



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0029690
(43) 공개일자 2022년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7002739
(22) 출원일자(국제) 2020년07월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년01월25일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2020/100037
(87) 국제공개번호 WO 2021/000925
국제공개일자 2021년01월07일
(30) 우선권주장
PCT/CN2019/094749 2019년07월04일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

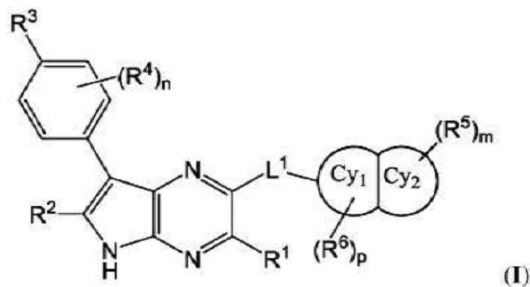
(71) 출원인
베이진 엘티디
케이맨 제도, 케이맨 제도, 그랜드 케이맨 케이와
이1-1108, 카마나 베이, 솔라리스 애비뉴 94, 무
런트 오자네스 코포레이티드 서비스즈 (케이맨)
리미티드 내
(72) 발명자
리, 정
중국, 베이징 102206, 창펑, 종관춘 라이프 사이
언스 파크, 사이언스 파크 로드 넘버 30
왕, 즈위
중국, 베이징 102206, 창펑, 종관춘 라이프 사이
언스 파크, 사이언스 파크 로드 넘버 30
쑤, 산지아
중국, 베이징 102206, 창펑, 종관춘 라이프 사이
언스 파크, 사이언스 파크 로드 넘버 30
(74) 대리인
이처영, 장제환

전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 HPK1 저해제로서의 피롤로[2,3-b]피라진 및 이의 용도

(57) 요약

본 명세서에는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다. 또한 본 명세서에 개시된 화합물을 이용함으로써 HPK1 관련 장애 또
는 질환을 치료하는 방법이 개시되어 있다.



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(30) 우선권주장

PCT/CN2019/123268 2019년12월05일 중국(CN)

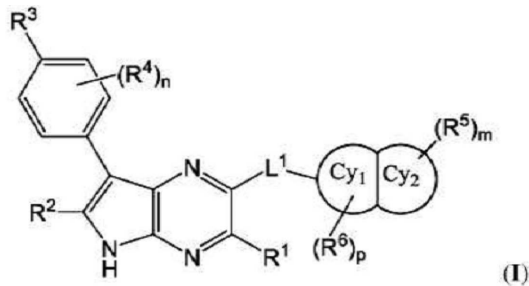
PCT/CN2020/089498 2020년05월09일 중국(CN)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체:



여기서

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소(hydrogen), 할로젠(halogen), $-C_{1-8}$ 알킬($-C_{1-8}alkyl$), $-C_{2-8}$ 알켄일($-C_{2-8}alkenyl$), $-C_{2-8}$ 알킨일($-C_{2-8}alkynyl$), 사이클로알킬(cycloalkyl), 헤테로사이클릴(heterocyclyl), 아릴(aryl), 헤테로아릴(heteroaryl), 옥소(oxo), $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$ 또는 $-NR^aSO_2R^b$ 이 되고, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 할로젠, 하이드록시(hydroxyl), $-C_{1-8}$ 알콕시(alkoxy), 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환되며;

R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

R^3 및 R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $-C_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴, $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{3a}$, $-SO_2R^{3a}$, $-SO_2NR^{3a}R^{3b}$, $-COR^{3a}$, $-CO_2R^{3a}$, $-CONR^{3a}R^{3b}$, $-C(=NR^{3a})NR^{3b}R^{3c}$, $-NR^{3a}R^{3b}$, $-NR^{3a}COR^{3b}$, $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$, $-NR^{3a}CO_2R^{3b}$, $-NR^{3a}SONR^{3b}R^{3c}$, $-NR^{3a}SO_2NR^{3b}R^{3c}$ 또는 $-NR^{3a}SO_2R^{3b}$ 이고, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $-C_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 적어도 1개의 치환체(substituents) R^{3d} 로 선택적으로 치환되며; 또는 R^3 및 R^4 는, 페닐 고리(phenyl ring)의 인접한 탄소 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 2개의 개체 탄소 원자와 함께, 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자(heteroatoms)를 포함하는 5- 내지 8-원 고리를 형성하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{3e} 로 선택적으로 치환되며;

또는 2개의 R^4 는, 페닐 고리의 인접한 탄소 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 2개의 개체 탄소 원자와 함께, 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 8-원 고리를 형성하고;

R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는

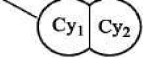
헤테로아릴 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{3e} 로 선택적으로 치환되고; 또는

(R^{3a} 및 R^{3b}), (R^{3b} 및 R^{3c}) 또는 (R^{3c} 및 R^{3a})는, 이들이 부착되는 원자(들)와 함께, 3- 내지 12-원 고리를 형성하며, 상기 고리는 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 포함하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{3e} 로 선택적으로 치환되며;

R^{3d} 및 R^{3e} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{3f}$, $-SO_2R^{3f}$, $-SO_2NR^{3f}R^{3g}$, $-COR^{3f}$, $-CO_2R^{3f}$, $-CONR^{3f}R^{3g}$, $-C(=NR^{3f})NR^{3g}R^{3h}$, $-NR^{3f}R^{3g}$, $-NR^{3f}COR^{3g}$, $-NR^{3f}CONR^{3g}R^{3h}$, $-NR^{3f}CO_2R^{3f}$, $-NR^{3f}SONR^{3f}R^{3g}$, $-NR^{3f}SO_2NR^{3g}R^{3h}$, 또는 $-NR^{3f}SO_2R^{3g}$ 이며, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬, $-OR^{3i}$, $-NR^{3i}R^{3j}$, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

R^{3f} , R^{3g} , R^{3h} , R^{3i} 및 R^{3j} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, C_{1-8} 알콕시- $-C_{1-8}$ 알킬-, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

L^1 은 단일 결합, 알킬렌(alkylene), 사이클로알킬렌(cycloalkylene), $*^1-O$ -알킬렌- $***^1$, $*^1$ -알킬렌- $O-***^1$, $*^1-NH$ -알킬렌- $***^1$, $*^1$ -알킬렌- $NH-***^1$, $*^1-NHC(O)-***^1$, $*^1-C(O)NH-***^1$, 알켄일렌(alkenylene) 또는 알킨일렌이고; 상기 $*^1$ 은 Cy1에 부착된 위치를 지칭하고, $***^1$ 은 피롤로[2,3-b]피라진 고리(pyrrolo[2,3-b]pyrazine ring)에 접합된 위치를 지칭하며;

는 접합된 헤테로사이클릴, 접합된 헤테로아릴, 접합된 아릴, 접합된 사이클로알킬, 접합된 사이클로알켄일 또는 접합된 사이클로알킨일이고, 는 R^6 으로 선택적으로 치환되며;

p 는 0, 1, 2, 3, 4이고; 는 R^5 로 선택적으로 치환되며, m 은 0, 1, 2, 3, 4이고;

R^5 는, 각 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{5a}$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2NR^{5a}R^{5b}$, $-POR^{5a}R^{5b}$, $-COR^{5a}$, $-CO_2R^{5a}$, $-CONR^{5a}R^{5b}$, $-C(=NR^{5a})NR^{5b}R^{5c}$, $-CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}COR^{5b}$, $-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}$, $-NR^{5a}CO_2R^{5b}$, $-NR^{5a}SONR^{5b}R^{5c}$, $-NR^{5a}SO_2NR^{5b}R^{5c}$ 또는 $-NR^{5a}SO_2R^{5b}$ 이며, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{5d} 로 선택적으로 치환되고; 또는 2개의 R^5 는, (원자가 이론이 충족된다는 전제 하에) 이들이 부착되는 원자와 함께, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 고리를 형성하며, 상기 고리는 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{5e} 로 선택적으로 치환되며;

R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5c} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, $-C_{1-8}$ 알킬- $-C_{1-8}$ 알콕시, 사이클로알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴, $-C_{1-8}$ 알킬-아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, $-C_{1-8}$ 알킬- $-C_{1-8}$ 알콕시, 사이클로알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴, $-C_{1-8}$ 알킬-아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{5e} 로 선택적으로 치환되며;

(R^{5a} 및 R^{5b}), (R^{5b} 및 R^{5c}) 또는 (R^{5c} 및 R^{5a})는, 이들이 부착되는 원자(들)와 함께, 3- 내지 12-원 고리를 형성하고, 상기 고리는 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 포함하며, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{5e}로 선택적으로 치환되고;

R^{5d} 및 R^{5e}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -C₁₋₈알킬, -C₂₋₈알켄일, -C₂₋₈알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR^{5f}, -SO₂R^{5f}, -SO₂NR^{5f 5g}, -POR^{5f 5g}, -COR^{5f}, -CO₂R^{5f}, -CONR^{5f 5g}, -C(=NR^{5h})NR^{5f 5g}, -NR^{5f 5g}, -NR^{5f}COR^{5g}, -NR^{5h}CONR^{5f 5g}, -NR^{5f}CO₂R^{5h}, -NR^{5h}SONR^{5f 5g}, -NR^{5h}SO₂NR^{5f 5g} 또는 -NR^{5f}SO₂R^{5g}이며, 상기 -C₁₋₈알킬, -C₂₋₈알켄일, -C₂₋₈알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 할로젠, -C₁₋₈알킬, -OR⁵ⁱ, -NR^{5i 5j}, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환체로 선택적으로 치환되며;

R^{5f}, R^{5g}, R^{5h}, R⁵ⁱ, 및 R^{5j}는 각각 독립적으로 수소, 옥소, -C₁₋₈알킬, -C₁₋₈알콕시, 하이드록시, C₁₋₈알콕시-C₁₋₈알킬-, -C₂₋₈알켄일, -C₂₋₈알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R⁶은, 각 경우에, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -C₁₋₈알킬, -C₂₋₈알켄일, -C₂₋₈알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, -CN, -NO₂, -OR^{6a}, -SO₂R^{6a}, -SO₂NR^{6a 6b}, -COR^{6a}, -CO₂R^{6a}, -CONR^{6a 6b}, -C(=NR^{6a})NR^{6b 6c}, -CH₂CONR^{6a 6b}, -CH₂CH₂CONR^{6a 6b}, -CH₂CH₂CH₂CONR^{6a 6b}, -NR^{6a 6b}, -CH₂NR^{6a 6b}, -CH₂CH₂NR^{6a 6b}, -CH₂CH₂CH₂NR^{6a 6b}, -NR^{6a}COR^{6b}, -NR^{6a}CONR^{6b 6c}, -NR^{6a}CO₂R^{6b}, -NR^{6a}SONR^{6b 6c}, -NR^{6a}SO₂NR^{6b 6c} 또는 -NR^{6a}SO₂R^{6b}이며, 상기 -C₁₋₈알킬, -C₂₋₈알켄일, -C₂₋₈알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{6d}로 선택적으로 치환되고; 또는 2개의 R⁶은, (원자가 이론이 충족된다는 전제 하에) 이들이 부착되는 원자와 함께, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 고리를 형성하며, 상기 고리는 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{6e}로 선택적으로 치환되며;

R^{6a}, R^{6b} 및 R^{6c}는 각각 독립적으로 수소, -C₁₋₈알킬, -C₂₋₈알켄일, -C₂₋₈알킨일, C₁₋₈알콕시-C₁₋₈알킬-, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 상기 -C₁₋₈알킬, -C₂₋₈알켄일, -C₂₋₈알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{6e}로 선택적으로 치환되며;

(R^{6a} 및 R^{6b}), (R^{6b} 및 R^{6c}) 또는 (R^{6c} 및 R^{6a})는, 이들이 부착되는 원자(들)와 함께, 3- 내지 12-원 고리를 형성하고, 상기 고리는 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 포함하며, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{6e}로 선택적으로 치환되고;

R^{6d} 및 R^{6e}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -C₁₋₈알킬, -C₂₋₈알켄일, -C₂₋₈알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, -CN, -NO₂, -OR^{6f}, -SO₂R^{6f}, -SO₂NR^{6f 6g}, -COR^{6f}, -CO₂R^{6f}, -CONR^{6f 6g}, -C(=NR^{6h})NR^{6f 6g}, -NR^{6f 6g}, -NR^{6f}COR^{6g}, -NR^{6h}CONR^{6f 6g}, -NR^{6f}CO₂R^{6h}, -NR^{6h}SONR^{6f 6g}, -NR^{6h}SO₂NR^{6f 6g} 또는 -NR^{6f}SO₂R^{6g}이되, 상기 -C₁₋₈알킬, -C₂₋₈알켄일, -C₂₋₈알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 할로젠, -C₁₋₈알킬, -OR⁶ⁱ, -NR^{6i 6j}, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환체로 선택적으로 치환되며;

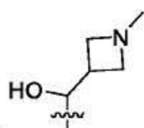
R^{6f}, R^{6g}, R^{6h}, R⁶ⁱ 및 R^{6j}는 각각 독립적으로 수소, 옥소, -C₁₋₈알킬, C₁₋₈알콕시-C₁₋₈알킬-, -C₂₋₈알켄일, -C₂₋₈알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴임.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 R^1 및 R^2 는 각각 수소 또는 $-C_{1-8}$ 알킬(바람직하게는 수소 또는 메틸(methyl))인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 R^3 은 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴 또는 $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬이고, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴 또는 $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬은 적어도 1개의 치환체 R^{3d} 로 선택적으로 치환되며; R^{3d} 는 독립적으로 $-C_{1-8}$ 알킬 또는 $-OR^{3f}$ 로부터 선택되고; R^{3f} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬로부터 선택



택되며; 바람직하게는 R^3 은 인, 화합물.

