고; 및/또는 (xiii) HD와 관련된 증상의 진행을 억제한다.

대사물질

[0463] 본 원에 기재된 화합물의 생체 내 대사 산물의 용도 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다. 이러한 산물은, 예를 들어 주로 효소 과정으로 인해, 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로 인해 발생할 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 원에 기재된 화합물을 그의 대사 산물을 생성하기에 충분한 시간 동안 포

유동물 조직 또는 포유동물과 접촉시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 생성된 화합물의 용도를 포함한다.

[0464] 이러한 생성물은 전형적으로 본 원에 기재된 화합물의 방사성-표지된 동위원소(예를 들어, ^{14}C 또는 ^3H)를 제조하고, 방사성-표지된 화합물을 검출가능한 용량(예컨대, 약 0.5mg/kg 초과)으로 래트, 마우스, 기니피그, 개, 원숭이 또는 인간과 같은 포유동물에게 투여하고, 신진대사가 발생하는 데 충분한 시간(전형적으로 약 30초 내지 약 30시간)을 허용하고, 소변, 담즙, 혈액 또는 기타 생물학적 샘플에서 대사 전환 산물을 확인함으로써 확인된다. 전환 산물은 동위원소가 풍부한 덕에 "방사성표지"되기 때문에 쉽게 분리된다(다른 산물은 대사산물에서 생존하는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 분리된다). 대사산물 구조는 MS 또는 NMR 분석과 같은 통상적인 방식으로 결정된다. 일반적으로, 대사산물의 분석은 당업자에게 잘 알려진 통상적인 약물 대사 연구와 동일한 방식으로 수행될 수 있다. 전환 산물은 생체 내에서 달리 발견되지 않는 한, 자체 생물학적 활성이 없더라도 본 원에 기재된 화합물의 치료적 투여를 위한 진단 분석에 유용하다.

약제학적 조성물

[0466] 본 발명의 일 양태는 치료를 필요로 하는 대상체에서 HD를 치료 또는 개선하기 위한 약제학적 조성물의 제조에서 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 용도를 포함하며, 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태를 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0467] 본 발명의 일 양태는 치료를 필요로 하는 대상체에서 HD를 치료 또는 개선하기 위한 키트의 제조에서 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 약제학적 조성물에 대한 용도를 포함하며, 상기 키트는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태의 약제학적 조성물 및 약제학적 조성물을 투여하기 위한 지침서를 포함한다.

[0468] 본 원에 사용된 용어 "조성물"은 특정 성분을 특정 양으로 포함하는 생성물뿐만 아니라 특정 성분을 특정 양으로 조합하여 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 의미한다.

[0469] 약제학적 조성물은 약 pH 3 내지 약 pH 11 범위의 생리학적으로 적합한 pH를 달성하도록 제형화될 수 있다. 특정 양태에서, 약제학적 조성물은 약 pH 3 내지 약 pH 7의 pH를 달성하도록 제형화될 수 있다. 다른 양태에서, 약제학적 조성물은 약 pH 5 내지 약 pH 8의 pH를 달성하도록 제형화된다.

[0470] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 본 원에 기재된 화합물과 같은 약제학적 작용제의 투여를 위한 부형제를 지칭한다. 이 용어는 과도한 독성없이 투여될 수 있는 임의의 약제학적 부형제를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 부분적으로는 투여되는 특정 조성물뿐만 아니라 특정 투여 방식 및/또는 투여 형태에 의해 결정될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 비제한적인 예는 담체, 용매, 안정화제, 보조제, 희석제 등을 포함한다. 따라서, 본 원에 기재된 인스탄트 화합물에 대한 약제학적 조성물의 다양한 적합한 제형이 존재한다(예를 들어, 문헌 [예컨데, Remington's Pharmaceutical Sciences] 참조).

[0471] 적합한 부형제는 단백질, 다당류, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 고분자 아미노산, 아미노산 공중합체 및 불활성 항체와 같은 크고 천천히 대사되는 거대분자를 포함하는 담체 분자일 수 있다. 다른 예시적인 부형제는 아스코르브산과 같은 항산화제; EDTA와 같은 퀼레이트제; 텍스트린, 하이드록시알킬셀룰로오스, 하이드록시알킬메틸셀룰로오스(예컨데, HPMC로도 알려진 하이드록시프로필메틸셀룰로오스), 스테아르산과 같은 탄수화물; 오일, 물, 식염수, 글리세롤 및 에탄올과 같은 액체; 습윤제 또는 유화제; pH 완충 물질 등을 포함한다. 리포좀은 또한 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 정의에 포함된다.

[0472] 본 원에 기재된 약제학적 조성물은 본 원에 기재된 의도된 용도에 적합한 임의의 형태로 제형화될 수 있다. 경구 투여에 적합한 제형은 고체, 액체 용액, 에멀젼 및 혼탁액을 포함하는 반면, 폐 투여에 적합한 흡입가능한 제형은 액체 및 분말을 포함한다. 대체 제형은 투여 전에 생리학적으로 적합한 용매로 재구성될 수 있는 시럽, 크림, 연고, 정제 및 동결건조된 고체를 포함한다.

[0473] 경구용으로 의도되는 경우, 예를 들어, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 혼탁액, 비-수성 용액, 분산성 분말 또는 과립(미분화된 입자 또는 나노입자 포함), 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘리시르가 제조될 수 있다. 경구용 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 맛좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 포함하는 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다.

[0474] 정제와 함께 사용하기에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 예를 들어 셀룰로오스, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토오스, 인산칼슘 또는 인산나트륨과 같은 불활성 희석제; 크로스카멜로스 나트륨, 가교 포비돈, 옥수수 전분 또는 알긴산과 같은 붕해제; 포비돈, 전분, 젤라틴 또는 아카시아와 같은 결합제; 및 마그네슘 스테

아레이트, 스테아르산 또는 활석과 같은 유후분을 포함한다. 정제는 코팅되지 않거나 마이크로캡슐화를 포함한 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서 봉해 및 흡착을 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 단독으로 또는 와스와 함께 사용될 수 있다.

[0475] 경구 사용을 위한 제형은 또한 유효성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 셀룰로오스, 락토스, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 유효 성분이 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브유와 같은 비-수성 또는 오일 매질과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0476] 다른 양태에서, 본 원에 기재된 약제학적 조성물은 혼탁액의 제조에 적합한 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합된 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함하는 혼탁액으로서 제형화될 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 원에 기재된 약제학적 조성물은 하나 이상의 부형제의 첨가에 의해 혼탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립으로 제형화될 수 있다.

[0477] 혼탁액과 관련하여 사용하기에 적합한 부형제는 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 알긴산 나트륨, 폴리비닐파리돈, 트라가칸트 겸, 아카시아 겸, 자연 발생 포스파티드(예컨대, 레시틴)와 같은 분산제 또는 습윤제, 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예컨대, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물(예컨대, 햅타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥사이드와 지방산에서 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물 및 헥시톨 무수물(예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)과 같은 혼탁제; 및 카보머, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올과 같은 중점제를 포함한다. 혼탁액은 또한 아세트산, 메틸 및/또는 n-프로필 p-하이드록시-벤조에이트와 같은 하나 이상의 보존제; 하나 이상의 착색제; 하나 이상의 향미제; 및 수크로스 또는 사카린과 같은 하나 이상의 감미제를 함유할 수 있다.

[0478] 본 원에 기재된 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀젼의 형태일 수 있다. 유상은 올리브 오일 또는 아라키스 오일과 같은 식물성 오일, 유동 파라핀과 같은 미네랄 오일, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 아카시아 겸 및 트라가칸트 겸과 같은 자연-발생 겸; 대두 레시틴, 지방산에서 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르와 같은 자연 발생 포스파티드; 소르비탄 모노올레이트와 같은 헥시톨 무수물; 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트와 같은 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성일 수 있다. 에멀젼은 또한 감미제 및 향미제를 포함할 수 있다. 시럽 및 엘리서는 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스와 같은 감미제로 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 완화제, 방부제, 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0479] 추가적으로, 본 원에 기재된 약제학적 조성물은 멸균 주사가능한 수성 에멀젼 또는 유지성 혼탁액과 같은 멸균 주사가능한 제제의 형태일 수 있다. 이러한 에멀젼 또는 혼탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 1,2-프로판디올 중의 용액과 같은 무독성 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 혼탁액일 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 동결건조 분말로도 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 운반제 및 용매에는 물, 렇게 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일을 용매 또는 혼탁 매질로서 사용할 수 있다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하는 임의의 블랜드 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제 제조에 마찬가지로 사용될 수 있다.

[0480] 본 원에 기재된 화합물은 물에 실질적으로 불용성일 수 있고 대부분의 약제학적으로 허용 가능한 양성자성 용매 및 식물성 오일에 난용성일 수 있지만, 일반적으로 중쇄 지방산(예컨대, 카프릴산 및 카프르산) 또는 트리글리세리드 및 중간-쇄 지방산의 프로필렌 글리콜 에스테르에 가용성이다. 따라서, 예를 들어 에스테르화, 글리코실화, 폐길화 등에 의해 전달에 더 적합하게 만드는 화학적 또는 생화학적 모이어티(예컨대, 용해도, 생물활성, 기호성 증가, 부작용 감소 등)의 치환 또는 첨가에 의해 변형된 화합물이 본 원에서 고려된다.

[0481] 특정 양태에서, 본 원에 기재된 화합물은 저 용해도 화합물에 적합한 지질-기반 조성물로 경구 투여용으로 제형화된다. 지질-기반 제형은 일반적으로 이러한 화합물의 경구 생체이용률을 향상시킬 수 있다. 이와 같이, 본 원에 기재된 약제학적 조성물은 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태를 중간쇄 지방산 또는 이의 프로필렌 글리콜 에스테르로부터 선택되는 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제(예컨대, 카프릴산 및 카프르 지방산과 같은 식용 지방산의 프로필렌 글리콜 에스테르) 및 폴리소르베이트 20 또는 80(각각 Tween® 20 또는 Tween® 80으로도 지칭됨) 또는 폴리옥실 40 수소화 피마자유와 같은 약제학적으로 허용 가능한 계면활성제와 함께 포함할 수 있다.

[0482] 다른 양태에서, 저 용해도 화합물의 생체이용률은 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 나노입자 또는 나노현탁액의 제조를 포함하는 입자 크기 최적화 기술을 사용하여 향상될 수 있다. 이러한 제제에 존재하는 화합물 형태는 비정질, 부분 비정질, 부분 결정질 또는 결정질 형태를 포함한다.

[0483] 대안적인 양태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 수성 용해도 향상제(들), 예컨대 사이클로텍스트린을 추가로 포함할 수 있다. 사이클로텍스트린의 비제한적인 예는 α - , β - 및 γ -사이클로텍스트린 및 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린(HPBC)의 하이드록시프로필, 하이드록시에틸, 글루코실, 말토실 및 말토트리오실 유도체를 포함한다. 특정 양태에서, 약제학적 조성물은 약 0.1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 15%, 또는 약 2.5% 내지 약 10% 범위의 HPBC를 추가로 포함한다. 사용되는 용해도 향상제의 양은 조성물 중의 화합물의 양에 따라 달라질 수 있다.

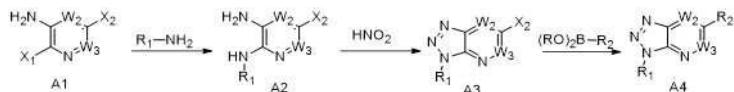
화합물의 제조

일반적인 합성 방법

[0486] 본 원에 개시된 바와 같이, 본 원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물 또는 이의 형태를 제조하는 일반적인 방법은 널리 공지된 표준 합성 방법을 통해 이용 가능하다. 많은 출발 물질이 상업적으로 이용 가능하거나, 이용 가능하지 않은 경우 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 하기 기재된 경로를 사용하여 제조될 수 있다. 본 원에 제공되는 합성 반응식은 여러 반응 단계들을 포함하며, 이들 각각은 자체적으로 존재하도록 의도되고 임의의 이전 또는 후속 단계(들)의 유무에 관계없이 수행될 수 있다. 즉, 본 원에 제공된 합성 반응식의 개별 반응 단계 각각이 고려된다.

반응식 A:

[0488] 화학식(I)의 화합물은 하기 반응식 A에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 상기 식에서 R_1 은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리 시스템이고 R_2 는 폐닐, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴 고리 시스템이다.

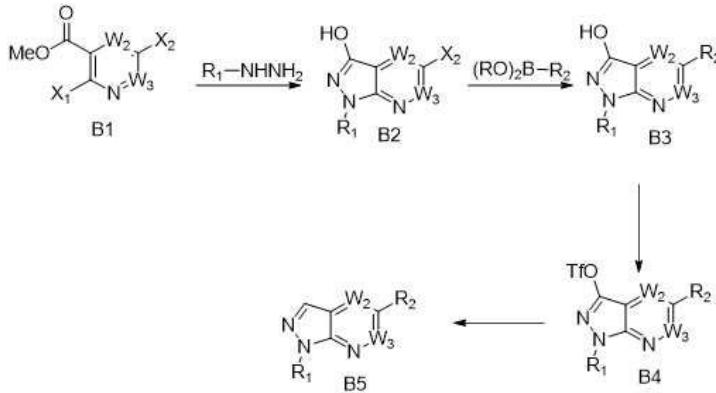


0489]

[0490] 화합물 A1은 (여기서 X_1 및 X_2 는 독립적으로 브롬, 염소 등이고; W_2 및 W_3 는 독립적으로 CH 또는 N이다) (데카놀 등과 같은) 적합한 용매에서 (Et_3N 등과 같은) 적합한 염기의 존재 하에 1차 아민과의 친핵 치환에 의해 화합물 A2로 전환된다. 대안적으로, 화합물 A1은 (1,4-디옥산 등과 같은) 적절한 용매에서 (RuPhos Pd G2 등과 같은) 적합한 촉매제 및 (*tert*-부톡시 등과 같은) 염기의 존재 하에 1차 아민과의 교차 커플링을 통해 화합물 A2로 전환된다. 화합물 A2는 (아세트산 등과 같은) 적절한 용매에서 적절한 (아질산 나트륨 등과 같은) 시약으로 처리시 디아이조화/결정화 서열에 의해 화합물 A3로 전환된다. 화합물 A3는 (1,4-디옥산 등과 같은) 용매에서 ($Pd(dppf)Cl_2$ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K_2CO_3 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헤테로아릴-보론산 (또는 피나콜 보로닉 에스테르)과의 스즈키 커플링에 의해 화합물 A4로 전환된다. 대안적으로, 화합물 A3는 (1,4-디옥산 등과 같은) 용매에서 ($Pd_2(dbu)_3$ 등과 같은) 촉매, (X -포스 등과 같은) 리간드 및 (CsF 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헤테로아릴-스타난과의 스틸 커플링에 의해 화합물 A4로 전환된다. R_1 및 R_2 상의 임의의 보호기는 (디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (Boc 보호기에 대한 디옥산 중의 HCl 과 같은) 적합한 시약으로 처리 시 제거된다.

반응식 B:

[0492] 화학식(I)의 화합물은 하기 반응식 B에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 상기 식에서 R_1 은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리 시스템이고 R_2 는 폐닐, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴 고리 시스템이다.



[0493]

[0494]

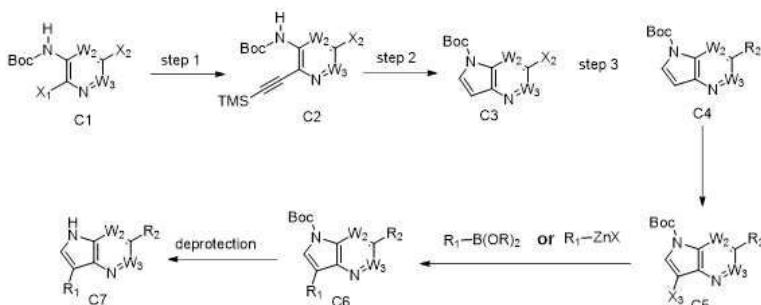
화합물 **B1**은 (여기서 X_1 및 X_2 는 독립적으로 브롬, 염소 등이고; W_2 및 W_3 는 독립적으로 CH 또는 N이다) (메탄 울 등과 같은) 적합한 용매에서, 하이드라진 ($R_1NH_2NH_2$) 및 (Et_3N 등과 같은) 적합한 염기로 처리하여 친핵 치환/결정화 서열을 통해 화합물 **B2**로 전환된다. 화합물 **B2**는 (1,4-디옥산 등과 같은) 용매에서 ($Pd(dppf)Cl_2$ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K_2CO_3 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헤테로아릴-보론산 (또는 피나콜 보로닉 에스테르)과의 스즈키 커플링에 의해 화합물 **B3**로 전환된다. 대안적으로, 화합물 **B2**는 (1,4-디옥산 등과 같은) 용매에서 ($Pd_2(dbu)_3$ 등과 같은) 촉매, (X -포스 등과 같은) 리간드 및 (CsF 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헤테로아릴-스타난과의 스틸 커플링에 의해 화합물 **B3**로 전환된다. 화합물 **B3**는 (디클로로메탄 등과 같은) 적합한 용매에서 (Et_3N 등과 같은) 적합한 염기의 존재 하에 (Tf_2O 또는 Tf_2NPh 등과 같은) 활성 트리플레이트로 처리하여 화합물 **B4**로 전환된다. 화합물 **B4**는 (테트라하이드로푸란 등과 같은) 적합한 용매에서 ($Pd(dppf)Cl_2$ 등과 같은) 적합한 촉매의 존재 하에 (암모니움 포르메이트 등과 같은) 적절한 수소원을 사용하는 수소화에 의해 화합물 **B5**로 전환된다. R_1 및 R_2 상의 임의의 보호기는 (디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (Boc 보호기에 대한 디옥산 중의 HCl과 같은) 적합한 시약으로 처리 시 제거된다.

[0495]

반응식 C:

[0496]

화학식(I)의 화합물을 하기 반응식 C에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 상기 식에서 R_1 은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리 시스템이고 R_2 는 폐닐, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴 고리 시스템이다.



[0497]

[0498]

화합물 **C1**은 (여기서 X_1 및 X_2 는 독립적으로 브롬, 염소 등이고; W_2 및 W_3 는 독립적으로 CH 또는 N이다) (아세토니트릴 등과 같은) 적합한 용매에서 ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 등 및 CuI 등과 같은) 적합한 촉매제 및 (Et_3N 등과 같은) 적합한 염기의 존재 하에 TMS로 보호된 아세틸렌파의 소노가시라 커플링에 의해 화합물 **C2**로 전환된다. 화합물 **C2**는 (K_2CO_3 등과 같은) 적합한 염기의 존재 하에 (DMF 등과 같은) 적합한 용매에서 가열에 의해 화합물 **C3**로 전환된다. 화합물 **C3**는 (1,4-디옥산 등과 같은) 용매에서 ($Pd(dppf)Cl_2$ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K_2CO_3 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헤테로아릴-보론산 (또는 피나콜 보로닉 에스테르)과의 스즈키 커플링에 의해 화합물 **C4**로 전환된다. 화합물 **C3**는 (1,4-디옥산 등과 같은) 용매에서 ($Pd_2(dbu)_3$ 등과 같은) 촉매, (X -포스 등과 같은) 리간드 및 (CsF 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헤테로아릴-스타난과의 스틸 커플링에 의해 화합물 **C4**로 전환된다. 화합물 **C4**는 (DMF 등과 같은) 적합한 용매에서 (NIS 등과 같은) 적합한 시약으로 할

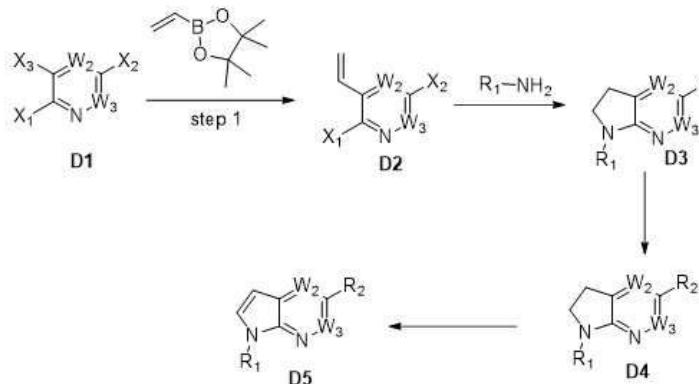
로 겸화함으로써 화합물 C5로 (여기서 X₃는 요오드, 브롬 등이다) 전환된다. 화합물 C5는 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (Pd(dppf)Cl₂ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K₂CO₃과 같은) 염기의 존재 하에 선택적으로 치환되고 적절하게 보호된 아미노-함유 시클로알킬/ 시클로알킬렌 피나콜 브로닉 에스테르와의 스즈키 커플링에 의해 화합물 C6로 전환된다. 대안적으로, 화합물 C5는 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (Pd(dppf)Cl₂ 등과 같은) 촉매의 존재 하에 선택적으로 치환되고 적절하게 보호된 아미노-함유 시클로알킬 아연 할라이드와의 네기시 커플링에 의해 화합물 C6로 전환된다. (Boc 보호기에 대한 디옥산 중 HCl 등과 같은) 보호기에 적절한 탈보호제로 처리함에 따라, 화합물 C6는 화합물 C7로 전환된다. 염기성 아미노기를 포함하는 고리에서 불포화가 존재하는 경우, 화합물은 (메탄올 등과 같은) 적합한 용매에서 (10% Pd/C 등과 같은) 촉매의 존재 및 H₂ 분위기 하에서 완전히 포화된 유사체로 전환될 수 있다.

[0499]

반응식 D:

[0500]

화학식(I)의 화합물은 하기 반응식 D에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 상기 식에서 R₁은 C₃₋₁₀사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리 시스템이고 R₂는 페닐, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴 고리 시스템이다.



[0501]

[0502]

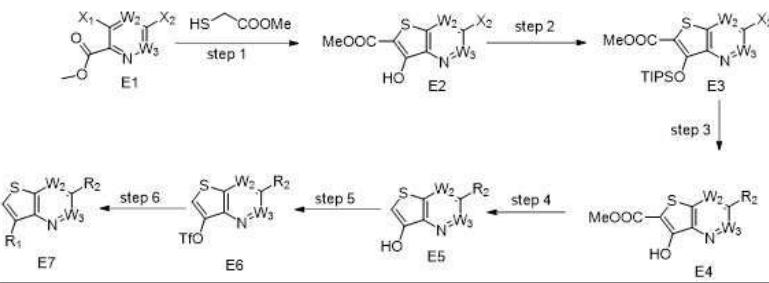
화합물 D1은 (여기서 X₁, X₂ 및 X₃는 독립적으로 브롬, 염소 등이고; W₂ 및 W₃는 독립적으로 CH 또는 N이다) (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (Pd(dppf)Cl₂ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K₂CO₃ 등과 같은) 염기의 존재 하에 비닐 피나콜 브로닉 에스테르와의 스즈키 커플링에 의해 화합물 D2로 전환된다. 화합물 D2는 (아세토니트릴 등과 같은) 적합한 용매에서 일차 아민(R₁NH₂)으로 가열하여 화합물 D3로 전환된다. 화합물 D3는 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (Pd(dppf)Cl₂ 등과 같은) 촉매 및 (수성 K₂CO₃ 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헤테로-아릴브로산 (또는 피나콜 브로닉 에스테르)와의 스즈키 커플링에 의해 화합물 D4로 전환된다. 대안적으로, 화합물 D3는 (1,4-디옥산 등과 같은) 용매에서 (Pd₂(dba)₃ 등과 같은) 촉매, (X-포스 등과 같은) 리간드 및 (CsF 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헤테로아릴-스타난과의 스틸 커플링에 의해 화합물 D4로 전환된다. 화합물 D4는 (톨루엔 등과 같은) 적합한 용매에서 (이산화 망간 등과 같은) 적합한 산화제로 처리하여 화합물 D5로 전환된다. R₁ 및 R₂ 상의 임의의 보호기는 (디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (Boc 보호기에 대한 디옥산 중의 HCl과 같은) 적합한 시약으로 처리시 제거된다.

[0503]

반응식 E:

[0504]

화학식(I)의 화합물은 하기 반응식 D에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 상기 식에서 R₁은 C₃₋₁₀사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리 시스템이고 R₂는 페닐, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴 고리 시스템이다.



[0505]

[0506]

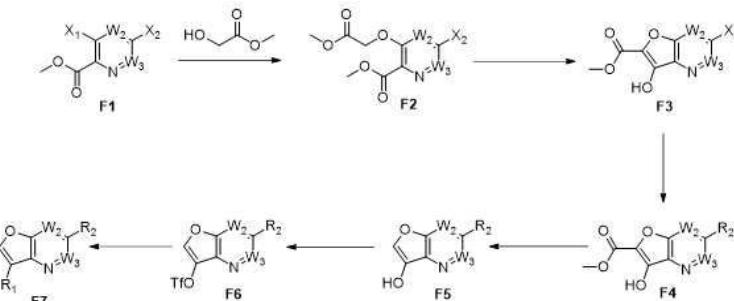
화합물 **E1**은 (여기서 X_1 및 X_2 는 독립적으로 브롬, 염소 등이고; W_2 및 W_3 는 독립적으로 CH 또는 N이다) (아세토니트릴 등과 같은) 적합한 용매에서 (Et_3N 등과 같은) 적합한 염기의 존재 하에 중합/결정화 서열을 통해 화합물 **E2**로 전환된다. 화합물 **E2**는 (DMF 등과 같은) 적합한 용매에서 (이미다졸 등과 같은) 적합한 염기의 존재 하에 (TIPSCl 또는 TIPSOTf 등과 같은) 적절한 시약을 사용하여 하이드록실기의 TIPS 보호에 의해 화합물 **E3**로 전환된다. 화합물 **E3**는 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 ($\text{Pd}(\text{dpff})\text{Cl}_2$ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K_2CO_3 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헤테로아릴-보론산 (또는 피나콜 보로닉 에스테르)과의 스즈키 커플링에 의해 화합물 **E4**로 전환된다. 대안적으로, 화합물 **E3**는 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 등과 같은) 촉매, ($X\text{-Phos}$ 등과 같은) 리간드 및 (CsF 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헤테로아릴-스타난과의 스틸 커플링에 의해 화합물 **E4**로 전환된다. 화합물 **E4**는 (메탄올 등과 같은) 적합한 용매에서 (수성 NaOH 등과 같은) 적합한 염기의 존재 하에 메틸 에스테르의 가수분해 및 뒤 이은 (DMSO 등과 같은) 적합한 용매에서 가열에 따라 생성된 카르복실산의 탈카르복실화를 통해 화합물 **E5**로 전환된다. 화합물 **E5**는 (디클로로메탄 등과 같은) 적합한 용매에서 (Et_3N 등과 같은) 적합한 염기의 존재 하에 (Tf_2O 또는 Tf_2NPh 등과 같은) 활성화된 트리플레이트로 처리함으로써 화합물 **E6**로 전환된다. 화합물 **E6**는 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 ($\text{Pd}(\text{dpff})\text{Cl}_2$ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K_2CO_3 등과 같은) 염기의 존재 하에 선택적으로 치환되고 적절하게 보호된 아미노-함유 시클로알킬/시클로알케닐 피나콜 보로닉 에스테르와의 스즈키 커플링에 의해 화합물 **E7**로 전환된다. 대안적으로, 화합물 **E6**은 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 ($\text{Pd}(\text{dpff})\text{Cl}_2$ 등과 같은) 촉매의 존재 하에 선택적으로 치환되고 적절하게 보호된 아미노-함유 시클로알킬 아연 할라이드와의 네기시 커플링에 의해 화합물 **E7**로 전환된다. 염기성 아미노기를 포함하는 고리에서 불포화가 존재하는 경우, 화합물은 (메탄올 등과 같은) 적합한 용매에서 (10% Pd/C 등과 같은) 촉매의 존재 및 H_2 분위기 하에서 완전히 포화된 유사체로 전환될 수 있다. R_1 및 R_2 상의 임의의 보호기는 (디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (Boc 보호기에 대한 디옥산 중의 HCl 과 같은) 적합한 시약으로 처리 시 제거된다.

[0507]

반응식 F:

[0508]

화학식(I)의 화합물은 하기 반응식 D에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 상기 식에서 R_1 은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리 시스템이고 R_2 는 폐닐, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴 고리 시스템이다.



[0509]

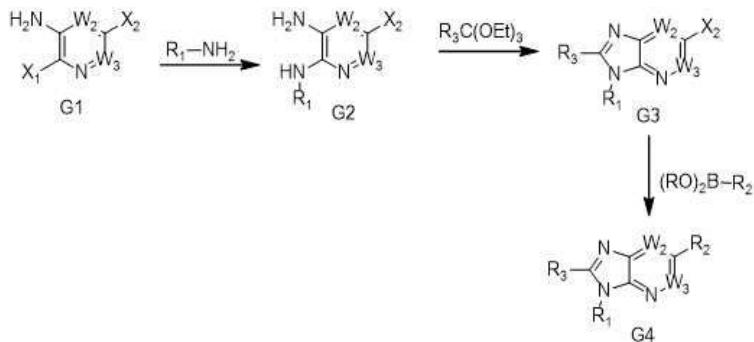
[0510]

화합물 **F1**은 (여기서 X_1 및 X_2 는 독립적으로 브롬, 염소 등이고; W_2 및 W_3 는 독립적으로 CH 또는 N이다) (THF 등과 같은) 적합한 용매에서 (NaH 등과 같은) 적합한 염기의 존재 하에 메틸 2-하이드록시아세테이트와의 친핵 치환을 통해 화합물 **F2**로 전환된다. 화합물 **F2**는 (THF 등과 같은) 적합한 용매에서 (NaOMe 등과 같은) 적절한 염기로 처리하여 결정화에 의해 화합물 **F3**로 전환된다. 화합물 **F3**는 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서

($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K_2CO_3 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헤테로아릴-브론산 (또는 피나콜 브로닉 에스테르)과의 스즈키 커플링에 의해 화합물 **F4**로 전환된다. 대안적으로, 화합물 **F3**는 (1,4-디옥산 등과 같은) 용매에서 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 등과 같은) 촉매, (X -포스 등과 같은) 리간드 및 (CsF 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헤테로아릴-스타난과의 스틸 커플링에 의해 화합물 **F4**로 전환된다. 화합물 **F4**는 (DMSO 등과 같은) 적합한 용매에서 (수성 NaOH 등과 같은) 적합한 염기의 존재 하에 가수분해/탈카르복실화 서열을 통해 화합물 **F5**로 전환된다. 화합물 **F5**는 (디클로로메탄 등과 같은) 적합한 용매에서 (Et_3N 등과 같은) 적합한 염기의 존재 하에 (Tf_2O 또는 Tf_2NPh 등과 같은) 활성화된 트리플레이트로 처리함으로써 화합물 **F6**로 전환된다. 화합물 **F6**은 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K_2CO_3 등과 같은) 염기의 존재 하에 선택적으로 치환되고 적절하게 보호된 아미노-함유 시클로알킬/시클로알케닐 피나콜 브로닉 에스테르와의 스즈키 커플링에 의해 화합물 **F7**로 전환된다. 대안적으로, 화합물 **F6**은 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 등과 같은) 촉매의 존재 하에 선택적으로 치환되고 적절하게 보호된 아미노-함유 시클로알킬 아연 할라이드와의 네기시 커플링에 의해 화합물 **E7**로 전환된다. 염기성 아미노기를 포함하는 고리에서 불포화가 존재하는 경우, 화합물은 (메탄올 등과 같은) 적합한 용매에서 (10% Pd/C 등과 같은) 촉매의 존재 및 H_2 분위기 하에서 완전히 포화된 유사체로 전환될 수 있다. R_1 및 R_2 상의 임의의 보호기는 (디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (Boc 보호기에 대한 디옥산 중의 HCl 과 같은) 적합한 시약으로 처리 시 제거된다.

[0511] 반응식 G:

화학식(I)의 화합물은 하기 반응식 D에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 상기 식에서 R_1 은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리 시스템이고 R_2 는 폐닐, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴 고리 시스템이다.



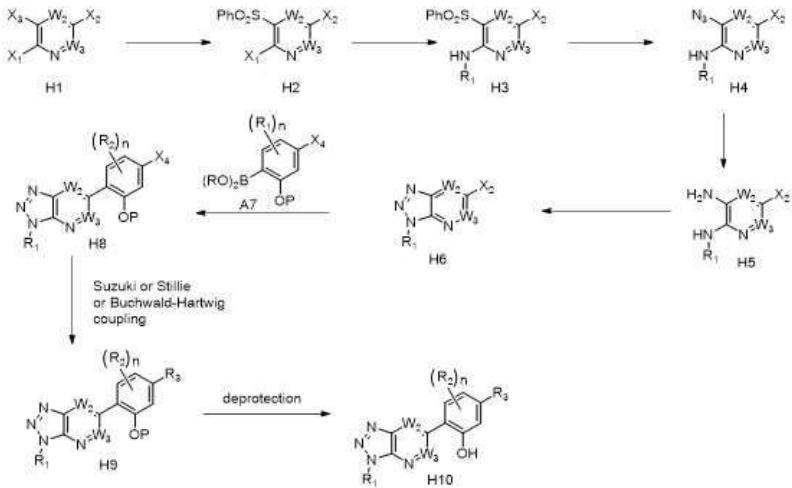
[0513]

화합물 **G1**은(여기서 X_1 및 X_2 는 독립적으로 브롬, 염소 등이고; W_2 및 W_3 는 독립적으로 CH 또는 N이다) (데카놀 등과 같은) 적합한 용매에서 (Et_3N 등과 같은) 적합한 염기의 존재 하에 1차 아민과의 친핵 치환에 의해 화합물 **G2**로 전환된다. 대안적으로, 화합물 **G1**은 (1,4-디옥산 등과 같은) 적절한 용매에서 (RuPhos Pd G2 등과 같은) 적합한 촉매제 및 (*tert*-부톡시 등과 같은) 염기의 존재 하에 1차 아민과의 교차 커플링을 통해 화합물 **G2**로 전환된다. 화합물 **G2**는 (HCl 등과 같은) 적절한 촉매의 존재 하에 (트리에틸오소포르메이트 등과 같은) 적절한 시약을 사용한 결정화를 통해 화합물 **G3**로 (여기서 R_3 는 H, Me, Et 등이다) 전환된다. 화합물 **G3**는 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K_2CO_3 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헤테로아릴-보론산 (또는 피나콜 브로닉 에스테르)과의 스즈키 커플링에 의해 화합물 **G4**로 전환된다. 대안적으로, 화합물 **G3**는 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 등과 같은) 촉매, (X -포스 등과 같은) 리간드 및 (CsF 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헤테로아릴-스타난과의 스틸 커플링에 의해 화합물 **G4**로 전환된다. R_1 및 R_2 상의 임의의 보호기는 (디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (Boc 보호기에 대한 디옥산 중의 HCl 과 같은) 적합한 시약으로 처리 시 제거된다.