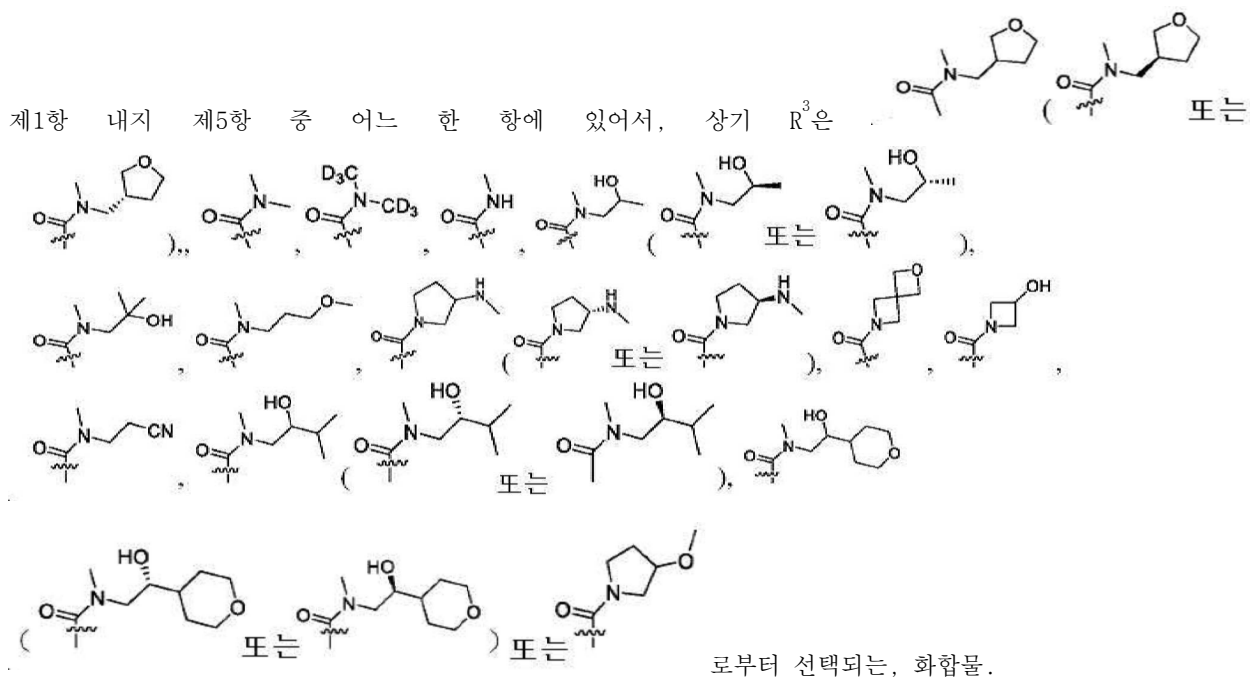
청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 R^3 은 $-CONR^{3a}R^{3b}$ 이고; R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-8}$ 알킬(바람직하게는 메틸, 에틸(ethyl), 프로필(propyl), 부틸(butyl), 펜틸(pentyl) 또는 헥실(hexyl))이며; 상기 $-C_{1-8}$ 알킬의 각각은 수소, $-OR^{3f}$, CN, 질소, 산소로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7원 헤테로사이클릴(예를 들어, 피페라진일(piperazinyl), 피페리딘일(piperidinyl), 피페리딘일(piperidinyl), 테트라하이드로퓨란일(tetrahydrofuranyl), 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranyl), 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranyl), 또는 피롤리딘일(pyrrolidinyl))로부터 선택된 적어도 1개의 치환체로 치환되고; R^{3f} 는 수소 또는 $-C_{1-8}$ 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)로부터 선택되는, 화합물.

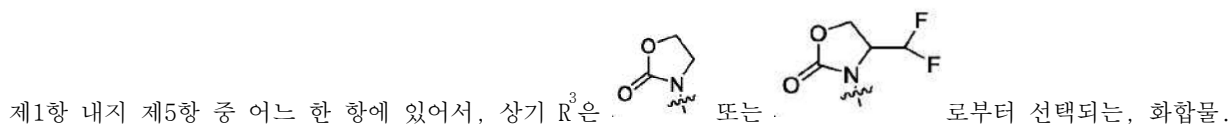
청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 R^3 은 $-CONR^{3a}R^{3b}$ 또는 $-NR^{3a}R^{3b}$ 이고; R^{3a} 및 R^{3b} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 추가의 질소 또는 산소 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 12-원 고리(예를 들어, 단환식(monocyclic) 3- 내지 8-원 고리 또는 이환식 스피로(bicyclic spiro) 7- 내지 12-원 고리)이며, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{3e} 로 선택적으로 치환되고; R^{3e} 는 각각 옥소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-OR^{3f}$, $-NR^{3f}R^{3g}$ 로부터 선택되며, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬은 적어도 1개의 할로젠으로 선택적으로 치환되고, R^{3f} 및 R^{3g} 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-8}$ 알킬인, 화합물.

청구항 6



청구항 7



청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 n은 0, 1 또는 2이고; R⁴는 할로젠, -C₁₋₈알킬(바람직하게는 메틸), 할로젠, CN, -OR^{3a} 또는 -NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}로부터 선택되며; 상기 -C₁₋₈알킬은 적어도 1개의 치환체 R^{3d}로 선택적으로 치환되고; R^{3a}, R^{3b} 및 R^{3c}는 각각 독립적으로 수소, -C₁₋₈알킬(바람직하게는 메틸)이며; R^{3d}는 각각 독립적으로 할로젠 또는 -C₁₋₈알킬인, 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 n은 1이고, R⁴는 -C₁₋₈알킬(바람직하게는 메틸), 할로젠, CN, OR^{3a} 또는 -NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}로부터 선택되며; 상기 -C₁₋₈알킬은 적어도 1개의 치환체 R^{3d}로 선택적으로 치환되고; R^{3a}, R^{3b} 및 R^{3c}는 각각 독립적으로 수소, 또는 -C₁₋₈알킬(바람직하게는 메틸)이며; R^{3d}는 각각 독립적으로 할로젠 또는 -C₁₋₈알킬인, 화합물.

청구항 10

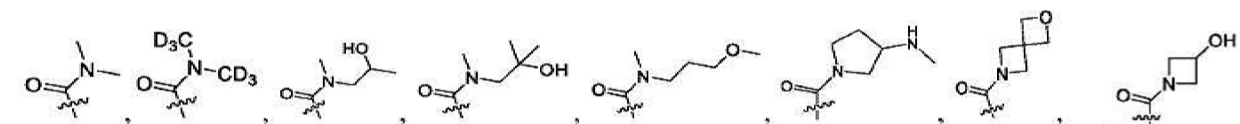
제8항에 있어서, 상기 n은 2이고, 및 R⁴는 할로젠인, 화합물.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 n 은 1 또는 2이고, 및 R^4 는 메틸, F, OH, CN, $-\text{CHF}_2$ 또는 $-\text{NHCOCH}_3$ 로부터 선택되는, 화합물.

청구항 12

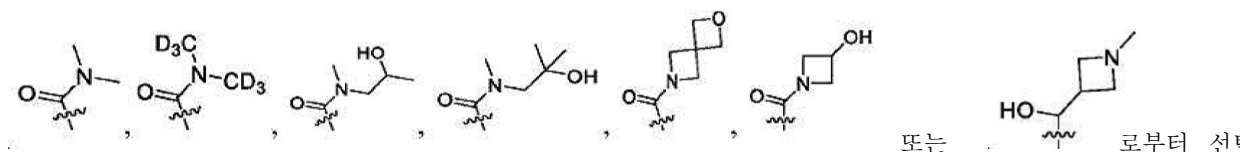
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 n 은 0이고, 및 R^3 은



또는 로부터 선택되는, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제9항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 n 은 1이고, 및 R^3 은



되며; 및 R^4 는 메틸, F, OH, CN, $-\text{CHF}_2$ 또는 $-\text{NHCOCH}_3$ 인, 화합물.

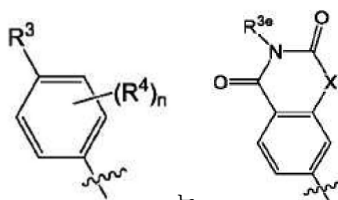
청구항 14

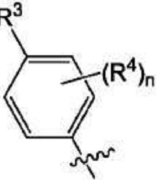
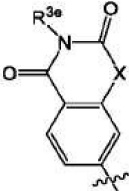
제1항 내지 제8항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 n 은 2이고, 및 R^3 은 로부터 선택되며, 및 R^4 는 F인, 화합물.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 R^3 및 R^4 는, 페닐 고리의 인접한 탄소 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 2개의 개재 탄소 원자와 함께, 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 8-원 고리를 형성하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환제 R^{3e} 로 선택적으로 치환되며; 각각의 R^{3e} 는 독립적으로 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬 또는 옥소로부터 선택되는, 화합물.

청구항 16

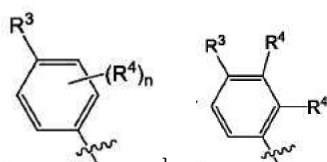


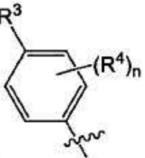
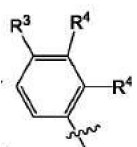
제15항에 있어서, 상기  는  이고, X는 NH 또는 O이며, R^{3ᵃ}는 -C₁₋₈알킬인, 화합물.

청구항 17

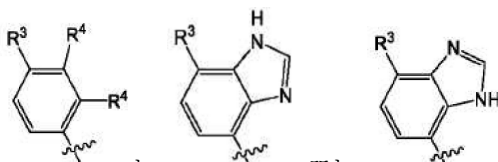
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 n는 2이고, 2개의 R⁴는, 페닐 고리의 인접한 탄소 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 2개의 개재 탄소 원자와 함께, 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 8-원 고리를 형성하는, 화합물.

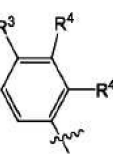
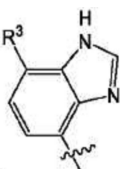
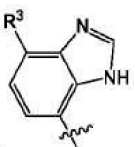
청구항 18



제17항에 있어서, 상기  는  이고; 2개의 R⁴는, 페닐 고리의 인접한 탄소 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 2개의 개재 탄소 원자와 함께, 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 2개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 고리를 형성하는, 화합물.

청구항 19

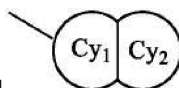


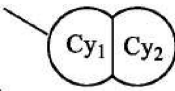
제18항에 있어서, 상기  는  또는  인, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, L¹은 단일 결합인, 화합물.

청구항 21



제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  는 벤조 접합된(benzo fused) 헤테로사이클릴, 벤조 접합된 헤테로아릴, 벤조 접합된 사이클로알킬, 벤조 접합된 사이클로알켄일, 벤조 접합된 사이클로알킨일 인, 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 벤조 접합된 헤테로사이클릴은 인돌린일(indoliny), 아이소인돌린일(isoindoliny), 벤조피란일(benzopyrany), 다이하이드로티아졸로피리미딘일(dihydrothiazolopyrimidinyl), 테트라하이드로퀴놀릴(tetrahydroquinoly), 테트라하이드로아이소퀴놀릴(tetrahydroisoquinoly), 다이하이드로벤조퓨란일

(dihydrobenzofuranyl), 다이하이드로벤즈옥사진일(dihydrobenzoxaziny), 다이하이드로벤조이미다졸릴(dihydrobenzoimidazolyl), 테트라하이드로벤조티엔일(tetrahydrobenzothienyl), 테트라하이드로벤조퓨란일(tetrahydrobenzofuranyl), 벤조다이옥솔릴(benzodioxolyl), 벤조다이옥소닐(benzodioxonyl), 크로만일(chromanyl), 크로멘일(chromenyl), 옥타하이드로크로멘일(octahydrochromenyl), 다이하이드로벤조다이옥신일(dihydrobenzodioxynyl), 다이하이드로벤즈옥세진일(dihydrobenzoxeziny), 다이하이드로벤조다이옥세핀일(dihydrobenzodioxepiny), 다이하이드로티에노다이옥신일(dihydrothienodioxynyl), 다이하이드로벤조옥사제핀일(dihydrobenzooxazepiny), 테트라하이드로벤조옥사제핀일(tetrahydrobenzooxazepiny), 다이하이드로벤조아제핀일(dihydrobenzoazepiny), 테트라하이드로벤조아제핀일(tetrahydrobenzoazepiny), 아이소크로만일(isochromanyl), 또는 크로만일(chromanyl), 화합물.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 벤조 접합된 헤테로사이클릴은 인돌린일, 아이소인돌린일, 테트라하이드로아이소퀴놀릴, 다이하이드로벤조퓨란일, 다이하이드로벤조이미다졸릴, 테트라하이드로벤조옥사제핀일, 테트라하이드로벤조아제핀일, 또는 아이소크로만일인, 화합물.