[0515] 반응식 H:

화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 H에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 여기서 R_1 은 알킬, 시클로알킬,

헥테로사이클릴, 아릴 또는 헥테로아릴이고, R₂는 수소, 플루오린, 염소, 하이드록시, 메톡시, 아릴 또는 헥테로아릴이고, 그리고 R₃는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헥테로사이클릴 또는 헥테로아릴 고리계이다.



[0517]

[0518]

화합물 H1은 (여기서 X₁ 및 X₂는 독립적으로 브롬, 염소 등이고; W₂ 및 W₃는 독립적으로 CH 또는 N이다) (THF, DMSO 등과 같은) 적합한 용매에서 나트륨 벤젠술피네이트와의 친핵 치환에 의해 화합물 H2로 전환된다. 화합물 H2는 (디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (K₂CO₃ 등과 같은) 적합한 염기의 존재 하에 1차 아민과의 친핵 치환에 의해 화합물 H3로 전환된다. 대안적으로, 화합물 H2는 (1,4-디옥산 등과 같은) 적절한 용매에서 (RuPhos Pd G2 등과 같은) 적합한 촉매제 및 (*tert*-부톡시 등과 같은) 염기의 존재 하에 1차 아민과의 교차 커플링을 통해 화합물 H3로 전환된다. 화합물 H3는 (DMSO 등과 같은) 적절한 용매에서 아지드화 나트륨으로 처리함으로써 화합물 H4로 전환된다. 화합물 H4는 (CH₂Cl₂ 등과 같은) 적절한 용매에서 (아세트산 등과 같은) 적절한 산의 존재 하에 (아연 금속 등과 같은) 적절한 시약으로 처리에 따른 환원에 의해 화합물 H5로 전환된다. 화합물 H5는 (아세트산 등과 같은) 적절한 용매에서 (아질산 나트륨 등과 같은) 적절한 시약으로 처리함에 따른 다이아조화/결정화 서열을 통해 화합물 H6로 전환된다. 화합물 H6 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (Pd(dppf)Cl₂ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K₂CO₃ 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴-브론산 (또는 피나콜 브로닉 에스테르) H7과의 (X₄는 브롬, 나트륨 등이고; R₂는 플루오린, 염소, 하이드록시, 메톡시, 아릴 또는 헥테로아릴이고; 그리고 P는 MOM 등과 같은 보호기이다) 스즈키 커플링에 의해 화합물 H8로 전환된다. 화합물 H8은 (1,4-디옥산 등과 같은) 용매에서 (Pd(dppf)Cl₂ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K₂CO₃ 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헥테로아릴-보론산 (또는 피나콜 보로닉 에스테르)과의 스즈키 커플링에 의해 화합물 H9으로 전환된다. 대안적으로, 화합물 H8은 (1,4-디옥산 등과 같은) 용매에서 (Pd₂(dba)₃ 등과 같은) 촉매제, (X-포스 등과 같은) 리간드 및 (CsF 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헥테로아릴-스타난과의 스틸 커플링에 의해 화합물 H9으로 전환된다. 대안적으로, 화합물 H8은 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (Pd(dppf)Cl₂ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K₂CO₃ 등과 같은) 염기의 존재 하에 피나콜라토디보론 및 (KOAc 등과 같은) 염기로 처리하고, 이어 (1,4-디옥산 등과 같은) 용매에서 (Pd(dppf)Cl₂ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K₂CO₃ 등과 같은) 염기의 존재 하에 아릴- 또는 헥테로아릴-할라이드를 부가함으로써 화합물 H9으로 전환된다. 대안적으로, 화합물 H8은 (1,4-디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (Pd(dppf)Cl₂ 등과 같은) 촉매제 및 (수성 K₂CO₃ 등과 같은) 염기의 존재 하에 헥테로아릴 또는 아민과의 부흐발트-하르트위그 커플링에 의해 화합물 H9으로 전환된다. 화합물 H9은 (디옥산 등과 같은) 적합한 용매에서 (MOM 보호기에 대한 디옥산 중 HCl과 같은) 보호기를 제거하는데 적절한 조건으로 처리함에 따라 화합물 H10으로 전환된다.

특정 합성 예

[0519]

보다 상세하게 기재하고 이해를 돋기 위해, 본 원에 기재된 화합물의 범위를 보다 완전하게 설명하기 위해 하기의 비-제한적 실시예가 제공되며, 그의 범위를 구체적으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 현재 알려져거나 나중에 개발될 수 있는 본 원에 기재된 화합물의 이러한 변형은 당업자의 범위 내에서 확인될 것이며, 본 원에 기재되고 이후 청구되는 화합물의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 이러한 예는 특정 화합물의 제조를 설

명한다. 당업자는 이를 실시예에 기재된 기술이 당업자에 의해 기재된 바와 같이 합성 실행에서 잘 기능하는 기술을 나타내며, 따라서 그 실행을 위한 바람직한 모드를 구성한다는 것을 이해할 것이다. 그러나, 당업자는 본 발명에 비추어 볼 때 개시된 특정 방법에서 많은 변경이 이루어질 수 있고 여전히 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나지 않고 비슷하거나 유사한 결과를 얻을 수 있음을 인식해야 함을 이해해야 한다.

[0521] 구현된 화합물의 하기 실시예 외에, 달리 지시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 성분의 양, 반응 조건, 실험 데이터 등을 표현하는 모든 숫자는 용어 "약"에 의해 변형된 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 이러한 모든 숫자는 반응에 의해 또는 다양한 실험 조건의 결과로 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치를 나타낸다. 따라서, 실험 재현성의 예상 범위 내에서 결과 데이터의 맥락에서 용어 "약"은 평균과의 표준 편차에 따라 달라질 수 있는 제공된 데이터의 범위를 의미한다. 또한 제공된 실험 결과의 경우, 결과 데이터를 반올림하거나 내림하여 유효 숫자의 손실없이 데이터를 일관되게 표시할 수 있다. 적어도, 그리고 청구범위의 범주에 대한 등가 교리의 적용을 제한하려는 시도가 아니라, 각 수치 매개변수는 해당 분야의 당업자가 사용하는 유효 자릿수 및 반올림 기법을 고려하여 해석되어야 한다.

[0522] 본 발명의 넓은 범위를 제시하는 수치 범위 및 매개변수는 근사치이지만, 하기 제시된 실시예에 제시된 수치는 가능한한 정확하게 보고된다. 그러나 모든 숫자 값에는 본질적으로 각 테스트 측정에서 발견된 표준 편차로 인해 필연적으로 발생하는 특정 오류가 포함되어 있다.

화합물 예

[0524] 상기 및 본 기재내용 전체에서 사용된 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한, 하기 약어들은 하기 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:

약어	의미
Δ	가열(화학) 또는 결실(생물학)
AcOH or HOAc	아세트산
Ac ₂ O	아세트산 무수화물
Ar	아르곤
ACN or CH ₃ CN or MeCN	아세토니트릴
atm	분위기
BBBr ₃	삼브롬화 봉소
BnOH	벨진 알콜
Boc	tert-부톡시-카르보닐
Boc ₂ O	디-tert-부틸-디카르보네이트
B ₂ pIn ₂	비스(피나폴리트)디보론
BuOH	n-부탄올
(t-Bu) ₂ P HBF ₄	트리-t-부틸포스포늄 테트라플루오로보로레이트
°C	섭씨 온도
Celite® or Celite	규조토
(COCl) ₂	옥살릴 클로라이드
CsCl	세슘 클로라이드
Cs ₂ CO ₃	세슘 카보네이트
CsF	세슘 플로오라이드
CuI	요오드화 구리(I)
d/h/hr/hrs/min's	일(d)/시(h), hr or hrs)/분(min)/초(s)
DAST	(디에틸아미노)설퍼 트리플루오로라이드
DCM or CH ₂ Cl ₂	디클로로메탄
DIEA or DIPEA	N,N-디이소풀로필렌아민
DMA	디메틸아세트아미드
DMAP	4-(디메틸아미노)피리дин
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	디메틸포름아미드
DMSO	디메틸суլ포시드
EtI	요오도에탄
Et ₃ N	트리에틸아민
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
Et ₂ O	디에틸 에테르
H ₂	수소
HCl	염산
H ₂ SO ₄	황산
HCOOH	포름산
K ₂ CO ₃	탄산 칼륨
KOAc	칼륨 아세트산
KOBu	칼륨 t-부톡사이드
KOH	수산화 칼륨
KSCN	칼륨 티오시아네이트
LAH	리튬 알루미늄 수화물

약어	의미
LCMS, LCMS or LC-MS	액체 크로마토그래피 질량 분광법
LDA	리튬 디이소프로필아민
LiOH	수산화 리튬
MeOH	메탄올
MeI	요오도메탄
MgSO ₄	황산 마그네슘
MOM	메톡시 메틸
MOMCl	클로로메틸 메틸 에테르
MS	질량 분광법
NBS	<i>N</i> -브로모succinimid
NCS	<i>N</i> -클로로succinimid
NH ₄ Cl	암모늄 클로라이드
NH ₄ OAc	암모늄 아세테이트
NH ₄ OH	수산화암모늄 또는 수성 암모니아
NH ₂ OH-HCl	하이드록실아민 하이드로클로라이드
NaBH ₄	나트륨 보르하이드라이드
Na ₂ CO ₃	탄산 나트륨
NaH	나트륨 수화물
NaHCO ₃	중탄산 나트륨
NaH	나트륨 수화물
NaOAc	나트륨 아세테이트
NaOH	수산화 나트륨
NaOMe	나트륨 메톡사이드
Na ₂ SO ₄	황산 나트륨
N ₂	질소
NH ₄ Cl	암모늄 클로라이드
NMP	<i>N</i> -메틸피롤리돈
NMR	핵 자기 공명
NOESY	핵 오버하우저 증강 분광법
Pd	팔라듐
Pd/C	탄소 상 팔라듐
Pd ₂ (dba) ₃ or Pd ₂ db ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
1. Pd(ppf)Cl ₃ or Pd(ppf)Cl ₂ -CH ₂ Cl ₂	[1,1'-비스(디페닐포스피노페로센)디클로로팔라듐(I)]
Pd(PPh ₃) ₄ or Pd(Ph ₃ P) ₄	디클로로메탄과의 복합체
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ or PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	2. 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드
PhMe	톨루엔
Psi	평방 인치당 파운드 압력
Pt ₂ O	팔라듐(IV) 옥사이드
PyBOP	(벤조트리아졸-1-일울시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
PyBroP®	브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트

[0526]

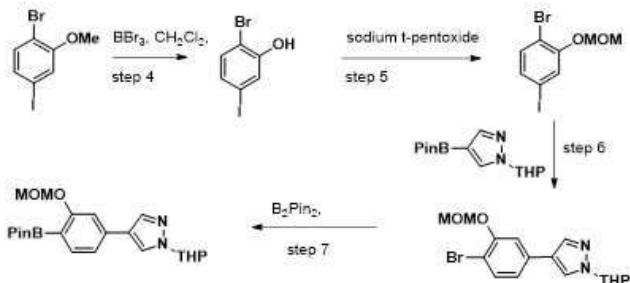
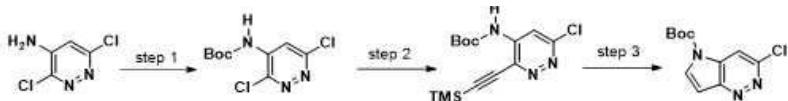
약어	의미
RT	체류 시간
RuPhos Pd G2	클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로풀시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)
SOCl ₂	티오닐 클로라이드
SO ₂ Cl ₂	슬퍼릴 클로라이드
TEA, Et ₃ N or NEt ₃	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
Tf ₂ NPPh	<i>N</i> -페닐-비스(트리플루오로메탄솔폰이미드) 또는 1,1,1-트리플루오로- <i>N</i> -페닐- <i>N</i> -(트리플루오로메틸)솔포닐-메탄솔폰이미드 또는 <i>N,N</i> -비스(트리플루오로메틸솔포닐)아닐린 또는 <i>N</i> -페닐트리플루오로메탄솔폰이미드
Tf ₂ O	트리플루오로메탄솔포닉 무수화물
THF	테트라하이드로푸란
THP	테트라하이드로피라닐
TIPS	티이소프로필실란
TIPSCl	트리이소프로필실릴 클로라이드
TIPSOt _f	트리이소프로필실릴 트리플루오로메탄솔포네이트 또는 트리플루오로메탄솔포나트
TLC	트리이소프로필실릴 에스테르 또는 트리이소프로필실릴 트리플레이트
TMEDA	박막 크로마토그래피
TMS	테트라메틸에틸렌디아민
TMSCl	트리메틸실란
t-Bu	트리메틸클로로실란 또는 트리메틸실릴 클로라이드
UPLC	text-부릴
	초고성능 액체 크로마토그래피

[0527]

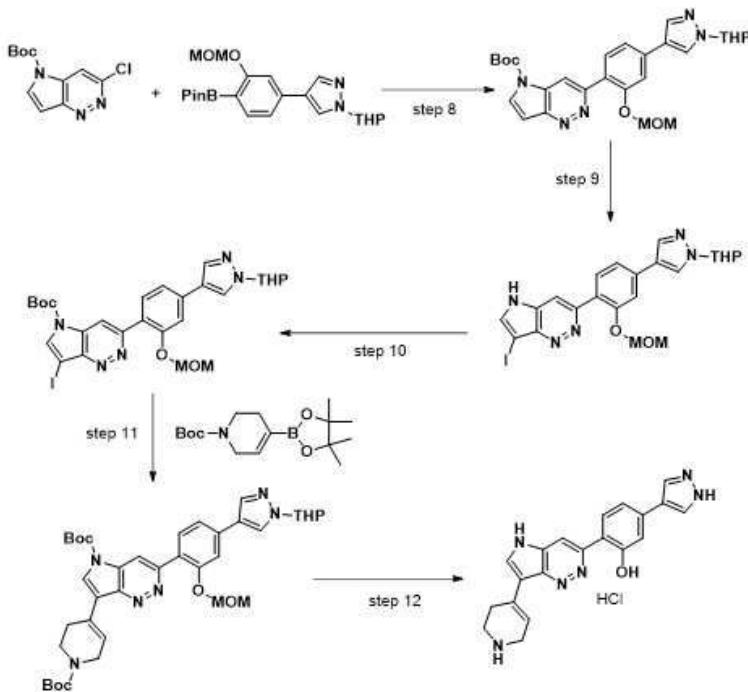
실시예 1

[0529]

화합물 11 제조



[0530]



[0531]

[0532] 단계 1:

[0533]

CH₂C₁₂ (25mL) 중의 3,6-디클로로피리다진-4-아민 (1.48g, 9.02mmol)의 혼탁액에 디-tert부틸 디카보네이트 (2.2g, 10mmol)를 일부 첨가한 다음 약간의 DMAP 결정을 첨가했다. 실온에서 4시간 동안 반응을 교반하였다. 디-Boc 물질의 형성과 함께 거의 완전한 전환이 관찰되었다. 용매를 감압 하에 제거하고 생성물을 EtOAc/헥산 구배 (0~20% EtOAc)로 용리하는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 분리하여 tert-부틸 N-(3,6-디클로로피리다진-4-일) 카바메이트 (1.71g, 72%)를 백색 고체로 제공하였다.

[0534]

단계 2: 아르곤 분위기 하의 CH₃CN (25mL) 중의 tert-부틸 N-(3,6-디클로로피리다진-4-일)카바메이트 (1.71g, 6.47mmol), CuI (75mg, 0.39mmol) 및 Pd(PPh₃)₄Cl₂ (140mg, 0.20mmol)의 혼합물을 Et₃N (4.50mL, 32.3mmol)을 첨가하고 에틸렌(트리메틸)실란 (1.10mL, 7.78mmol)을 첨가한다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1시간 동안 가열하였고, 그 후로는, UPLC에 의해 출발 물질이 발견되지 않았다. 용매를 농축시키고 잔여물을 EtOAc로 처리하였다. 고체를 여과하고 EtOAc로 잘 세척하여 폐기하였다. 모액을 농축하고 잔여물은 EtOAc/헥산 구배 (0~20% EtOAc)로 용리하는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[6-클로로-3-(2-트리메실릴에티닐)피리다진-4-일]카바메이트 (1.12g, 53%)를 방치 시 응고되는 오일로 제공하였다.

[0535]

단계 3: DMF (10mL) 중의 tert-부틸 N-[6-클로로-3-(2-트리메틸실릴에티닐)피리다진-4-일]카바메이트 (1.1g, 3.4mmol) 용액에 분말 K₂CO₃ (1.00g, 7.24mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60도에서 30분 동안 가열하였다. 이후

물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고 용매를 농축한 후, 잔여물을 EtOAc/헥산 구배 (0-50% EtOAc)로 용리하는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-클로로페롤로[3,2-c]페리다진-5-카르보실레이트 (0.600g, 70%)를 백색 고체로 제공하였다. MS m/z 254.3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺

[0536] 단계 4: 1-브로모-4-요오도-2-메톡시벤젠 (50g, 16mmol)을 -10°C에서 디클로로메탄 (75mL)에 혼탁하였다. CH_2Cl_2 (250mL, 250mmol) 중의 1N BBr_3 를 30분 이상 동안 삽관을 통해 주입하였고, 첨가하는 동안 내부 온도를 0°C 미만으로 유지하였다. 첨가 후, 혼합물을 0°C에서 1시간 이후 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙욕에서 냉각하였다. 10%의 수성 Na_2CO_3 (250mL)를 일부 첨가 하였다. 혼합물을 H_2O 와 디클로로메탄 사이에서 분배하였다. 디클로로메탄층을 MgSO_4 로 건조한 후, 여과하였다. 2-브로모-5-요오도 폐놀(46g, 96%)을 분홍빛이 되는 백색 고체로 수득하였다.

[0537] ^1H NMR (acetone- d_6) δ : 9.24 (br s, 1H), 7.38 (d, $J= 2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J= 8.5$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J= 8.5$ Hz, 2 Hz, 1H).

[0538] 단계 5: -브로모-5-요오도폐놀을 (54.9g, 184mmol) 0°C에서 DMF (240mL)에 용해시켰다. THF (90mL, 230mmol) 중의 2.5M 나트륨 tert-펜톡시를 적가하였다. 첨가가 완료되면 0°C에서 15분 동안 반응을 교반하였다. 클로로메틸 메틸 에테르를 (18mL, 225mmol)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 주위 온도로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (1500mL)로 희석하고 EtOAc (2 x 400mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층은 H_2O (300mL)로 세척한 후, 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 여과하여, 진공 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 헥산 (0-10%)에서 CH_2Cl_2 를 사용하여 실리카 플러그를 통해 플러싱하여 1-브로모-4-요오드-2-(메톡시메탄)벤젠 (61g, 97%)을 투명한 액체로 수득하였다.

[0539] ^1H NMR (acetone- d_6) δ : 7.56 (d, $J= 2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J= 8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J= 8$ Hz, 2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

[0540] 단계 6: 1-브로모-4-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠 (49g, 143mmol), 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (48.4g, 174mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dpff})$ -디클로로메탄 부가물 (3.1g, 3.6mmol), 디옥산 (500mL), 및 1N 수성 K_2CO_3 (350mL, 350mmol)를 90°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H_2O 와 EtOAc 사시에서 분배하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고, 여과하여, 진동 하에서 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피 (헥산 중 EtOAc, 20-50%)로 정제한 후 헥산으로 분쇄하여 4-(4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일))-1H-피라졸 (40.4g, 77%)을 회백색 고체로 수득하였다.

[0541] ^1H NMR (acetone- d_6) δ : 8.22 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (d, $J= 8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J= 2$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J= 8.5$ Hz, 2 Hz, 1H), 5.44 (dd, $J= 9.5$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.1-2.23 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 2H).

[0542] 단계 7: 아세트산 칼륨을 (2g, 224mmol) 180°C에서 2시간 동안 펌프 건조한 후, 플라스크를 아르곤으로 채웠다. 4-(4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸 (20g, 54.5mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dpff})$ -디클로로메탄 부가물 (1.22g, 1.47mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (20.8g, 81.9mmol), 및 건조 톨루엔 (200mL)을 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 2일 동안 가열하였다. 혼합물을 Celite[®]을 통해 여과하고 에테르로 용리시켰다. 여과물을 진공 하에서 농축하고 에테르에서 재용해시켜, Celite[®]을 통해 다시 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 실리카 젤 크로마토그래피 (헥산 중 EtOAc 0-50% EtOAc)로 정제하여 대부분이 광탈붕소화된 부산물이 없는 미정제 생성물을 (12g)을 수득하였다. 이를 에테르 (100mL)에 용해시켜 수성 NaHCO_3 (2x1.5 L) 및 소금물로 세척한 후, MgSO_4 로 건조하여 여과하였다. 여과물을 농축하여 순수한 생성물 (7.05g, 32%)을 유리질 반고체로 제공하였다.

[0543] ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, $J= 8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J= 1.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J= 8$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 5.45 (dd, $J= 10$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.01 (m, 1H),

3.69-3.74 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.15-2.2 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.6-1.68 (m, 2H), 1.35 (s, 12H).

[0544] 단계 8: 유리병 중에 tert-부틸 3-클로로파롤로[3,2-c]파리다진-5-카르복실레이트 (150mg, 0.59mmol), 4-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-테트라하이드로파란-2-일-파라졸 (0.300g, 0.724mmol), [1,1'-비스(디페포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (25mg, 0.033mmol) 및 K_2CO_3 (250mg, 1.81mmol)의 혼합물을 비우고 아르곤으로 다시 채웠다. 1,4-디옥산 (2mL) 및 물 (0.5mL)을 혼합물에 첨가하고 90°C에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 물로 희석하고, 생성물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다 (3회). 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하여 농축하였다. 잔여물은 EtOAc/헥산 구배 (70-100% EtOAc)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)페닐]파롤로[3,2-c]파리다진-5-카르복실레이트 (0.15g, 0.297mmol, 100mass%, 50.2%)를 백색 고체로 제공하였다.

[0545] MS m/z 506.6 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (acetone- d_6) δ : 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=3.8, 0.9$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J=9.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.98-4.06 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.74 (s, 9H), 1.57-1.68 (m, 2H).

[0546] 단계 9: 디페닐 에테르 (1.6mL) 중의 tert-부틸3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)페닐]파롤로[3,2-c]파리다진-5-카르복실레이트 (140mg, 0.28mmol) 혼합물을 200°C에서 15분동안 가열하고 UPLC로 모니터링하였다. 완료되면 반응을 실온으로 냉각시키고 침전물이 형성되었다. 그 다음 혼합물을 펜坦으로 희석했다. 고체를 여과하고 추가 펜坦으로 세척하였다. 건조 후, 3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)페닐]-5H-파롤로[3,2-c]파리다진 (110mg, 0.27mmol)을 DMF (1.5mL)에 용해시키고 *N*-요오도숙신이미드 (68mg, 0.30mmol)를 첨가하였다. 실온에서 15분동안 반응을 교반하고 생성물을 용액에서 침전시켰다. 물로 반응을 희석하고 고체를 여과하고 물로 세척하여 건조하였다. 7-요오도-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2일파라졸-4-일)페닐]-5H-파롤로[3,2-c]파리다진 (140mg, 97%)를 황갈색 고체로 수득하였다. MS m/z 532.4 [$M+H$]⁺;

[0547] 단계 10: 7-요오도-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(테트라하이드로파란-2일파라졸-4-일)페닐]-5H-파롤로[3,2-c]파리다진 (140mg, 0.26mmol)을 CH_2Cl_2 (2mL)에서 희석하였고 디-tert부틸 디카보네이트 (80mg, 0.37mmol)에 약간의 DMAP를 첨가하였다. 실온에서 반응을 교반하고 출발 물질의 완전한 소비가 관찰될 때까지 (20분) UPLC로 모니터링하였다. 감압 하에서 용매을 제거하고 잔여물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 60-100% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 7-요오도-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2일파라졸-4-일)페닐]파롤로[3,2-c]파리다진-5-카르복실레이트 (122mg, 71%)를 연황색 거품으로 제공하였다.

[0548] MS m/z 632.5 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (acetone- d_6) δ : 8.66 (s, 1H), 8.31 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J=9.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.98-4.06 (m, 1H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.14-2.28 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.75 (s, 9H), 1.60-1.69 (m, 2H).

[0549] 단계 11: 오븐 건조된 플라스크에 자기 교반 막대를 장착시키고 tert-부틸 7-요오도-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2일파라졸-4-일)페닐]파롤로[3,2-c]파리다진-5-카르복실레이트 (122mg, 0.19mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2일0-3,6-디하이드로-2H-파리딘-1-카르복실레이트 (75mg, 0.24mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (25mg, 0.022mmol) 및 K_2CO_3 (80mg, 0.58mmol)으로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후 비우고 아르곤으로 다시 채웠다(3X). 1,4-디옥산 (1.2mL) 및 물 (0.3mL)을 첨가하고 90°C에서 6시간 동안 반응을 가열하였다. 실온으로 반응을 냉각하고 물 (5mL)로 희석한 후, CH_2Cl_2 (3 X)로 추출하였다. 잔여물을 EtOAc/헥산 구배 (60-100% EtOAc)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 7-(1-tert-부토시카르보닐-3,6-디하이드로-2H-파리딘-4일)-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)페닐]파롤로[3,2-c]파리다진-5-카르복실레이트 (38mg, 29%) 및 tert-부틸 4-[3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)페닐]-5H-필롤로[3,2-c]파리다진-7-일]-3,6-디하이드로-2H-파리딘-1-카르복실레이

트 (25mg, 22%)를 제공하였다.

[0550]

단계 12: tert-부틸 7-(1-tert-부톡시카르보닐-3,6-디하이드로-2H-파리딘-4일)-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)페닐]페롤로[3,2-c]파리다진-5-카르복실레이트 (38mg, 0.055mmol)에 디옥산 중 4N HCl (1mL, 4.0mmol)을 첨가하고 MeOH (1mL)을 첨가하였다. 55°C에서 8시간 동안 반응을 가열하였다. 감압 하에서 용매를 제거하였고, 잔여물을 Et₂O에서 분쇄하였다. 결과로 생성된 고체를 여과하고, 과량의 Et₂O로 잘 세척하여 질소 흐름 하에서 건조하여 5-(1H-파라졸-4-일)-2-[7-(1,2,3,6-테트라하이드로파리딘-1-이움-4-일)-5H-페롤로[3,2-c]파리다진-3-일]페놀 하이드로클로라이드 (15mg, 71%)을 밝은 황색 고체로 제공하였다.

[0551]

MS *m/z* 359.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 13.26 (br s, 1H), 9.49 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 8.20 (s, 2H), 7.82 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.41 (td, *J*=4.3, 1.9 Hz, 2H), 6.97-7.16 (m, 1H), 3.81-4.00 (m, 2H), 3.35-3.55 (m, 2H), 2.77-2.97 (m, 2H); 1 H는 관찰되지 않음 (NH 또는 OH).

[0552]

상기 실시예 1에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

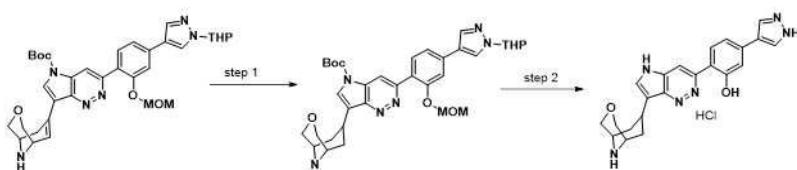
Cpd ^a	Data ^a
20 ^a	MS <i>m/z</i> 415.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.73-3.79 (m, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 3.57-3.63 (m, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 4 Hs 는 관찰되지 않음 (3 NHs 및 OH). ^a
27 ^a	MS <i>m/z</i> 385.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 8.60 (s, 1H), 8.42-8.49 (m, <i>J</i> =2.5 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 4.54 (dd, <i>J</i> =6.3, 5.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> =7.3, 4.1 Hz, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 2.87 (d, <i>J</i> =18.0 Hz, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.37-2.42 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.03-2.16 (m, 1H); 4 Hs 는 관찰되지 않음 (3 NHs 및 OH). ^a
28 ^a	MS <i>m/z</i> 401.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 4.33 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 4.11-4.15 (m, 2H), 4.06 (dd, <i>J</i> =12.6, 1.9 Hz, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> =12.6 Hz, 1H), 3.39 (dd, <i>J</i> =18.6, 8.2 Hz, 1H), 3.10 (dd, <i>J</i> =18.3, 1.6 Hz, 1H); 4 Hs 는 관찰되지 않음 (3 NHs 및 OH). ^a

[0553]

실시예 2

[0554]

화합물 30 제조



[0556]

단계 1: MeOH (2mL) 및 EtOAc (0.2mL) 중의 tert-부틸 7-[5-tert-부톡시카르보닐-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2일파라졸-4-일)페닐]페롤로[3,2-c]파리다진-7-일]-3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-6-엔-9-카르복실레이트 (실시예 1의 단계 11에 기재된 방법에 따라 제조됨) 용액을 파르 쉐이커 중에서 10% Pd/C (20mg, 0.02mmol, 10mass%) 및 10% Pd(OH)₂/C (20mg, 0.014mmol, 10mass%)로 H₂ 50psi에서 72시간 이상 수소화하였다. 촉매제를 여과하여 MeOH로 세척하였다. 모액을 농축하였고 잔여물을 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-10% MeOH)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 7-[5-tert-부톡시카르보닐-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2일파라졸-4-일)페닐]페롤로[3,2-c]파리다진-7-일]-3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-6-엔-9-카르복실레이트 (46mg, 46%)를 연황색 거품으로 제공하였다. MS *m/z* 631.4 [M+H]⁺.

[0558]

단계 2: 7-[5-tert-부톡시카르보닐-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2일파라졸-4-일)페닐]페롤로[3,2-c]파리다진-7-일]-3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-6-엔-9-카르복실레이트 (46mg, 0.063mmol)에 디옥산 중 4N HCl을 첨가하고, MeOH (1mL)을 첨가하였다. 50°C에서 16시간 동안 반응을 교반하였다. 그런 다음 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였고, 잔여물을 Et₂O로 분쇄하였으며, 고체를 여과하여 질소 흐름 속에서 건조하여 2-

[7-(3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-7-일)-5H-페롤로[3,2-c]페리다진-3-일]-5-(1H-페라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드 (16mg, 58%)를 황색 고체로 제공하였다. 입체화학은 NOESY 데이터에 근거하여 배정되었다.

[0559] MS m/z 403.4 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (methanol-*d*₄) δ : 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.26 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J*=12.6, 1.9 Hz, 2H), 3.90 (d, *J*=12.6 Hz, 2H), 3.85 (dd, *J*=9.4, 3.2 Hz, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 2.82 (ddd, *J*=14.5, 9.4, 6.0 Hz, 2H), 2.51 (ddd, *J*=14.5, 11.4, 3.2 Hz, 2H); 4 Hs는 관찰되지 않음 (3 NHs 및 OH).

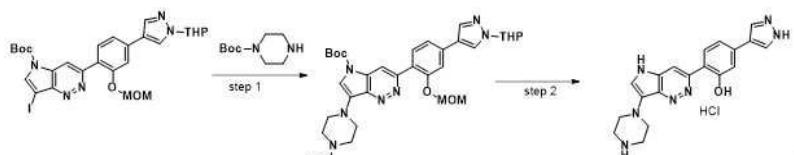
[0560] 상기 실시예 2에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

Cpd ^a	Data ^a
12 ^c	MS m/z 361.3 [$M+H$] ⁺
29 ^c	MS m/z 387.4 [$M+H$] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol- <i>d</i> ₄) δ : 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 4.20-4.27 (m, 2H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, <i>J</i> =2.5 Hz, 3H), 2.25-2.32 (m, 3H); 4 Hs는 관찰되지 않음 (3 NHs 및 OH). ^c
31 ^c	MS m/z 417.5 [$M+H$] ⁺ ; ¹ H NMR (D_2O) δ : 8.15 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 6.81-6.92 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.01 (dd, <i>J</i> =14.2, 2.8 Hz, 2H), 1.70 (t, <i>J</i> =14.2 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.40 (s, 6H); 4 Hs는 관찰되지 않음 (3 NHs 및 OH). ^c

[0561]

실시예 3

[0563] 화합물 43 제조



[0564]

단계 1: 오븐 건조된 플라스크에 자기 교반 막대를 장착시키고 tert-부틸 7-요오도-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로페란-2일페라졸-4-일)페닐]페롤로[3,2-c]페리다진-5-카르복실레이트 (43mg, 0.07mmol), tert-부틸 페리다진-1-카르복실레이트 (15mg, 0.08mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (6.3mg, 0.007mmol), S-Phos (5.7mg, 0.014mmol) 및 Cs₂CO₃ (45mg, 0.14mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3X 반복). DME (3mL)를 첨가하였고 80°C에서 2시간 동안 반응을 가열하였다. 실온으로 반응을 냉각하고, Celite를 통해 여과한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 EtOAc / 헥산 구배 (40-80% EtOAc)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)페라진-1-일)-3(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-4-일)페닐)-5H-페롤[3,2-c]페리다진-5-카르보릴레이트 (18mg, 38%)를 갈색 고체로 제공하였다. MS m/z 690.4 [$M+H$]⁺.

[0566]

단계 2: MeOH 1방울을 더한 CH₂Cl₂ (0.5mL) 중의 tert-부틸 7-(4-tert-부톡시카르보닐페라진-1-일)-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로페란-2-일페라졸-4-일)페닐]페롤로[3,2-c]페리다진-5-크르복실레이트 (18mg, 0.026mmol) 용액에 1,4-디옥산 (0.03mL, 0.12mmol) 중의 4M HCl을 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 반응을 농축하였다. 잔여물을 MeOH / CH₂Cl₂ (0% to 30% MeOH)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(7-페리다진-1-일-5H-페롤로[3,2-c]페리다진-3-일)-5-(1H-페라졸-4-일)페놀 (5mg, 53%)을 주황색 고체로 제공하였다.

[0567]

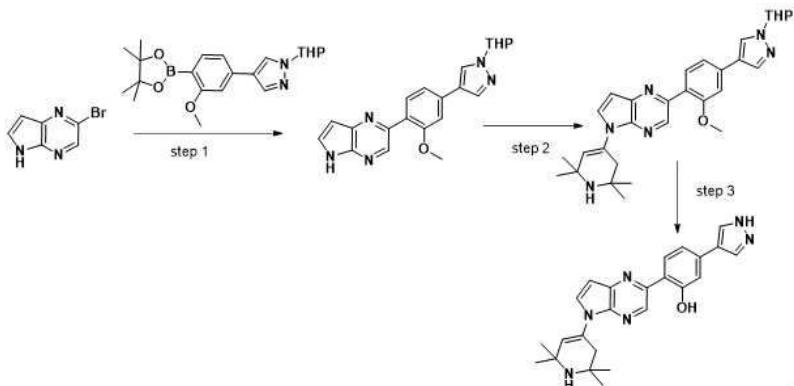
MS m/z 362.0 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (methanol-*d*₄) δ : 8.45 (s, 1H), 8.15 (br s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 3.69-3.76 (m, 4H), 3.50-3.56 (m, 4H); 4 Hs는 관찰되지 않음 (3 NHs 및 OH).

[0568]

실시예 4

[0569]

화합물 8 제조



[0570]

[0571]

단계 1: 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (50mg, 0.25mmol), 4-[3-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-테트라하이드로란-2-일-피라졸 (107mg, 0.28mmol), [1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (0.35mL, 0.7mmol) 혼합물을 아르곤으로 페징하고 2M 수성 K_2CO_3 (0.35mL, 0.7mmol)을 첨가하여 90°C에서 16시간 동안 반응을 가열하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 실온으로 냉각하여 물로 회색하였다. 수성층을 EtOAc (3 X)로 추출하였다. 합해진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하여 감압 하에서 농축하였다. 잔여물은 실리카 젤을 사용하여 정제하여, EtOAc/헥산 구배 (50-100% EtOAc)로 용리하여 2-[2-메톡시-4-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)페닐]-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (76mg, 80%)을 황색 거품으로 제공하였다.

[0572]

MS m/z 376.3 [$M+H$]⁺; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 8.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 6.63-6.69 (m, 1H), 5.41-5.46 (m, 1H), 3.94-4.00 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.63-3.71 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 2H), 1.52-1.60 (m, 2H).

[0573]

단계 2: 2-[2-메톡시-4-(1-테트라하이드로란-2-일피라졸-4-일)페닐]-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (76mg, 0.20mmol), (2,2,6,6-테트라메틸-1,3-디하이드로피리딘-4-일)드리플루오로메탄술포네이트 (120mg, 0.42mmol), 1M 수성 K_3PO_4 (0.1mL, 0.1mmol), XPhos (18mg, 0.04mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (19mg, 0.02mmol), 및 1,4-디옥산 (2mL) 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물로 회색하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 (3 X)로 추출하였다. 합해진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여, 감압 하에서 농축하였다. 잔여물은 실리카 젤을 사용하여 정제하여, MeOH/EtOAc 구배 (0-10% EtOAc)로 용리하여 5-[2-메톡시-4-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)페닐]-1-(2,2,6,6-테트라메틸-1,3-디하이드로피리딘-4-일)피롤로[3,2-b]피리딘 (40mg, 39%)을 황색 거품으로 제공하였다.

[0574]

MS m/z 513.3 [$M+H$]⁺; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 8.73 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.06 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J=9.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.02-4.05 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.63-3.73 (m, 1H), 2.56 (d, $J=1.4$ Hz, 2H), 2.00-2.16 (m, 3H), 1.54-1.71 (m, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).

[0575]

단계 3: NMP (2mL) 중의 2-[2-메톡시-4-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-y일)페닐]-5-(2,2,6,6-테트라메틸-1,3-디하이드로피리딘-4-일)피롤로[2,3-b]피라진 (40mg, 0.08mmol) 및 NaSEt (85mg, 0.8mmol) 용액을 전자파에서 180°C에서 30분 동안 가열하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 실온으로 냉각하여 CH_2Cl_2 (10mL)로 회색하였다. 침전물을 진공여과에 의해 여과하였다. 여과물을 농축하여 추가적인 여과 없이 사용하였다.

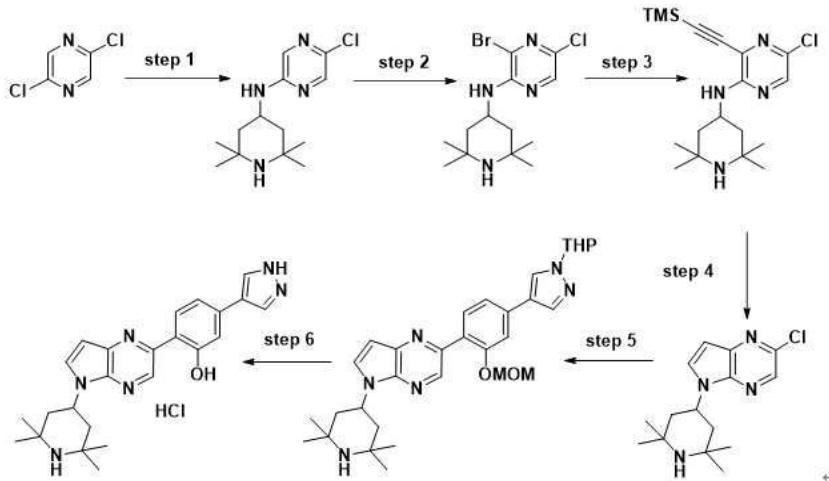
[0576]

조 5-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-y일)-2-[5-(2,2,6,6-테트라메틸-1,3-디하이드로피리딘-4-일)피롤로[2,3-b]피라진-2-일]페놀 (0.039g, 0.08mmol) 및 디옥산 (0.5mL, 2mmol) 중 중의 4M HCl 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집하여 CH_2Cl_2 (10mL)로 헹구어 5-(1H-피라졸-4-일)-2-[5-(2,2,6,6-테트라메틸-1,3-디하이드로피리딘-4-일)피롤로[2,3-b]피라진-2-일]페놀 하이드로클로라이드 (7mg, 43%)를 황색 고체로 제공하였다.

[0577] MS m/z 415.4 [M+H]⁺; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.15–9.25 (m, 2H), 8.16–8.20 (m, 1H), 8.13–8.16 (m, 2H), 8.08–8.12 (m, 1H), 7.22–7.27 (m, 2H), 6.92–6.97 (m, 1H), 6.40–6.46 (m, 1H), 3.02–3.06 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.56 (s, 6H).

실시예 5

화합물 10 제조



[0580]

단계 1: 아세토니트릴 (10mL) 중의 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-아민 (4.2g, 27mmol) 혼합물에 2,5-디클로로페라진 (4.0g, 27mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물은 실온으로 냉각되며 하고 침전물을 진공여과에 의해 수집하여 5-클로로-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)페라진-2-아민을 밝은 황색 고체로 제공했다 (3.1g, 43%).

[0582] MS m/z 269.3 [M+H]⁺; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.02 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J=7.7$, 3.7 Hz, 1H), 1.77 (dd, $J=12.4$, 3.7 Hz, 2H), 1.16 (s, 6H), 1.03 (s, 6H), 0.95–0.99 (m, 2H).

[0583]

단계 2: 실온에서 아세트산 (5mL) 중의 5-클로로-N-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)페라진-2-아민 (0.7g, 3mmol)의 혼탁액에 NBS (0.5g, 3mmol)를 첨가했다. 30분 동안 교반한 후, 황색 침전물이 형성되었다. 침전물을 진공여과에 의해 수집하여 3-브로모-5-클로로-N-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)페라진-2-아민 (0.7g, 80%)을 황색 고체로 제공하였다.

[0584] MS m/z 347.2, 349.2 [M+H]⁺; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.19 (s, 1H), 6.91–6.95 (m, 1H), 4.31–4.36 (m, 1H), 1.90–1.96 (m, 2H), 1.72–1.76 (m, 2H), 1.39–1.45 (m, 12H).

[0585]

단계 3: 3-브로모-5-클로로-N-(2,2,6,6-tetramethyl-4-피페리딜)pyrazin-2-amine (1.4g, 4.0mmol), CuI (0.05g, 0.3mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.17g, 0.24mmol) 혼합물을 아르곤으로 페징하였다. THF (20mL), Et_3N (2.2mL, 16mmol) 및 에티닐(트리메틸)실란 (0.8mL, 6mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 결과로 생성된 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 실온으로 냉각하여 농축하였다. 미정제 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피를 이용하여 정제하고 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 구배 (0–10% MeOH)로 용리하여 5-클로로-N-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)-3-(2-트리메틸실릴에티닐)페라진-2-아민 (1.42g, 97%)을 암황색 고체로 제공하였다.

[0586] MS m/z 365.3 [M+H]⁺; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.19 (s, 1H), 4.32–4.37 (m, 1H), 1.98–2.03 (m, 2H), 1.63–1.67 (m, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.40 (s, 6H), 0.26 (s, 9H).

[0587]

단계 4: THF (20mL) 중의 5-클로로-N-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)-3-(2-트리메틸실릴에티닐)페라진-2-아민 (1.42g, 3.89mmol) 용액에 THF (12mL) 용액 중의 1M TBAF 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에서 60°C에서 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하여, 농축하였다. 미정제 잔여물을 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 구배 (0–10%

MeOH)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 2-클로로-5-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페페리딜)페롤로[2,3-b]페라진 (450mg, 56%)를 암적색 오일로 제공하였다.

[0588] MS m/z 293.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.36 (s, 1H), 8.16–8.19 (m, 1H), 6.64–6.68 (m, 1H), 5.07–5.12 (m, 1H), 1.72–1.81 (m, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.11 (s, 6H).

[0589] 단계 5: 2-클로로-5-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페페리딜)페롤로[2,3-b]페라진 (50mg, 0.1708mmol), 4-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-테트라하이드로페란-2-y일1-페라졸 (85mg, 0.2052mmol), PdCl₂(dpff) (13mg, 0.01741mmol) 혼합물을 아르곤으로 페징하였다. 2N 수성 K₂CO₃ (0.5mL, 1mmol), 및 1,4-디옥산 (2mL)을 첨가하고 아르곤 하에서 100°C에서 16시간 동안 반응을 가열하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 CH₂Cl₂로 회석한 후, 상 분리 칼럼을 통해 여과하여 농축하였다. 미정제 잔여물을 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0–10% MeOH)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 2-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로페란-2-일페라졸-4-일)페닐]-5-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페페리딜)페롤로[2,3-b]페라진 (55mg, 59%)을 ~20%의 2-클로로-5-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페페리딜)페롤로[2,3-b]페라진으로 오염된 암갈색 오일로 제공하였다. MS m/z 545.5 [M+H]⁺.

[0590] 단계 6: in CH₂Cl₂ (1mL) 중의 2-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로페란-2-일페라졸-4-일)페닐]-5-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페페리딜)페롤로[2,3-b]페라진 (55mg, 0.10mmol) 용액에 디옥산 중의 4N HCl 0.5mL, 2mmol)을 첨가하고 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전된 황색 고체를 진공여과에 의해 수집하여 CH₂Cl₂로 행구고 건조하여 5-(1H-페라졸-4-일)-2-(5-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-5H-페롤로[2,3-b]페라진-2-일)페놀 하이드로클로라이드 (18mg, 23%)를 제공하였다.

[0591] MS m/z 417.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.10 (s, 1H), 8.06–8.19 (m, 4H), 7.20–7.27 (m, 2H), 6.81–6.85 (m, 1H), 5.20–5.24 (m, 1H), 2.33–2.45 (m, 2H), 2.12–2.17 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.50 (s, 6H).

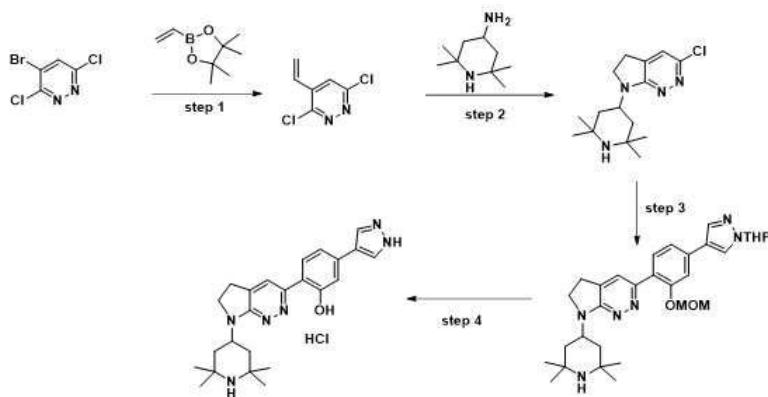
[0592] 상기 실시예 5에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

Cpd ^o	Data ^o
16 ^o	MS m/z 437.2 [M+H] ⁺ , ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ : 8.82 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=11.3$, 6.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=11.3$, 6.6 Hz, 1H), 6.84 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.34–5.46 (m, 1H), 2.49 (t, $J=13.9$ Hz, 2H), 2.29 (dd, $J=13.9$, 3.8 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.58 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (2 NHs). ^o

[0593]

실시예 6

화합물 23 제조



[0596]

[0597] 단계 1: 오븐 건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 4-브로모-3,6-디클로로페라진 (0.227g, 1.0mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (75.0mg, 0.1mmol), 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로란 (0.171mL, 1.0mmol)으로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고

아르곤으로 다시 채웠다 (총 3X 반복). 디옥산 (6mL) 및 2N aq. K₂CO₃ (1.5mL, 3.0mmol)를 첨가하였고 반응을 50°C에서 3시간동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물 (2mL로 희석하여 EtOAc (3 X)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에서 농축하여, 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, EtOAc/헥산 구배 (0-50% EtOAc)로 용리하여 3,6-디클로로-4-비닐페리다진 (0.145g, 82%)을 제공한다.

[0598] 단계 2: 3,6-디클로로-4-비닐페리다진 (0.34g, 1.94mmol) 및 2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-아민 (0.72mL, 4.6mmol) 혼합물을 아세토니트릴 (5mL)에 용해시기로 결과로 얻어지 용액을 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하였고 잔여물을 EtOAc/헥산 구배 (0-50% EtOAc)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-7(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-6,7-디하이드로-5H-페롤[2,3-c]페리다진 (0.29g, 62%)을 제공하였다. MS m/z 295.4 [M+H]⁺.

[0599] 단계 3: 오븐 건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 3-클로로-7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-6,7-디하이드로-5H-페롤[2,3-c]페라진 (0.15g, 0.5mmol), 4-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸 (0.32mg, 0.76mmol, 실시에 단계 7에서 제조됨), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (58mg, 0.05mmol), 및 Na₂CO₃ (160mg, 1.5mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3X 반복). 1,4-디옥산 (10mL 및 물(1.5mL)을 첨가하였고 90°C에서 16시간 반응을 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 물 (2mL)로 희석하여 EtOAc (3 X)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에서 농축하여, 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-20% MeOH)로 용리하여 3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-4-일)페닐)-7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-6,7-디하이드로-5H-페롤로[2,3-c]페리다진 (0.145mg, 52%)을 주황색 고체로 제공하였다. MS m/z 547.3 [M+H]⁺.

[0600] 단계 4: 3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-4-일)페닐)-7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-6,7-디하이드로-5H-페롤로[2,3-c]페리다진 (20mg, 0.037mmol)을 1mL의 메탄올에 용해시킨 후, 1,4-디옥산 (0.5mL, 2mmol) 중의 4N HCl을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 반응을 교반하였다. 반응을 농축한 후, 20% MeOH/에테르로 분쇄하였다. 침전물을 여과하고 건조하여 5-(1H-페라졸-4-일)-2-(7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-6,7-디하이드로-5H-페롤로[2,3-c]페리다진-3-일)페놀 하이드로클로라이드(10mg, 66%)를 황색 고체로 제공하였다.

[0601] MS m/z 419.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (methanol-d₄) δ: 8.17 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.49-4.58 (m, 1H), 3.94 (t, J=7.9 Hz, 2H), 3.42 (dd, J=8.5, 7.3 Hz, 2H), 2.12 (dd, J=13.9, 3.5 Hz, 2H), 2.00 (t, J=13.9 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.55 (s, 6H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (1 OH 및 2 NHs).

[0602] 상기 실시예 6에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물을 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

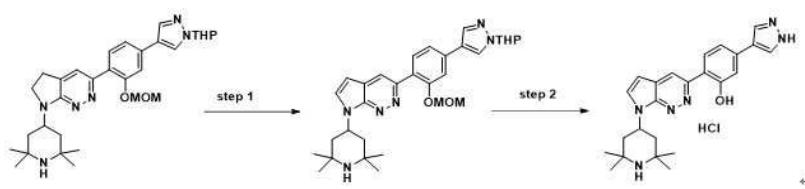
Cpd ^a	Data ^a
32 ^a	MS m/z 439.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 8.23 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 4.55-4.67 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 2H), 3.44 (br s, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.57 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (2 NHs). ^a
36 ^a	MS m/z 409.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 8.17 (s, 2H), 7.89 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 4.48-4.58 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 2H), 3.99 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.39-3.43 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 6H), 2.08-2.16 (m, 2H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (2 NHs). ^a

[0603]

[0604] 실시예 7

[0605]

화합물 26 제조



[0606]

[0607]

단계 1: 3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-4-일)페닐)-7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-6,7-디하이드로-5H-페롤로[2,3-c]페라진 (0.28g, 0.49mmol, 실시 예 6, 단계 3에서 제조됨) 및 톨루엔 (10mL) 중의 망간 디옥사이드 (0.28g, 3.21mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 125°C에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, Celite의 작은 대드로 여과하여 농축하였다. 미정제 화합물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0~20% MeOH)로 용리하여 3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-4-일)페닐)-7-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-7H-페롤로[2,3-c]페라진 (0.2g, 71%)을 회갈색고체로 제공하였다. MS *m/z* 545.4 [M+H]⁺.

[0608]

단계 2: 1,4-디옥산 (4mL) 중의 3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-4-일)페닐)-7-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]페라진 (0.2g, 0.36mmol) 용액에 1,4-디옥산 (0.5mL, 2mmol) 중의 4N HCl를 첨가하였고 실온에서 2시간 동안 반응을 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 20% MeOH/에테르로 과쇄하여 침전물을 여과하고 건조하여 5-(1H-페라졸-4-일)-2-(7-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]페리다진-3-일)페놀 하이드록로라이드 (120mg, 78%)를 주황색고체로 제공하였다.

[0609]

MS m/z 417.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (methanol-d₄) δ : 8.84 (s, 1H), 8.68 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 8.39 (br s, 2H), 7.74 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.14 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 5.42-5.58 (m, 1H), 2.53 (t, $J=13.6$ Hz, 2H), 2.42 (dd, $J=13.6, 3.2$ Hz, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 3 Hs는 판찰되지 않음 (1 OH 및 2 NHs).

[0610]

상기 실시예 7에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물을 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

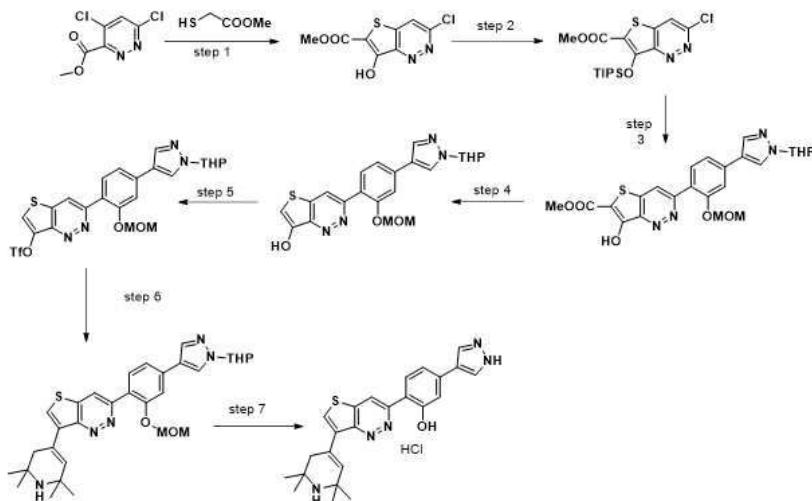
Cpd ^o	Data ^o
176^o	MS <i>m/z</i> 418.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol- <i>d</i> 4) δ: 8.64 (s, 1H), 8.09-8.19 (m, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.70-7.76 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 5.47-5.60 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.37 (br d, <i>J</i> =13.7 Hz, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.60 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^o

[0611]

실시예 8

[0613]

화합물 17 제조



[0614]

[0615]

단계 1: CH₃CN (26mL) 중의 메틸 4,6-디클로로피라진-3-카르복실레이트 (2.05g, 9.9mmol) 용액에 CH₃CN (8.5mL) 중의 메틸 2-술파닐아세테이트 (0.90mL, 10.0mmol)를 0°C에서 적가식으로 첨가하였다. 첨가가 완료됨에 따라 Et₃N (1.40mL, 10.0mmol)를 첨가하였다. 0°C에서 15분동안 반응을 교반하였고 추가 Et₃N (1.40mL, 10.0mmol)를 첨가하였고 혼합물을 실온으로 데워지게 하여 하룻동안 교반하였다. 반응을 물로 희석하여 농축하였다. 혼합물을 4N HCl로 pH ≈ 3으로 산성화하여 연황색 용액이 무색으로 되었고 백색 침전물이 형성되었다. 고체는 여과에 의해 수집되어 물로 세척하여 메틸 3-클로로-7-하이드록시-티에노[3,2-c]피라진-6-카르복실레이트 (2.26g, 93.1% 수율)를 백색고체로 제공하였다. MS *m/z* 245.1 [M+H]⁺.

[0616]

단계 2: DMF (30mL) 중의 메틸 3-클로로-7-하이드록시-티에노[3,2-c]피라진-6-카르복실레이트 (2.26g, 9.24mmol) 용액에 이미다졸 (1.0g, 15mmol) 및 TIPSCl (2.25mL, 10mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분간 교반한 후, 50°C로 24시간 동안 가열하였다. 완료됨에 따라, 반응을 실온으로 냉각한 후 물로 희석하고 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄로 건조하여 농축하였고 잔여물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, EtOAc/CH₂Cl₂ 구배 (0-5% EtOAc)로 용리하여 메틸 3-클로로-7-트리이소프로필실릴옥시-티에노[3,2-c]피라진-6-카르복실레이트 (2.04g, 55.1% 수율)를 미색 고체로 제공하였다.

[0617]

단계 3: 유리병 내 메틸 3-클로로-7-트리이소프로필실릴옥시-티에노[3,2-c]피라진-6-카르복실레이트 (800mg, 1.9mmol), 4-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-테트라하이드로페란-2-일-피라졸 (실시예 1, 단계7에서 제조됨, 1.00g, 2.4mmol), 디클로로메탄 (85mg, 0.10mmol)과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 복합체 및 K₂CO₃ (830mg, 6.0mmol) 혼합물을 비우고 N₂를 다시 채웠으며 (3 X 반복), 1,4-디옥산 (7mL) 및 물 (1.8mL)을 첨가하였고 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하였고, 물로 희석시켜 4N HCl로 산성화 하였다. 생성물을 CH₂Cl₂ (3 X)로 추출하였다. 유기상을 결합하여 Na₂SO₄로 건조하여 농축하였다. 미정제 메틸 7-하이드록시-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로페란-2-일피라졸-4-일)페닐]티에노[3,2-c]피라진-6-카르복실레이트를 다음 단계에서 정제없이 바로 사용하였다.

[0618]

단계 4: 상기에서 획득한 미정제 메틸 7-하이드록시-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로페란-2-일피라졸-4-일)페닐]티에노[3,2-c]피라진-6-카르복실레이트를 5N NaOH (3mL, 15mmol) 및 MeOH (15mL)와 혼합하여 95°C에서 완전한 가수분해가 관찰될때까지 (6시간) 가열하였다. 완료되면, 반응을 실온으로 냉각하였고 4N HCl로 pH 3-4까지 주의하여 산성화하였다. 중간체 카르복실산을 CH₂Cl₂/MeOH로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄으로 건조하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였고 잔여물을 DMSO (10mL)에 용해시켰다. 혼합물을 90°C에서 60분간 가열하였고 그 후, 중간체 α-케토산의 완전한 카르복실레이트화가 관찰되었다. 실온으로 냉각함에 따라, 혼합물을 물로 희석하였고 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하였고 용매를 제거하였다. 잔여물을 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-5% MeOH)로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[2-(메톡시메톡시)-4-

(1-테트라하이드로페란-2-일피라졸-4-일)페닐]티에노[3,2-c]파리다진-7-올 (0.64g, 76% 수율)을 황색 고체로 제공하였다. MS m/z 439.4 [M+H]⁺.

[0619] 단계 5: CH₂Cl₂ (2.5mL) 중의 3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로페란-2-일피라졸-4-일)페닐]티에노[3,2-c]파리다진-7-올 (204mg, 0.47mmol) 용액에 DIPEA (0.16mL, 0.92mmol)를 첨가하였다. 반응을 0°C로 냉각하였고, 트리플릭 무수화물 (0.09mL, 0.53mmol)을 적가하였다. 0°C에서 30분간 반응을 교반한 후, 물로 희석하였고 생성물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조시켰고, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였고 잔여물을 MeOH/EtOAc 구배 (0-5% MeOH)로 용리하는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 [3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로페란-2-일피라졸-4-일)페닐]티에노[3,2-c]파리다진-7-일] 트리플루오로메탄솔포네이트 (0.13g, 48% 수율)을 흰색 거품으로 제공하였다. MS m/z 571.3 [M+H]⁺.

[0620] 단계 6: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 [3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로페란-2-일피라졸-4-일)페닐]티에노[3,2-c]파리다진-7-일] 트리플루오로메탄솔포네이트 (127mg, 0.22mmol), 2,2,6,6-테트라메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,3-디하이드로파리딘 (64mg, 0.24mmol), [1,1'비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 및 (18mg, 0.02mmol), K₂CO₃ (100mg, 0.72mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 디옥산 (1.2mL) 및 물을 (0.8mL) 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물 (5mL)로 희석한 후, EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합해진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 MeOH(2.5% NH₄OH 포함) /CH₂Cl₂ 구배 (0 to 10% MeOH/NH₄OH)로 용리하는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-4-일)페닐)-7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로파리딘-4-일)티에노[3,2-c]파라진 (55.6mg, 45% 수율)을 갈색 거품으로 제공하였다. MS m/z 560.5 [M+H]⁺.

[0621] 단계 7: 3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로페란-2-일피라졸-4-일)페닐]-7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,3-디하이드로파리딘-4-일)티에노[3,2-c]파라진 (13.8mg, 0.025mmol)에 디옥산 (0.5mL, 2mmol) 중의 N HCl 및 MeOH (0.5mL)을 첨가하였다. 실온에서 30분간 반응을 교반한 후, Et₂O로 과쇄하였고, 고체를 여과하고 건조하여 5-(1H-페라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,3-디하이드로파리딘-4-일)티에노[3,2-c]파리다진-3-일]페놀 하이드로클로라이드 (7mg, 60% 수율)를 황색 고체로 제공하였다.

[0622] MS m/z 432.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (methanol-d₄) δ: 9.37 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.93 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.56-3.77 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 3 Hs not observed (2 NHs 및 OH).

[0623] 상기 실시예 8에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

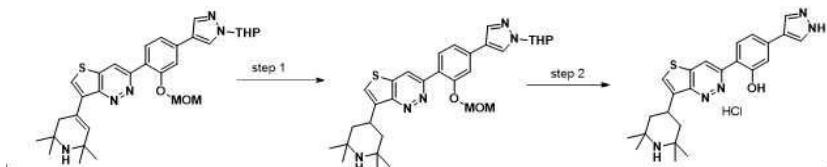
Cpd ^a	Data ^b
15 ^c	MS m/z 376.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.41 (br s, 2H), 9.38 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 3.84-4.03 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 2H), 2.87-3.02 (m, 2H); 1H는 관찰되지 않음 (NH 또는 OH). ^d
18 ^c	MS m/z 402.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.59 (dt, <i>J</i> =6.3, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 4.57 (dd, <i>J</i> =6.6, 6.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> =6.6, 5.0 Hz, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 2.84-3.01 (m, 1H), 2.40-2.53 (m, 2H), 2.24-2.37 (m, 1H), 2.06-2.19 (m, 1H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 OH). ^d
25 ^c	MS m/z 418.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.51 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> =12.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, <i>J</i> =12.6, 1.9 Hz, 1H), 4.07 (dd, <i>J</i> =12.6, 1.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.18 (dd, <i>J</i> =18.3, 1.9 Hz, 1H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 OH). ^d

[0624]

[0625] 실시예 9

[0626]

화합물 24의 제조



[0627]

[0628]

단계 1: MeOH (3mL) 중의 3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)페닐]-7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,3-디하이드로페리딘-4-일)티에노[3,2-c]파라진 (50mg, 0.089mmol, 실시예 8, 단계 6) 용액을 파르쉐이커에서 Pt₂O (100mg, 0.44mmol)로 H₂의 50psi에서 72시간 동안 가수분해하였다. 그 다음에 촉매제를 여과하여 MeOH로 세척하였다. 모액을 농축하였고 잔여물, 미정제 3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)페닐]-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)티에노[3,2-c]파라진을 다음 단계로 바로 보냈다.

[0629]

단계 2: MeOH (1mL) 중의 상기 단계 1에서 획득된 미정제 3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)페닐]-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)티에노[3,2-c]파라진 용액을 디옥산 (0.5mL, 2mmol) 중의 4N HCl로 처리하였다. 실온에서 30분 동안 반응 이후 50°C에서 ~2시간 교반하였다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하였고, 잔여물을 Et₂O로 파쇄하였고, 고체를 여과하고 Et₂O로 세척하였다. 미정제 생성물을 극성방법을 이용한 분류 HPLC로 정체하였다 (20-65% CH₃CN/H₂O). 원하는 부분을 농축하고 잔여물을 디옥산 (0.5mL, 2mmol) 중의 4N HCl로 처리함에 따라 5-(1H-피라졸-4-일)-2-(7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)티에노[3,2-c]파리다진-3-일)페놀 디하이드로클로라이드 (2.4mg, 6% yield)를 황색고체로 획득하였다.

[0630]

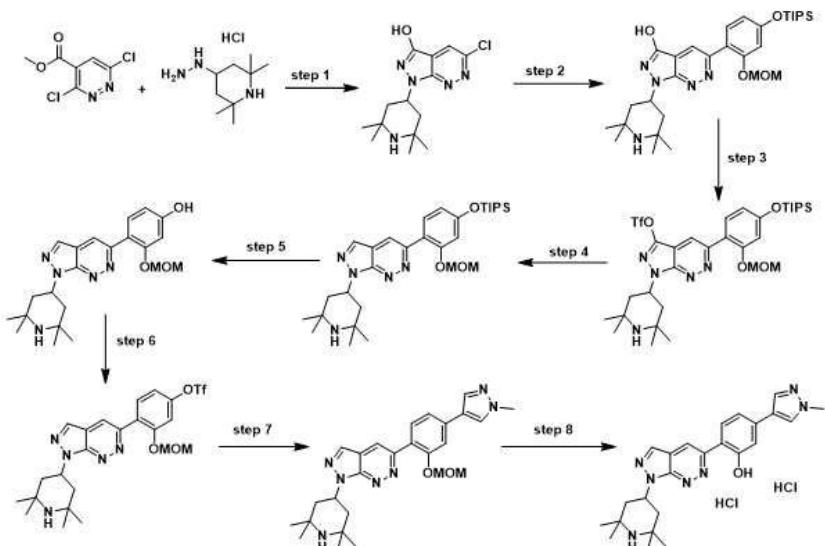
MS *m/z* 434.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9.32 (br s 1H), 9.30 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.15 (br. s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 3.91-4.00 (m, 1H), 2.18 (dd, *J*=12.3, 2.5 Hz, 2H), 1.89-2.07 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (s, 6H); 1H는 관찰되지 않음 (NH 또는 OH).