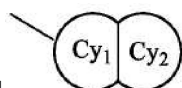
청구항 24

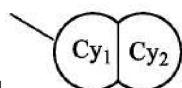
제23항에 있어서, 상기 테트라하이드로아이소퀴놀린일은 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린일(1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoliny), 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일(1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolin-6-yl) 또는 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일(1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)로부터 선택되고; 테트라하이드로벤조옥사제핀일은 2,3,4,5-테트라하이드로벤조옥사제핀일(2, 3, 4, 5-tetrahydrobenzooxazepiny), 2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-8-일(2, 3, 4, 5-tetrahydrobenzo[f][1, 4]oxazepin-8-yl) 또는 2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일(2, 3, 4, 5-tetrahydrobenzo[f][1, 4]oxazepin-7-yl)로부터 선택되며; 테트라하이드로벤조아제핀일은 2,3,4,5-테트라하이드로벤조아제핀일(2, 3, 4, 5-tetrahydrobenzoazepiny), 2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일(2, 3, 4, 5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-7-yl) 및 2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일(2, 3, 4, 5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)로부터 선택되고; 아이소인돌린일은 아이소인돌린-5-일(isoindolin-5-yl)로부터 선택되며; 아이소크로만일은 아이소크로만-5-일(isochroman-5-yl)로부터 선택되고; 다이하이드로아이소벤조퓨란일은 1,3-다이하이드로아이소벤조퓨란-4-일(1, 3-dihydroisobenzofuran-4-yl)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 25

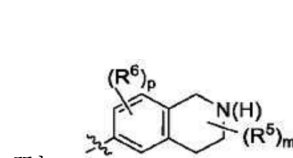
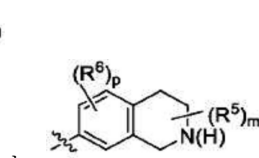
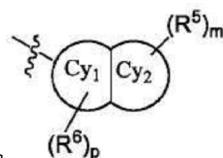
제21항에 있어서, 상기 벤조 접합된 헤테로아릴은 벤즈아이소옥사졸릴(benzisoxazolyl), 벤조다이아졸릴(benzodiazolyl), 벤조퓨란일(benzofuranyl), 벤조퓨라잔일(benzofurazanyl), 벤조퓨릴(benzofuryl), 벤조이미다졸릴(benzoimidazolyl), 벤조다이소티아졸릴(benzoisothiazolyl), 벤조티아디아아졸릴(benzothiadiazolyl), 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), 벤조티엔일(benzothienyl), 벤조티오펜일(benzothiophenyl), 벤조트리아아졸릴(benzotriazolyl), 벤즈옥사디아아졸릴(benzoxadiazolyl), 벤즈옥사졸릴(benzoxazolyl), 인다졸릴(indazolyl), 인돌릴(indolyl), 아이소벤조퓨릴(isobenzofuryl), 아이소인돌릴(isoindolyl), 아이소퀴놀린일(isoquinoliny)(또는 아이소퀴놀릴(isoquinolyl)), 프탈라진일(phthalaziny), 프테리딘일(pteridinyl), 퓨린일(puriny), 퀴나졸린일(quinazoliny), 퀴놀린일(quinoliny)(또는 퀴놀릴(quinolyl)), 또는 퀴녹살린일(quinoxaliny)이고; 일부예에서, 인다졸릴은, 예를 들어, 1H-인다졸-4-일(1H-indazol-4-yl), 2H-인다졸-4-일(2H-indazol-4-yl), 1H-인다졸-5-일(1H-indazol-5-yl), 2H-인다졸-5-일(2H-indazol-5-yl), 1H-인다졸-7-일(1H-indazol-7-yl)이며; 벤조다이아졸릴은, 예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸-4-일(1H-benzo[d]imidazol-4-yl), 1H-1,3-벤조다이아졸-5-일(1H-1, 3-benzodiazol-5-yl) 또는 1H-벤조[d]이미다졸-5-일(1H-benzo[d]imidazol-5-yl), 1H-벤조[d]이미다졸-4-일(1H-benzo[d]imidazol-4-yl), 1H-벤조[d]이미다졸-6-일(1H-benzo[d]imidazol-6-yl)이고; 벤조옥사졸릴은 예를 들어, 벤조[d]옥사졸-6-일(benzo[d]oxazol-6-yl)이며; 벤조옥사디아아졸릴은, 예를 들어, 벤조[c][1,2,5]옥사디아아졸-4-일(benzo[c][1, 2, 5]oxadiazol-4-yl)인, 화합물.

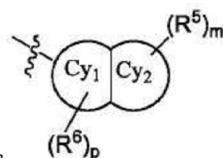
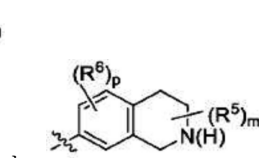
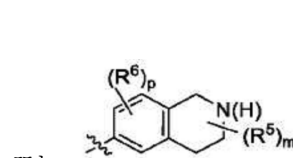
청구항 26



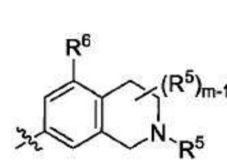
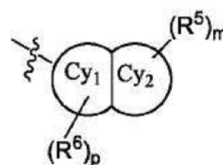
제21항에 있어서, 상기 는 퓨로피리딘일(fuopyridinyl), 퓨로피롤릴(fuopyrrolyl), 이미다조피리딘일(imidazopyridinyl), 이미다조피리딜(imidazopyridyl), 이미다조티아졸릴(imidazothiazolyl), 인돌리진일(indoliziny), 나프티리딘일(naphthyridinyl), 피라지노피리다진일(pyrazinopyridazinyl), 피라졸로피리딘일(pyrazolopyridinyl), 피라졸로피리미딘일(pyrazolopyrimidinyl), 피라졸로피리딜(pyrazolopyridyl), 피라졸로트리아진일(pyrazolotriazinyl), 피리다졸로피리딜(pyridazolopyridyl), 피롤로피리딘일(pyrrolopyridinyl), 티아졸로피리딜(thiazolopyridyl), 티에노피라진일(thienopyrazinyl), 티에노피라졸릴(thienopyrazolyl), 티에노피리딜(thienopyridyl), 티에노피롤릴(thienopyrrolyl), 티에노티엔일(thienothieryl), 또는 트리아졸로피리딜(triazolopyridyl)로부터 선택되고; 일부 예에서, 이미다조피리딘일은, 예를 들어, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일(imidazo[1, 2-a]pyridin-5-yl) 또는 이미다조[1,5-a]피리딘-5-일(imidazo[1, 5-a]pyridin-5-yl)인, 화합물.

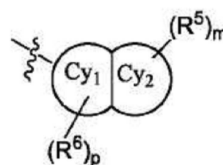
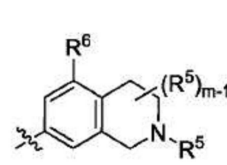
청구항 27

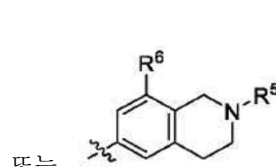
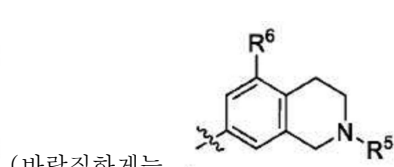
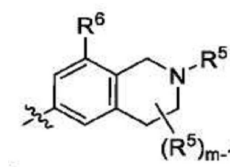


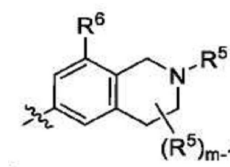
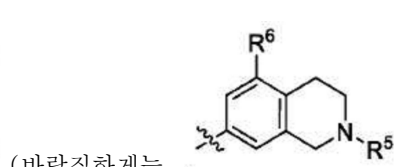
제21항에 있어서, 상기 는  또는 이고, p는 0, 1, 2 또는 3이며; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R⁶ 및 R⁵는 화학식 (I)에 대해 정의된, 화합물.

청구항 28



제21항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 는  또는



(바람직하게는  또는 )이고, m은 1, 2, 3 또는 4이며; R⁶ 및 R⁵는 화학식 (I)에 대해 정의된, (바람직하게는 R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 -C₁₋₈알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필, 1-메틸프로필 또는 t-부틸)), 화합물.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 R⁶은 -C₁₋₈알킬, -OR^{6a} 또는 -NR^{6a}R^{6b}로부터 선택되고, 상기 -C₁₋₈알킬은 적어도 1개의 치환체 R^{6d}로 선택적으로 치환되며, R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 수소 또는 -C₁₋₈알킬이고; R^{6d}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 -C₁₋₈알킬이며; 바람직하게는 R⁶은 -CH₃, -OCH₃, -NHCH₃, -CHF₂ 또는 -C(CH₃)₂OH로부터 선택되는,

화합물.

청구항 30

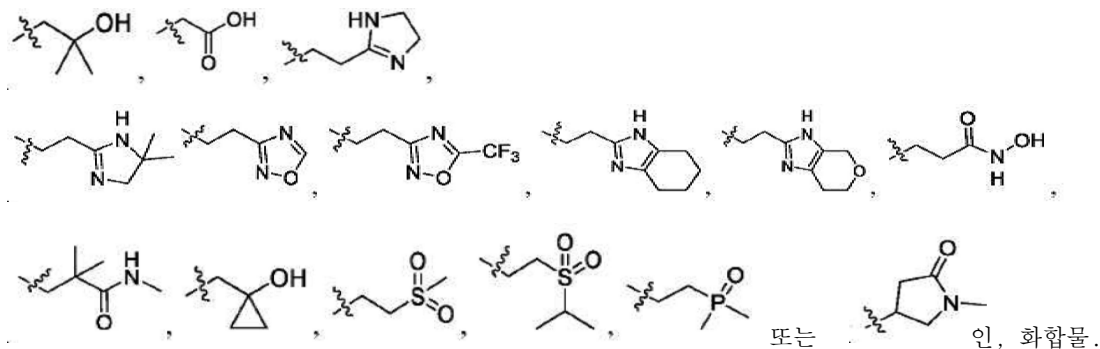
제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 각각의 R^5 는 독립적으로 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 $-CONR^{5a}R^{5b}$, $CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 로부터 선택되고, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 적어도 1개의 R^{5d} 로 선택적으로 치환되며, 및 R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5d} 는 화학식 (I)에 대해 정의된, 화합물.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^5 는 $-C_{1-8}$ 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필, 1-메틸프로필 또는 t-부틸), $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 적어도 1개의 치환체 R^{5d} 로 선택적으로 치환되며; R^{5d} 는 $-C_{1-8}$ 알킬, $-OR^{5f}$, $-NR^{5f}R^{5g}$, $-CO_2R^{5f}$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-SO_2R^{5f}$, $-POR^{5f}R^{5g}$, $-CONR^{5f}R^{5g}$, 옥소 또는 $-CF_3$ 로부터 선택되고; R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알콕시 또는 하이드록시인, 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 R^5 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실, $-CH_2OH$, $-C_2H_4OH$, $C_2H_4NHCH_3$, $-C_2H_4OCH_3$,

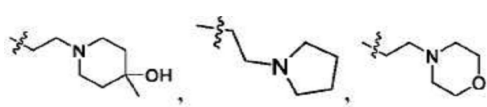


청구항 33

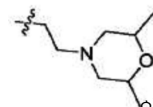
제30항에 있어서, 상기 R^5 는 $-NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 이고; R^{5a} 및 R^{5b} 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 고리를 형성하며, 상기 고리는 질소, 산소로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 포함하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{5e} 로 선택적으로 치환되며; R^{5e} 는 각각 독립적으로 C_{1-8} 알킬(바람직하게는 메틸, 에틸), OR^{5f} 로부터 선택되고; R^{5f} 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-8}$ 알킬(예컨대, 메틸, 에틸)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 R⁵는



또는



인, 화합물.