[0631]

실시예 10

[0632]

화합물 98의 제조



[0633]

단계 1: 메틸 3,6-디클로로피라진-4-카르복실레이트 (500mg, 2.42mmol), (2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)하이드라진 디하이드로클로라이드 (590mg, 2.84mmol), 및 DIPEA (1.3mL, 7.26mmol)를 MeOH (2mL)에서 혼합하여 70°C에서 하룻동안 가열하였다. UPLC는 약 2 : 3 비율로 원하는 질량을 가진 2 개의 피크를 나타 냈다. 용매를 감압 하에서 제거하였고 잔여물을 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0% to 30%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)pyrazolo[3,4-c]파리다진-3-올 (230mg, 31%)을 암자색 고체로 그리고 5-클로로-1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)파라졸로[3,4-c]파리다진-3-올 (200mg, 13.4%)을 갈색빛이 도는 주황색 고체로 제공하였다.

[0635] MS m/z 310.8 [M+H]⁺; ¹H NMR (methanol-*d*₄) δ : 7.84 (s, 1H), 5.24 (tt, *J*=12.3, 3.8 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J*=14.2, 12.3 Hz, 2H), 2.05 (dd, *J*=14.2, 3.8 Hz, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.54 (s, 6H); 2 H는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).

[0636] 단계 2: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 클로로-1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)파라졸로[3,4-c]페리다진-3-올 (500mg, 1.61mmol), 트리이소프로필-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)펜옥시]실란 (775mg, 1.78mmol), [1,1'비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (121mg, 0.16mmol) 및 K₂CO₃ (451mg, 3.23mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 디옥산 (2mL) 및 물 (0.5mL)을 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여 EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하여 감압 하에 농축하였고, 잔여물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0% to 30% MeOH)로 용리하여 5-[2-(메톡시메톡시)-4-트리이소프로필실릴옥시-페닐]-1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)파라졸로[3,4-c]페리다진-3-올 (200mg, 21%)를 갈색 고체로 제공한다. MS m/z 584.4 [M+H]⁺.

[0637] 단계 3: CH₂Cl₂ (4mL) 중의 5-[2-(메톡시메톡시)-4-트리이소프로필실릴옥시-페닐]-1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)파라졸로[3,4-c]페리다진-3-올 (200mg, 0.34mmol) 혼탁액에 *N,N*-비스(트리플루오로메틸술포닐)아닐린 (247mg, 0.69mmol) 및 Et₃N (0.15mL, 1.03mmol)을 첨가하였고 실온에서 16시간 동안 반응을 교반하였다. 반응을 감압 하에 농축하였고, 잔여물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0% to 30% MeOH)로 용리하여 [5-[2-(메톡시메톡시)-4-트리이소프로필실릴옥시-페닐]-1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)파라졸로[3,4-c]페리다진-3-일] 트리플루오로메탄술포네이트 (236mg, 96%)를 황색 고체로 제공하였다. MS m/z 716.6 [M+H]⁺.

[0638] 단계 4: 건조 THF (4mL) 중의 [5-[2-(메톡시메톡시)-4-트리이소프로필실릴옥시-페닐]-1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)파라졸로[3,4-c]페리다진-3-일] 트리플루오로메탄술포네이트 (236mg, 0.33mmol), dppf (38mg, 0.06mmol), [1,1'비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (49mg, 0.066mmol), 및 암모늄 포르메이트 (104mg, 1.65mmol) 혼합물에 Et₃N (0.23mL, 1.65mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브에서 아르곤으로 펴징한 후, 60°C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여 EtOAc로 추축하였다 (3 X). 합해진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하여 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0% to 15% MeOH)로 용리하여 트리이소프로필-[3-(메톡시메톡시)-4-[1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)파라졸로[3,4-c]페리다진-5-일]펜옥시]실란 (170mg, 91%)을 회색고체로 제공하였다.

[0639] MS m/z 568.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (methanol-*d*₄) δ : 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.74 (tt, *J*=12.6, 3.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.06-2.33 (m, 4H), 1.56 (s, 6H), 1.39 (s, 6H), 1.35 (spt, *J*=7.6 Hz, 3H), 1.19 (d, *J*=7.6 Hz, 18H); 1 H는 관찰되지 않음 (NH).

[0640] 단계 5: THF (4mL) 중의 트리이소프로필-[3-(메톡시메톡시)-4-[1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)파라졸로[3,4-c]페리다진-5-일]펜옥시]실란 (273mg, 0.48mmol) 용액에 THF (0.53mmol, 0.53mL) 중의 1.0M TBAF를 첨가하였고 실온에서 30분동안 반응을 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고, 잔여물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0% to 30% MeOH)로 용리하여 3-(메톡시메톡시)-4-[1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)파라졸로[3,4-c]페리다진-5-일]페놀 (101mg, 51%)을 투명한 고체로 제공했다. MS m/z 412.4 [M+H]⁺.

[0641] 단계 6: CH₂Cl₂ (2mL) 중의 3-(메톡시메톡시)-4-[1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)파라졸로[3,4-c]페리다진-5-일]페놀 (101mg, 0.25mmol) 혼탁액에 *N,N*-비스(트리플루오로메틸술포닐)아닐린 (133mg, 0.37mmol) 및 Et₃N (0.104mL, 0.74mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. UPLC는 완전한 전환을 나타냈다. 용매를 감압 하에 제거하였고 잔여물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, EtOAc/헥산 구배 (20 to 100% EtOAc)으로 용리하여 [3-(메톡시메톡시)-4-[1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)파라졸로[3,4-c]페리다진-5-일]페놀]을 회색고체로 제공하였다. MS m/z 568.5 [M+H]⁺.

[3,4-c]페리다진-5-일]페닐] 트리플루오로메탄술포네이트 (121mg, 91%)를 투명한 고체로 제공하였다.

[0642] MS m/z 544.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (methanol-d₄) δ: 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=8.5$, 2.5 Hz, 1H), 5.79 (tt, $J=12.6$, 3.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.39 (t, $J=13.6$ Hz, 2H), 2.28 (dd, $J=13.6$, 3.8 Hz, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.50 (s, 6H); 1 H는 관찰되지 않음 (NH).

[0643] 단계 7: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 [3-(메톡시메톡시)-4-[1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)페라졸로[3,4-c]페리다진-5-일]페닐] 트리플루오로메탄술포네이트 (51mg, 0.094mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페라졸 (23mg, 0.11mmol), [1,1'비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (7mg, 0.009mmol), 및 K₂CO₃ (26mg, 0.19mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (1mL) 및 물 (0.25mL)을 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여, EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄로 건조하여 감압 하에 농축하였고, 잔여물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0% to 30% MeOH)로 용리하여 5-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-메틸페라졸-4-일)페닐]-1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)페라졸로[3,4-c]페리다진 (40mg, 89%)을 주황색 고체로 제공하였다. MS m/z 476.5 [M+H]⁺.

[0644] 단계 8: 1mL의 CH₂Cl₂ 및 2 방울의 MeOHa 중에 5-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-메틸페라졸-4-일)페닐]-1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)페라졸로[3,4-c]페리다진 (40mg, 0.084mmol) 용액에 1,4-디옥산 (42 μL, 0.17mmol) 중의 4N HCl을 첨가하였고 UPLC가 출발물질의 완전한 소비를 나타낼 때까지 50시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고 잔여물을 Et₂O에서 과쇄하였고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 디에틸 에테르로 더 세척하고 건조하여 5-(1-메틸페라졸-4-일)-2-[1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)페라졸로[3,4-c]페리다진-5-일]페놀 디하이드로클로라이드 (32mg, 75%)를 황색고체로 제공하였다.

[0645] MS m/z 432.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (methanol-d₄) δ: 9.11 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.2$, 1.5 Hz, 1H), 7.29 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.74 (tt, $J=12.6$, 4.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.52 (t, $J=13.8$ Hz, 2H), 2.44 (dd, $J=13.8$, 4.0 Hz, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.62 (s, 6H); 2 NH는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).

[0646] 상기 실시예 10에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

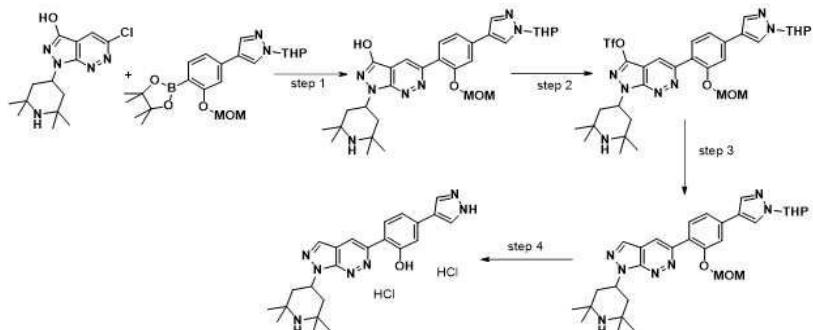
Cpd ^a	Data ^a
21 ^c	MS m/z 362.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.12 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=8.2$, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.52 (tt, $J=10.4$, 4.4 Hz, 1H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.43 (td, $J=12.3$, 3.2 Hz, 2H), 2.58-2.70 (m, 2H), 2.46-2.55 (m, 2H); 3 Hs 는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 OH). ^c
102 ^c	MS m/z 435.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 8.84 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.78 (tt, $J=12.4$, 3.4 Hz, 1H), 2.51 (t, $J=13.7$ Hz, 2H), 2.40 (dd, $J=13.7$, 3.4 Hz, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.60 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH and OH). ^c
148 ^c	MS m/z 450.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 8.81 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77-7.86 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 1H), 6.91-7.00 (m, 1H), 5.56-5.72 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.42 (t, $J=13.4$ Hz, 2H), 2.28 (dd, $J=13.4$, 2.8 Hz, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.50 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (OH and NH). ^c
161 ^c	MS m/z 436.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 8.81 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.86-8.07 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.04 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.61-5.74 (m, 1H), 1.98-2.18 (m, 4H), 1.48 (s, 6H), 1.30 (s, 6H); 3 Hs 는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 OH). ^c

[0647]

[0648] 실시예 11

[0649]

화합물 22의 제조



[0650]

[0651]

단계 1: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 5-클로로-1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)피라졸로[3,4-c]피리다진-3-올 (186mg, 0.60mmol), 4-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-테트라하이드로페란-2-일-피라졸 (실시예 1, step 7에서 제조됨, 298.5mg, 0.72mmol), [1,1'비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (45mg, 0.06mmol), 및 K_2CO_3 (252mg, 1.80mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (2mL) 및 물 (0.5mL)을 첨가하였고 반응을 $90^{\circ}C$ 로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여 $EtOAc$ 로 희석하였다 (3 X). 합해진 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하였으며 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, $MeOH/CH_2Cl_2$ 구배 (0-30% $MeOH$)로 용리하여 5-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-3-올 (229mg, 68%)을 암황색 고체로 제공하였다. MS m/z 562.5 $[M+H]^+$.

[0652]

단계 2: CH_2Cl_2 (4mL) 중의 5-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로페란-2-일피라졸-4-일)페닐]-1-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)피라졸로[3,4-c]피리다진-3-올 (229mg, 0.41mmol) 용액에 N,N -비스(트리플루오로메틸슬포닐)아닐린 (294mg, 0.82mmol) 및 Et_3N (0.17mL, 1.22mmol)을 첨가하였고 실온에서 16시간 반응을 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여 CH_2Cl_2 로 추출하였다 (3 X). 합해진 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하였으며 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, $MeOH/CH_2Cl_2$ 구배 (0-25% $MeOH$)로 용리하여 5-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-3-일 트리플루오로메탄슬포네이트 (166mg, 59%)을 투명 고체로 제공하였다.

[0653]

MS m/z 694.3 $[M+H]^+$; 1H NMR ($acetone-d_6$) δ : 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=8.2$, 1.6 Hz, 1H), 5.73 (tt, $J=12.3$, 4.0 Hz, 1H), 5.34 (dd, $J=9.8$, 2.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.15-2.27 (m, 4H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.45-1.52 (m, 4H), 1.37 (s, 6H), 1 H는 관찰되지 않음 (NH).

[0654]

단계 3: 건조 THF (0.5mL) 중의 5-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-3-일 트리플루오로메탄슬포네이트 (166mg, 0.24mmol), $Pd(OAc)_2$ (11mg, 0.048mmol), dppf (27mg, 0.048mmol), 및 Et_3N (0.17mL, 1.2mmol) 용액에 암모늄 포르메이트 (77mg, 1.2mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 펴징하여 밀봉된 큐브에서 $60^{\circ}C$ 에서 2.5시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여 $EtOAc$ 로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하였고, 잔여물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, $MeOH/CH_2Cl_2$ 구배 (0% to 20% $MeOH$)로 용리하여 5-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피라진 (115mg, 88%)을 투명 거품으로 제공하였다. MS m/z 546.5 $[M+H]^+$.

[0655]

단계 4: 1mL CH_2Cl_2 및 방울의 $MeOH$ 중의 5-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-피라졸

-4-일)페닐)-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피라진 (115mg, 0.21mmol) 용액에 디옥산 (0.11mL, 0.44mmol) 중의 4N HCl을 첨가하였고 실온에서 2시간동안 반응을 교반하였다. 침전된 황색고체를 진공여과에 의해 수집하여 CH₂Cl₂, Et₂O로 헹구고 건조하여 5-(1H-피라졸-4-일)-2-(1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리다진-5-일)페놀 하이드로클로라이드 (78mg, 89%)을 황색 고체로 제공하였다:

[0656] MS *m/z* 418.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (methanol-d₄) δ: 9.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 7.91 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 5.75 (tt, *J*=12.0, 4.1 Hz, 1H), 2.53 (t, *J*=14.2 Hz, 2H), 2.46 (dd, *J*=14.2, 4.1 Hz, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 OH).

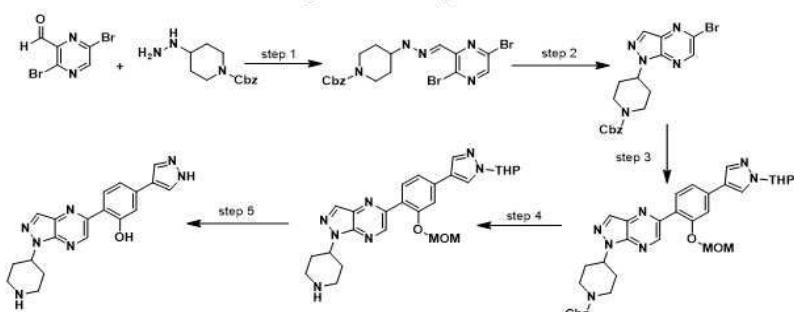
[0657] 상기 실시예 11에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

Cpd ^o	Data ^o
165^o	MS <i>m/z</i> 429.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 8.90 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.79 (br d, <i>J</i> =4.9 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 5.61-5.75 (m, 1H), 1.94-2.16 (m, 4H), 1.45 (s, 6H), 1.26 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^o
166^o	MS <i>m/z</i> 429.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.31 (br s, 1H), 9.01-9.10 (m, 2H), 8.92 (br d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17-8.31 (m, 2H), 7.56 (br s, 2H), 5.71-5.88 (m, 1H), 2.49-2.60 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^o
167^o	MS <i>m/z</i> 430.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.19 (s, 1H), 9.16 (br s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 2H), 5.76-5.89 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 2H), 2.42 (br dd, <i>J</i> =13.6, 3.2 Hz, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.61 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^o
169^o	MS <i>m/z</i> 432.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 8.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93-8.05 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35-7.54 (m, 2H), 6.65-6.78 (m, 1H), 5.54-5.83 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.12-2.46 (m, 4H), 1.61 (br s, 6H), 1.44 (br s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^o
174^o	MS <i>m/z</i> 419.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 8.77-8.95 (m, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.01-8.14 (m, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.55-7.78 (m, 2H), 5.58-5.73 (m, 1H), 1.94-2.22 (m, 4H), 1.46 (s, 6H), 1.26 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^o

[0658]

실시예 12

[0660] 화합물 19의 제조



[0661]

단계 1: 3,6-디브로모피라진-2-카르발데하이드 (340mg, 1.28mmol) 및 벤질 4-하이드라지노피페리딘-1-카르복실레이트 디하이드로클로라이드 (412mg, 1.28mmol)를 DMF (3mL) 중에 환합하여 실온에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc과 물 사이에 분배하였다. 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하였고, 잔여물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, EtOAc/헥산 구배 (0% to 30% EtOAc)로 용리하여 벤질 4-[(2E)-2-[(3,6-디브로모피라진-2-일)메틸렌]하이드라지노]피페리딘-1-카르복실레이트 (550mg, 87%)를 황색 고체로 제공하였다.

[0663] MS *m/z* 496.0, 498.0, 500.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (acetone-d₆) δ: 8.27-8.33 (m, 1H), 8.17 (d, *J*=4.7 Hz, 1H),

7.90 (s, 1H), 7.36–7.45 (m, 4H), 7.29–7.36 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.05–4.15 (m, 2H), 3.64–3.74 (m, 1H), 2.08–2.10 (m, 2H), 2.01–2.05 (m, 2H), 1.49–1.64 (m, 2H).

[0664]

단계 2: CH₃CN (2mL) 중의 벤질 4-[(2*E*)-2-[(3,6-디브로모파라진-2-일)메틸렌]하이드라지노]피페리딘-1-카르복실레이트 (550mg, 1.11mmol) 용액을 전자파에서 200°C에서 한 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고 잔여물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, EtOAc/CH₂Cl₂ 구배 (0% to 60% EtOAc)로 용리하여 벤질 4-(5-bromo-1*H*-파라졸로[3,4-b]pyrazin-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (78mg, 16%)를 제공하였다. MS *m/z* 416.0, 418.0 [M+H]⁺.

[0665]

단계 3: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반막대를 장착하고 벤질 4-(5-bromo파라졸로[3,4-b]파라진-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (78mg, 0.19mmol), 4-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-테트라하이드로파란-2-일-파라졸 (실시예 1, 단계 7에서 제조됨, 93mg, 0.23mmol), [1,1'비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (14mg, 0.019mmol) 및 K₂CO₃ (78mg, 0.56mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (2mL) 및 물 (0.5mL)을 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여 EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하였고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, EtOAc/CH₂Cl₂ 구배 (0-60% EtOAc)로 용리하여 벤질 4-(5-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로파란-2-일)-1*H*-파라졸-4-일)페닐)-1*H*-파라졸로[3,4-b]파라진-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (69mg, 59%)를 갈색 고체로 제공하였다. MS *m/z* 624.3 [M+H]⁺;

[0666]

단계 4: EtOH (3mL) 중의 벤질 4-[5-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)페닐]파라졸로[3,4-b]파라진-1-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (69mg, 0.11mmol) 용액에 10% Pd/C (10mg)를 첨가하였고 반응 혼합물을 H₂ 1기압 하에서 16시간 동안 수소화하였다. 결정을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-30% MeOH)로 용리하였다. 5-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)페닐]-1-(4-피페리딜)파라졸로[3,4-b]파라진 (15mg, 28%)을 백색 고체로 획득하였다. MS *m/z* 490.4 [M+H]⁺;

[0667]

단계 5: CH₂Cl₂ (1mL, 및 MeOH 1방울) 중의 5-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)페닐]-1-(4-피페리딜)파라졸로[3,4-b]파라진 (15mg, 0.031mmol) 용액에 1,4-디옥산 (15 μL, 0.06mmol) 중의 4N HCl를 첨가하였고 실온에서 2시간 동안 반응을 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, Et₂O로 세척하였으며 (3 X), 건조하여 2-[1-(4-피페리딜)파라졸로[3,4-b]파라진-5-일]-5-(1*H*-파라졸-4-일)페놀;하이드로클로라이드 (8mg, 66%)를 황색고체로 제공하였다.

[0668]

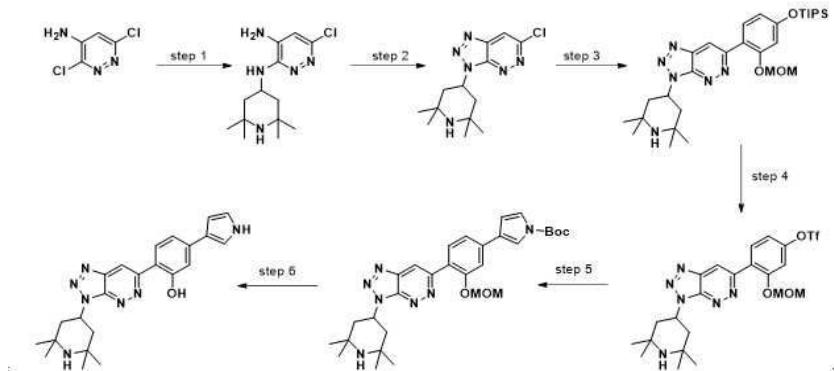
MS *m/z* 362.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.68 (br s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 9.38 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.05 (dd, *J*=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 5.18–5.28 (m, 1H), 3.58–3.66 (m, 1H), 3.42–3.53 (m, 1H), 3.17–3.39 (m, 2H), 2.76–2.88 (m, 1H), 2.34–2.45 (m, 1H), 2.14–2.31 (m, 2H).

[0669]

실시예 13

[0670]

화합물 80의 제조



[0671]

[0672]

단계 1: 1-데카놀 (3.5mL) 중의 3,6-디클로로페리다진-4-아민 (2.0g, 12.2mmol) 혼탁액에 60mL 밀봉된 스크류-캡 투브에서 2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-아민 (2.3mL, 1.1 equiv.) 및 N,N-디이소프로필에틸렌아민 (3mL, 1.4 equiv.)을 첨가하였다. 150°C에서 72시간 동안 반응을 교반하였고, 그 이후에 부분적으로 응고된 반응 혼합물을 메탄올의 도움으로 둥근 바닥 플라스크로 옮겼다. 유기 구성요소를 농축하여 진한 오일을 제공하였고, 이를 헥산으로 헹구어 1-데카놀 (이는 응고로 이어질 수 있음)을 제거하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH (2.5% NH₄OH 포함)/CH₂Cl₂ 구배 (5 to 30% MeOH/NH₄OH)로 용리하였다. 용리할 제 1 화합물을 미반응 출발 물질 3,6-디클로로페리다진-4-아민이었다. 그 다음, 6-클로로-N3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)페라진-3,4-디아민 및 6-클로로-N3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)페라진-3,5-디아민 혼합물의 용리이고, N3,N6-비스(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)페라진-3,4,6-트리아민이다. 칼럼 크로마토그래피 일반적으로 50-60% 수율의 6-클로로-N3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)페라진-3,4-디아민 및 6-클로로-N3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)페라진-3,5-디아민을 초래한다 (2:1 비율). 크로마토그래피 이후 획득된 6-클로로-N3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)페라진-3,4-디아민 및 6-클로로-N3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)페라진-3,5-디아민 혼합물 (2.7g, 77%)을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0673]

단계 2: AcOH (8mL) 중의 6-클로로-N3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)페라진-3,4-디아민 및 6-클로로-N3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)페라진-3,5-디아민 (2.7g, 9.5mmol) 혼합물의 용액에 NaNO₂ (1.3g, 19mmol)를 부분적으로 첨가하였고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 pH ~7에 도달할 때까지 포화된 수성 나트륨 바이카르보네이트를 천천히 첨가하여 냉각하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하여 바쿠오에서 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-20% MeOH)로 용리하여 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)트리아졸로[4,5-c]페라진 (1.22g, 43%)을 갈색 고체로 수득하였다.

[0674]

MS *m/z* 295.8 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, methanol-d₄) δ: 8.56 (s, 1H), 5.76 (tt, *J*=12.6, 4.1 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J*=12.6, 4.1 Hz, 2H), 2.23 (t, *J*=12.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.32 (s, 6H).

[0675]

단계 3: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)트리아졸로[4,5-c]페라진 (1.11g, 3.77mmol), 트리이소프로필(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페리딜)페라진-3,5-디아민 (1.81g, 4.15mmol), [1,1'비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (138mg, 0.19mmol) 및 K₂CO₃ (1.56g, 11.31mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (18mL) 및 물 (4mL)을 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 물 (5mL)로 회석하여 EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 미정제 6-(2-(메톡시메톡시)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)페닐)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진 (1.67g, 78%)을 갈색 고체로 제공하여 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0676]

단계 4: THF (10mL) 중의 6-(2-(메톡시메톡시)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)페닐)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진 (1.67g, 2.94mmol) 용액에 THF (3.1mL, 3.1mmol) 중의 1.0M TBAF를 첨가하였다. 반응 혼합물을 TLC가 출발 물질의 완전한 소비를 나타낼 때까지 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 제거하였고 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, EtOAc/헥산 구배 (10-80% EtOAc)로 용리하여 3-(메톡시메톡시)-4-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진-6-일)페닐 (985mg, 81%) 황갈색 오일로 수득하였다. CH₂Cl₂ (8mL) 중의 3-(메톡시메톡시)-4-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진-6-일)페닐 (985mg, 2.39mmol) 용액에 N,N-비스(트리플루오로메틸술포닐)아닐린 (1.71g, 4.78mmol) 및 Et₃N (1.0mL, 7.2mmol)을 첨가하였다. 반응을 UPLC가 완전한 전환을 나타낼 때까지 5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고 잔여물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, EtOAc/헥산 구배 (0-60% EtOAc)로 용리하여 3-(메톡시메톡시)-4-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진-6-일)페닐 트리플루오로메틸술포네이트 (20mg, 71%)를 제공했다.

[0677]

MS *m/z* 545.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (acetone-d₆) δ: 8.68 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=2.5 Hz,

1H), 7.21 (dd, $J=8.8$, 2.5 Hz, 1H), 5.67 (tt, $J=11.2$, 5.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.04-2.27 (m, 4H), 1.36 (s, 6H), 1.16 (s, 6H), 1H는 관찰되지 않음 (NH).

[0678]

단계 5: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 [3-(메톡시메톡시)-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페페리딜)트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페닐] 트리플루오로메탄술포네이트 (50mg, 0.092mmol), tert-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페롤-1-카르복실레이트 (32mg, 0.11mmol), [1,1'비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (7mg, 0.009mmol) 및 K_2CO_3 (26mg, 0.18mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (18mL) 및 물 (4mL)을 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 물 (5mL)로 희석하여, EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 으로 건조하고 감압 하에 농축하고 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0% to 30% MeOH)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 tert-부틸 3-[3-(메톡시메톡시)-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페페리딜)트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페닐]페롤-1-카르복실레이트 (40mg, 78%)를 주황색고체로 제공하였다. MS m/z 562.3 $[M+H]^+$.

[0679]

단계 6: CH₂Cl₂ (2mL) + MeOH 2방울 중의 tert-부틸 3-[3-(메톡시메톡시)-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페페리딜)트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페닐]페롤-1-카르복실레이트 (40mg, 0.071mmol) 용액에 1,4-디옥산 (36 μL) 중의 4N HCl을 첨가하였다. 반응을 UPLC가 출발 물질의 완전한 소비를 나타낼 때까지 5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (2.5% NH₄OH) (5 to 30% MeOH/NH₄OH)로 용리하여 5-(1H-페롤-3-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)페놀 (22mg, 74%)을 주황색고체로 제공하였다.

[0680]

MS m/z 418.5 $[M+H]^+$; ¹H NMR (methanol-*d*₄) δ: 9.00 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.18 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=2.8$, 1.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, $J=2.8$, 1.6 Hz, 1H), 5.89 (tt, $J=10.4$, 5.5 Hz, 1H), 2.47-2.68 (m, 4H), 1.72 (s, 6H), 1.57 (s, 6H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 OH).

[0681]

상기 실시예 13에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

Cpd.	Data
37.	MS m/z 460.6 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.15 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=6.9, 2.2$ Hz, 1H), 5.99 (t, $J=10.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.64-2.74 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
38.	MS m/z 445.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.17 (s, 1H), 8.97-9.06 (m, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.12 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.29 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.80-6.96 (m, 2H), 5.93 (tt, $J=12.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.53-2.67 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.53 (s, 6H); 1H 는 관찰되지 않음 (NH).
39.	MS m/z 433.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.11 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.31 (dd, $J=8.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.97 (tt, $J=12.3, 4.0$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.56-2.76 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
46.	MS m/z 447.6 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.11 (s, 1H), 8.21 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.97 (tt, $J=10.1, 6.3$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.55-2.76 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 1.55 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
47.	MS m/z 461.6 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.03 (s, 1H), 8.11 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.82 (tt, $J=12.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.23-2.45 (m, 4H), 1.95 (ext, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.38 (s, 6H), 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
48.	MS m/z 419.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.15 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.45-7.57 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.97 (tt, $J=12.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.59-2.76 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 3 Hs 는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 OH).
50.	MS m/z 433.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.19 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.95-8.06 (m, 1H), 7.21-7.37 (m, 2H), 6.72-6.81 (m, 1H), 5.99 (tt, $J=11.3, 5.5$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.59-2.76 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).

[0682]

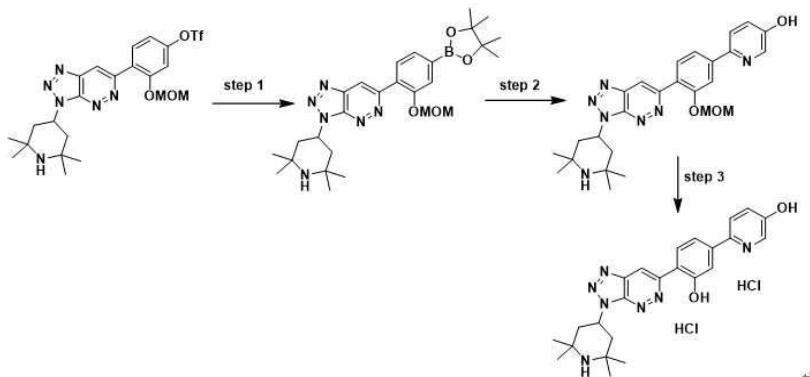
Cpd.	Data
51.	MS m/z 433.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.20 (s, 1H), 8.14 (dd, $J=7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.90 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.98 (tt, $J=10.7, 5.7$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.59-2.78 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.66 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH and OH).
65.	MS m/z 430.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.29 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 2.52-2.68 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
66.	MS m/z 430.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.11 (s, 1H), 8.82 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 2H), 5.88-6.02 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 4H), 1.68 (s, 6H), 1.54 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
69.	MS m/z 436.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.11 (s, 1H), 8.17 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.97 (tt, $J=11.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.61-2.74 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
71.	MS m/z 469.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.11 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=59.9$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.97 (tt, $J=10.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.56-2.73 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
77.	MS m/z 460.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.22 (s, 1H), 8.40 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=6.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 5.97-6.02 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 2.62-2.78 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
93.	MS m/z 446.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (methanol-d ₄) δ: 9.17 (s, 1H), 8.24 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 5.89-6.05 (m, 1H), 2.58-2.76 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 3 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 2 OHs).

[0683]

실시예 14

[0685]

화합물 67의 제조



[0686]

[0687]

단계 1: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 [3-(메톡시메톡시)-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페닐] 트리플루오로메탄술포네이트 (실시예 13, 단계 4에서 제조됨, 60mg, 0.11mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,3,2-디옥사보로란 (35mg, 0.14mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 + 복합체 (5mg, 0.006mmol) 및 아세트산 칼륨 (33mg, 0.33mmol)으로 채운다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (1mL)을 첨가하고 반응을 90°C에서 90분 동안 가열하였다. 그 이후, UPLC는 보릴화 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 미정제 생성물을 실온으로 냉각하여 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0688]

단계 2: 미정제 6-(2-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파라진 (~0.11mmol)에 6-브로모페리딘-3-올 (25mg, 0.14mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합체 (9mg, 0.011mmol), 및 2M 수성 K₂CO₃ (141 μL, 0.282mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분간 흐징한 후, 85°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여 EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 감압하에 농축하고, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0% to 30% MeOH)로 용리하는 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 6-[3-(메톡시메톡시)-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페닐]파리딘-3-올 (37.5mg, 68%)을 연갈색 고체로 제공하였다. MS *m/z* 490.3 [M+H]⁺.

[0689]

단계 3: 6-[3-(메톡시메톡시)-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페닐]파리딘-3-올 (37.5mg, 0.077mmol)을 1mL의 메탄올에 용해시켰고 그 다음, 1,4-디옥산 (0.5mL, 2mmol) 중의 4N HCl 을 첨가하여 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 농축하고, 20% MeOH/에테르로 과쇄하였고, 결과로 생성된 침전물을 여과하여 6-[3-하이드록시-4-[3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일]페닐]파리딘-3-올 디하이드로클로라이드 (31mg, 78%)를 연갈색 고체로 제공하였다.

[0690]

MS *m/z* 446.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-*d*₄) δ : 9.23 (s, 1H), 8.36 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J*= 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H), 5.95-6.04 (m, 1H), 2.62-2.77 (m, 4H), 1.75 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (NH 및 2 OHs).