청구항 35

제30항에 있어서, 상기 R⁵는 -CONR^{5a}R^{5b}, -CH₂CONR^{5a}R^{5b}, -CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}로부터 선택되고, R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 독립적으로 수소, -C₁₋₈알킬, C₁₋₈알콕시-C₁₋₈알킬-, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, -C₁₋₈알킬-헤테로사이클릴, -C₁₋₈알킬-아릴, -아릴 또는 헤테로아릴이며, 상기 -C₁₋₈알킬, C₁₋₈알콕시-C₁₋₈알킬-, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, -C₁₋₈알킬-헤테로사이클릴, -C₁₋₈알킬-아릴, -아릴 또는 헤테로아릴 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{5e}로 선택적으로 치환되고; R^{5e}는 독립적으로 수소, OR^{5f}, -C₁₋₈알킬, 헤테로사이클릴, -C₁₋₈알킬-아릴 또는 C₁₋₈알콕시-C₁₋₈알킬-이며; R^{5f}는 각각 독립적으로 수소, -C₁₋₈알킬(예컨대, 메틸, 에틸) 및 사이클로알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 R⁵는 -CONR^{5a}R^{5b}, -CH₂CONR^{5a}R^{5b}, -CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}로부터 선택되고, R^{5a}는 수소 또는 -C₁₋₈알킬(예컨대, 메틸, 에틸)이며; R^{5b}는 -C₁₋₈알킬, 사이클로알킬, -C₁₋₈알킬-헤테로사이클릴, -C₁₋₈알킬-아릴, 헤테로사이클릴, 아릴로부터 선택되고, 상기 -C₁₋₈알킬, 사이클로알킬, -C₁₋₈알킬-헤테로사이클릴, -C₁₋₈알킬-아릴, 헤테로사이클릴, 아릴은 적어도 1개의 치환체 R^{5e}로 선택적으로 치환되고, R^{5e}는 할로젠, -CH₂OH 또는 OR^{5f}로부터 선택되며, R^{5f}는 수소, 사이클로알킬 또는 -C₁₋₈알킬로부터 선택되는, 화합물.

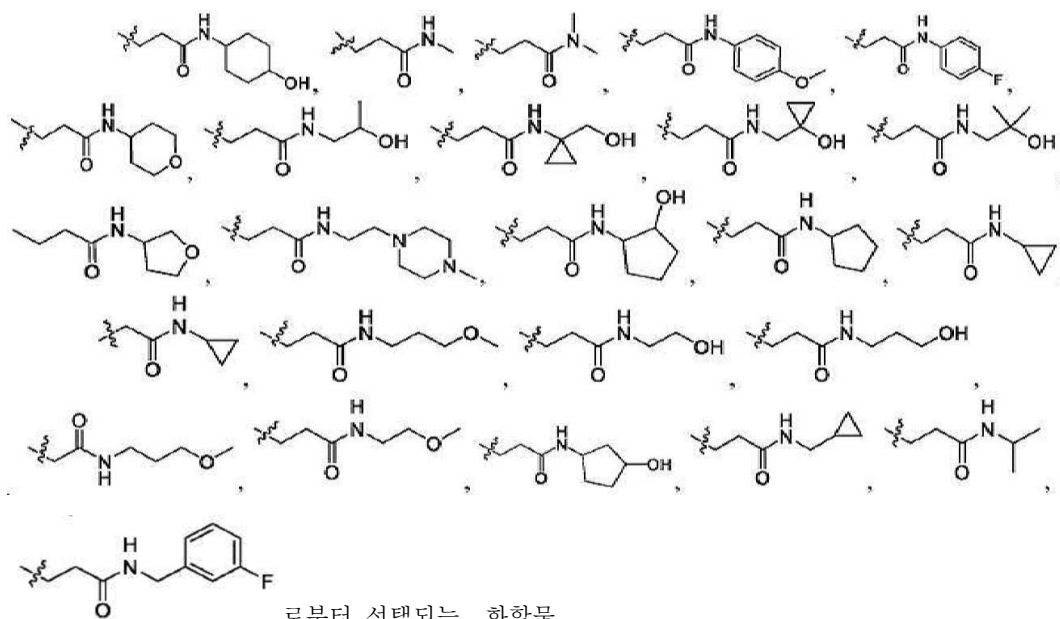
청구항 37

제36항에

있어서,

상기

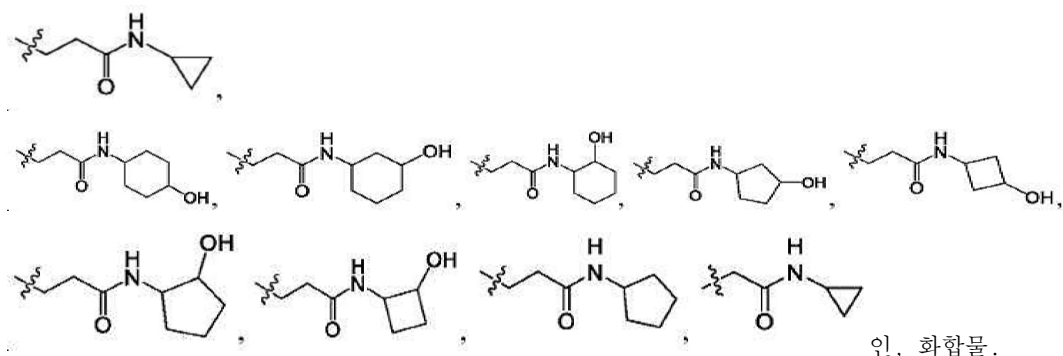
R⁵는



로부터 선택되는, 화합물.

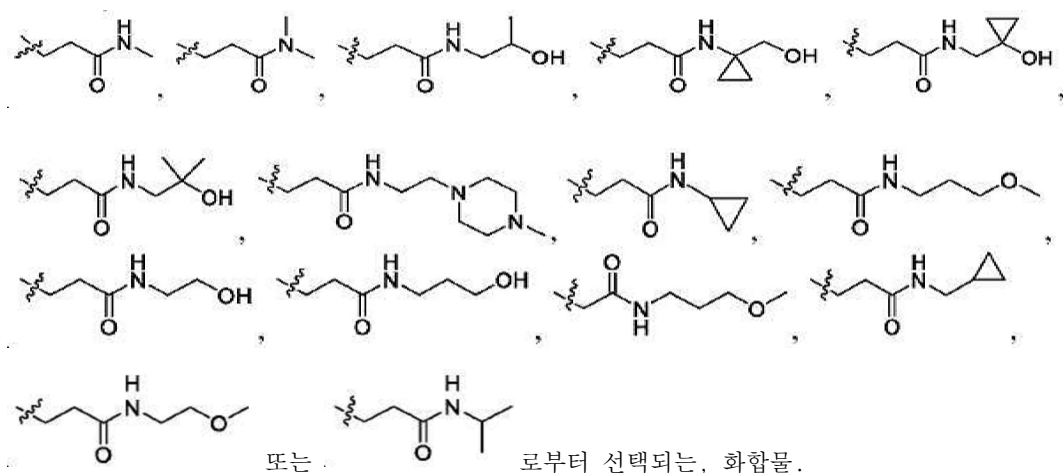
청구항 38

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 R^5 는 $-\text{CONR}^{3a, 3b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{5a, 5b}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a, 5b}$ 이고, R^{5a} 는 수소 또는 메틸이며; 및 R^{5b} 는 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로알킬(cycloalkyl), 사이클로프로필(cyclopropyl), 사이클로부틸(cyclobutyl), 사이클로펜틸(cyclopentyl), 사이클로헥센일(cyclohexenyl), 사이클로헥사다이엔일(cyclohexadienyl), 사이클로헵틸(cycloheptyl), 사이클로옥틸(cyclooctyl), 사이클로노닐(cyclononyl), 사이클로데실(cyclodecyl), 사이클로운데실(cycloundecyl) 및 사이클로도데실기(cyclododecyl groups)로부터 선택되고; 상기 사이클로알킬은 OH, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$ 로 선택적으로 치환되며; 바람직하게는 R^5 는



청구항 39

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 R^5 는 $-\text{CONR}^{5a, 5b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{5a, 5b}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a, 5b}$ 이고, R^{5a} 는 수소 또는 메틸이며; 및 R^{5b} 는 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, 사이클로알킬 또는 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴로부터 선택되고, 상기 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, 사이클로알킬 또는 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴은 적어도 1개의 치환체 R^{5e} 로 선택적으로 치환되며, R^{5e} 는 사이클로알킬, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 OR^{5f} 로부터 선택되고, OR^{5f} 는 수소 또는 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬로부터 선택되며, 예를 들어, R^5 는



청구항 40

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 R^5 는 $-\text{CONR}^{5a, 5b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{5a, 5b}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a, 5b}$ 이고, R^{5a} 는 수소 또는 메틸이며; 및 R^{5b} 는 헤테로사이클릴(예를 들어,) 또는 아릴(예

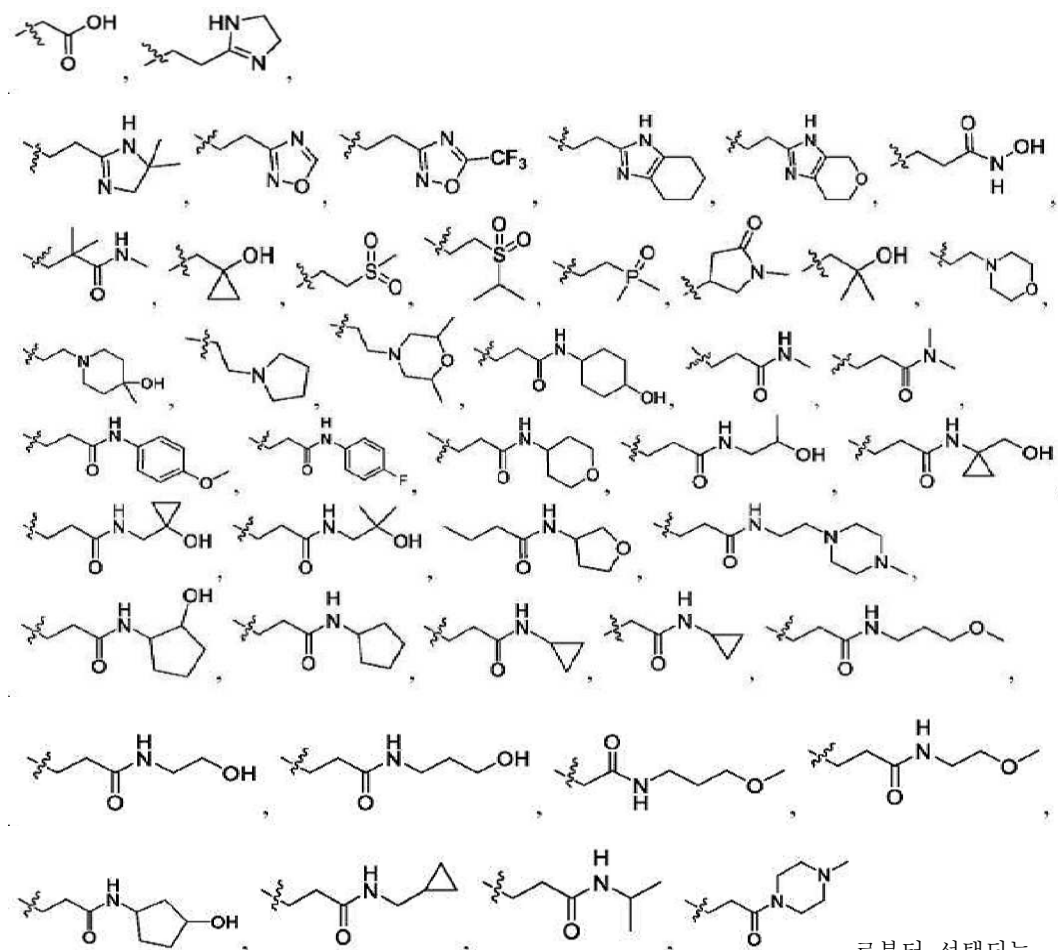
를들어, 페닐)이고, 상기 헤테로사이클릴 또는 아릴은 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬 또는 $-OR^{5f}$ 로부터 선택된 적어도 1개의 치환체 R^{5e} 로 선택적으로 치환되며; R^{5f} 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-8}$ 알킬인, 화합물.

청구항 41

제30항에 있어서, 상기 R^5 는 $-CONR^{5a}R^{5b}$, $CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 로부터 선택되고, 상기 R^{5a} 및 R^{5b} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 고리를 형성하며, 상기 고리는 독립적으로 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 포함하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{5e} 로 선택적으로 치환되며; R^{5c} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬, $-OR^{5f}$ 이고, R^{5f} 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-8}$ 알킬인, 화합물.

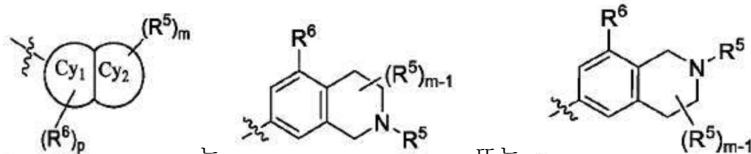
청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^5 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실, $-CH_2OH$, $-C_2H_4OH$, $C_2H_4NHCH_3$, $-C_2H_4OCH_3$,



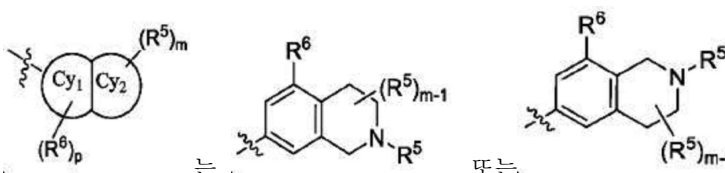
로부터 선택되는, 화합물.

청구항 43



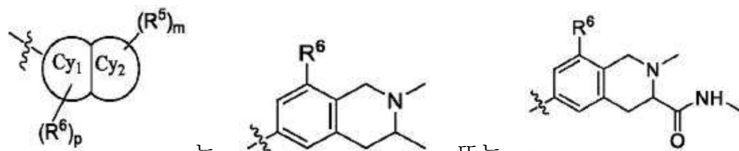
제28항에 있어서, 상기 $(R^5)_m$ 는 $(R^5)_{m-1}$ 또는 $(R^5)_{m-1}$ 이고, m 은 2, 3 또는 4이며, R^5 는 각각 독립적으로 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{5a}$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2NR^{5a, 5b}$, $-POR^{5a, 5b}$, $-COR^{5a}$, $-CO_2R^{5a}$, $-CONR^{5a, 5b}$, $-C(=NR^{5a})NR^{5b, 5c}$, $-CH_2CONR^{5a, 5b}$, $-CH_2CH_2CONR^{5a, 5b}$, $-CH_2CH_2CH_2CONR^{5a, 5b}$, $-NR^{5a, 5b}$, $-CH_2NR^{5a, 5b}$, $-CH_2CH_2NR^{5a, 5b}$, $-CH_2CH_2CH_2NR^{5a, 5b}$, $-NR^{5a}COR^{5b, 5c}$, $-NR^{5a}CONR^{5b, 5c}$, $-NR^{5a}CO_2R^{5b}$, $-NR^{5a}SONR^{5b, 5c}$, $-NR^{5a}SO_2NR^{5b, 5c}$ 또는 $-NR^{5a}SO_2R^{5b}$ 이고, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{5d} 로 선택적으로 치환되며; R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} 및 R^{5d} 는 화학식 (I)에 대해 정의된, 화합물.

청구항 44



제43항에 있어서, 상기 $(R^5)_m$ 는 $(R^5)_{m-1}$ 또는 $(R^5)_{m-1}$ 이고, m 은 2이며, R^5 는 각각 독립적으로 $-C_{1-8}$ 알킬 또는 $-CONR^{5a, 5b}$ 이고, R^{5b} 및 R^{5d} 는 수소 또는 $-C_{1-8}$ 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이며; R^6 은 $-C_{1-8}$ 알킬, $-OR^{6a}$ 또는 $-NR^{6a, 6b}$ 로부터 선택되고, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬은 적어도 1개의 치환체 R^{6d} 로 선택적으로 치환되며, R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 수소 또는 $-C_{1-8}$ 알킬이고; R^{6d} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 $-C_{1-8}$ 알킬이며; 바람직하게는 R^6 은 $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, $-CHF_2$ 또는 $-C(CH_3)_2OH$ 로부터 선택되는, 화합물.

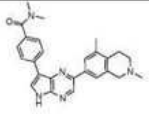
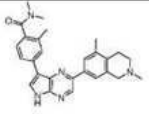
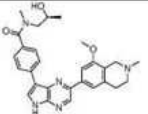
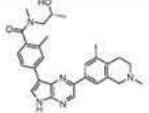
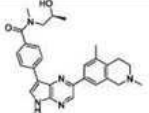
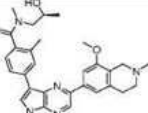
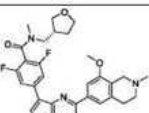
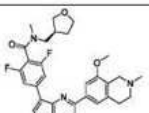
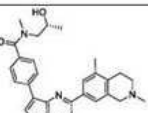
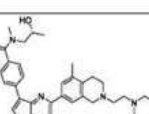
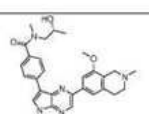
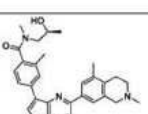
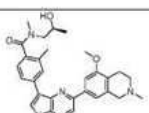
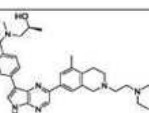
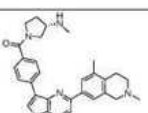
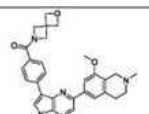
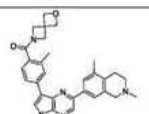
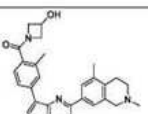
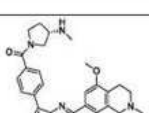
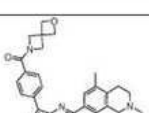
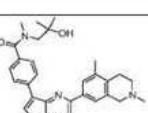
청구항 45

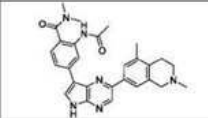
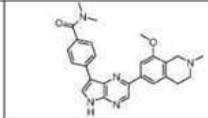
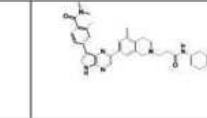
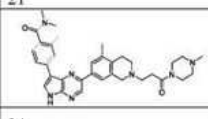
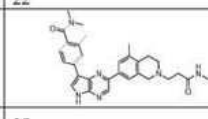
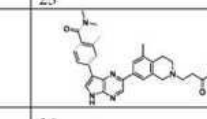
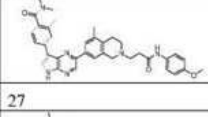
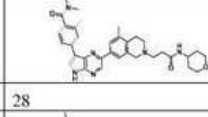
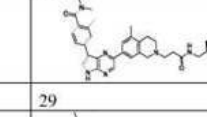
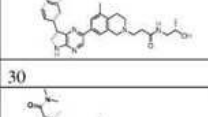
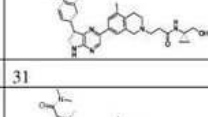
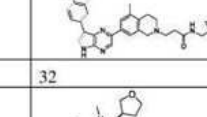
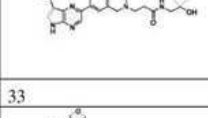
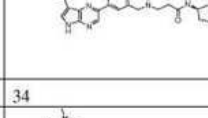
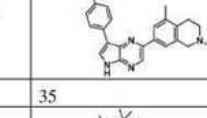
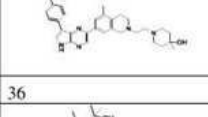
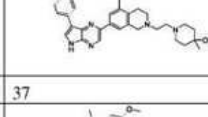
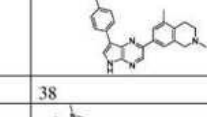
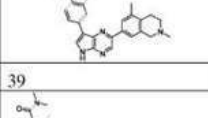
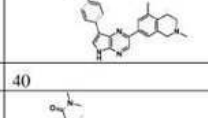
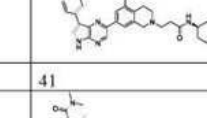
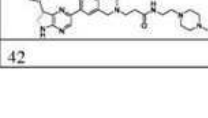
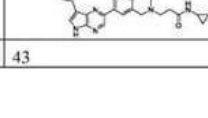
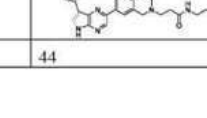


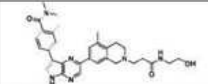
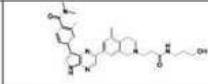
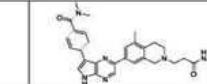
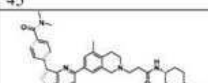
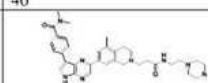
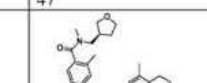
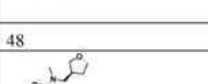
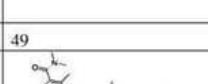
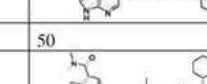
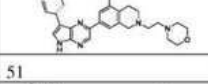
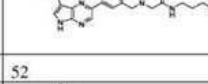
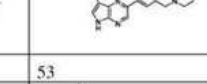
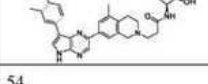
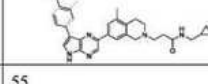
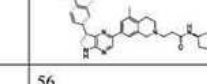
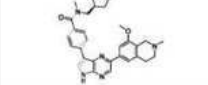
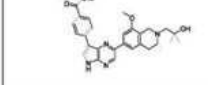
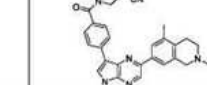
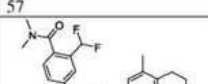
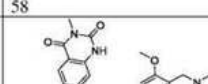
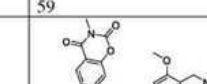
제44항에 있어서, 상기 $(R^5)_m$ 는 $(R^5)_{m-1}$ 또는 $(R^5)_{m-1}$ 이고; R^6 은 $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, $-CHF_2$ 또는 $-C(CH_3)_2OH$ 로부터 선택되는, 화합물.

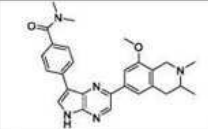
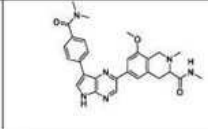
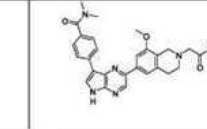
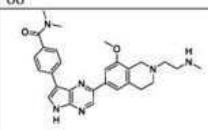
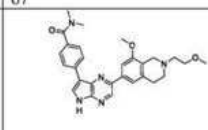
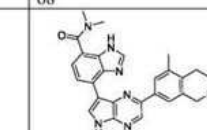
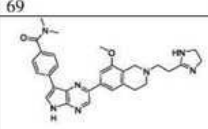
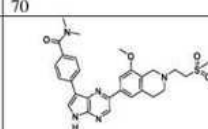
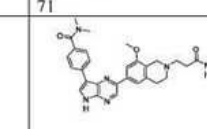
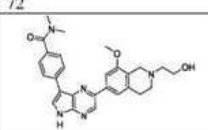
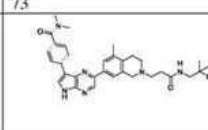
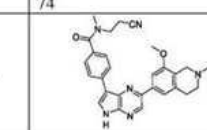
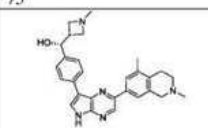
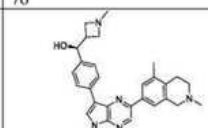
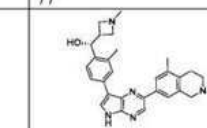
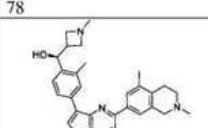
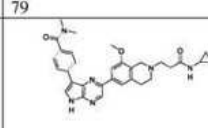
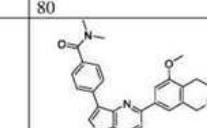
청구항 46

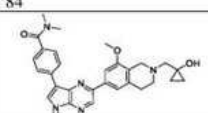
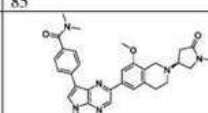
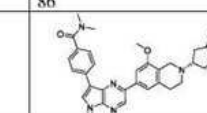
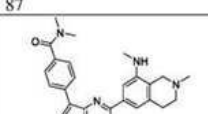
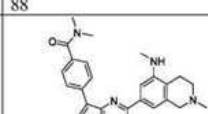
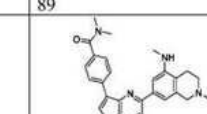
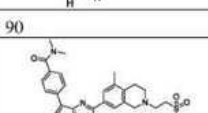
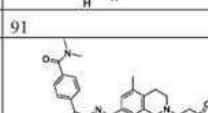
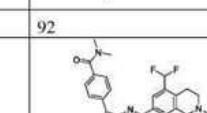
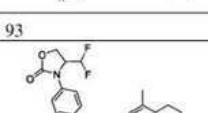
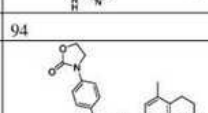
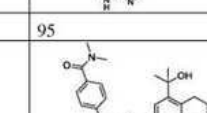
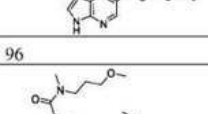
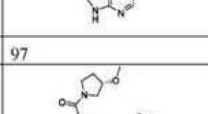
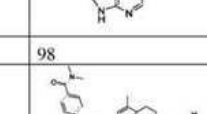
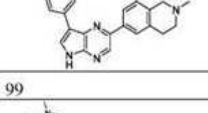
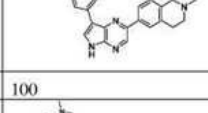
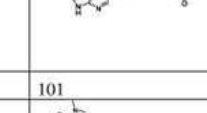
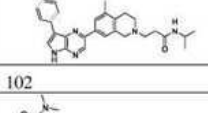
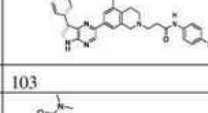
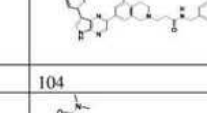
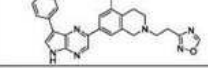
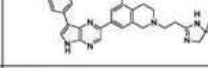
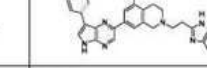
제1항에 있어서, 다음으로부터 선택되는, 화합물:

		
1	2	3
		
4	5	6
		
7A	7B	8
		
9	10	11
		
12	13	14
		
15	16	17
		
18	19	20

		
21	22	23
		
24	25	26
		
27	28	29
		
30	31	32
		
33	34	35
		
36	37	38
		
39	40	41
		
42	43	44

		
45	46	47
		
48	49	50
		
51	52	53
		
54	55	56
		
57	58	59
		
60	61	62
		
63	64	65

		
66	67	68
		
69	70	71
		
72	73	74
		
75	76	77
		
78	79	80
		
81	82	83

84	85	86
		
87	88	89
		
90	91	92
		
93	94	95
		
96	97	98
		
99	100	101
		
102	103	104
		
105	106	107
		

108	109	110
111	112	113
114	115	116
117	118	119
120	121	122
123	124	125
126	127	128

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 48

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 명세서에서의 본 개시내용은 화합물뿐만 아니라 이의 조성물 및 사용 방법을 제공한다. 본 명세서에 개시된 화합물은, 예컨대, 조혈 전구 키나제 1(hematopoietic progenitor kinase 1: HPK1) 활성을 조절, 예컨대, 저해하고, 암을 비롯한 각종 질환의 치료에 유용하다.