[0691]

상기 실시예 14에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

Cpd ^a	Data ^b
60 ^c	MS <i>m/z</i> 431.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.23 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.79-8.00 (m, 2H), 5.95-6.02 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
61 ^c	MS <i>m/z</i> 430.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.25 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.76 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.13 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 2.59-2.79 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.66 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
68 ^c	MS <i>m/z</i> 447.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.15 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.13-8.19 (m, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H), 5.92-6.04 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 3 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 2 OHs). ^c
73 ^c	MS <i>m/z</i> 444.6 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.23 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.32-8.37 (m, 2H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 6.1, 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 5.98-6.02 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.64-2.75 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
74 ^c	MS <i>m/z</i> 498.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.18 (s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.89-6.05 (m, 1H), 2.57-2.79 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
75 ^c	MS <i>m/z</i> 431.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.42 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.97-9.03 (m, 1H), 8.35 (dd, <i>J</i> = 6.0, 1.3 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.98-6.02 (m, 1H), 2.63-2.76 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
76 ^c	MS <i>m/z</i> 431.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.96 (dd, <i>J</i> = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 9.57 (dd, <i>J</i> = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 5.98-6.02 (m, 1H), 2.57-2.78 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
78 ^c	MS <i>m/z</i> 431.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.24 (s, 1H), 9.20 (s, 3H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.68 (tt, <i>J</i> = 12.5, 3.4 Hz, 1H), 2.21 (dd, <i>J</i> = 12.5, 3.4 Hz, 2H), 2.11 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.19 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c

[0692]

Cpd ^a	Data ^b
79 ^c	MS <i>m/z</i> 447.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.12 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.74-5.90 (m, 1H), 2.27-2.44 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.36 (s, 6H); 3 Hs 는 관찰되지 않음 (2 OH 및 NH). ^c
84 ^c	MS <i>m/z</i> 473.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.19 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 5.67 (tt, <i>J</i> =12.5, 3.9 Hz, 1H), 3.09 (s, 6H), 2.20 (dd, <i>J</i> =12.5, 3.9 Hz, 2H), 2.11 (t, <i>J</i> =12.5 Hz, 2H), 1.28-1.42 (m, 6H), 1.18 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
85 ^c	MS <i>m/z</i> 470.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.19 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.72 (dd, <i>J</i> =4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 5.69 (tt, <i>J</i> =12.2, 3.7 Hz, 1H), 2.22 (dd, <i>J</i> =12.2, 3.7 Hz, 2H), 2.13 (t, <i>J</i> =12.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.20 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
86 ^c	MS <i>m/z</i> 486.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.13 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.24-7.42 (m, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> =7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.64-5.82 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 1H), 2.08-2.33 (m, 4H), 1.42 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 0.98-1.07 (m, 2H), 0.83-0.95 (m, 2H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
88 ^c	MS <i>m/z</i> 469.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11.69 (br s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.8 Hz, 1H), 5.68 (tt, <i>J</i> =13.0, 3.9 Hz, 1H), 2.21 (dd, <i>J</i> =12.5, 3.7 Hz, 2H), 2.11 (t, <i>J</i> =12.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.19 (s, 6H). ^c
89 ^c	MS <i>m/z</i> 435.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 8.94-9.13 (m, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 5.76-5.96 (m, 1H), 2.42-2.58 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.48 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (OH 및 NH). ^c
90 ^c	MS <i>m/z</i> 469.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11.64 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 8.12-8.24 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.75 (tt, <i>J</i> =12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.17-2.36 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.28 (s, 6H). ^c
91 ^c	MS <i>m/z</i> 419.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 12.64 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 5.67 (tt, <i>J</i> =12.2, 3.7 Hz, 1H), 2.20 (dd, <i>J</i> =12.2, 3.7 Hz, 2H), 2.10 (t, <i>J</i> =12.2 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c

Cpd ^a	Data ^c
95 ^b	MS <i>m/z</i> 419.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.10 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 5.92-6.03 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (OH 및 NH). ^c
96 ^b	MS <i>m/z</i> 436.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.16 (s, 1H), 8.16-8.29 (m, 1H), 7.96-8.07, (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 5.84-6.06 (m, 1H), 2.67 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 4H), 1.77 (s, 6H), 1.62 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (OH 및 NH). ^c
99 ^b	MS <i>m/z</i> 445.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11.50 (br s, 2H), 9.12 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 7.19-7.40 (m, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.60-5.77 (m, 1H), 2.20 (d, <i>J</i> =12.2 Hz, 2H), 2.11 (t, <i>J</i> =12.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.19 (s, 6H). ^c
100 ^b	MS <i>m/z</i> 473.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.17 (s, 1H), 8.08-8.22 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> =5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.67 (tt, <i>J</i> =12.2, 3.7 Hz, 1H), 3.10 (s, 6H), 2.20 (dd, <i>J</i> =12.2, 3.7 Hz, 2H), 2.11 (t, <i>J</i> =12.2 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
101 ^b	MS <i>m/z</i> 448.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.13 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> =7.1, 5.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 5.69 (tt, <i>J</i> =12.2, 4.2 Hz, 1H), 2.21 (dd, <i>J</i> =12.2, 4.2 Hz, 2H), 2.12 (t, <i>J</i> =12.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.19 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
103 ^b	MS <i>m/z</i> 496.7 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.14 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 7.21-7.58 (m, 1H), 5.69-5.72 (m, 1H), 2.13-2.27 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.23 (s, 6H); 1Hs 는 관찰되지 않음 (NH 또는 OH). ^c
104 ^b	MS <i>m/z</i> 459.8 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.13 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> =5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.58-6.62 (m, 1H), 5.63-5.72 (m, 1H), 2.83 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 3H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (s, 6H). ^c
106 ^b	MS <i>m/z</i> 437.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.10 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.93-6.01 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 3Hs 는 관찰되지 않음 (1OH 및 2NHs). ^c
107 ^b	MS <i>m/z</i> 436.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.58 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =9.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> =10.2, 3.2 Hz, 2H), 5.90-6.04 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (1OH 및 1NH). ^c

Cpd ^a	Data ^c
95 ^b	MS <i>m/z</i> 419.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.10 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 5.92-6.03 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (OH 및 NH). ^c
96 ^b	MS <i>m/z</i> 436.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.16 (s, 1H), 8.16-8.29 (m, 1H), 7.96-8.07, (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 5.84-6.06 (m, 1H), 2.67 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 4H), 1.77 (s, 6H), 1.62 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (OH 및 NH). ^c
99 ^b	MS <i>m/z</i> 445.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11.50 (br s, 2H), 9.12 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 7.19-7.40 (m, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.60-5.77 (m, 1H), 2.20 (d, <i>J</i> =12.2 Hz, 2H), 2.11 (t, <i>J</i> =12.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.19 (s, 6H). ^c
100 ^b	MS <i>m/z</i> 473.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.17 (s, 1H), 8.08-8.22 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> =5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.67 (tt, <i>J</i> =12.2, 3.7 Hz, 1H), 3.10 (s, 6H), 2.20 (dd, <i>J</i> =12.2, 3.7 Hz, 2H), 2.11 (t, <i>J</i> =12.2 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
101 ^b	MS <i>m/z</i> 448.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.13 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> =7.1, 5.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 5.69 (tt, <i>J</i> =12.2, 4.2 Hz, 1H), 2.21 (dd, <i>J</i> =12.2, 4.2 Hz, 2H), 2.12 (t, <i>J</i> =12.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.19 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
103 ^b	MS <i>m/z</i> 496.7 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.14 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 7.21-7.58 (m, 1H), 5.69-5.72 (m, 1H), 2.13-2.27 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.23 (s, 6H); 1Hs 는 관찰되지 않음 (NH 또는 OH). ^c
104 ^b	MS <i>m/z</i> 459.8 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.13 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> =5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.58-6.62 (m, 1H), 5.63-5.72 (m, 1H), 2.83 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 3H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (s, 6H). ^c
106 ^b	MS <i>m/z</i> 437.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.10 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 5.93-6.01 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 3Hs 는 관찰되지 않음 (1OH 및 2NHs). ^c
107 ^b	MS <i>m/z</i> 436.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.58 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =9.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> =10.2, 3.2 Hz, 2H), 5.90-6.04 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (1OH 및 1NH). ^c

Cpd ^a	Data ^b
108 ^c	MS <i>m/z</i> 433.6 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.41-9.58 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.23-8.37 (m, 1H), 8.8 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 5.83-5.95 (m, 1H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.46-2.56 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.54 (s, 6H); 1H 는 관찰되지 않음 (NH 또는 OH). ^d
109 ^c	MS <i>m/z</i> 444.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.17 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18(d, <i>J</i> =10.5 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 5.65-5.83 (m, 1H), 2.11-2.34 (m, 4H), 1.41 (s, 6H), 1.24 (s, 6H); 3Hs 는 관찰되지 않음 (2NHs 및 OH). ^d
110 ^c	MS <i>m/z</i> 461.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (¹³ C 탄률- <i>d</i> ₆) δ: 9.16 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 5.95-6.02 (m, 1H), 2.65-2.71 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (OH 및 NH). ^d
111 ^c	MS <i>m/z</i> 420.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.10 (s, 1H), 8.30-8.39 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.71(d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 5.68-5.71 (m, 1H), 2.11-2.25 (m, 4H), 1.38 (s, 6H), 1.21 (s, 6H). ^d
112 ^c	MS <i>m/z</i> 420.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.13 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.66-5.69 (m, 1H), 2.06-2.23 (m, 4H), 1.36 (s, 6H), 1.19 (s, 6H); 3Hs 는 관찰되지 않음 (2NHs 및 OH). ^d
113 ^c	MS <i>m/z</i> 461.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.14 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 5.64-5.71 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.07-2.22 (m, 4H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^d
114 ^c	MS <i>m/z</i> 496.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (¹³ C 탄률- <i>d</i> ₆) δ: 9.15 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.78 (m, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 5.99 (tt, <i>J</i> = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.75 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^d
115 ^c	MS <i>m/z</i> 419.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 12.27 (s, 1H), 11.59 (m, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.76 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 2H), 5.61-5.70 (m, 1H), 2.06-2.22 (m, 4H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (s, 6H); 1H 는 관찰되지 않음 (NH 또는 OH). ^d
116 ^c	MS <i>m/z</i> 437.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (¹³ C 탄률- <i>d</i> ₆) δ: 9.53 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.8 Hz, 1H), 5.87-6.00 (m, 1H), 2.57 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 4H), 1.70 (s, 6H), 1.55 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (OH 및 NH). ^d

Cpd ^a	Data ^b
118 ^c	MS <i>m/z</i> 469.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.22 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.33 - 8.38 (m, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 5.96 - 6.05 (m, 1H), 2.64 - 2.76 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 3 Hs 는 관찰되지 않음 (2NHs 및 OH). ^c
119 ^c	MS <i>m/z</i> 461.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.24 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 6.00 (tt, <i>J</i> = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 2.61 - 2.77 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
120 ^c	MS <i>m/z</i> 420.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.19-9.22 (m, 1H), 9.12-9.15 (m, 1H), 8.91-8.95 (m, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 14.2, 8.4 Hz, 2H), 5.94-6.02 (m, 1H), 2.64-2.71 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
121 ^c	MS <i>m/z</i> 451.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.09 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.77-7.89 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 5.91-6.02 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.59-2.70 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
122 ^c	MS <i>m/z</i> 465.6 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.04 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 5.74-5.88 (m, 1H), 4.20 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.24-2.41 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.50 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.40 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
123 ^c	MS <i>m/z</i> 474.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.21 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 5.99 (tt, <i>J</i> = 10.7, 5.6 Hz, 1H), 4.65 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.63 - 2.75 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 1.59 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
124 ^c	MS <i>m/z</i> 475.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.23 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.74 (m, 3H), 5.98 - 6.02 (m, 1H), 4.71 - 4.79 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.59 - 2.79 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H), 1.54 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
125 ^c	MS <i>m/z</i> 470.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.17 (s, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.98 (ddd, <i>J</i> = 16.3, 10.2, 6.4 Hz, 1H), 2.60 - 2.76 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c

[0697]

Cpd ^a	Data ^b
126 ^c	MS <i>m/z</i> 470.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.21 (s, 1H), 9.14 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.27 - 8.35 (m, 2H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 2H), 6.00 (tt, <i>J</i> = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 2.64 - 2.75 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H), 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
127 ^c	MS <i>m/z</i> 467.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.12 (s, 1H), 8.08-8.10 (m, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.28-7.44 (m, 2H), 5.89-6.05 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 3H), 2.63-2.71 (m, 4H), 1.76-1.80 (s, 6H), 1.59-1.66 (s, 6H); 1H 는 관찰되지 않음 (NH 또는 OH). ^c
128 ^c	MS <i>m/z</i> 447.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.17 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.99 (tt, <i>J</i> = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 2.61 - 2.77 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 3 Hs 는 관찰되지 않음 (2NHs 및 OH). ^c
129 ^c	MS <i>m/z</i> 453.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.08 (s, 1H), 8.01-8.11 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 2H), 5.86-5.99 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 4H), 1.71 (s, 6H), 1.56 (s, 6H); 3 Hs 는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 OH). ^c
130 ^c	MS <i>m/z</i> 451.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.00-9.11 (m, 1H), 8.07-8.07 (m, 1H), 8.07-8.08 (m, 1H), 8.04-8.10 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.93-7.99 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 5.67-5.94 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.28-2.42 (m, 4H), 1.53 (s, 6H), 1.37 (s, 6H); 1H 는 관찰되지 않음 (NH 또는 OH). ^c
131 ^c	MS <i>m/z</i> 449.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.06 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 5.90-6.01 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.62-2.74 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 3 Hs 는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 OH). ^c
132 ^c	MS <i>m/z</i> 458.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.06-9.15 (m, 1H), 8.11-8.23 (m, 1H), 7.98-8.07 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 5.78-5.93 (m, 1H), 4.09-4.18 (m, 3H), 2.39-2.53 (m, 4H), 1.56 (s, 6H), 1.44 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH and OH). ^c
133 ^c	MS <i>m/z</i> 450.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.20 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 5.94-6.05 (m, 1H), 2.61-2.73 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c

[0698]

Cpd ^o	Data ^o
134 ^o	MS <i>m/z</i> 437.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.16 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 5.87-5.97 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.51 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^o
135 ^o	MS <i>m/z</i> 488.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.15 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.95 - 6.02 (m, 1H), 2.63 - 2.76 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 3 Hs 는 관찰되지 않음 (2NHs 및 OH). ^o
137 ^o	MS <i>m/z</i> 497.4, 499.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.11 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.6 Hz, 1H), 5.92-6.01 (m, 1H), 2.64-2.70 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 3Hs 는 관찰되지 않음 (2NHs 및 OH). ^o
138 ^o	MS <i>m/z</i> 434.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.17 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 5.92-6.03 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 3H), 2.66-2.71 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^o
139 ^o	MS <i>m/z</i> 487.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.09 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 2.40-2.53 (m, 4H), 1.57-1.66 (m, 6H), 1.42-1.50 (m, 6H); 3Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^o
142 ^o	MS <i>m/z</i> 470.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.12-9.15 (m, 3H), 8.21 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.8 Hz, 1H), 5.83-5.95 (m, 1H), 2.23-2.69 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.49 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^o
145 ^o	MS <i>m/z</i> 471.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11.65 (br s, 1H), 9.23 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.64 (m, 2H), 7.37 (br s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 4H), 1.67 (s, 6H), 1.55 (s, 6H); 1H 는 관찰되지 않음 (NH 또는 OH). ^o
146 ^o	MS <i>m/z</i> 471.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.89 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.00 (tt, <i>J</i> = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 2.62 - 2.76 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 3 Hs 는 관찰되지 않음 (2NHs 및 OH). ^o

[0699]

Cpd.	Data
147.	MS m/z 471.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.18 (s, 1H), 8.43 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.99 (tt, $J=10.8, 5.5$ Hz, 1H), 2.61 - 2.76 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 3 Hs 는 관찰되지 않음 (NHs 및 OH).
150.	MS m/z 450.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.51 (br s, 2H), 9.27 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.23 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.92 (tt, $J=12.3, 3.9$ Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.52-2.66 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.54 (s, 6H).
151.	MS m/z 434.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.09-9.13 (m, 1H), 8.14 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 5.91-6.05 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.65-2.70 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
152.	MS m/z 471.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.56 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.37 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.77-7.86 (m, 2H), 5.83-5.91 (m, 1H), 2.42 (d, $J=2.9$ Hz, 4H), 1.57 (s, 6H), 1.42 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
153.	MS m/z 451.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.14 (s, 1H), 8.24 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=1.5$ Hz, 2H), 5.82-5.90 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.35-2.44 (m, 4H), 1.55 (s, 6H), 1.39 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
154.	MS m/z 468.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (1:1 CDCl ₃ : 메탄올-d ₄) δ: 8.88 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.66-5.77 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.26-2.34 (m, 4H), 1.47 (s, 6H), 1.32 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
158.	MS m/z 434.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 8.89 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 3H), 5.76 (tt, $J=12.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (t, $J=12.5$ Hz, 2H), 2.39 (dd, $J=13.1, 4.0$ Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.47 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
159.	MS m/z 462.6 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.16 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.92-8.46 (m, 3H), 5.89-6.08 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.54-2.79 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).
160.	MS m/z 470.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.18 (s, 1H), 8.23-8.28 (m, 2H), 8.14 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 3H), 5.94-6.03 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).

[0700]

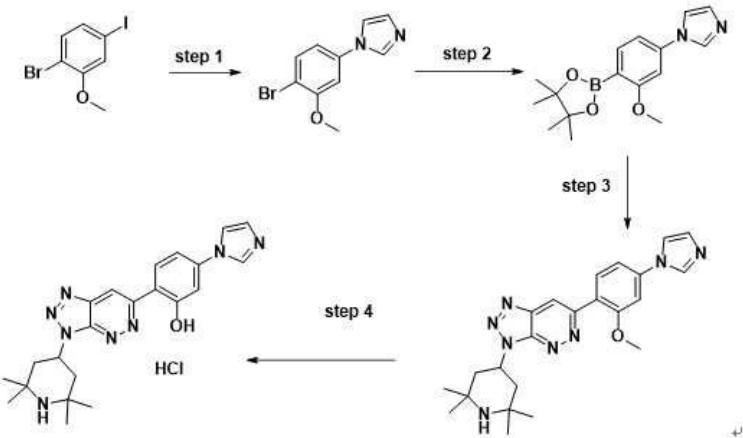
Cpd.	Data
162.	MS m/z 470.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.25-9.29 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 5.80-5.85 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 4H), 1.55 (s, 6H), 1.39 (s, 6H); 2Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).

[0701]

[0702] 실시예 15

[0703]

화합물 70의 제조



[0704]

[0705]

단계 1: DMF (2mL) 중의 이미다졸 (0.1g, 1.47mmol), 1-브로모-4-iodo-2-메톡시벤젠 (0.5g, 1.6mmol), 2-(2-파리딜)벤즈이미다졸 (58.0mg, 0.3mmol), 세슘 카보네이트 (1.2g, 3.66mmol), 구리(I) 요오드화물 (56mg 0.29mmol) 혼합물을 100°C에서 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 Celite를 통해 여과하였고 EtOAc로 세척하여 농축하였다. 원료를 EtOAc/헥산구배 (0~80% EtOAc)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-브로모-3-메톡시페닐)-1*H*-이미다졸 (0.25g, 62%)을 제공하였다.

[0706]

MS m/z 253.3, 255.3 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (메탄올-*d*₄) δ : 8.19 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.62 (t, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.14~7.17 (m, 1H), 7.08 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

[0707]

단계 2: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 1-(4-브로모-3-메톡시페닐)-1*H*-이미다졸 (127.0mg, 0.5mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,3,2-디옥사보로란 (254.0mg, 1.0mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합체 (38.0mg, 0.05mmol) 및 아세트산 칼륨 (200.0mg, 2.0mmol)으로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 디옥산 (1mL)을 첨가하였고 반응을 90°C에서 90분 동안 가열하였다. 그 후에 UPLC는 보릴레이트화된 생성물로 완전한 전환을 나타내었다. 미정제 혼합물을 실온으로 냉각하여 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0708]

단계 3: 상기 반응으로부터의 미정제 혼합물에 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합체 (38.0mg, 0.05mmol) 및 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-파리딜)트리아졸로[4,5-c]페라진 (실시예 13, 단계 2에서 제조됨, 100.0mg, 0.34mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 2.0M 수성 K₂CO₃ (0.75mL, 1.5mmol)을 첨가하고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여, EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하였으며 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0% to 30% MeOH)로 용리하여 6-(4-(1*H*-이미다졸-1-일)-2-메톡시페닐)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진 (85mg, 39%)을 제공하였다. MS m/z 433.3 [$M+H$]⁺.

[0709]

단계 4: 디클로로메탄 (3mL) 중의 6-(4-(1*H*-이미다졸-1-일)-2-메톡시페닐)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진 (50mg, 0.115mmol) 용액에 CH₂Cl₂ (0.6mL, 0.6mmol) 중의 1M BBr₃를 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 반응을 교반하였다. 메탄올 (3mL)을 첨가하였고 반응을 추가로 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압에서 교반하였다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (2.5% NH₄OH 포함) (0% to 30% MeOH/NH₄OH)로 용리하여 5-(1*H*-이미다졸-1-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)페놀 (33mg, 70%)을 황색 고체로 제공하였다.

[0710]

MS m/z 419.4 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (메탄올-*d*₄) δ : 9.08 (s, 1H), 8.25 (t, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.67 (t, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=1.6 Hz, 2H), 7.19 (t, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.72~5.87 (m, 1H), 2.24-

2.40 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.35 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (OH 및 NH).

[0711] 상기 실시예 15에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

Cpd ^p	Data ^p
63 ^p	MS <i>m/z</i> 420.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.75-5.91 (m, 1H), 2.30-2.47 (m, 4H), 1.55 (s, 6H), 1.40 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (OH and NH). ^p
64 ^p	MS <i>m/z</i> 420.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.17 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 5.93-6.03 (m, 1H), 2.67 (s, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (OH and NH). ^p
72 ^p	MS <i>m/z</i> 420.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.11 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.77-5.87 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.36 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (OH and NH). ^p
143 ^p	MS <i>m/z</i> 437.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 12.05 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.14 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 8.13 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.92 (tt, <i>J</i> = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 4.02-4.16 (m, 1H), 2.52-2.66 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.53 (s, 6H). ^p
144 ^p	MS <i>m/z</i> 433.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.50 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (br s, 2H), 5.93-6.05 (m, 1H), 2.62-2.78 (m, 4H), 2.45-2.54 (m, 3H), 1.80 (s, 6H), 1.67 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (NH and OH). ^p
149 ^p	MS <i>m/z</i> 447.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.19 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 5.95-6.05 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.43 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Ns는 관찰되지 않음 (NH and OH). ^p
155 ^p	MS <i>m/z</i> 433.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.18 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (sxt, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H), 6.52-6.55 (m, 1H), 5.99 (spt, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 2.64-2.75 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (NH and OH). ^p
156 ^p	MS <i>m/z</i> 433.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11.70 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.92-9.04 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 5.89-5.97 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.65 (s, 6H), 1.52 (s, 6H). ^p

[0712]

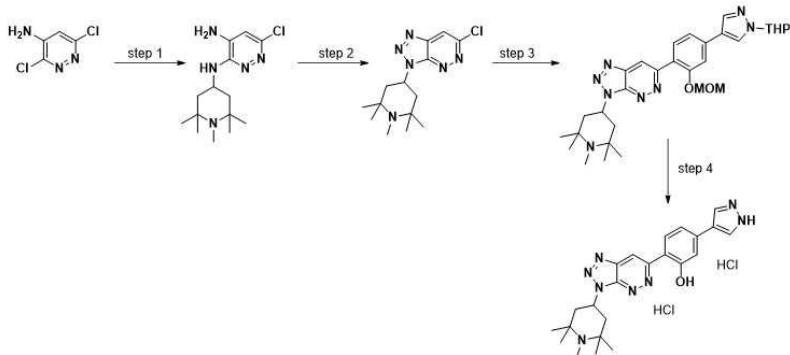
Cpd ^p	Data ^p
157 ^p	MS <i>m/z</i> 433.6 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.14 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.97 (tt, <i>J</i> = 10.4, 5.8 Hz, 1H), 2.64-2.75 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (NH and OH). ^p

[0713]

[0714] 실시예 16

[0715]

화합물 52의 제조



[0716]

[0717]

단계 1: 테카놀 (10mL) 중의 3,6-디클로로피리다진-4-아민 (1.0g, 6.0mmol), 1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-아민 (1.0g, 6.1mmol) 및 DIPEA (1.6mL, 9.1mmol) 혼합물을 150°C에서 7일 동안 가열하였다. 공기를 불어넣어서 용매를 제거하였고 잔여물을 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (2.5% NH₄OH) (0% to 30% MeOH/ NH₄OH)로 용리하는 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-N3-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)피라진-3,5-디아민 및 6-클로로-N3-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)피라진-3,4-디아민 (0.85g, 47%) 혼합물을 갈색 고체로 제공하여 다음 단계에서 사용하였다.

[0718]

단계 2: AcOH (4mL) 중의 상기에서 제조된 6-클로로-N3-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)피라진-3,4-디아민, (0.85g, 2.9mmol, ~59% pure) 혼합물에 NaNO₂ (0.50g, 1.21mmol)을 첨가하였고 반응을 실온 1시간 동안 교반하였다. 반응을 포화된 수성 나트륨 바이카르보네이트를 pH ≈ 7까지 천천히 첨가하여 냉각하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하였으며, 감압 하에 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카-겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-20% MeOH) 용리하여 6-클로로-3-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]피라진 (375g, 43%)을 황갈색 고체로 수득하였다. MS m/z 309.1 [M+H]⁺.

[0719]

단계 3: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 [6-클로로-3-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]피라진 (72mg, 0.23mmol), 4-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸 (실시예 1, 단계7에서 제조됨, 116mg, 0.28mmol), [1,1'비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (17mg, 0.023mmol), 및 K₂CO₃ (65mg, 0.47mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (2mL) 및 물 (0.5mL)을 첨가하였고 반응을 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 물로 희석하여, EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하였으며, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0% to 30% MeOH)로 용리하는 실리카-겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라진 (75mg, 57%)을 제공하였다. MS m/z 561.4 [M+H]⁺.

[0720]

단계 4: CH₂Cl₂ (1mL) 중의 6-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)페닐]-3-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]피라진 (61mg, 0.11mmol) 용액에 1,4-디옥산 (0.14mL, 0.54mmol) 중의 4N HCl을 첨가하였고 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이 시간동안 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 CH₂Cl₂로 세척하였으며 (3 X), 건조하여 2-[3-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]피라진-6-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 디하이드로클로라이드 (41mg, 75%)를 황색 고체로 제공하였다.

[0721]

MS m/z 433.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-d₄) δ: 9.13 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.9 Hz, 1H), 5.95 (tt, J=12.9, 3.5 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (t, J=14.2 Hz, 2H), 2.77 (dd, J=14.2, 3.5 Hz, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.70 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).

[0722]

상기 실시예 16에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및

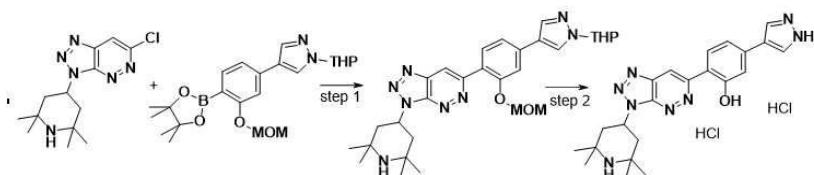
반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

Cpd.	Data ^a
56 ^c	MS <i>m/z</i> 391.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.09 (s, 1H), 8.37 (br s, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.70-5.90 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 2H), 2.70 (br. s., 4H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (OH 및 2 NHs). ^c
57 ^c	MS <i>m/z</i> 417.6 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- <i>d</i> ₄) δ: 9.09 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 5.80-5.92 (m, 1H), 2.76 (dd, <i>J</i> =13.6, 12.6 Hz, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 2.50 (d, <i>J</i> =9.5 Hz, 2H), 2.17 (d, <i>J</i> =9.1 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (OH 및 2 NHs). ^c

[0723]

[0724] 실시예 17

[0725] 화합물 7의 제조



[0726]

[0727]

단계 1: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*c*]피라진 (실시예 13, 단계 2에서 제조됨, 75mg, 0.25mmol), 4-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸 (실시예 1, 단계 7에서 제조됨, 150mg, 0.36mmol), 및 디클로로메탄 (25mg, 0.029mmol)과의 [1,1'비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 복합체로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (4mL) 및 2.0M 수성 K₂CO₃ (0.3mL, 0.60mmol)를 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물 (2mL)로 회석하여, EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하였으며, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-20% MeOH)로 용리하여 6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*c*]피라진 (125mg, 90%) 을 황색 고체로 제공하였다. MS *m/z* 547.4 [M+H]⁺.

[0728]

단계 2: CH₂Cl₂ (1mL) 중의 6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*c*]피라진 (125mg, 0.23mmol) 용액에 디옥산 (3mL, 12mmol) 중의 4N HCl을 첨가하였고 실온에서 2시간 동안 반응을 교반하였다. 침전된 황색 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 CH₂Cl₂ 및 Et₂O로 세척하고 건조하여 5-(1*H*-피라졸-4-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*c*]피리다진-6-일)페놀 디하이드로클로라이드 (95mg, 91%)를 제공하였다.

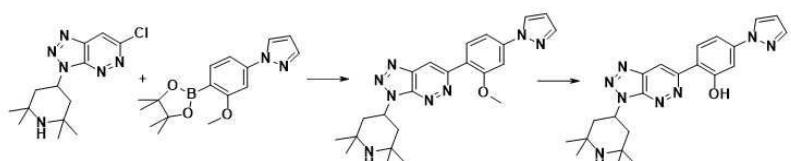
[0729]

MS *m/z* 419.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-*d*₄) δ: 9.11 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.11 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 5.97 (tt, *J*=11.0, 5.4 Hz, 1H), 2.62-2.74 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.64 (s, 6H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (2NHs 및 OH).

[0730]

[0731] 실시예 18

화합물 34



[0732]

단계 1: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-

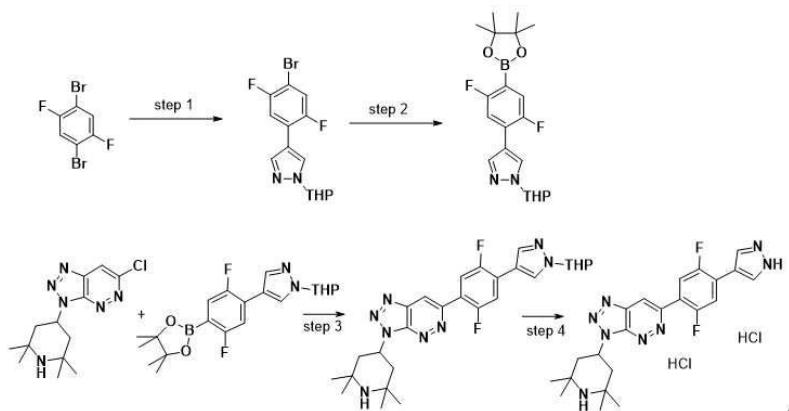
3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라진 (실시예 13, 단계 2에서 제조됨, 50mg, 0.17mmol), 1-[3-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피라졸 (61mg, 0.20mmol), [1,1'비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (13mg, 0.17mmol), 및 K_2CO_3 (71mg, 0.51mmol)으로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 디옥산 (4mL) 및 물 (0.5mL)을 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물 (2mL)로 희석하여, EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하였으며 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-20% MeOH)로 용리하여 6-(2-메톡시-4-피라졸-1-일-페닐)-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]피라진 (55mg, 75%)을 황색 고체로 제공하였다. MS m/z 433.5 [M+H]⁺.

[0734] 단계 2: CH₂Cl₂ (1mL) 중의 6-(2-메톡시-4-피라졸-1-일-페닐)-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]피라진 (55mg, 0.13mmol) 용액에 CH₂Cl₂ (0.64mL, 0.64mmol) 1M BBr₃를 첨가하였고 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 이후 UPLC용 출발 물질의 완전한 소비를 나타내었다. 반응을 MeOH (10mL)를, 냉각하고 감압 하에 농축하였으며, 실리카 젤 크로마토그래피를 이용하여 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (2.5% NH₄OH) (0% to 30% MeOH/ NH₄OH)로 용리하여 5-피라졸-1-일-2-[3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일]페놀 (38mg, 71%)를 황색 고체로 제공하였다.

[0735] MS m/z 419.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 9.18 (s, 1H), 8.97-9.07 (m, 1H), 8.58 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.11-8.17 (m, 1H), 7.81 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J*=2.4, 1.7 Hz, 1H), 5.93 (tt, *J*=12.3, 4.1 Hz, 1H), 2.52-2.65 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.53 (s, 6H).

[0736] 실시예 19

[0737] 화합물 14의 제조



[0738]

[0739] 단계 1: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 1,4-디브로모-2,5-디플루오로-벤젠 (3.2g, 12mmol), 1-테트라하이드로피란-2-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸 (2.95g, 10.6mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (430mg, 0.50mmol)으로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (50mL) 및 2.0M 수성 K_2CO_3 (15mL, 30mmol)을 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여, EtOAc로 추출하였다 (3 X). 결합된 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하였으며, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, EtOAc/헥산 구배 (0-50% EtOAc)로 용리하여 4-(4-브로모-2,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸 (1.51g, 42%)를 갈색 오일로 제공하였다. MS m/z 343.0, 345.0 [M+H]⁺.

[0740] 단계 2: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (200mg, 0.23mmol), 4-(4-브로모-2,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸 (1.51g, 4.40mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,3,2-디옥사보로란 (2.90g, 11.4mmol), 및 KOAc (1.73g, 17.6mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복).

1,4-디옥산 (22mL)을 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석 하여, EtOAc로 추출하였다(3 X). 결합된 유기상을 Na₂SO₄으로 건조하고 감압 하에 농축하였으며, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, EtOAc/헥산 구배 (0-50% EtOAc)로 용리하여 4-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-테트라하이드로페란-2-일-페라졸 (1.54g, 89%)을 갈색 고체로 제공하였다.

[0741] ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.09 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (dd, J=10.7, 4.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=9.5, 5.7 Hz, 1H), 5.38-5.51 (m, 1H), 4.01-4.16 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 3H), 1.66-1.79 (m, 3H), 1.39 (s, 12H).

[0742] 단계 3: 오븐건조된 투브에 자기장 교반 막대를 장착하고 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페페리딜)트리아졸로[4,5-c]페라진 (실시예 13, 단계 2에서 제조됨 75mg, 0.25mmol), 4-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-테트라하이드로페란-2-일-페라졸 (199mg, 0.51mmol), 및 (dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (25mg, 0.029mmol)로 채웠다. 투블르 고무 스크류-캡으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (1mL) 및 2.0M 수성 K₂CO₃ (0.3mL, 0.6mmol)를 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열 하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여, EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄으로 건조하고 감압 하에 농축하였으며, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-50% EtOAc)로 용리하여 갈색 고체로 제공하였다. 6-[2,5-디플루오로-4-(1-테트라하이드로페란-2-일페라졸-4-일)페닐]-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페페리딜)트리아졸로[4,5-c]페라진 (96mg, 72%) MS m/z 523.4 [M+H]⁺;

[0743] 단계 4: CH₂Cl₂ (1mL) 중의 6-[2,5-디플루오로-4-(1-테트라하이드로페란-2-일페라졸-4-일)페닐]-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페페리딜)트리아졸로[4,5-c]페라진 (96mg, 0.18mmol) 용액에 디옥산 (2mL, 8mmol) 중의 4N HCl을 첨가하였고 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전된 황색 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 CH₂Cl₂ 및 Et₂O로 행구고 건조하여 6-(2,5-디플루오로-4-(1H-페라졸-4-일)페닐)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진 디하이드로로라이드를 제공하였다.

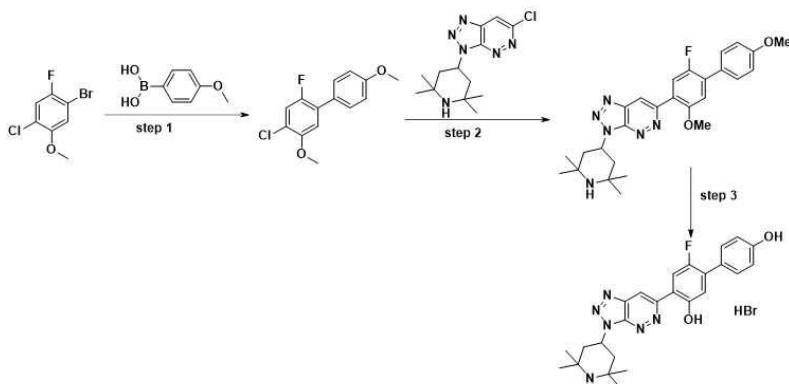
[0744] 상기 실시예 19에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

Cpd ^a	Data ^a
13^b	MS m/z 439.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.64 (d, J=12.8 Hz, 1H), 8.95 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J=12.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.92-7.99 (m, 1H), 5.93 (tt, J=12.3, 3.8 Hz, 1H), 2.58-2.65 (m, 4H), 1.67 (s, 6H), 1.56 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (2 NHs). ^c
58^b	MS m/z 435.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.02 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.97 (tt, J=11.7, 4.7 Hz, 1H), 2.60-2.77 (m, 4H), 1.79 (s, 6H), 1.66 (s, 6H); 4 Hs 는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 2 OHs). ^c

[0745]

실시예 20

[0746] 화합물 53의 제조



[0748]

[0749] 단계 1: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 1-브로모-4-클로로-2-플루오로-5-메톡시-벤젠 (100mg, 0.42mmol), (4-메톡시페닐)보론산 (69.8mg, 0.46mmol) 및 디클로로메탄 (17.1mg, 0.021mmol)과의 [1,1'비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 복합체로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (1.0mL) 및 1M 수성 K_2CO_3 (0.5mL, 0.5mmol)를 첨가하였고 반응을 90°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여, EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, EtOAc/헥산 구배 (0-10% EtOAc)로 용리하여 클로로-5-플루오로-2-메톡시-4-(4-메톡시페닐)벤젠 (89.2mg, 80%)을 백색 고체로 수득하였다.

[0750] MS m/z 267.8 [$M+H$]⁺; 1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.39 (dd, $J= 8.8, 1.6$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J= 9.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J= 8.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J= 6.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

[0751] 단계 2: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 1-클로로-5-플루오로-2-메톡시-4-(4-메톡시페닐)벤젠 (56mg, 0.21mmol), 비스(페니콜라토)디보론 (66.6mg, 0.26mmol), 아세트산 칼륨 (61.8mg, 0.63mmol), 및 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2', 4', 6'-트리이소프로필-1, 1'페닐)[2-(2'-아미노-1, 1'페닐)]팔라듐(II) (8.3mg, 0.011mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (1.4mL)을 첨가하였고 반응을 120°C로 64시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하였고 aq. 1M K_2CO_3 (0.7mL, 0.7mmol)를 첨가하고 이어 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]페라진 (실시예 13, 단계 2에서 제조됨, 40.9mg, 0.14mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합체 (8.6mg, 0.011mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 페징하고 90°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하여, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다 (3 X). 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/ CH_2Cl_2 구배 (0-30% MeOH)로 용리하여 6-[5-플루오로-2-메톡시-4-(4-메톡시페닐)페닐]-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]페라진 (28.5mg, 29%)을 수득하였다. MS m/z 491.5 [$M+H$]⁺.

[0752] 단계 3: 6-[5-플루오로-2-메톡시-4-(4-메톡시페닐)페닐]-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]페라진 (28.5mg, 0.058mmol)을 디클로로메탄 (2mL) 및 디클로로메탄 (0.6mL, 0.6mmol) 중의 1N BBr_3 와 결합하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 메탄올 (0.5mL)을 첨가하였고 3시간 동안 반응을 교반하였다. 혼합물을 감압에서 농축하였고 잔여물을 MeOH (3 x 2mL)로 파쇄하고 진공 하에 건조하여 6-플루오로-4-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)-[1,1'-bi페닐]-3,4'-디올 하이드로브로마이드를 미색 고체로 수득하였다 (11.3mg, 36%).

[0753] MS m/z 463.5 [$M+H$]⁺; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ: 11.22 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.95 (d, $J= 12.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J= 12.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J= 11.7$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J= 8.5, 1.6$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J= 6.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J= 8.5$ Hz, 2H), 5.94 (tt, $J= 12.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J= 12.0$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J= 10.1$ Hz, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.52 (s, 6H).

[0754] 상기 실시예 20에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

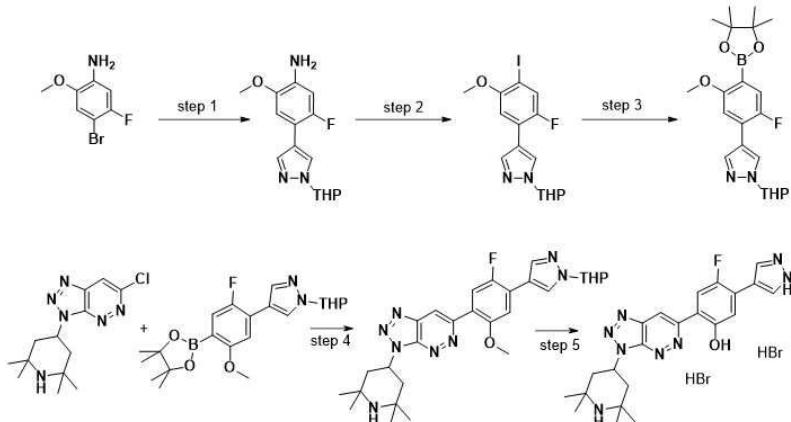
Cpd ^a	Data ^a
33 ^a	MS m/z 437.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10.13-10.31 (m, 1H), 9.55-9.70 (m, 1H), 8.82 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.32-8.42 (m, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.70 (d, J=12.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J=6.9 Hz, 1H), 5.91 (tt, J=12.3, 3.8 Hz, 1H), 2.56-2.70 (m, 4H), 1.67 (s, 6H), 1.56 (s, 6H). ^a
55 ^a	MS m/z 478.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.18 (s, 1H), 8.03 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.22 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (dt, J= 6.9, 1.9 Hz, 1H), 5.99 (tt, J= 11.3, 5.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.63-2.71 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^a
59 ^a	MS m/z 437.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 8.75 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.04 - 7.18 (m, 2H), 5.99 (tt, J= 12.0, 4.7 Hz, 1H), 2.62 - 2.74 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 3 Hs 는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 OH). ^a
62 ^a	MS m/z 451.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.51 (br s, 2H), 9.48 (d, J= 12.3 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.31 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 12.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.35 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 5.91 (tt, J= 12.6, 4.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.59 (d, J= 12.9 Hz, 2H), 2.50-2.54 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.55 (s, 6H). ^a
87 ^a	MS m/z 448.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.26 (s, 1H), 8.96-9.03 (m, 2H), 8.44 (dd, J=6.9, 1.3 Hz, 2H), 8.21 (d, J=12.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.01 (tt, J=10.7, 5.5 Hz, 1H), 2.63-2.73 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs 는 관찰되지 않음 (NH, 및 OH). ^a

[0755]

실시예 21

[0756]

화합물 35의 제조



[0758]

[0759]

단계 1: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 4-브로모-5-플루오로-2-메톡시-아닐린 (1.0g, 4.5mmol), 1-테트라하이드로파란-2-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페라졸 (1.6g, 5.5mmol), Pd(dppf)Cl₂ (340mg, 0.45mmol) 및 K₂CO₃ (1.9g, 14mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (20mL) 및 물 (2mL)을 첨가하였고 반응을 90 °C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여, EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, EtOAc/헥산 구배 (0-60% EtOAc)로 용리하여 5-플루오로-2-메톡시-4-(1-테트라하이드로파란-2-일페라졸-4-일)아닐린 (1.25g, 94%)을 무색 오일로 제공하였다. MS m/z 292.3 [M+H]⁺.

[0760]

단계 2: 질소 흐름 하에 THF (40mL) 중의 잘 교반된 -플루오로-2-메톡시-4-(1-테트라하이드로파란-2-일페라졸-4-일)아닐린 (1.25g, 4.29mmol) 혼탁액에 CsI (1.67g, 6.44mmol), I₂ (1.09g, 4.29mmol), CuI (0.41g, 2.15mmol) 및 tBuONO (1.33mL, 10.7mmol).를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 65-70°C에서 6시간 동안 격렬하게 교반하였다. 빙욕에서 냉각한 후, 고체를 여과하였다. 여과물을 디클로로메탄 (500mL)으로 희석하고, 30% aq. 수산화 암모늄 (150mL), 나트륨 티오황산염 (300mL), 소금물로 세척하며, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, tOAc/헥산 구배 (0-80% EtOAc)로 용리하여 4-(2-플루오로-4-요오도-5-메톡시-페닐)-1-테트라하이드로파란-2-일-페라졸 (0.92g, 53%)을 강색 고체로 제공하였

다. MS m/z 403.1 $[M+H]^+$.

[0761] 단계 3: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 a4-(2-플루오로-4-요오도-5-메톡시-페닐)-1-테트라하이드로페란-2-일-페라졸 (0.92g, 2.23mmol), Pd(dppf)Cl₂ (171mg, 0.23mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,3,2-디옥사보로란 (1.17g, 4.57mmol), 및 KOAc (0.68g, 6.85mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (10mL)을 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하여, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하였으며, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, EtOAc/헥산 구배 (0-50% EtOAc)로 용리하여 4-(2-플루오로-5-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸 (0.745g, 81%)을 투명한 오일로 제공하였다. MS m/z 403.3 $[M+H]^+$.

[0762] 단계 4: 오븐건조된 반응 튜브에 자기장 교반 막대를 장착하고 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)트리아졸로[4,5-c]페라진 (실시예 13, 단계 2에서 제조됨, 98mg, 0.33mmol), 4-(2-플루오로-5-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸 (267mg, 0.66mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (50mg, 0.066mmol) 및 K₂CO₃ (276mg, 2.0mmol)를 채웠다. 튜브를 고무 스트립-캡으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (2mL) 및 물 (0.5mL)을 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 물로 희석하여 EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하였으며, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0% to 25% MeOH)로 용리하여 6-(5-플루오로-2-메톡시-4-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-4-일)페닐)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딜-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진 (150mg, 42%)을 갈색 고체로 제공하였다. MS m/z 535.4 $[M+H]^+$.

[0763] 단계 5: 6-(5-플루오로-2-메톡시-4-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-4-일)페닐)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딜-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진 (80mg, 0.15mmol)을 디클로로메탄 (2mL) 중에 용해시키고 디클로로메탄 (0.74mL, 0.74mmol) 중의 1N BBr₃로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 메탄올 (0.5mL)을 첨가하였고 1시간 동안 반응을 교반하였다. 반응을 감압에서 농축하였다. 잔여물을 MeOH에서 패쇄하였으며, 결과로 생성된 고체를 여과하여 Et₂O로 세척하고 진공 하에서 건조하여 4-플루오로-5-(1H-페라졸-4-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딜-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)페놀 디하이드로브로마이드 (33mg, 41%)를 주황색 고체로 수득하였다.

[0764] MS m/z 437.5 $[M+H]^+$; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.51 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.92-9.03 (m, 1H), 8.07-8.16 (m, 2H), 8.03 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.93 (tt, *J*=12.3, 4.8 Hz, 1H), 2.53-2.63 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.52 (s, 6H); 1H는 관찰되지 않음 (NH 또는 OH).

[0765] 상기 실시예 21에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

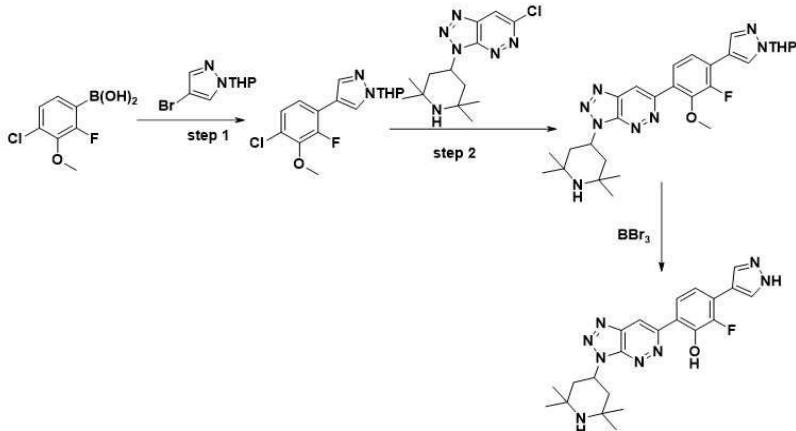
Cpd ^o	Data ^o
83 ^o	MS m/z 453.9 $[M+H]^+$; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ : 9.18 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.98 (tt, <i>J</i> =12.0, 4.5 Hz, 1H), 2.61-2.79 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.66 (s, 6H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (2 NHs and OH). ^o

[0766]

[0767] 실시예 22

[0768]

화합물 54의 제조



[0769]

[0770]

단계 1: (4-클로로-2-플루오로-3-메톡시-페닐)보론산 (200mg, 0.98mmol)을 4-브로모-1-테트라하이드로페란-2-일-페라졸 (271mg, 1.17mmol) 및 디클로로메탄 (80.0mg, 0.098mmol)과의 [1,1'비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 복합체에 결합하였고, 이어 1,4-디옥산 (2.0mL) 및 1M 수성 K_2CO_3 (1.0mL, 1.0mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 EtOAc 및 H_2O 사이에서 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였고 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여 농축하였다. 잔여물을 실리카 젤 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 헥산에서 0~20% EtOAc로 용리하여 4-(4-클로로-2-플루오로-3-메톡시-페닐)-1-테트라하이드로페란-2-일-페라졸 (165.7mg, 54%)을 미색 고체로 수득하였다.

[0771]

MS m/z 311.0 [$M+H$]⁺; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.93 (d, $J= 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.13 (dd, $J= 8.5, 7.3$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J= 8.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J= 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J= 9.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (td, $J= 11.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.08~2.18 (m, 2H), 1.88 ~ 2.01 (m, 1H), 1.60 ~ 1.72 (m, 2H), 1.57 (d, $J= 2.5$ Hz, 1H).

[0772]

단계 2: 4-(4-클로로-2-플루오로-3-메톡시-페닐)-1-테트라하이드로페란-2-일-페라졸 (48.0mg, 0.15mmol)을 비스(페나콜라토)디보론 (49.0mg, 0.19mmol), 아세트산 칼륨 (45.5mg, 0.46mmol), 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시-1,1'페닐)[2-(2'-아미노-1,1'페닐)]팔라듐(II) (5.6mg, 0.008mmol), 및 1,4-디옥산 (1.0mL)과 결합하였다. 혼합물을 120°C에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 1M 수성 K_2CO_3 (0.5mL, 0.5mmol), 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)트리아졸로[4,5-c]페라진 (실시 예 13, 단계 2에서 제조됨, 30.0mg, 0.102mmol), 및 디클로로메탄 (4.2mg, 0.008mmol)과의 [1,1'비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 복합체를 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 6시간 동안 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 EtOAc 및 H_2O 사이에서 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하여 농축하였다. 잔여물을 실리카 젤 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 0~30% MeOH in CH_2Cl_2 로 용리하여 6-[3-플루오로-2-메톡시-4-(1-테트라하이드로페란-2-일페라졸-4-일)페닐]-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)트리아졸로[4,5-c]페라진 (10.6mg, 20%)을 수득하였다. MS m/z 535.5 [$M+H$]⁺.

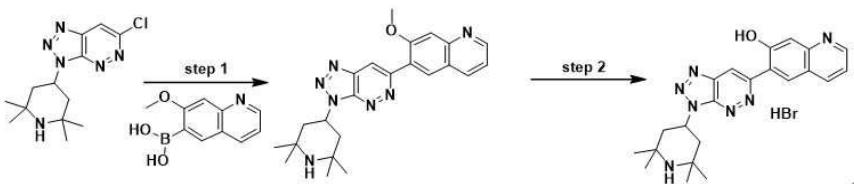
[0773]

단계 3: 6-[3-플루오로-2-메톡시-4-(1-테트라하이드로페란-2-일페라졸-4-일)페닐]-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)트리아졸로[4,5-c]페라진 (11mg, 0.02mmol)을 디클로로메탄 (0.5mL) 및 디클로로메탄 (0.10mL, 0.10mmol) 중의 1N BBr_3 과 결합하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 메탄올 (0.5mL)을 첨가하였고 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 EtOAc 및 포화된 수성 $NaHCO_3$ 사이에서 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하여 농축하였다. 물질을 실리카 젤 상에서 크로마토그래피를 수행하여, H_2O 중의 10~100% MeCN로 용리하여 2-플루오로-3-(1H-페라졸-4-일)-6-[3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일]페놀 디하이드로클로라이드 (1.1mg, 11%)를 제공하였다.

[0774] MS m/z 437.3 [M+H]⁺; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ: 9.11 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.90 (dd, $J=8.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=8.2, 6.9$ Hz, 1H), 5.88-5.95 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 4H), 1.71 (s, 6H), 1.56 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).

실시예 23

화합물 81의 제조



[0777]

단계 1: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]파라진 (실시예 13, 단계 2에서 제조됨, 85mg, 0.29mmol), (7-메톡시-6-퀴놀일)보론산 (70mg, 0.35mmol), [1,1'비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (22mg, 0.029mmol), 및 K_2CO_3 (811mg, 0.58mmol)로 채웠다. 플라스크르르 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 디옥산 (2mL) 및 물 (0.5mL)을 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여, EtOAc 로 추출하였다 (3 X). 합해진 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하여 감압 하에서 농축하였고 잔여물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 구배 (0% to 30% MeOH)로 용리하여 7-메톡시-6-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일)퀴놀론 (110mg, 91%)를 황갈색 고체로 제공하였다. MS m/z 418.4 [M+H]⁺.

[0779]

단계 2: 7-메톡시-6-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일)퀴놀론 (110mg, 0.26mmol)을 CH_2Cl_2 (2mL)에 용해시켰고 디클로로메탄 (1.3mL, 1.3mmol) 중의 1N BBr_3 을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 메탄올 (5mL)을 첨가하였고 반응을 2시간 동안 교반하였다. 반응을 감압에서 농축하였고, 잔여물을 Et_2O 에서 파쇄하였고, 결과로 생성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집하여, CH_2Cl_2 , Et_2O 로 세척하고 건조하여 6-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파리다진-6-일)퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (97mg, 76%)를 주황색 고체로 제공하였다.

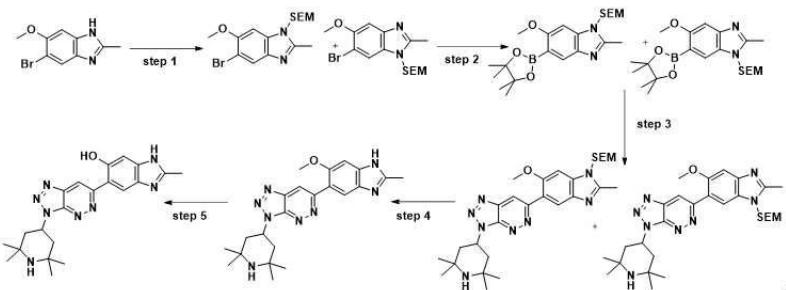
[0780]

MS m/z 404.5 [M+H]⁺; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ: 9.21-9.25 (m, 2H), 9.11 (dd, $J=5.7, 1.3$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.94 (dd, $J=8.2, 5.7$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.00-6.08 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 4H), 1.81 (s, 6H), 1.66 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).

[0781]

실시예 24

화합물 97의 제조



[0783]

단계 1: DMF (5mL) 중의 5-브로모-6-메톡시-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (360mg, 1.5mmol) 용액에 무기 오일 (90mg, 2.25mmol) 중의 60% NaH 를 N_2 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 15분간 교반하였고 이어 SEMCl (400 μL , 2.25mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였고 혼합물을 얼음물 (10mL)로 냉각하였

다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다 (50mL X 2). 유기층을 소금물로 세척하여 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 농축하여 잔여물을 제공하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (2% to 5% MeOH)로 용리하여 5-브로모-6-메톡시-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 및 (5-메톡시-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)브로모늄 혼합물을 갈색 오일 (416mg, 75%)로 획득하였다. MS m/z 371 [M+H]⁺.

[0785] 단계 2: 1,4-디옥산 (5mL) 중의 5-브로모-6-메톡시-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 및 (5-메톡시-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)브로모늄 (370mg, 1mmol), B₂(pin)₂ (280mg, 1.1mmol), Pd (dpdpf)Cl₂ (73mg, 0.1mmol) 및 KOAc (196mg, 2mmol) 혼합물을 90°C에서 N₂ 하에 3시간 동안 교반하였다. 용매를 농축하여 6-메톡시-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 및 2-(5-메톡시-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-1-이움 혼합물을 제공하였고, 이는 다음 단계에서 정제없이 사용되었다.

[0786] 단계 3: 1,4-디옥산-H₂O (4mL, 3/1, v/v) 중의 상기 미정제 6-메톡시-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 및 2-(5-메톡시-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-1-이움 (150mg, 0.51mmol), 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파라진 (실시예 13, 단계 2에서 제조됨, 147mg, 0.5mmol), Pd (dpdpf)Cl₂ (73mg, 0.1mmol), 및 K₂CO₃ (178mg, 1.3mmol) 혼합물을 90°C에서 N₂ 하에 3시간 동안 교반하였다. 용매를 농축하였고 잔여물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 여과하여, CH₂Cl₂/MeOH 구배 (0% to 5% MeOH)로 용리하여 6-(6-메톡시-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파라진 및 6-(5-메톡시-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파라진 혼합물을 갈색 오일 (220mg, 79%)로 제공했다. MS m/z 551 [M+H]⁺.

[0787] 단계 4: H₂Cl₂ (1mL) 중의 6-(6-메톡시-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파라진 및 6-(5-메톡시-2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파라진 (220mg, 0.4mmol) 혼합물을 용액에 TFA (912mg, 8mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 미정제 6-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파라진을 제공하였고, 이는 다음 단계에서 추가 정제없이 사용되었다 (151mg, 90%). MS m/z 421 [M+H]⁺.

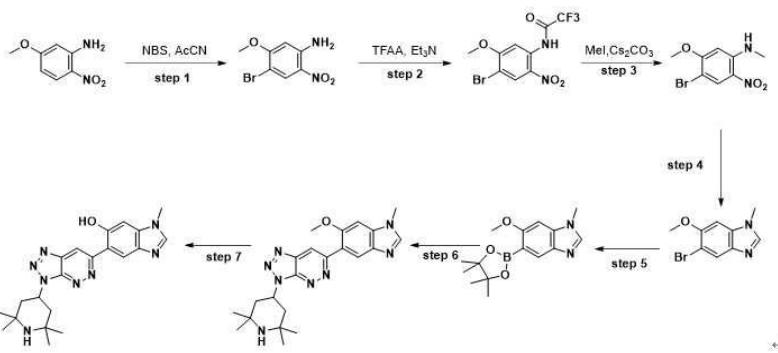
[0788] 단계 5: CH₂Cl₂ (3mL) 중의 6-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파라진 (150mg, 0.36mmol) 용액에 CH₂Cl₂ (3mL, 3mmol) 중의 1.0M BBr₃를 첨가하였다. 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였고 이어 MeOH (5mL)로 냉각하고 농축하였다. 잔여물을 MeOH (2.5% NH₄OH 포함) 중에 용해시켜 여과하고, 농축하였으며 분취 HPLC에 의해 정제하여 2-메틸-5-(3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파라진-6-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-올을 황색 고체로 획득하였다 (30mg, 21%).

[0789] MS m/z 407.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-d₄) δ 9.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.83 - 5.79 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.39 - 2.24 (m, 4H), 2.18 (s, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.35 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).

[0790] 실시예 25

[0791]

화합물 92의 제조



[0792]

[0793]

단계 1: 5-메톡시-2-니트로 아닐린 (7.2g, 43mmol) 및 NBS (7.5g, 43mmol) 아세토나트릴 (70mL) 중에 용해시키고 0°C로 냉각하였다. 그런 다음에 TFA (3.2mL, 43mmol)을 혼합물에 적가하였다. 빙욕을 제거하였고 반응을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 물 (100mL)을 첨가하였고 pH를 2.5M NaOH를 첨가하여 8로 조절하였다. 형성된 침전물을 메탄올로부터 재결정화하여 4-브로모-5-메톡시-2-니트로아닐린을 황색 고체 (9.65g, 82%)로 제공하였다. MS m/z 247, 249 $[M+H]^+$

[0794]

단계 2: CH_2Cl_2 (50mL) 중의 4-브로모-5-메톡시-2-니트로 아닐린 (4.92g, 20mmol) 및 TEA (5.6mL, 40mmol) 용액에 0°C에서 TFAA (5.6mL, 40mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하여 미정제 중간체를 제공하였고, 이는 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, EtOAc/헥산 구배 (4% to 10% EtOAc)로 용리하여 N -(4-브로모-5-메톡시-2-니트로 폐닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드를 황색 고체로 획득하였다 (4.5g, 66%). MS m/z 343, 345 $[M+H]^+$.

[0795]

단계 3: DMF (50mL) 중의 N -(4-브로모-5-메톡시-2-니트로 폐닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드 (3.42g, 10mmol) 및 Cs_2CO_3 (9.78g, 3mmol) 용액에 MeI (3.8mL, 25mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1M NaOH (10mL)를 첨가하였고 반응을 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 H_2O 사이에서 분배하였다. 유기층을 소금물로 세척하고 농축하여 추가 정제없이 4-브로모-5-메톡시- N -메틸-2-니트로 아닐린을 황색 고체로 제공하였다 (2.34g, 90%). MS m/z 261, 263 $[M+H]^+$.

[0796]

단계 4: 포름산 (20mL) 중의 4-브로모-5-메톡시- N -메틸-2-니트로 아닐린 (2.0g, 7.7mmol) 및 Fe (4.3g, 77mmol) 혼합물을 100°C에서 하룻 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH (100mL)로 희석하였다. 여과물을 농축한 후 EtOAc 및 H_2O 사이에서 분배하였다. 유기층을 소금물로 세척하여 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 5-브로모-6-메톡시-1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸을 제공하였고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다 (1.63g, 88%).

[0797]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

[0798]

단계 5: 1,4-디옥산 (4mL) 중의 5-브로모-6-메톡시-1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸 (240mg, 1mmol), $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (280mg, 1.1mmol), Pd(dppf) Cl_2 (73mg, 0.1mmol) 및 KOAc (196mg, 2mmol) 혼합물을 90°C에서 N_2 하에 3시간 동안 교반하였다. 용액을 Celite를 통해 여과하고 농축하여 다음 단계를 위해 정제없이 미정제 6-메톡시-1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸을 제공하였다. MS m/z 289 $[M+H]^+$.

[0799]

단계 6: 1,4-디옥산 (4mL) 및 물 (1mL) 중의 상기 미정제 6-메톡시-1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸, 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파라진 (실시예 13, 단계 2에서 제조됨, 200mg, 0.68mmol), Pd (dppf) Cl_2 (50mg, 0.068mmol) 및 K_2CO_3 (188mg, 1.36mmol) 혼합물을 90°C에서 N_2 하에 3시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하였고 잔여물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 정제하여, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 구배 (0% to 5% MeOH)로 용리하여 6-(6-메톡시-1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]파라진 (228mg,

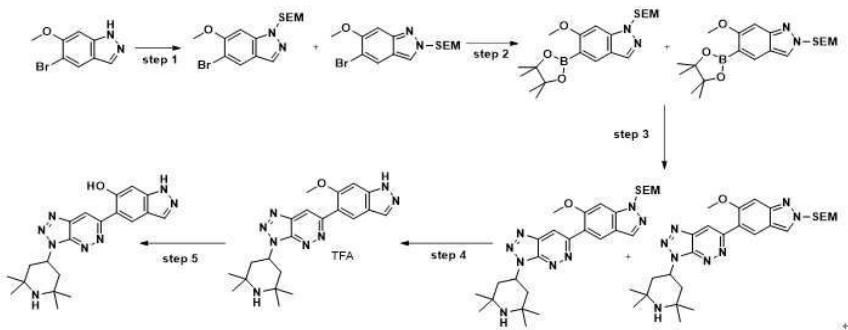
80%)을 갈색 고체로 제공하였다. MS m/z 421 [M+H]⁺.

[0800] 단계 7: CH_2Cl_2 (3mL) 중의 6-(6-메톡시-1-메틸-1 H -벤조[d]이미다졸-5-일)-3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3 H -[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라진 (100mg, 0.24mmol) 용액에 CH_2Cl_2 (3mL, 3mmol) 중의 1M BBr_3 를 첨가하였다. 반응을 실온 16시간 동안 교반하였다. 반응을 MeOH (5mL)로 냉각하고 농축하였다. 잔여물을 MeOH 2.5% NH_4OH 포함)에 용해시켜 여과하고 농축하고 CH_2Cl_2 /30% MeOH (2.5% NH_4OH 포함) 용리하는 분취-TLC로 정제하여 1-메틸-5-(3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3 H -[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일)-1 H -벤조[d]이미다졸-6-올을 황색 고체로 획득하였다 (48mg, 50%).

[0801] MS m/z 407.1 [M+H]⁺; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.74 (tt, $J=11.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.10-2.39 (m, 4H), 1.48 (s, 6H), 1.33 (s, 6H).

실시 예 26

화합물 94의 제조



[0804]

[0805] 단계 1: DMF (5mL) 중의 5-브로모-6-메톡시-1 H -indazole (250mg, 1.1mmol) 용액에 무기 오일 (66mg, 1.65mmol) 중의 60% NaH 를 0°C에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하였고 이후 SEMCl (300 μL , 1.65mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 엘음 (10mL)으로 냉각하였다. 혼합물을 EtOAc 로 추출하였다(50mL X 2). 유기층을 소금물로 세척하여, Na_2SO_4 로 건조하고 여과하고 농축하여 미정제 잔여물을 제공하였고, 이는 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 구배 (0% to 3% MeOH)로 용리하여 5-브로모-6-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1 H -인다졸 및 5-브로모-6-메톡시-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2 H -인다졸 혼합물을 갈색 오일 (315mg, 80%)로 제공하였다. MS m/z 357, 359 [M+H]⁺.

[0806] 단계 2: 1,4-디옥산 (5mL) 중의 5-브로모-6-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1 H -인다졸 및 5-브로모-6-메톡시-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2 H -인다졸 (300mg, 0.84mmol), $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (235mg, 0.924mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (61mg, 0.084mmol) 및 KOAc (165mg, 1.68mmol) 혼합물을 90°C에서 N_2 하에 3시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하여 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1 H -인다졸 및 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2 H -인다졸 미정제 환합물을 제공하였고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다. MS m/z 405 [M+H]⁺.

[0807] 단계 3: 1,4-디옥산- H_2O (4mL) 중의 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1 H -인다졸 및 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2 H -인다졸, 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3 H -[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라진 (실시 예 13, 단계 2에서 제조됨, 170mg, 0.58mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (42mg, 0.058mmol) 및 K_2CO_3 (199mg, 1.45mmol) 혼합물을 90°C에서 N_2 하에 3시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하였고 잔여물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 구배 (0% to 3% MeOH)로 용리하여 6-(6-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1 H -indazol-5-일)-3-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3 H -[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라

진 및 6-(6-메톡시-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-indazol-5-일)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라진 혼합물을 갈색 고체로 제공하였다 (217mg, 70%). MS m/z 537 [M+H]⁺

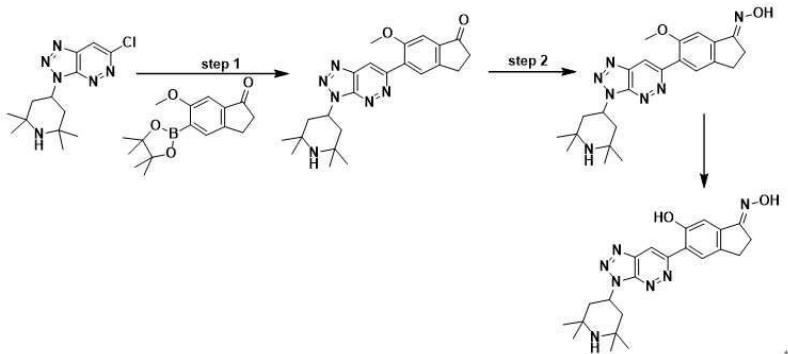
[0808] 단계 4: CH₂Cl₂ (1mL) 중의 6-(6-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H인다졸5-일)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라진 및 6-(6-메톡시-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H인다졸5-일)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라진 (217mg, 0.4mmol) 용액에 TFA (912mg, 8mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 미정제 6-(6-메톡시-1H인다졸5-일)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라진 트리플루오로아세트산 염을 제공하였고, 이는 다음 단계에서 추가 정제없이 사용되었다 (150mg, 90%). MS m/z 407 [M+H]⁺.