배경 기술

[0002] HPK1은 각종 면역세포의 다양한 기능을 조절하고 이의 키나제 활성은 T 세포 수용체(TCR)[Liou J., et al., Immunity, 2000. 12 (4): pp. 399-408], B 세포 수용체(BCR)[Liou J., et al., Immunity, 2000. 12 (4): pp.

399-408], 형질전환 성장 인자 수용체(TGF- β R)[Wang, W., et al., *J Biol Chem*, **1997**. 272 (36): pp. 22771-5; Zhou, G., et al., *J Biol Chem*, **1999**. 274 (19): pp. 13133-8], 또는 Gs-결합된 PGE2 수용체(EP2 및 EP4)[Ikegami, R., et al., *J Immunol*, **2001**. 166 (7): pp. 4689-96]의 활성화 시에 유도되는 것으로 제시된 바 있다. HPK1의 과발현은 키나제-의존적 방식으로 AP-1-의존적 유전자 전사의 TCR-유도 활성화를 억제하는데, 이는 HPK1이 Erk MAPK 경로를 저해하는데 필요로 되고[Liou J., et al., *Immunity*, **2000**. 12 (4): pp. 399-408], 이러한 차단이 TCR-유도 IL-2 유전자 전사를 부정적으로 조절하는 저해성 기전인 것으로 여겨지는 것[S. Sawasdikosol., et al., *Immunol Res*, **2012**. 54: pp. 262-265]을 시사한다.

[0003] 시험관내에서 HPK1-/- T 세포는 보다 낮은 TCR 활성화 역치를 지니고, 강력하게 증식되고, 증대된 양의 Th1 사이토카인을 생산하고, HPK1-/- 마우스는 더욱 심각한 자가면역 증상을 경험한다[S. Sawasdikosol., et al., *Immunol Res*, **2012**. 54: pp. 262-265]. 인간에서, HPK1은 건선성 관절염 환자의 말초 혈액 단핵 세포 또는 전신성 홍반 루푸스(SLE) 환자의 T 세포에서 하향 조절되었는데[Batliwalla F.M., et al., *Mol Med*, **2005**. 11 (1-12): pp. 21-9], 이는 HPK1 활성화의 감쇠가 환자에서 자가면역에 기여할 수 있음을 나타낸다. 또한, HPK1은 또한 T 세포-의존적 기전을 통해서 항-종양 면역력을 제어할 수 있다. PGE2-생산 루이스 폐 암종 종양 모델에서, 종양은 야생형 마우스에 비해서 HPK1 녹아웃 마우스에서 더욱 느리게 발달하였다[미국 특허 출원 공개 제2007/0087988호]. HPK1 결핍 T 세포는 야생형 T 세포보다 종양 성장 및 전이를 조절함에 있어서 더욱 효과적이었다[Alzabin, S., et al., *Cancer Immunol Immunother*, **2010**. 59 (3): pp. 419-29]. 유사하게, HPK1 녹아웃 마우스로부터의 BMDC는 야생형 BMDC에 비해서 루이스 폐 암종을 근절하도록 T 세포 반응을 일으키는데 더욱 효과적이었다[Alzabin, S., et al., *J Immunol*, **2009**. 182 (10): pp. 6187-94]. 결과적으로, HPK1은 항종양 면역력을 증대시키기 위한 양호한 표적일 수 있다.

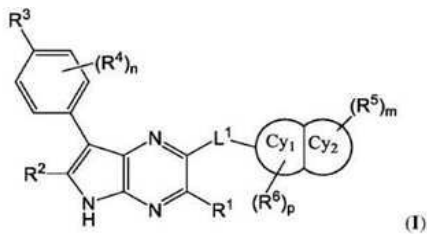
[0004] HPK1 조절제로서, WO2016205942는 벤조이미다졸을 개시하고, WO2018049152A1은 피라졸로피리미딘을 개시하고, WO2018049191A1은 피라졸로피리딘을 개시하고, WO2008124849, WO2018049200A1 및 WO2018049214A1은 피라졸로피리딘을 개시한다.

[0005] 그러나, 암을 치료하는데 유용한 신규한 HPK1 키나제 저해제를 제공할 필요가 있다.

발명의 내용

[0006] 제1 양상에서, 본 명세서에서는 화학식 (I)의 피롤로[2,3-b]피라진 유도체 및 사용 방법이 개시되어 있다. 제1 실시형태는 이하의 양상을 포함한다:

[0007] 양상 1: 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체:



[0008] 식 중,
[0009]

[0010] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$ 또는 $-NR^aSO_2R^b$ 이 되, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴의 각각은 할로젠, 하이드록시, $-C_{1-8}$ 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고;

[0011] R^a , R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0012] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0013] R^3 및 R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $-C_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴, $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{3a}$, $-SO_2R^{3a}$, $-SO_2NR^{3a, 3b}$, $-COR^{3a}$, $-CO_2R^{3a}$, $-CONR^{3a, 3b}$, $-C(=NR^{3a})NR^{3b, 3c}$, $-NR^{3a, 3b}$, $-NR^{3a}COR^{3b}$, $-NR^{3a}CONR^{3b, 3c}$, $-NR^{3a}CO_2R^{3b}$, $-NR^{3a}SONR^{3b, 3c}$, $-NR^{3a}SO_2NR^{3b, 3c}$ 또는 $-NR^{3a}SO_2R^{3b}$ 이되, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $-C_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴의 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{3d} 로 선택적으로 치환되고; 또는 R^3 과 R^4 는, 페닐 고리의 인접한 탄소 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 2개의 개재 탄소 원자와 함께, 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 8-원 고리를 형성하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{3e} 로 선택적으로 치환되고;

[0014] 또는 2개의 R^4 는, 페닐 고리의 인접한 탄소 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 2개의 개재 탄소 원자와 함께, 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 8-원 고리를 형성한다.

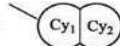
[0015] R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이되, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴의 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{3e} 로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0016] (R^{3a} 및 R^{3b}), (R^{3b} 및 R^{3c}) 또는 (R^{3c} 및 R^{3a})는, 이들이 부착되는 원자(들)와 함께, 3- 내지 12-원 고리를 형성하되, 상기 고리는 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 포함하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{3e} 로 선택적으로 치환되고;

[0017] R^{3d} 및 R^{3e} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{3f}$, $-SO_2R^{3f}$, $-SO_2NR^{3f, 3g}$, $-COR^{3f}$, $-CO_2R^{3f}$, $-CONR^{3f, 3g}$, $-C(=NR^{3f})NR^{3g, 3h}$, $-NR^{3f, 3g}$, $-NR^{3f}COR^{3g}$, $-NR^{3f}CONR^{3g, 3h}$, $-NR^{3f}CO_2R^{3g}$, $-NR^{3f}SONR^{3g, 3h}$, $-NR^{3f}SO_2NR^{3g, 3h}$ 또는 $-NR^{3f}SO_2R^{3g}$ 이되, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴의 각각은 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬, $-OR^{3i}$, $-NR^{3i, 3j}$, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0018] R^{3f} , R^{3g} , R^{3h} , R^{3i} 및 R^{3j} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, C_{1-8} 알콕시- $-C_{1-8}$ 알킬-, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0019] L^1 은 단일 결합, 알킬렌, 사이클로알킬렌, $*^1-O$ -알킬렌- $**^1$, $*^1$ -알킬렌- O - $**^1$, $*^1-NH$ -알킬렌- $**^1$, $*^1$ -알킬렌- NH - $**^1$, $*^1-NHC(O)-**^1$, $*^1-C(O)NH-**^1$, 알켄일렌 또는 알킨일렌이되; 여기서 $*^1$ 은 Cy1에 부착된 위치를 지칭하고, $**^1$ 은 피롤로[2,3-b]피라진 고리에 접합된 위치를 지칭하고;

[0020] 는 접합된 헤테로사이클릴, 접합된 헤테로아릴, 접합된 아릴, 접합된 사이클로알킬, 접합된 사이클로알켄일 또는 접합된 사이클로알킨일이고, 는 R^6 로 선택적으로 치환되고;

[0021] p는 0, 1, 2, 3, 4이고; 은 R^5 로 선택적으로 치환되고, m은 0, 1, 2, 3, 4이고;

[0022] R^5 는, 각 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-사이클

로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{5a}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{5a}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{5a, 5b}$, $-\text{POR}^{5a, 5b}$, $-\text{COR}^{5a}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5a}$, $-\text{CONR}^{5a, 5b}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{5a})\text{NR}^{5b, 5c}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{5a, 5b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a, 5b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a, 5b}$, $-\text{NR}^{5a, 5b}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{5a, 5b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{5a, 5b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{5a, 5b}$, $-\text{NR}^{5a}\text{COR}^{5b}$, $-\text{NR}^{5a}\text{CONR}^{5b, 5c}$, $-\text{NR}^{5a}\text{CO}_2\text{R}^{5b}$, $-\text{NR}^{5a}\text{SONR}^{5b, 5c}$, $-\text{NR}^{5a}\text{SO}_2\text{NR}^{5b, 5c}$ 또는 $-\text{NR}^{5a}\text{SO}_2\text{R}^{5b}$ 이되, 상기 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-\text{C}_{2-8}$ 알켄일, $-\text{C}_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴의 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{5d} 로 선택적으로 치환되거나; 또는 2개의 R^{5e} 는, (원자가 이론이 충족된다는 전제 하에) 이들이 부착되는 원자와 함께, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 고리를 형성하고, 상기 고리는 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{5e} 로 선택적으로 치환되고;

[0023] R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5c} 는 각각 독립적으로 수소, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-\text{C}_{2-8}$ 알켄일, $-\text{C}_{2-8}$ 알킨일, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬- C_{1-8} 알콕시, 사이클로알킬, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이되, 상기 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-\text{C}_{2-8}$ 알켄일, $-\text{C}_{2-8}$ 알킨일, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬- C_{1-8} 알콕시, 사이클로알킬, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴의 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{5e} 로 선택적으로 치환되고;

[0024] (R^{5a} 및 R^{5b}), (R^{5b} 및 R^{5c}) 또는 (R^{5c} 및 R^{5a})는, 이들이 부착되는 원자(들)와 함께, 3- 내지 12-원 고리를 형성하되, 상기 고리는 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 포함하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{5e} 로 선택적으로 치환되고;