[0809] 단계 5: CH₂Cl₂ (3mL) 중의 6-(6-메톡시-1H인다졸5-일)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라진 (150mg, 0.37mmol) 용액에 CH₂Cl₂ (3mL, 3mmol) 중의 1M BBr₃를 첨가하였다. 반응을 실온 16시간 동안 교반하였다. 반응을 MeOH (5mL)로 냉각하여 농축하였다. 잔여물을 MeOH (2.5% NH₄OH 포함)에 용해시켜 여과하고 농축하여 미정제 생성물을 제공하고, 이는 CH₂Cl₂/30%MeOH (2.5% NH₄OH 포함)로 용리하는 분취-TLC에 의해 정제하여 5-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일)-1H인다졸6-올을 황색 고체 (70mg, 48%)로 획득하였다.

[0810] MS m/z 393.8 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.79 (br s, 1H), 11.00 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.58-5.87 (m, 1H), 2.17-2.35 (m, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.26 (s, 6H); 1H는 관찰되지 않음 (NH).

실시예 27

화합물 82의 제조



[0813]

[0814] 단계 1: 1,4-디옥산 (12mL) 및 물 (3mL) 중의 6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온 (1.04g, 3.6mmol), 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피라진 (실시예 13, 단계 2에서 제조됨, 882mg, 3mmol), Pd (dpdpf)Cl₂ (220mg, 0.3mmol) 및 K₂CO₃ (828mg, 6mmol) 혼합물을 90°C에서 N₂ 하에 3시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하였고 잔여물을 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0 to 5% MeOH)로 용리하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 6-메톡시-5-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온을 주황색-황색 고체로 제공하였다 (1g, 79%).

[0815] MS m/z 421 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.40 (d, $J= 5.0$ Hz, 1H), 5.85 - 5.67 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 2H), 2.28 (d, $J= 7.3$ Hz, 4H), 1.27 (d, $J= 21.2$ Hz, 12H).

[0816] 단계 2: EtOH (4mL) 중의 6-메톡시-5-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1온 (210mg, 0.5mmol), NH₂OH · HCl (69mg, 1mmol) 및 Et₃N (0.17mL, 1.25mmol) 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, Et₂O로 세척하고 건조하여 6-메톡시-5-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리다진-6-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1온을 주황색-황색 고체로 제공하였다 (150mg, 70%). MS m/z 537 [M+H]⁺.

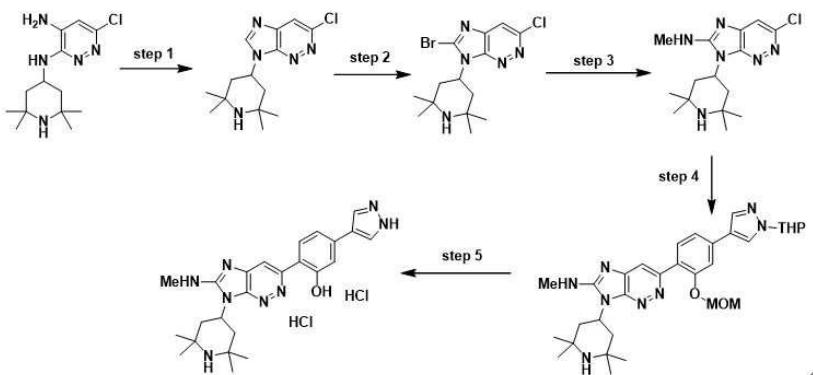
로 [4,5-c]페리다진-6-일)-2,3-디하이드로-1*H*-인덴-1온 옥심을 백색 고체로 제공하였다 (174mg, 80%). MS *m/z* 436 [M+H]⁺;

[0817] 단계 3: CH₂Cl₂ (3mL) 중의 6-메톡시-5-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)-2,3-디하이드로-1*H*-인덴-1온 옥심 (66mg, 0.15mmol) 용액에 CH₂Cl₂ (2mL, 2mmol) 중의 1M BBr₃를 첨가하였다. 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 후, MeOH (5mL)로 냉각하여 농축하였다. 잔여물을 MeOH (2.5% NH₄OH 포함)에 용해시켜, 여과하고, 농축한 후 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-하이드록시-5-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)-2,3-디하이드로-1*H*-인덴-1온 옥심을 황색 고체로 제공하였다 (33mg, 52%).

[0818] MS *m/z* 421.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.93-11.19 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.67 (tt, *J*=12.3, 3.4 Hz, 1H), 2.91-3.08 (m, 2H), 2.74-2.91 (m, 2H), 2.20 (dd, *J*=12.1, 3.3 Hz, 2H), 2.11 (t, *J*=12.3 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (s, 6H); 1 H는 관찰되지 않음 (NH 또는 OH).

실시예 28

화합물 42의 제조



[0821]

[0822] 단계 1: 트리에틸포르메이트 (8mL) 및 aq. 4N HCl (1방울) 중의 6-클로로-N3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)페라진-3,4-디아민 (실시예 13, 단계 1에서 제조됨, 200mg, 0.35mmol) 환합물을 100°C에서 24시간 동안 교반하였다. 미정제 반응 혼합물을 MeOH로 회석하여 투명한 용액을 제공하였고 농축하였다. 잔여물을 MeOH (2.5% NH₄OH)/CH₂Cl₂ 구배 (0 to 20% MeOH/NH₄OH)로 용리하는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)imidazo[4,5-c]페라진 (144mg, 70%)을 고진공 하에 응고되는 투명 오일로 제공하였다. MS *m/z* 294.5 [M+H]⁺.

[0823] 단계 2: CHCl₃ (0.5mL) 및 MeOH (0.5mL) 중의 3-클로로-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)이미다조[4,5-c]페라진 (95mg, 0.32mmol) 혼탁액에 *N*-브로로숙신이미드 (178mg, 0.98mmol)를 첨가하였다. 70°C에서 48시간 동안 반응을 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고 잔여물을 MeOH (2.5% NH₄OH 포함)/CH₂Cl₂ 구배 (0 to 10% MeOH/NH₄OH)로 용리하는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-3-클로로-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)이미다조[4,5-c]페라진 (80mg, 66%)을 백색 고체로 제공하였다.

[0824] 단계 3: MeOH (1mL) 중의 6-브로모-3-클로로-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)이미다조[4,5-c]페라진 (25mg, 0.07mmol) 용액에 MeOH (63 μL, 0.5mmol) 중의 8M 메틸아민을 첨가하였다. 반응을 50°C에서 출발 물질이 완전히 소비될 때까지 교반하였다. 반응을 농축하고 MeOH (2.5% NH₄OH 포함)/CH₂Cl₂ 구배 (0 to 30% MeOH/NH₄OH)로 용리하는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-*N*-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)이미다조[4,5-c]페리다진-6-아민 (20mg, 65%)을 투명 고체로 제공하였다. MS *m/z* 323.2 [M+H]⁺.

[0825] 단계 4: 1,4-디옥산 (1mL) 중의 3-클로로-*N*-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)이미다조[4,5-c]페리다진-6-아민 (20mg, 0.062mmol), [1,1'비스(디페닐포스파노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (3.3mg, 0.004mmol), 및 4-[3-(메톡시 메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-테트라하이드로페란-2-일-페라졸

(실시예 1, 단계 7에서 제조됨, 32mg, 0.077mmol) 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 펴징했다. 그런 다음 물 (0.2mL) 중의 탄산 칼륨 용액 (15mg, 0.11mmol)을 첨가하였고 반응 혼합물을 90°C로 3시간 동안 가열하였다. 반응을 EtOAc로 희석하고 Celite의 작은 패드를 통해 여과하였다 (20% MeOH/CH₂Cl₂로 세척). 유기 용액을 농축하여 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0 - 20% MeOH)로 용리하는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)페닐]-N-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-파페리딜)이미다조[4,5-c]파리다진-6-아민 (17mg, 68%)을 연갈색 고체로 제공하였다. MS *m/z* 575.4 [M+H]⁺.

[0826] 단계 5: 3-[2-(메톡시메톡시)-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)페닐]-N-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-파페리딜)이미다조[4,5-c]파리다진-6-아민 (17mg, 0.03mmol)에 디옥산 (1mL, 4mmol) 중의 4N HCl을 첨가하였다. 반응을 4시간 동안 교반한 후, 여과하여 고체 침전물을 수집하였다. 고체를 디에틸 에테르로 더 세척하고 건조하여 2-[6-(메틸아미노)-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-파페리딜)이미다조[4,5-c]파리다진-3-일]-5-(1*H*-파라졸-4-일)페놀 디하이드로클로라이드를 황색 고체로 제공하였다 (12.6mg, 60%).

[0827] MS *m/z* 447.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-d₄) δ : 8.79 (s, 1H), 8.50-8.62 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 5.26-5.41 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.50-2.64 (m, 2H), 2.32-2.49 (m, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 4 Hs는 관찰되지 않음 (3 NHs 및 OH).

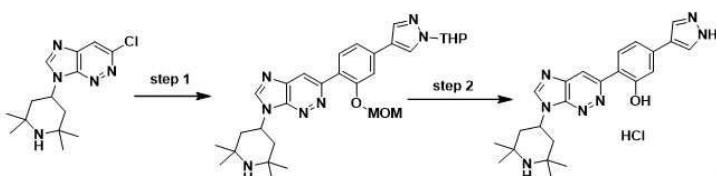
[0828] 상기 실시예 28에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

Cpd.	Data
9 ^a	MS <i>m/z</i> 434.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 8.15 (br s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> =7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 4.96-5.07 (m, 1H), 2.71 (t, <i>J</i> =13.6 Hz, 2H), 2.18 (dd, <i>J</i> =13.6, 3.5 Hz, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.58 (s, 6H); 4 Hs는 관찰되지 않음 (2 OH 및 2 NH). ^a
40 ^a	MS <i>m/z</i> 448.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.13 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 5.40-5.51 (m, 1H), 4.79 (s, 3H), 2.54-2.70 (m, 4H), 1.73 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 OH). ^a
49 ^a	MS <i>m/z</i> 461.9 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 8.78 (s, 1H), 8.28-8.36 (m, 2H), 7.34-7.50 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.25-5.41 (m, 1H), 4.11-4.15 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.51-2.65 (m, 2H), 2.33-2.49 (m, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.38-1.41 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H); 4 Hs는 관찰되지 않음 (3 NHs 및 OH). ^a

[0829]

실시예 29

[0830] 화합물 3의 제조



[0832]

[0833] 단계 1: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 3-클로로-7-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-7*H*-이미다조[4,5-c]파라진 (실시예 29, 단계 1에서 제조됨, 60mg, 0.15mmol), 테트라키스(트리페포스핀)팔라듐 (0) (25mg, 0.015mmol), 및 4-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-테트라하이드로파란-2-일-파라졸 (실시예 1, 단계 7에서 제조됨, 75mg, 0.15mmol), 및 Na₂CO₃ (46mg, 0.45mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (3mL) 및 물 (0.4mL)을 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물 (2mL)로 희석하여 EtOAc로 추출하였다 (3 X). 합해진 유기상을 Na₂SO₄로 건조하여 감압 하에 농축하고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-20% MeOH)로 용리하여 3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로파란-2-일)-1*H*-파라졸-4-일)-7-(2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-7*H*-이미다조[4,5-c]파라진

(60mg, 75%)을 황색 고체로 제공하였다. MS m/z 546.2 [M+H]⁺.

[0834] 단계 2: 3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]파라진 (35mg, 0.05mmol)을 1mL의 메탄올에 용해시켰다. 1,4-디옥산 (500 μ L, 2mmol) 중의 4N HCl을 첨가하였고 반응을 실온 2시간 동안 교반하였다. 반응을 농축하여 20% MeOH/ether로 과쇄하였고, 침전물을 여과하고 건조하여 5-(1H-피라졸-4-일)-2-(7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]파리다진-3-일)페놀 (25mg, 86%)을 제공하였다.

[0835] MS m/z 418.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (메탄올-d₄) δ : 9.19 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.86 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J =8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J =1.6 Hz, 1H), 5.39-5.58 (m, 1H), 2.68 (t, J =13.9 Hz, 2H), 2.48 (dd, J =13.9, 3.5 Hz, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (OH 및 2 NHs).

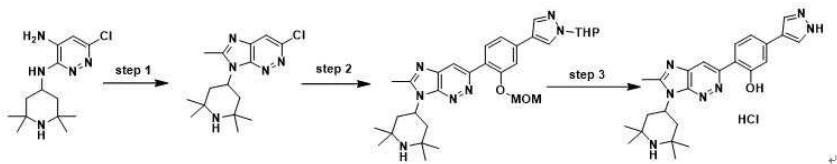
[0836] 상기 실시예 29에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

Cpd ^a	Data ^a
4^a	MS m/z 438.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ : 9.29 (s, 1H), 8.74 (d, J =0.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J =1.3 Hz, 2H), 7.84-7.95 (m, 2H), 5.44-5.65 (m, 1H), 2.73 (t, J =13.9 Hz, 2H), 2.51 (dd, J =13.9, 3.2 Hz, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.65 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (2 NHs). ^c

[0837]

실시예 30

[0838] 화합물 5의 제조



[0840]

[0841] 단계 1: 트리에틸오소아세트산 (4mL) 및 HCOOH (0.2mL) 중의 6-클로로-N3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)파라진-3,4-디아민 (실시예 13, 단계 1에서 제조됨, 180mg, 0.63mmol) 혼합물을 100°C에서 24시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응을 실온으로 냉각하였고 침전물을 여과에 의해 수집하여 진공 하에 건조하여 3-클로로-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)이미다조[4,5-c]파라진 (112mg, 56%)을 제공하였다. MS m/z 308.2 [M+H]⁺.

[0842]

단계 2: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 3-클로로-6-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)이미다조[4,5-c]파라진 (50mg, 0.14mmol), 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (25mg, 0.015mmol), 4-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸 (실시예 1, 단계 7에서 제조됨, 75mg, 0.15mmol), 및 Na₂CO₃ (46mg, 0.45mmol)로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (1mL) 및 물 (0.25mL)을 첨가한 후 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하여 EtOAc로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄로 건조하여 감압 하에 농축하고, Na₂SO₄ 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-20% MeOH)로 용리하여 3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-6-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]파라진 (60mg, 66%)을 황색 고체로 제공하였다. MS m/z 560.5 [M+H]⁺.

[0843]

단계 3: 1mL의 메탄올 중의 3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-6-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]파라진 (45mg, 0.05mmol) 용액에 1,4-디옥산 (500 μ L, 2mmol) 중의 4N HCl을 첨가하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 농축하였고, 잔여물을 20% MeOH/에테르 중에 과쇄하였으며, 침전물을 여과 건조하여 2-(6-메틸-7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-이미다조[4,5-c]파리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 하이드로클로라이드 (30mg, 88%)를 황색 고체로 제공하였다.

[0844] MS m/z 432.5 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (메탄올- d_4) δ: 8.74 (s, 1H), 8.31-8.44 (m, 2H), 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=8.2$, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.05-5.20 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.96 (t, $J=13.6$ Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (OH 및 2 NHs).

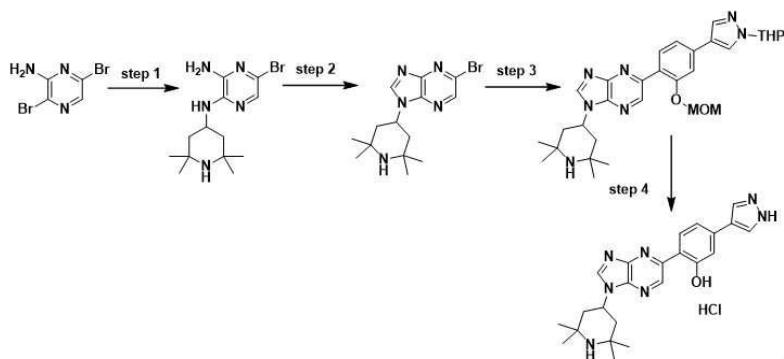
[0845] 상기 실시예 30에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

Cpd ^a	Data ^a
6^a	MS m/z 452.4 [$M+H$] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- d_4) δ: 8.65 (s, 1H), 8.38 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J=11.3$, 6.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=10.7$, 6.0 Hz, 1H), 5.09-5.22 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.02 (t, $J=13.6$ Hz, 2H), 2.37 (dd, $J=13.6$, 3.8 Hz, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (2 NHs). ^a

[0846]

실시예 31

[0847] 화합물 1의 제조



[0849]

단계 1: EtOH (2mL) 중의 3,6-디브로모파라진-2-아민 (504mg, 2mmol) 및 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-아민 (0.35mL, 2mmol) 용액에 DIEA (0.38mL, 2mmol)를 첨가하였다. 반응을 180°C에서 3.5시간 동안 전자파를 조사하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔여물을 MeOH (2.5% NH₄OH)/CH₂Cl₂ 구배 (0-30% MeOH/NH₄OH)로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-N2-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)파라진-2,3-디아민 (0.35g, 54%)을 제공하였다. MS m/z 328.0, 330.0 [$M+H$]⁺.

[0850]

단계 2: 5-브로모-N2-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)파라진-2,3-디아민 (0.18mg, 0.54mmol)을 포름산 (0.36mL) 중에 용해시켰고 결과로 생성된 용액을 100°C로 3시간 동안 가열하였다. 용액을 농축하여 미정제 5-브로모-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]파라진 (0.18g, 97%)을 제공하였다. MS m/z 338.1, 340.1 [$M+H$]⁺.

[0851]

단계 3: 오븐건조된 플라스크에 자기장 교반 막대를 장착하고 5-브로모-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]파라진 (50mg, 0.15mmol), 4-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-파란-2-일)-1H-파라졸 (실시예 1, 단계 7에서 제조됨, 62mg, 0.15mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (25mg, 0.015mmol), 및 Na₂CO₃ (46mg, 0.45mmol)으로 채웠다. 플라스크를 고무 격막으로 밀봉한 후, 비우고 아르곤으로 다시 채웠다 (총 3 X 반복). 1,4-디옥산 (3mL), 물 (0.4mL)을 첨가하였고 반응을 90°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물 (2mL)로 회석하여 EtOAc로 추출하였다(3 X). 합해진 유기상을 Na₂SO₄로 건조하여 감압 하에 농축하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-20% MeOH)로 용리하여 5-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-파란-2-일)-1H-파라졸-4-일)페닐)-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]파라진 (60mg, 75%)을 황색 고체로 제공하였다. MS m/z 546.4 [$M+H$]⁺.

[0852]

단계 4: 5-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-파란-2-일)-1H-파라졸-4-일)페닐)-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]파라진 (30mg, 0.05mmol)을 메탄올 (1mL)에 용해시킨 후, 1,4-디옥산

(500 μ L, 2mmol) 중의 4N HCl을 첨가하였고 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 농축하여 20% MeOH/에테르에서 파쇄하였고, 침전물을 여과하고 건조하여 5-(1H-피라졸-4-일)-2-(1-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일)페놀 하이드로클로라이드 (22mg, 86%)을 황색 고체로 제공하였다.

[0854] MS m/z 418.5 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (메탄올- d_4) δ : 9.29 (s, 1H), 8.96-9.07 (m, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.08-8.15 (m, 1H), 7.21-7.39 (m, 2H), 5.29-5.44 (m, 1H), 2.59-2.72 (m, 2H), 2.39-2.49 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.59 (s, 6H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (OH 및 2 NHs).

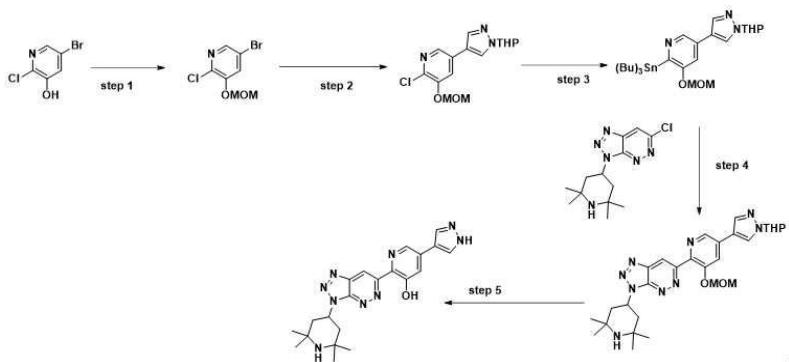
[0855] 상기 실시예 31에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

Cpd ^a	Data ^a
2^b	MS m/z 438.4 [$M+H$] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올- d_4) δ : 9.33 (s, 1H), 9.09 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 7.97 (dd, $J=11.7, 6.3$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=12.0, 6.3$ Hz, 1H), 5.39-5.49 (m, 1H), 2.67 (t, $J=13.9$ Hz, 2H), 2.46 (dd, $J=13.9, 3.5$ Hz, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.61 (s, 6H). 2 Hs는 관찰되지 않음 (2 NHs).

[0856]

실시예 32

[0858] 화합물 140의 제조



[0859]

[0860] 단계 1: DMF (50mL) 중의 5-브로모-2-클로로-피리딘-3-올 (5g, 23.9mmol) 용액에 나트륨 수화물 (무기 오일 중 1.2g, 30mmol, 60mass% 1)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. MOMCl (2.2mL, 29.1mmol)을 첨가하였고 반응을 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 냉각하하고 EtOAc과 물 사이에서 분배하였다. 합쳐진 유기층을 MgSO₄로 건조하고 농축하였다. 미정제 생성물을 EtOAc/헥산 구배 (0-25% EtOAc)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-2-클로로-3-(메톡시메톡시)피리딘 (4.8g)을 백색 고체로 제공하였다.

[0861] ¹H NMR (CDCl₃) δ : 8.14 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.55 (s, 3H).

[0862] 단계 2: 5-브로모-2-클로로-3-(메톡시메톡시)피리딘 (1g, 3.96mmol), 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (1.5g, 5.40mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로로메탄 복합체 (0.33g, 0.40mmol) 및 아세트산 칼륨 (1.3g, 13mmol) 용액을 아르곤으로 펴징하였다. 1,4-디옥산 (12mL) 및 물 (3mL)을 첨가하였고 반응 혼합물을 90 °C로 2시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, Celite를 통해 여과하여, MeOH로 세척하였다. 유기층을 농축하였고 잔여물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 실행하여, EtOAc/헥산 구배 (0-50% EtOAc)로 용리하여 2-클로로-3-(메톡시메톡시)-5-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)p피리딘을 제공하였다 (1.2g, 93%).

[0863] MS m/z 324.2 [$M+H$]⁺, ¹H NMR (CDCl₃) δ : 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.08-4.16 (m, 1H), 3.74 (td, $J=11.2, 2.8$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.03-2.18 (m, 3H), 1.61-1.78 (m, 3H).

[0864] 단계 3: 전자파 유리병에 2-클로로-3-(메톡시메톡시)-5-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)p피리딘 (110mg,

0.34mmol), 트리부틸(트리부틸스타닐)스타난 (410mg, 0.71mmol), 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (40mg, 0.03mmol), 및 리튬 클로라이드(90mg, 2.0mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 페징하였고, 1,4-디옥산 (2mL)을 첨가하였으며, 반응을 전자파에서 150°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 실온으로 냉각하고, Celite를 통해 여과하여 MeOH로 세척하였다. 유기층을 농축하였고 잔여물을 EtOAc/헥산 구배 (0~50% EtOAc)로 용리하는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 사용하여 정제하여 3-(메톡시메톡시)-5-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-4-일)-2-(트리부틸스타닐)페리딘 (106mg, 55%)을 제공하였다.

[0865] MS m/z 580.6 [M+H]⁺, ¹H NMR (CDCl_3) δ: 8.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.38–5.45 (m, 1H), 4.03 (br d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.93–4.07 (m, 1H), 3.66–3.77 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.26–1.40 (m, 18H), 1.11–1.18 (m, 6H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 9H).

[0866] 단계 4: 전자파 유리병에 3-(메톡시메톡시)-5-(1-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-페라졸-4-일)-2-(트리부틸스타닐)페리딘 (0.11g, 0.19mmol), 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진 (300mg, 0.10mmol) 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (12mg, 0.01mmol) 및 1,4-디옥산 (2 L)을 첨가하였다. 혼합물에 아르곤을 살포하여 전자파에서 150°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하였고 미정제 혼합물을 MeOH/ CH_2Cl_2 구배 (0~15% MeOH)를 사용하여 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 약간의 불순물과 함께

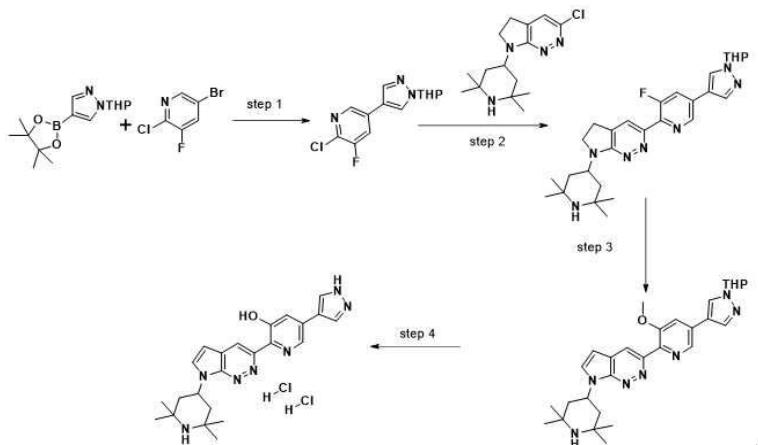
6-(2-(메톡시메톡시)-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)-N-메틸-N-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-1,2,4-트리아진-3-아민 (0.04g, 72%)을 제공하였다. MS m/z 548.6 [M+H]⁺. 화합물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0867] 단계 5: MeOH (0.5mL) 중의 6-(2-(메톡시메톡시)-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)-N-메틸-N-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-1,2,4-트리아진-3-아민 (0.02g, 0.04mmol) 용액에 디옥산 (1mL) 중의 4.0M HCl을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였고, 미정제 혼합물을 MeOH/ CH_2Cl_2 구배 (0~15% MeOH)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 5-(1H-페라졸-4-일)-2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)페리딘-3-올 (7mg)을 황색 고체로 제공하였다.

[0868] MS m/z 420.5 [M+H]⁺, ¹H NMR (MeD_4) δ: 9.13–9.20 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 5.97 (dt, $J=11.1$, 5.5 Hz, 1H), 2.65–2.75 (m, 4H), 1.77–1.80 (m, 6H), 1.64 (s, 6H); 3Hs는 관찰되지 않음 (1 OH 및 2 NH).

실시예 33

[0869] 화합물 136의 제조



[0870] 단계 1: 1-테트라하이드로페란-2-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페라졸 (5.57g, 20.0mmol), 5-브로모-2-클로로-3-플루오로-페리딘 (4.01g, 19.05mmol), [1,1'-비스(디페닐포스핀)페로센(디클로로팔라듐)(II) (493.4mg, 0.60mmol), 1,4-디옥산 (20.0mL), 및 수성 탄산 칼륨 (2.0M, 12.0mL)을 결합하고, 아르곤으로 제거하여 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 농축하였고, 잔여물을 EtOAc/헥산 구배 (0~60% EtOAc)으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 2-클로로-3-플루오로-5-(1-테트라하이드로페란-2-일

페라졸-4-일)페리딘 (3.89g, 73%)을 수득하였다. MS m/z 282.3 [M+H]⁺.

[0873] 단계 2: 니켈(II) 클로라이드 (484.4mg, 2.04mmol), 트리페닐포스핀 (2.14g, 8.14mmol), 및 *N,N*-디메틸 포름아미드 (11.0mL)를 결합하여 아르곤으로 털기한 후 50°C에서 45분 동안 교반하였다. 2-클로로-3-플루오로-5-(1-테트라하이드로페란-2-일페라졸-4-일)페리딘 (286.7mg, 1.02mmol) 및 3-클로로-7-(2,2,6,6,-테트라메틸-4-페리딜)-5,6-디하이드로페롤[2,3-c]페라진 (300.0mg, 1.02mmol)을 첨가하였고 아르곤으로 털기한 후, 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 CH₂Cl₂, MeOH, 소금물, 및 수성 수산화암모늄 (30%) (대략 9:1:5:5) 사이에서 분배하였다. 수성층을 CH₂Cl₂/MeOH (9:1)로 2회 추출하였고 합쳐진 유기상을 소금물로 세척하고 Na₂SO₄로 건조한 후, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-30% MeOH, 2.5% v/v 30% 수성 수산화암모늄 첨가제 포함)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-플루오로-5-(1-테트라하이드로페란-2-일페라졸-4-일)-2-페리딜]-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)-5,6-디하이드로페롤[2,3-c]페라진 (735.0mg, 19%)을 제공하였다. MS m/z 506.4 [M+H]⁺.

[0874] 단계 3: 3-[3-플루오로-5-(1-테트라하이드로페란-2-일페라졸-4-일)-2-pyridyl]-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)-5,6-디하이드로페롤[2,3-c]페라진 (413.7mg, 0.82mmol) 을 메탄올릭 나트륨 메톡사이드 (25 wt%, 15.0mL)에 용해시키켜 50°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 CH₂Cl₂ 및 H₂O 사이에서 분배하였고, 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하였고 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여 농축하였다. 잔여물을 CH₂Cl₂ (6.0mL) 중에 망간 디옥사이드 (활성화됨, 3.56g, 41.11mmol)와 결합하여 밀봉된 투브에서 50°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응을 Celite를 통해 여과하고 최소한의 CH₂Cl₂로 헹구었다. 여과물을 망간 디옥사이드 (활성화됨, 3.7g, 42.5mmol)와 결합하여 60°C에서 밀봉된 투브 24시간 동안 교반하였다. 반응을 Celite를 통해 여과하고, CH₂Cl₂/MeOH로 헹구었고, 여과물을 농축하였다. 잔여물을 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-100% MeOH, 2.5% v/v 30% 수성 수산화 암모늄 첨가제 포함)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-메톡시-5-(1-테트라하이드로페란-2-일페라졸-4-일)-2-페리딜]-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)페롤로[2,3-c]페라진 (47.3mg, 11%)을 수득하였다. MS m/z 516.3 [M+H]⁺.

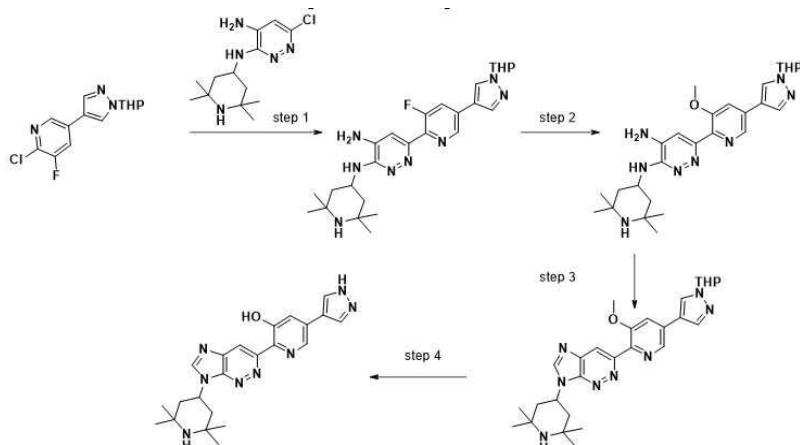
[0875] 단계 4: 3-[3-메톡시-5-(1-테트라하이드로페란-2-일페라졸-4-일)-2-페리딜]-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)페롤로[2,3-c]페라진 (47.3mg, 0.09mmol) 및 보론 트리브로마이드(1.0M in CH₂Cl₂, 2.0mL, 2.0mmol)를 결합하여 실온에서 아르곤 하에 20시간 동안 교반하였다. 반응을 MeOH로 역냉각하여 농축하였다. 잔여물을 역상 C18 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, H₂O 중의 0-100% CH₃CN (0.1% v/v TFA 첨가제) 구배로 용리하여 5-(1*H*-페라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-페리딜)페롤로[2,3-c]페리다진-3-일]페리딘-3-올 디하이드로클로라이드 (33.6mg, 75%)를 수득하였다.

[0876] MS m/z 418.4 [M+H]⁺, ¹H NMR (메탄올-d₄) δ : 9.53 (s, 1H), 8.79 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 8.71 (d, *J*= 3.1 Hz, 1H), 8.67 (br s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (d, *J*= 3.4 Hz, 1H), 5.57 (tt, *J*= 13.1, 2.8 Hz, 1H), 2.61 (t, *J*= 13.1 Hz, 2H), 2.42 (dd, *J*= 13.4, 2.7 Hz, 2H), 1.74 (s, 6H), 5.55 (s, 6H), 3 Hs는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 OH).