[0025] R^{5d} 및 R^{5e} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-\text{C}_{2-8}$ 알켄일, $-\text{C}_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{5f}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{5f}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{5f, 5g}$, $-\text{POR}^{5f, 5g}$, $-\text{COR}^{5f}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5f}$, $-\text{CONR}^{5f, 5g}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{5h})\text{NR}^{5f, 5g}$, $-\text{NR}^{5f, 5g}$, $-\text{NR}^{5f}\text{COR}^{5g}$, $-\text{NR}^{5h}\text{CONR}^{5f, 5g}$, $-\text{NR}^{5f}\text{CO}_2\text{R}^{5h}$, $-\text{NR}^{5h}\text{SONR}^{5f, 5g}$, $-\text{NR}^{5h}\text{SO}_2\text{NR}^{5f, 5g}$ 또는 $-\text{NR}^{5f}\text{SO}_2\text{R}^{5g}$ 이되, 상기 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-\text{C}_{2-8}$ 알켄일, $-\text{C}_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴의 각각은 할로젠, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-\text{OR}^{5i}$, $-\text{NR}^{5i, 5j}$, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0026] R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , R^{5i} 및 R^{5j} 는 각각 독립적으로 수소, 옥소, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-\text{C}_{1-8}$ 알콕시, 하이드록시, C_{1-8} 알콕시- $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-, $-\text{C}_{2-8}$ 알켄일, $-\text{C}_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0027] R^6 은, 각 경우에, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-\text{C}_{2-8}$ 알켄일, $-\text{C}_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{6a}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{6a}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{6a, 6b}$, $-\text{COR}^{6a}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{6a}$, $-\text{CONR}^{6a, 6b}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{6a})\text{NR}^{6b, 6c}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{6a, 6b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{6a, 6b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{6a, 6b}$, $-\text{NR}^{6a, 6b}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{6a, 6b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{6a, 6b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{6a, 6b}$, $-\text{NR}^{6a}\text{COR}^{6b}$, $-\text{NR}^{6a}\text{CONR}^{6b, 6c}$, $-\text{NR}^{6a}\text{CO}_2\text{R}^{6b}$, $-\text{NR}^{6a}\text{SONR}^{6b, 6c}$, $-\text{NR}^{6a}\text{SO}_2\text{NR}^{6b, 6c}$ 또는 $-\text{NR}^{6a}\text{SO}_2\text{R}^{6b}$ 이되, 상기 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-\text{C}_{2-8}$ 알켄일, $-\text{C}_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴의 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{6d} 로 선택적으로 치환되거나; 또는 2개의 R^6 은, (원자가 이론이 충족된다는 전제 하에) 이들이 부착되는 원자와 함께, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 고리를 형성하고, 상기 고리는 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{6e} 로 선택적으로 치환되고;

[0028] R^{6a} , R^{6b} 및 R^{6c} 는 각각 독립적으로 수소, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-\text{C}_{2-8}$ 알켄일, $-\text{C}_{2-8}$ 알킨일, C_{1-8} 알콕시- $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이되, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-\text{C}_{2-8}$ 알켄일, $-\text{C}_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬,

헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴의 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{6e} 로 선택적으로 치환되고;

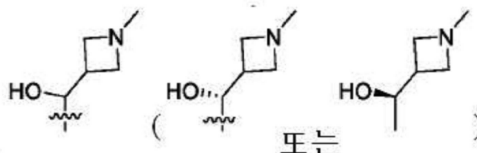
[0029] (R^{6a} 및 R^{6b}), (R^{6b} 및 R^{6c}) 또는 (R^{6c} 및 R^{6a})는, 이들이 부착되는 원자(들)와 함께, 3- 내지 12-원 고리를 형성하 되, 상기 고리는 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 포함하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{6e} 로 선택적으로 치환되고;

[0030] R^{6d} 및 R^{6e} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{6f}$, $-SO_2R^{6f}$, $-SO_2NR^{6f}R^{6g}$, $-COR^{6f}$, $-CO_2R^{6f}$, $-CONR^{6f}R^{6g}$, $-C(=NR^{6h})NR^{6f}R^{6g}$, $-NR^{6f}R^{6g}$, $-NR^{6f}COR^{6g}$, $-NR^{6h}CONR^{6f}R^{6g}$, $-NR^{6f}CO_2R^{6h}$, $-NR^{6h}SONR^{6f}R^{6g}$, $-NR^{6h}SO_2NR^{6f}R^{6g}$, 또는 $-NR^{6f}SO_2R^{6g}$ 이 되, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴의 각각은 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬, $-OR^{6i}$, $-NR^{6i}R^{6j}$, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0031] R^{6f} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} 및 R^{6j} 는 각각 독립적으로 수소, 옥소, $-C_{1-8}$ 알킬, C_{1-8} 알콕시- C_{1-8} 알킬-, $-C_{2-8}$ 알켄일, $-C_{2-8}$ 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0032] 양상 2: 양상 1에 따른 화합물에 있어서, R^1 및 R^2 는 각각 수소 또는 $-C_{1-8}$ 알킬(바람직하게는 수소 또는 메틸)이다.

[0033] 양상 3: 양상 1 또는 2에 따른 화합물에 있어서, R^3 은 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴 또는 $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬이 되, 여기서 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴 또는 $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬은 적어도 1개의 치환체 R^{3d} 로 선택적으로 치환되고; R^{3d} 는 독립적으로 $-C_{1-8}$ 알킬 또는 $-OR^{3f}$ 로부터 선택되고; R^{3f} 는 각각 독립적으로

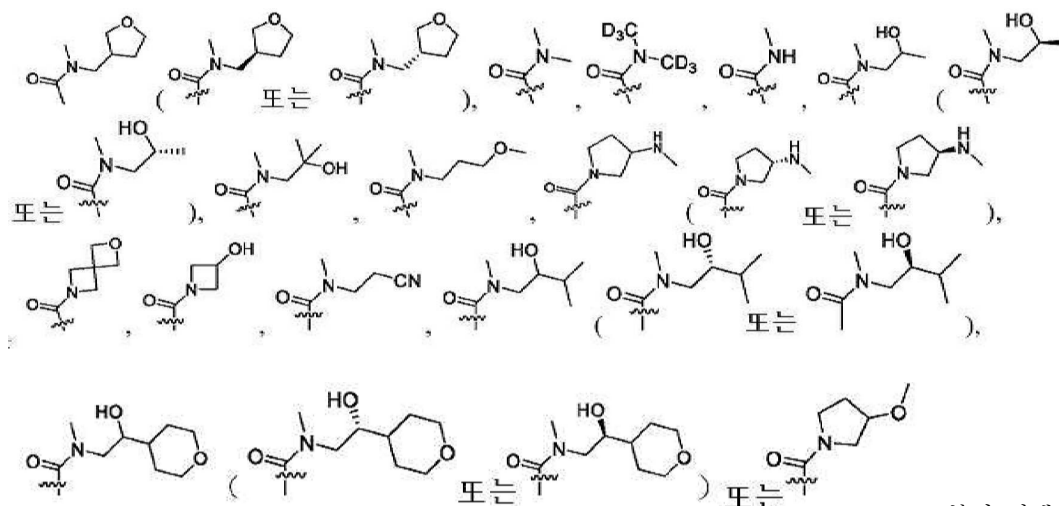


수소, $-C_{1-8}$ 알킬이다. 바람직하게는 R^3 은

[0034] 양상 4: 양상 1 또는 2에 따른 화합물에 있어서, R^3 은 $-CONR^{3a}R^{3b}$ 이고; R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-8}$ 알킬(바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이 되; 상기 $-C_{1-8}$ 알킬의 각각은 수소, $-OR^{3f}$, CN, 질소, 산소로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7원 헤테로사이클릴(예를 들어, 피페라진일, 피페리딘일, 피페리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 피롤리딘일)로부터 선택된 적어도 1개의 치환체로 치환되고; R^{3f} 는 수소 또는 $-C_{1-8}$ 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)로부터 선택된다.

[0035] 양상 5: 양상 1 내지 2 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, R^3 은 $-CONR^{3a}R^{3b}$ 또는 $-NR^{3a}R^{3b}$ 이고; R^{3a} 과 R^{3b} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 고리 구성원으로서 1 또는 2개의 추가의 질소 또는 산소 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 12-원 고리(예컨대, 단환식 3- 내지 8-원 고리 또는 이환식 스피로 7- 내지 12-원고리)이고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{3e} 로 선택적으로 치환되고; R^{3e} 는 각각 옥소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-OR^{3f}$, $-NR^{3f}R^{3g}$ 로부터 선택되 되, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬은 적어도 1개의 할로젠으로 선택적으로 치환되고, R^{3f} 및 R^{3g} 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-8}$ 알킬이다.

[0036] 양상 6: 양상 1 내지 5 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, R^3 은



[0037] 로부터 선택된다.

[0038] 양상 7: 양상 5에 따른 화합물에 있어서, R^3 은 로부터 선택된다.

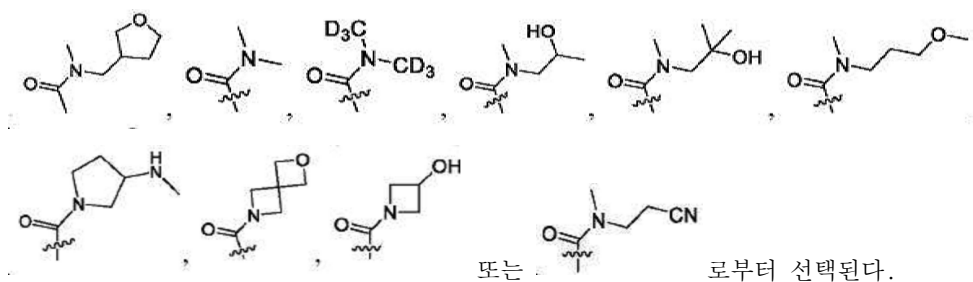
[0039] 양상 8: 양상 1 내지 7 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, n 은 0, 1 또는 2이고; R^4 는 할로젠, $-C_{1-8}$ 알킬(바람직하게는 메틸), 할로젠, CN, $-OR^{3a}$ 또는 $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$ 로부터 선택되고; 상기 $-C_{1-8}$ 알킬은 적어도 1개의 치환체 R^{3d} 로 선택적으로 치환되고; R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬(바람직하게는 메틸)이고; R^{3d} 는 각각 독립적으로 할로젠 또는 $-C_{1-8}$ 알킬이다.

[0040] 양상 9: 양상 8에 따른 화합물에 있어서, n 은 1이고, R^4 는 $-C_{1-8}$ 알킬(바람직하게는 메틸), 할로젠, CN, OR^{3a} 또는 $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$ 로부터 선택되고; 상기 $-C_{1-8}$ 알킬은 적어도 1개의 치환체 R^{3d} 로 선택적으로 치환되고; R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 각각 독립적으로 수소, 또는 $-C_{1-8}$ 알킬(바람직하게는 메틸)이고; R^{3d} 는 각각 독립적으로 할로젠 또는 $-C_{1-8}$ 알킬이다.

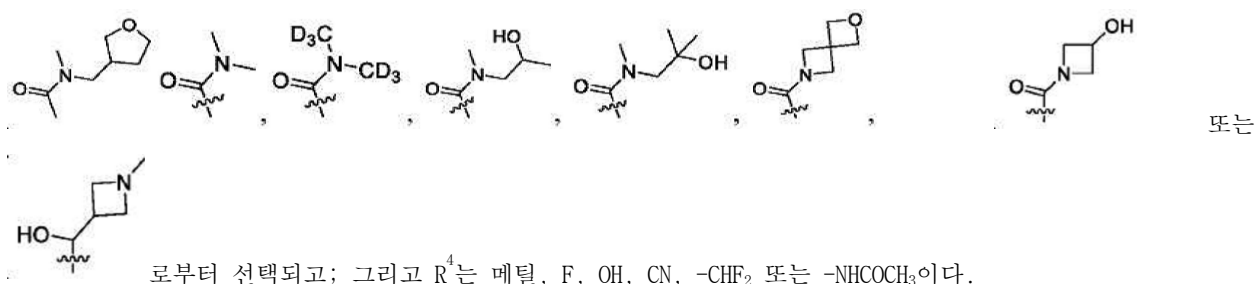
[0041] 양상 10: 양상 8에 따른 화합물에 있어서, n 은 2이고, 그리고 R^4 는 할로젠이다.

[0042] 양상 11: 양상 8에 따른 화합물에 있어서 n 은 1 또는 2이고, 그리고 R^4 는 메틸, F, OH, CN, $-CHF_2$ 또는 $-NHCOCH_3$ 로부터 선택된다.

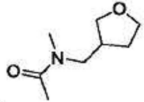
[0043] 양상 12: 양상 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, n 은 0이고, 그리고 R^3 은



[0044] 양상 13: 양상 1 내지 8, 9, 11 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, n 은 1이고, R^3 은



[0045]

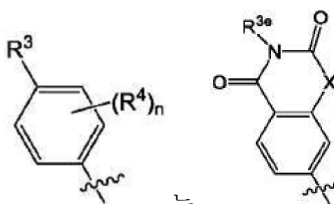
양상 14: 양상 1 내지 8 및 10 내지 11 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, n 은 2이고, R^3 은 로부터 선택되고, 그리고 R^4 는 F이다.

[0046]

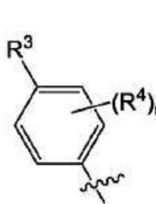
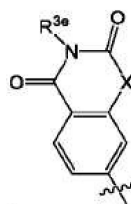
양상 15: 양상 1 내지 2 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, R^3 과 R^4 는, 페닐 고리의 인접한 탄소 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 2개의 개재 탄소 원자와 함께, 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 8-원 고리를 형성하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{3e} 로 선택적으로 치환되고;

[0047]

각각의 R^{3e} 는 독립적으로 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬 또는 옥소로부터 선택된다.