[0877] 실시예 34

[0878]

화합물 141의 제조



[0879]

[0880]

단계 1: 니켈(II) 클로라이드 헥사수화물 (515.8mg, 10.6mmol), 트리페닐포스핀(11.1g, 42.3mmol), 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (52.5mL)를 결합하여, 아르곤으로 탈기한 후, 50°C에서 45분 동안 교반하였다. 2-클로로-3-플루오로-5-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)피리дин (1.49g, 5.3mmol) 및 6-클로로-N3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)파라진-3,4-디아민 (1.5g, 5.3mmol)을 첨가하였고, 반응을 아르곤으로 탈기하여 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 CH₂Cl₂, MeOH, 소금물, 및 수성 수산화암모늄 (30%) (대략 9:1:5:5) 사이에서 분배하였다. 수성층을 CH₂Cl₂/MeOH (9:1)로 추출하였고 합해진 유기상을 소금물로 세척하여 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여 농축하였다. 잔여물을 역상 C18 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, H₂O 중의 0-100% CH₃CN로 정제하여 6-[3-플루오로-5-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)-2-피리딜]-N3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)파라진-3,4-디아민 (540.0mg, 21%)을 수득하였다. MS *m/z* 495.5 [M+H]⁺.

[0881]

단계 2: 6-[3-플루오로-5-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)-2-피리딜]-N3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)파라진-3,4-디아민 (102.0mg, 0.21mmol)을 메탄올릭 나트륨 메톡사이드 (25 wt%, 4.0mL)에 용해시켜 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 CH₂Cl₂ 및 H₂O 사이에서 분배하였고, 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하였고 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하여 여과하고 농축하였다. 잔여물을 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0-100% MeOH, 2.5% v/v 30% 수성 수산화 암모늄 첨가제 포함)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 6-[3-메톡시-5-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)-2-피리딜]-N3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)파라진-3,4-디아민 (48.1mg, 46%)을 수득하였다. MS *m/z* 507.4 [M+H]⁺.

[0882]

단계 3:
6-[3-메톡시-5-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)-2-피리딜]-N3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)파라진-3,4-디아민 (48.1mg, 0.095mmol), *N,N*-디메틸포름아미드 (3.0mL), 및 브레데렉 시약 (0.2mL, 0.99mmol)을 결합하여 100°C에서 20분 동안 교반하였다. 반응을 농축 진조하였다. 잔여물을 소금물 및 CH₂Cl₂ 사이에 분배하였고 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하여, 여과하고 농축하여 3-[3-메톡시-5-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)-2-피리딜]-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)이미다조[4,5-c]파라진 (50.9mg, 104%)을 수득하였다. MS *m/z* 517.3 [M+H]⁺.

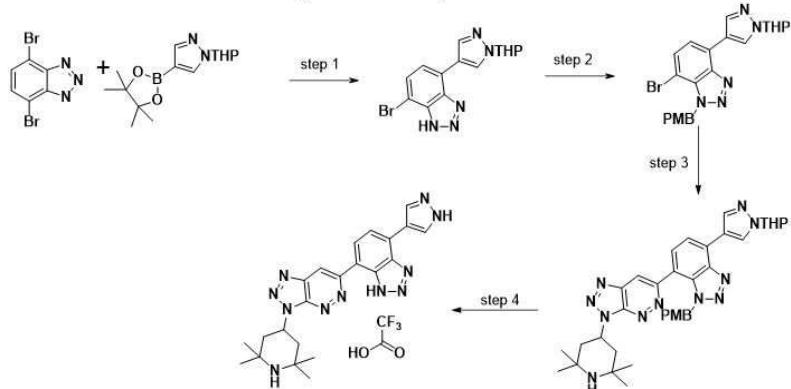
[0883]

단계 4:
3-[3-메톡시-5-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)-2-피리딜]-7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)이미다조[4,5-c]파라진 (50.9mg, 0.099mmol) 및 보론 트리브로마이드(2.0mL CH₂Cl₂ 중 1.0M 2.0mmol)를 결합하여 실온에서 아르곤 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응을 MeOH로 역냉각하여 농축하였다. 잔여물을 역상 C18 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, H₂O 중의 0-100% CH₃CN (0.1% v/v TFA 첨가제)로 용리하고, 순차적으로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여, CH₂Cl₂ 중의 0-100% MeOH (2.5% v/v 30% 수성 수산화 암모늄 첨가제)로 용리하여 5-(1*H*-파라졸-4-일)-2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)이미다조[4,5-c]파라진-3-일]파리딘-3-올 (12.3mg, 25%)을 수득하였다.

[0884] MS m/z 419.4 [M+H]⁺; ^1H NMR (메탄올- d_4) δ : 9.28 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 5.50 (br t, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.67 (br t, $J=13.0$ Hz, 2H), 2.41 (br d, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.56 (s, 6H), 3 Hs는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 OH).

실시예 35

화합물 117의 제조



[0887]

단계 1: 1-테트라하이드로파란-2-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)파라졸 (105.0mg, 0.38mmol), 4,7-디브로모-1*H*-벤조트리아졸 (195.7mg, 0.71mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노(페로센)디클로로팔라듐(II) (16.1mg, 0.020mmol), 1,4-디옥산 (2.0mL) 및 수성 탄산 칼륨 (1.0M, 1.0mL)을 결합하여 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 EtOAc, H₂O, 및 AcOH 사이에서 분배하였고, 수성층을 EtOAc로 1회 추출하였다. 합해진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여 농축하였다. 잔여물을 EtOAc/헥산 구배 (0~100% EtOAc)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 7-브로모-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)-1*H*-벤조트리아졸(67.6mg, 51%)를 수득하였다. MS m/z 348.2 [M+H]⁺.

[0889]

단계 2: 7-브로모-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)-1*H*-벤조트리아졸(67.6mg, 0.19mmol), 세슘 카보네이트 (238.5mg, 0.73mmol), 아세토니트릴 (2.0mL), 및 1-(클로로메틸)-4-메톡시-벤젠 (70.0 μ L, 0.516mmol)을 결합하여 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 농축하였고 잔여물을 EtOAc 및 H₂O 사이에서 분배하였다. 수성층을 EtOAc로 1회 추출하였고, 합해진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여, 농축하였다. 잔여물을 EtOAC/헥산 구배 (0~100% EtOAc)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 7-브로모-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)벤조트리아졸(26.4mg, 29%)을 수득하였다. MS m/z 490.3 [M+Na]⁺.

[0890]

단계 3: 7-브로모-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)벤조트리아졸(26.4mg, 0.056mmol), 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) (4.8mg, 0.0065mmol), 비스(페나콜라토)디보론 (18.5mg, 0.072mmol), 및 아세트산 칼륨 (사용 바로 직전에 250°C에서 진공 하에 건조됨, 21.7mg, 0.22mmol), 및 1,4-디옥산 (1.0mL)을 결합하고 아르곤으로 탈기하여, 110°C에서 1시간 동안 교반하였다. 6-클로로-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]파라진 (실시예 13, 단계 2로부터, 16.6mg, 0.0563mmol), 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) (4.1mg, 0.006mmol), 및 수성 탄산칼륨 (1.0M, 0.5mL)을 첨가하였고, 용액을 아르곤으로 탈기한 후, 80°C에서 64시간 동안 교반하였다. 반응을 EtOAc 및 H₂O 사이에서 분배하였고, 수성층을 EtOAc로 1회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여, 농축하였다. 잔여물을 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0~30% MeOH)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 6-[3-[(4-메톡시페닐)메틸]-7-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)벤조트리아졸-4-일]-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]파라진 (9.2mg, 25%)을 수득하였다. MS m/z 648.7 [M+H]⁺.

[0891]

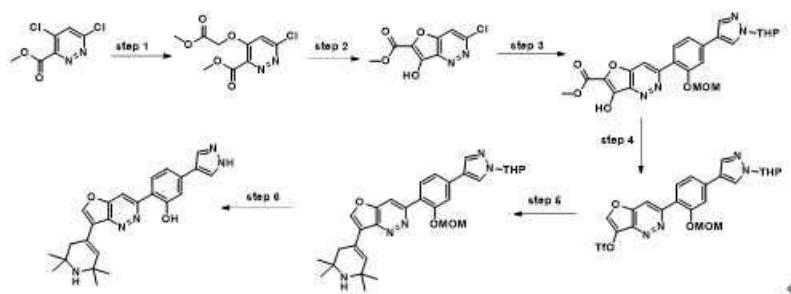
단계 4: 6-[3-[(4-메톡시페닐)메틸]-7-(1-테트라하이드로파란-2-일파라졸-4-일)벤트리아졸-4-일]-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]파라진 (9.2mg, 0.014mmol)을 트리플루오로아세트산 (2.0mL) 중에 용해

시키고 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 건조 농축하였고 잔여물을 역상 C18 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, H₂O 중의 0~100% CH₃CN (0.1% v/v TFA 첨가제)로 용리하여 6-[7-(1H-피라졸-4-일)-3H-벤조트리아졸-4-일]-3-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)트리아졸로[4,5-c]피라진; 2,2,2-트리플루오로아세트산을 수득하였다 (1.7mg, 21%).

[0892] MS *m/z* 444.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-*d*₄) δ: 9.24 (br s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.37~8.41 (m, 1H), 7.91 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 6.03 (ddd, *J*= 16.1, 10.8, 5.5 Hz, 1H), 2.66~2.74 (m, 4H), 1.76~1.85 (m, 6H), 1.61~1.70 (m, 6H), 3 Hs는 관찰되지 않음 (NHs).

[0893] 실시예 36

[0894] 화합물 105의 제조



[0895]

[0896] 단계 1: THF (3mL) 중의 메틸 2-하이드록시아세트산 (218mg, 2.37mmol) 용액에 NaH (93mg, 2.33mmol, 60mass%) 0°C에서 첨가하였다. 반응을 0°C에서 30분 동안 교반하였고 결과로 생성된 슬러리를 THF (3mL) 중의 메틸 4,6-디클로로피라진-3-카르복실레이트 (500mg, 2.37mmol) 용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 aq. NH₄Cl로 냉각하고 EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하여 농축하였다. 잔여물을 EtOAc/헥산 구배 (20~50% EtOAc)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 메틸 6-클로로-4-(2-메톡시-2-옥소에톡시)피라진-3-카르복실레이트 (284mg, 46%)를 백색 고체로 수득하였다. MS *m/z* 261.4 [M+H]⁺.

[0897]

단계 2: THF (11.0mL) 중의 메틸 6-클로로-4-(2-메톡시-2-옥소에톡시)피라진-3-카르복실레이트 (284mg, 1.09mmol) 용액에 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중의 0.22mL, 1.2mmol, 5.4mol/L)를 실온에서 적가하였다. 반응을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 1M HCl로 냉각하였다. 혼합물을 H₂O 및 EtOAc 사이에서 분배하였고, 유기상을 수집하여 소금물로 세척하고 농축하여 메틸 3-클로로-7-하이드록시푸로[3,2-c]피라진-6-카르복실레이트 (230mg, 92%)를 미색 고체로 제공하였다. MS *m/z* 229.2 [M+H]⁺.

[0898]

단계 3: 디옥산 (1mL) 중의 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합체 (18mg, 0.022mmol), 4-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸 (118mg, 0.29mmol), 메틸 3-클로로-7-하이드록시푸로[3,2-c]피라진-6-카르복실레이트 (50mg, 0.22mmol), 및 2M 수성 K₂CO₃ (0.22mL, 0.44mmol) 혼합물에 아르곤을 10분 동안 살포한 후, 90°C로 30분 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하여 Celite를 통해 여과하고, MeOH로 세척하였다. 유기층을 농축하였고 잔여물을 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (5~20% MeOH)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피를 이용하여 메틸 7-하이드록시-3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)푸로[3,2-c]피라진-6-카르복실레이트 (75mg, 71%)를 연갈색 고체로 수득하였다. MS *m/z* 481.4 [M+H]⁺.

[0899]

단계 4: DMSO (7mL) 중의 메틸 7-하이드록시-3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)푸로[3,2-c]피라진-6-카르복실레이트 (280mg, 0.58mmol) 용액에 aq. 1M NaOH (1.5mL, 1.5mmol)을 첨가하였다. 반응을 50°C로 1시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. DMF (7mL), Cs₂CO₃ (360mg, 1.1mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술폰아미드 (300mg, 0.84mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ 및 H₂O 사이에서 분배하였고, 수성 층을 CH₂Cl₂로 1회 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하여 농축하였고, 잔여물을 EtOAc/헥산 구배 (20~60%

EtOAc)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피를 이용하여 3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)푸로[3,2-c]페리다진-7-일 트리플루오로메탄술포네이트를 백색 고체로 수득하였다 (43mg, 13%).

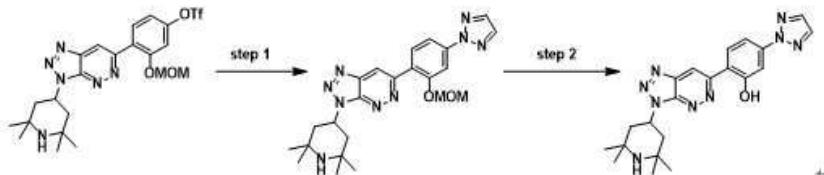
[0900] 단계 5: 디옥산 (0.5mL) 중의 2,2,6,6-테트라메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘 (27mg, 0.10mmol), 1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합체 (7mg, 0.0085mmol), 3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)푸로[3,2-c]페리다진-7-일 트리플루오로메탄술포네이트 (43mg, 0.078mmol), 및 2M 수성 K₂CO₃ (0.12mL, 0.24mmol) 혼합물에 아르곤을 10분 동안 살포한 후, 90°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 Celite를 통해 여과하여 MeOH로 세척하였다. 유기층을 수집하였고 잔여물을 MeOH/CH₂Cl₂ 구배 (0~50% MeOH)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘-4-일)푸로[3,2-c]페라진 (7mg, 16%)을 황색 박막으로 수득하였다. MS m/z 544.5 [M+H]⁺.

[0901] 단계 6: 3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)-7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘-4-일)푸로[3,2-c]페라진 (7mg, 0.013mmol)을 MeOH (0.5mL) 중에 용해시켰다. HCl (디옥산 중의 0.3mL, 1.2mmol, 4M)을 첨가하였고 반응을 40°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 농축하였고 잔여물을 역상 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여, 0~100% MeCN/H₂O (0.1% TFA)로 용리하였다. 생성물을 HCl (MeOH 중의 2mL, 1.25M)에 용해시켜 농축하여 5-(1H-피라졸-4-일)-2-(7-(2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘-4-일)푸로[3,2-c]페리다진-3-일)페놀 하이드로클로라이드를 황색 박막으로 제공하였다 (2.0mg, 34%).

[0902] MS m/z 416.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-d₄) δ: 8.96 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.39 (br s, 2H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.85 (s, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.60~1.66 (m, 6H), 3Hs는 관찰되지 않음 (2 NHs 및 OH).

실시예 37

화합물 163의 제조



0905]

[0906] 단계 1: Pd₂(dba)₃ (4.3mg, 0.0047mmol), (Me)₄t부틸XPhos (5.8mg, 0.012mmol), 톨루엔 (0.6mL) 및 1,4-디옥산 (0.15mL) 혼합물에 아르곤을 살포한 후, 120°C로 5분 동안 가열하고 실온으로 냉각하였다. 무수 K₃PO₄ (41.0mg, 0.19mmol), 트리아졸 (9.5mg, 0.11mmol), 및 3-(메톡시메톡시)-4-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)페닐 트리플루오로메탄술포네이트 (실시예 13, 단계 4, 50.0mg, 0.091mmol)를 첨가하였고 반응 혼합물을 아르곤을 살포하여 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료됨에 따라, 혼합물을 실온으로 냉각하여 농축하였고 잔여물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH//CH₂Cl₂ 구배 (0~30% MeOH)로 용리하여 6-(2-(메톡시메톡시)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-일)페닐)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진 (30.0mg, 71% 수율)을 연황색 고체로 제공하였다. MS m/z 464.4 [M+H]⁺.

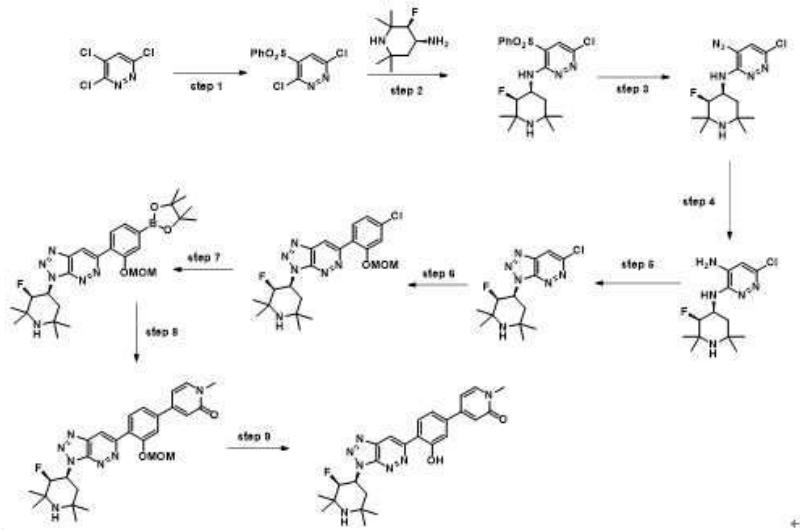
[0907] 단계 2: 6-(2-(메톡시메톡시)-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진 (30.0mg, 0.065mmol)을 메탄올 (0.5mL)에 용해시켰고 디옥산 (1.0mL, 4.0mmol, 4.0mol/L) 중의 HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45°C에서 1시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂ 구배 (0~30% MeOH/2.5%NH₄OH)로 용리하여 2-(3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-

일)페놀 (19.0mg, 70% 수율)을 황색 고체로 수득하였다.

[0908] MS m/z 420.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-d₄) δ: 9.09 (s, 1H), 8.19–8.25 (m, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.71–7.83 (m, 2H), 5.74–5.94 (m, 1H), 2.31–2.41 (m, 4H), 1.53 (s, 6H), 1.37 (s, 6H); 2 Hs는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).

실시예 38

[0910] 화합물 171의 제조



[0911]

[0912] 단계 1: THF 및 DMSO (5:1, 200mL) 혼합물 중의 3,4,6-트리클로로파라진 (20.04g, 106mmol) 용액에 나트륨 벤젠술포네이트 (18.6g, 111.1mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 격렬하게 교반하였다. 완전한 전환이 40분 후에 관찰되었다. 완료 후에, 반응 혼합물을 EtOAc (100mL)로 회석하고 물과 소금물로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 MgSO₄로 건조하였다. 용매의 부피는 증발에 의해 감소되었다. EtOAc/헥산으로부터 재결정화로 3,6-디클로로-4-(페닐술포닐)파라진 (28.5g, 93% 수율)을 수득하였다.

[0913] MS m/z 289.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.07 – 7.98 (m, 2H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H).

[0914]

단계 2: 동근 바닥 플라스크에 3,6-디클로로-4-(페닐술포닐)파라진 (1.0g, 3.46mmol), (3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-아민 (1.3g, 5.2mmol), K₂CO₃ (2.18g, 15.6mmol) 및 디옥산 (14.0mL)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응을 EtOAc과 물 사이에서 분배하였다. 유기상을 소금물로 세척하여 MgSO₄로 건조하였고, 용매를 바쿠오에서 제거하여 미정제 6-클로로-N-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)-4-(페닐술포닐)파리다진-3-아민을 제공하였고, 이는 다음 단계에서 추가 정제없이 사용되었다.

[0915]

MS m/z 427.2, 429.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.00 – 7.93 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.76 – 7.73 (m, 1H), 7.64–7.61 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.04 – 4.88 (m, 1H), 4.34 (d, J = 50.0 Hz, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.61 – 1.49 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H); 1H (NH)는 관찰되지 않음.

[0916]

단계 3: 단계 2로부터의 미정제 혼합물을 디옥산 (8mL) 및 DMSO (2mL)에 용해시켰다. NaN₃ (400.0mg, 6.15mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하고 소금물로 세척하여 (4 회) DMSO를 제거하였다. 합쳐진 유기상을 MgSO₄로 건조하고 농축하여 4-azido-6-클로로-N-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸파페리딘-4-일)파리다진-3-아민을 암갈색 오일로 수득하였고, 이는 다음 단계에서 추가 정제없이 사용되었다.

[0917]

MS m/z 328.2, 330.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.88 (s, 1H), 4.90 – 4.69 (m, 2H), 4.33 (d, J = 50.0 Hz,

1H), 1.73 – 1.63 (m, 1H), 1.46 – 1.35 (m, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.11 (s, 6H); 1H (NH)는 관찰되지 않음.

[0918] 단계 4: 단계 3으로부터의 미정제 생성물을 CH_2Cl_2 (10mL) 및 AcOH (2mL) 중에 용해시켰고 혼합물을 0°C 에서 냉각하였다. 아연메쉬 (640.0mg, 9.8mmol)를 분할 첨가하였고 혼합물을 0°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 완료됨에 따라, 반응을 수성 포화된 NaHCO_3 로 냉각하였다. 유기상을 소금물로 세척하여, MgSO 로 건조하였고 용매를 바쿠오에서 제거하였다. 미정제 생성물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 구배 (0-30% MeOH)로 용리하여 6-클로로-N3-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)페라진-3,4-디아민을 수득하였다 (860.0mg, 3 단계에 걸쳐 82% 수율).

[0919] MS m/z 302.2, 304.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.46 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.76 – 4.62 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 55.0$ Hz, 1H), 1.61 – 1.54 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); 1H (NH)는 관찰되지 않음.

[0920] 단계 5: AcOH (6mL) 중의 6-클로로-N3-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)페라진-3,4-디아민 (860mg, 2.8mmol) 용액을 0°C 로 냉각하였다. NaNO_2 (280mg, 4.0mmol)를 물 (1mL)에 용해시켰고 용매를 천천히 반응 혼합물에 적가하였다. 그런 다음 혼합물을 점진적으로 실온으로 테우고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 용매를 바쿠오에서 제거하였고 잔여물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 구배 (0-10% MeOH)로 용리하여 6-클로로-3-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진 비스하이드로클로라이드를 제공하였다 (450mg, 50% 수율).

[0921] MS m/z 313.1, 315.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.87 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 6.31 – 6.16 (m, 1H), 5.30 (d, $J = 45.0$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.52 (s, 3H); 여분의 2Hs는 bis HCl 염에 의함.

[0922] 단계 6: 건조 스크류-캡 유리병을 6-클로로-3-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진 (200.0mg, 0.64mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (70.0mg, 10mol%) 및 2-(4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란 (270.0mg, 0.90mmol)로 채웠다. 유리병을 진공 하에 비우고 아르곤으로 펴징하였다. 이어 디옥산 (2.2mL) 및 수성 K_2CO_3 용액 (2.0M, 0.8mL, 1.92mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C 에서 16시간 동안 가열하였다. 완료 이후에, 용매를 바쿠오에서 제거하였고 잔여물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 구배 (0-15% MeOH)로 용리하여 6-(4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐)-3-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진 (279.0mg, 97%)을 갈색 고체로 수득하였다. MS m/z 449.4, 451.4 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0923] 단계 7: 건조 스크류 캡 유리병을 6-(4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐)-3-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진 (40.0mg, 0.9mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (30.0mg, 0.12mmol), Pd X-Phos G3 (4.0mg, 0.05mmol) 및 KOAc (18.0mg, 0.18mmol)로 채웠다. 유리병을 진공 하에 비우고 아르곤으로 다시 채웠다. 아르곤/진공 사이클을 적어도 3회 수행한 후, 디옥산 (0.5mL)을 Ar 기압 하에 유리병에 첨가하였다. 그런 다음, 반응을 100°C 에서 2시간 동안 가열하였다. 3-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-6-(2-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페라진을 다음 단계에서 분리없이 사용하였다. MS m/z 541.4 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0924] 단계 8: 단계 7로부터의 혼합물에, 2M 수성 K_2CO_3 (0.1mL), Pd X-Phos G3 (4.0mg, 0.05mmol) 및 4-브로모-1-메틸페리딘-2(1H)온 (20.0mg, 0.11mmol)을 첨가하였다. 그런 다음, 반응을 100°C 에서 12시간 동안 가열하였다. 미정제 생성물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피 정제하여, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 구배 (0-30% MeOH)로 용리하여 4-(4-(3-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)-3-(메톡시메톡시)페닐)-1-메틸페리딘-2(1H)온 (35g, 75% 수율)을 수득하였다. MS m/z 522.4 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0925] 단계 9: 디클로로메탄 (1.0mL) 및 MeOH (100 μL) 중의 4-(4-(3-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)-3-(메톡시메톡시)페닐)-1-메틸페리딘-2(1H)온 (35.0mg, 0.067mmol) 용액에 Et_2O (1.5mL, 0.75mmol) 중의 2.0M HCl를 첨가하였고 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안

교반하였다. 용매 부피는 증발에 의해 감소되었다. 잔여물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂ 구배 (0-30% MeOH/2.5%NH₄OH)로 용리하여 4-(4-(3-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]페리다진-6-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸페리딘-2(1H)온(16.0mg, 50% 수율)을 황갈색 고체로 수득하였다.

[0926] MS m/z 478.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (메탄올-d₄) δ: 9.19 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.30 - 6.21 (m, 1H), 5.42 (d, J = 50 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.67 (s, 3H); 2Hs는 관찰되지 않음 (NH 및 OH).

[0927] 상기 실시예 38에 기재된 절차를 사용하여, 본 원에 기재된 추가 화합물은 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여 하기로부터 선택된 화합물과 같은 화합물을 수득함으로써 제조되었다:

Cpd ^a	Data ^b
164 ^c	MS m/z 437.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10.74 - 10.49 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.47 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.32 - 6.16 (m, 1H), 5.37 (d, J = 45 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.49 (m, 3H); 1H는 관찰되지 않음 (OH). ^c
168 ^c	MS m/z 437.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.19 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 6.22 - 6.10 (m, 1H), 5.52 (dd, J=50.0, 10.0 Hz, 1H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); 3Hs는 관찰되지 않음 (OH 및 2NHs). ^c
170 ^c	MS m/z 405.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.00 (s, 1H), 8.03 (br d, J=8.2 Hz, 3H), 7.16-7.37 (m, 2H), 5.44-5.61 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 1H), 3.13-3.19 (m, 2H), 2.93 (br dd, J=9.2, 2.5 Hz, 2H), 1.21 (s, 9H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (2NHs 및 OH). ^c
172 ^c	MS m/z 479.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.22 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.36 - 6.15 (m, 1H), 5.42 (d, J = 55.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.68 (s, 4H), 2.75 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.67 (s, 3H); 2Hs는 관찰되지 않음 (NH 및 OH). ^c
173 ^c	MS m/z 455.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 12.69 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 6.10-5.90 (m, 1H), 5.95 (d, J = 55 Hz, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.19-2.25 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (m, 3H), 1.14 (m, 3H); 1H는 관찰되지 않음. ^c
175 ^c	MS m/z 419.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (메탄올-d ₄) δ: 9.00 (s, 1H), 8.02 (br d, J=8.1 Hz, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H), 5.92-6.00 (m, 1H), 4.30 (brt, J=8.0 Hz, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.75 (br dd, J=8.6, 4.0 Hz, 1H), 2.55-2.67 (m, 3H), 1.99-2.11 (m, 1H), 1.45 (s, 9H); 3 Hs는 관찰되지 않음 (2NHs 및 OH). ^c

[0928]

생물학적 실시예

[0930] 하기의 시험관내 생물학적 실시예는 헌팅턴병을 치료하기 위한 본 기재내용의 화합물의 유용성을 입증한다.

[0931] 보다 상세하게 설명하고 본 발명의 이해를 돋기 위해, 하기의 비-제한적인 생물학적 실시예는 기재내용의 범위를 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되며, 그의 범위를 구체적으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 현재 알려지거나 나중에 개발될 수 있는 본 발명의 이러한 변형은 당업자의 범위 내에서 확인될 수 있는 것으로, 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주되고 이후 청구된다.

[0932]

화학식(I)의 화합물은 2016년 12월 11일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/US2016/066042에 제공된 메소 스케일 디스커버리(MSD) 분석을 사용하여 시험하고, 2015년 12월 10일에 출원된 미국 가출원 U.S. 62/265,652에 우선권을 주장하였으며, 그 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0933]

실시예 1에서 사용된 내인성 헌팅틴 단백질 분석은 ELISA-기반 MSD 전기화학발광 분석 플랫폼을 사용하여 개발되었다.

[0934]

실시예 1

내인성 헌팅틴 단백질 분석

메소 스케일 디스커버리(MSD) 96-웰 또는 384-웰 플레이트를 PBS(웰당 30 μL)에서 1 μg/mL 농도의 MW1(확장된 폴리글루타민) 또는 MAB2166 단일클론 항체(포획용)로 4°C에서 하룻밤 동안 코팅하였다. 그런 다음, 플레이트를

300 μL 세척 완충액(PBS 중의 0.05% Tween-20)으로 3회 세척하고, 회전 진탕하면서 실온에서 4~5시간 동안 차단(100 μL 차단 완충액; PBS 중의 5% BSA)한 다음, 세척 완충액으로 3회 세척하였다.

[0937] 샘플(25 μL)을 항체-코팅된 MSD 플레이트로 옮기고, 4°C에서 하룻밤 동안 인큐베이션하였다. 용해물을 제거한 후 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하고, 25 μL 의 #5656S(세포 신호전달; 토끼 단일클론) 2차 항체(차단 완충액의 0.05% Tween-20 중의 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 희석됨)를 각 웰에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 진탕하면서 인큐베이션하였다. 2차 항체와 함께 인큐베이션한 후, 웰을 세척 완충액으로 세정하고, 그후 25 μL 의 염소 항-토끼 SULFO TAG 2차 검출 항체(MSD 시스템의 필수 양태)(차단 완충액의 0.05% Tween-20 중의 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 희석됨)를 각 웰에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 진탕하면서 인큐베이션하였다. 세척 완충액으로 3회 세정한 후, 계면활성제(MSD)가 포함된 150 μL 의 판독 완충액 T를 각 빈 웰에 첨가하고, 96-웰 또는 384-웰 플레이트에 대해 제공된 제조업체의 지침에 따라 SI 6000 이미저(MSD)에서 플레이트의 이미지를 생성하였다. 시험된 화합물에 대한 결과 IC₅₀ 값(μM)은 표 1에 개시되어 있다.

[0938] 표 1에 개시된 바와 같이, 본원에 기재된 시험 화합물은 하기와 같은 IC₅₀ 값을 가졌으며, > 3 μM 내지 ≤ 9 μM 의 IC₅₀ 값은 단일 별표(*)로 표시되고, > 1 μM 내지 ≤ 3 μM 의 IC₅₀ 값은 별 2개(**)로 표시되고, > 0.5 μM 내지 ≤ 1 μM 의 IC₅₀ 값은 별 3개(***)로 표시되고, > 0.1 μM 내지 ≤ 0.5 μM 의 IC₅₀ 값은 별 4개((****))로 표시되고, ≤ 0.1 μM 의 IC₅₀ 값은 별 5개((*****))로 표시된다.

표 1

Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀	Cpd	IC ₅₀
1	****	62	*****	121	*****
2	****	63	*****	122	**
3	*****	64	**	123	*
4	*****	65	***	124	*****
5	*****	66	*****	125	*****
6	***	67	*****	126	*****
7	*****	68	*****	127	*****
8	**	69	*****	128	*****
9	**	70	*****	129	*****
10	*****	71	***	130	*****
11	**	72	***	131	*****
12	***	73	*****	132	***
13	***	74	***	133	***
14	***	75	***	134	*****
15	**	76	***	135	*****
16	***	77	*****	136	*****
17	*****	78	**	137	*****
18	*****	79	***	138	***
19	**	80	***	139	***
20	*****	81	**	140	*****
21	**	82	***	141	*****
22	*****	83	*****	142	*****
23	*****	84	**	143	*****
24	*****	85	**	144	*****
25	*****	86	**	145	**
26	*****	87	***	146	**
27	*****	88	***	147	**
28	**	89	***	148	*****

[0939]

Cpd.	IC ₅₀	Cpd.	IC ₅₀	Cpd.	IC ₅₀
29	*****	90	****	149	**
30	***	91	**	150	*****
31	*****	92	**	151	*****
32	***	93	*****	152	***
33	***	94	***	153	*****
34	***	95	****	154	*****
35	*****	96	*****	155	*
36	***	97	*****	156	***
37	*****	98	*****	157	***
38	*****	99	*****	158	*****
39	*****	100	**	159	*****
40	*	101	***	160	***
42	***	102	*****	161	*****
43	***	103	***	162	*****
46	***	104	*****	163	*****
47	**	105	*****	164	*****
48	***	107	*****	165	*****
49	**	108	*****	166	***
50	***	109	*****	167	**
51	***	110	***	168	*****
52	**	111	*****	169	*****
53	*****	112	*****	170	**
54	*****	113	*****	171	***
55	***	114	**	172	***
56	***	115	***	173	*****
57	*****	116	*****	174	*****
58	***	117	*	175	***
59	*****	118	**	176	*****
60	**	119	***		
61	**	120	***		

[0940]

[0941] 본원에 인용된 문서가 구체적으로 그리고 개별적으로 참조로 포함된 것으로 표시되었는지 여부와 관계없이, 본원에 언급된 모든 문서는 각각의 개별 참조가 본원에 완전히 제시된 것과 동일한 정도로 임의의 및 모든 목적을 위해 본 출원에 참조로 포함된다.

[0942]

이제 청구범위의 주제를 완전히 기재하였으므로, 본원에 기재된 주제 또는 특정 양태의 범위에 영향을 주지 않으면서 넓은 범위의 등가물 내에서 동일한 것이 수행될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 첨부된 청구범위는 그러한 모든 등가물을 포함하도록 해석되도록 의도된다.