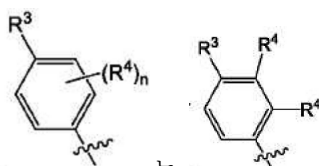


[0048]

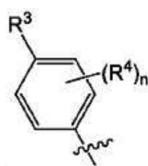
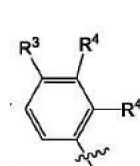
양상 16: 양상 15에 따른 화합물에 있어서, 는 이고, X는 NH 또는 O이고, 그리고 R^{3e} 는 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬이다.

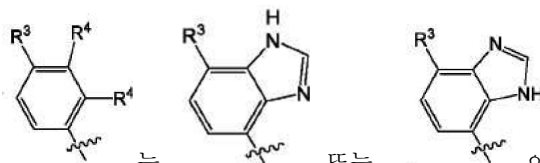
[0049]

양상 17: 양상 1 내지 2 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, n 은 2이고, 2개의 R^4 는, 페닐 고리의 인접한 탄소 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 2개의 개재 탄소 원자와 함께, 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 8-원 고리를 형성한다.

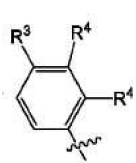
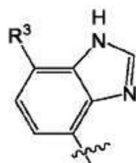
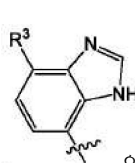


[0050]

양상 18: 양상 17에 따른 화합물에 있어서, 는 이고; 2개의 R^4 는, 페닐 고리의 인접한 탄소 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 2개의 개재 탄소 원자와 함께, 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 2개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 고리를 형성한다.

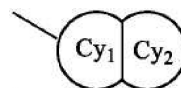


[0051]

양상 19: 양상 18에 따른 화합물에 있어서, 는  또는 이다.

[0052]

양상 20: 양상 1 내지 19 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, L^1 은 단일 결합이다.



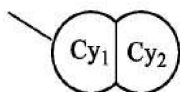
[0053] 양상 21: 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, 는 벤조 접합된 헤테로사이클릴, 벤조 접합된 헤테로아릴, 벤조 접합된 사이클로알킬, 벤조 접합된 사이클로알켄일, 벤조 접합된 사이클로알킨일이다.

[0054] 양상 22: 양상 21에 따른 화합물에 있어서, 벤조 접합된 헤테로사이클릴은 인돌린일, 아이소인돌린일, 벤조피란일, 다이하이드로티아졸로피리미딘일, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로아이소퀴놀릴, 다이하이드로벤조퓨란일, 다이하이드로벤조옥사진일, 다이하이드로벤조이미다졸릴, 테트라하이드로벤조티엔일, 테트라하이드로벤조퓨란일, 벤조다이옥솔랄, 벤조다이옥소닐, 크로만일, 크로멘일, 옥타하이드로크로멘일, 다이하이드로벤조다이옥신일, 다이하이드로벤조옥세진일, 다이하이드로벤조다이옥세핀일, 다이하이드로티에노다이옥신일, 다이하이드로벤조옥사제핀일, 테트라하이드로벤조옥사제핀일, 다이하이드로벤조아제핀일, 테트라하이드로벤조아제핀일, 아이소크로만일, 또는 크로만일이다.

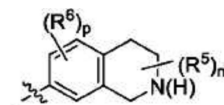
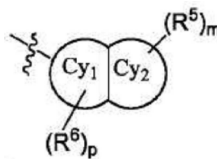
[0055] 양상 23: 양상 21 내지 22 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, 벤조 접합된 헤테로사이클릴은 인돌린일, 아이소인돌린일, 테트라하이드로아이소퀴놀릴, 다이하이드로벤조퓨란일, 다이하이드로벤조이미다졸릴, 테트라하이드로벤조옥사제핀일, 테트라하이드로벤조아제핀일, 또는 아이소크로만일이다.

[0056] 양상 24: 양상 23에 따른 화합물에 있어서, 테트라하이드로아이소퀴놀린일은 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린일, 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일 또는 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일로부터 선택되고; 테트라하이드로벤조옥사제핀일은 2,3,4,5-테트라하이드로벤조옥사제핀일, 2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-8-일, 또는 2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일로부터 선택되고; 테트라하이드로벤조아제핀일은 2,3,4,5-테트라하이드로벤조아제핀일, 2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일 및 2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일로부터 선택되고; 아이소인돌린일은 아이소인돌린-5-일로부터 선택되고; 아이소크로만일은 아이소크로만-5-일로부터 선택되고; 다이하이드로아이소벤조퓨란일은 1,3-다이하이드로아이소벤조퓨란-4-일로부터 선택된다.

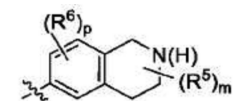
[0057] 양상 25: 양상 21에 따른 화합물에 있어서, 벤조 접합된 헤테로아릴은 벤즈아이소옥사졸릴, 벤조다이아졸릴, 벤조퓨란일, 벤조퓨라진일, 벤조퓨릴, 벤조이미다졸릴, 벤조다이소티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티엔일, 벤조티오펜일, 벤조트리아아졸릴, 벤조옥사디아아졸릴, 벤조옥사졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 아이소벤조퓨릴, 아이소인돌릴, 아이소퀴놀린일(또는 아이소퀴놀릴), 프탈라진일, 프테리딘일, 퓨린일, 퀴나졸린일, 퀴놀린일(또는 퀴놀릴), 또는 퀴녹살린일이다. 몇몇 예에서, 인다졸릴은 예컨대, 1H-인다졸-4-일, 2H-인다졸-4-일, 1H-인다졸-5-일, 2H-인다졸-5-일, 1H-인다졸-7-일이고 벤조다이아졸릴은 예컨대, 1H-벤조[d]이미다졸-4-일, 1H-1,3-벤조다이아졸-5-일 또는 1H-벤조[d]이미다졸-5-일, 1H-벤조[d]이미다졸-4-일, 1H-벤조[d]이미다졸-6-일이고; 벤조옥사졸릴은 예컨대, 벤조[d]옥사졸-6-일이고; 벤조옥사디아아졸릴은 예컨대, 벤조[c][1,2,5]옥사디아아졸-4-일이다.



[0058] 양상 26: 양상 21에 따른 화합물에 있어서, 는 퓨로피리딘일, 퓨로피롤릴, 이미다조피리딘일, 이미다조피리딜, 이미다조티아졸릴, 인돌리진일, 나프티리딘일, 피라지노피리다진일, 피라졸로피리딘일, 피라졸로피리미딘일, 피라졸로피리딜, 피라졸로트리아진일, 피리다졸로피리딜, 피롤로피리딘일, 티아졸로피리딜, 티에노피리다진일, 티에노피라졸릴, 티에노피리딜, 티에노피롤릴, 티에노티엔일, 또는 트리아아졸로피리딜로부터 선택된 이환식 접합된 헤테로아릴이다. 몇몇 예에서, 이미다조피리딘일은 예컨대, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일 또는 이미다조[1,5-a]피리딘-5-일이다.



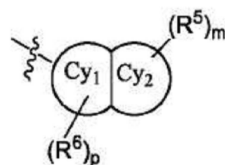
[0059] 양상 27: 양상 21에 따른 화합물에 있어서, 는 또는 또는



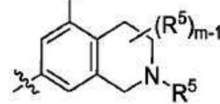
이고, p 는 0, 1, 2 또는 3이고; m 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R^6 및 R^5 는 화학식 (I)에 대한 것과 같다.

[0060]

양상 28: 양상 21 내지 27 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서,



는



또는 (바람직하게는 또는)이고, m 은 1, 2, 3 또는 4 이고; R^6 및 R^5 는 화학식 (I)에 대한 것과 같다(바람직하게는 R^5 및 R^6 은 독립적으로 $-C_{1-8}$ 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필, 1-메틸프로필 또는 t-부틸)이다).

[0061]

양상 29: 양상 27 또는 28에 따른 화합물에 있어서, R^6 은 $-C_{1-8}$ 알킬, $-OR^{6a}$ 또는 $-NR^{6a}R^{6b}$ 로부터 선택되되, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬은 적어도 1개의 치환체 R^{6d} 로 선택적으로 치환되고, R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 수소 또는 $-C_{1-8}$ 알킬이고; R^{6d} 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 또는 $-C_{1-8}$ 알킬이다. 바람직하게는 R^6 은 $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, $-CHF_2$ 또는 $-C(CH_3)_2OH$ 로부터 선택된다.

[0062]

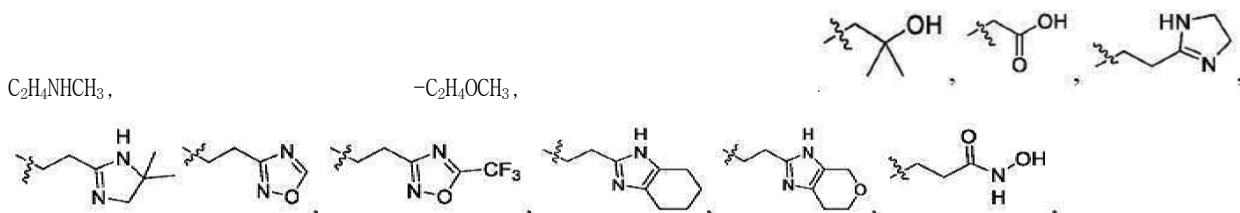
양상 30: 양상 27 내지 29 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, 각각의 R^5 는 독립적으로 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 $-CONR^{3a}R^{3b}$, $CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 로부터 독립적으로 선택되되, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 적어도 1개의 치환체 R^{5d} 로 선택적으로 치환되고, R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5d} 는 화학식 (I)에 대한 것과 같다.

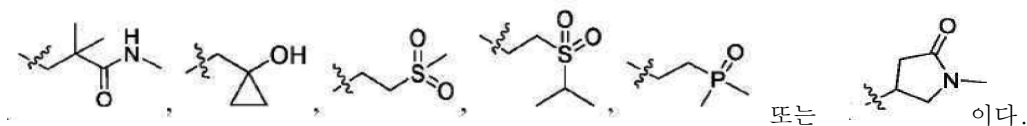
[0063]

양상 31: 양상 27 내지 30 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, R^5 는 $-C_{1-8}$ 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필, 1-메틸프로필 또는 t-부틸), $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되되, 상기 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 적어도 1개의 치환체 R^{5d} 로 선택적으로 치환되고; R^{5d} 는 $-C_{1-8}$ 알킬, $-OR^{5f}$, $-NR^{5f}R^{5g}$, $-CO_2R^{5f}$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-SO_2R^{5f}$, $-POR^{5f}R^{5g}$, $-CONR^{5f}R^{5g}$, 옥소 또는 $-CF_3$ 로부터 선택되고; R^{5f} 및 R^{5g} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알콕시 또는 하이드록시이다.

[0064]

양상 32: 양상 31에 따른 화합물에 있어서 R^5 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실, $-CH_2OH$, $-C_2H_4OH$,

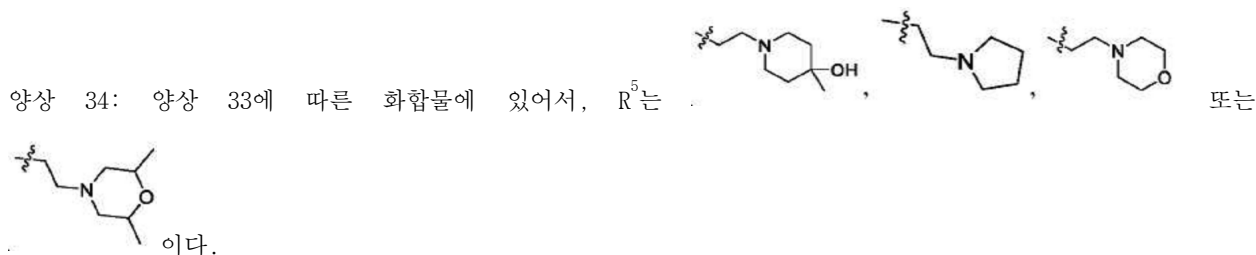




[0065]

양상 33: 양상 30에 따른 화합물에 있어서, R^5 는 $-NR^{5a}R^{5b}$, $-\text{CH}_2NR^{5a}R^{5b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2NR^{5a}R^{5b}$ 이고; R^{5a} 와 R^{5b} 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 4- 내지 7-원 고리를 형성하되, 상기 고리는 질소, 산소로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 포함하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{5e} 로 선택적으로 치환되고; R^{5e} 는 각각 독립적으로 C_{1-8} 알킬(바람직하게는 메틸, 에틸), OR^{5f} 로부터 선택되고; R^{5f} 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬(예컨대, 메틸, 에틸)로부터 선택된다.

[0066]



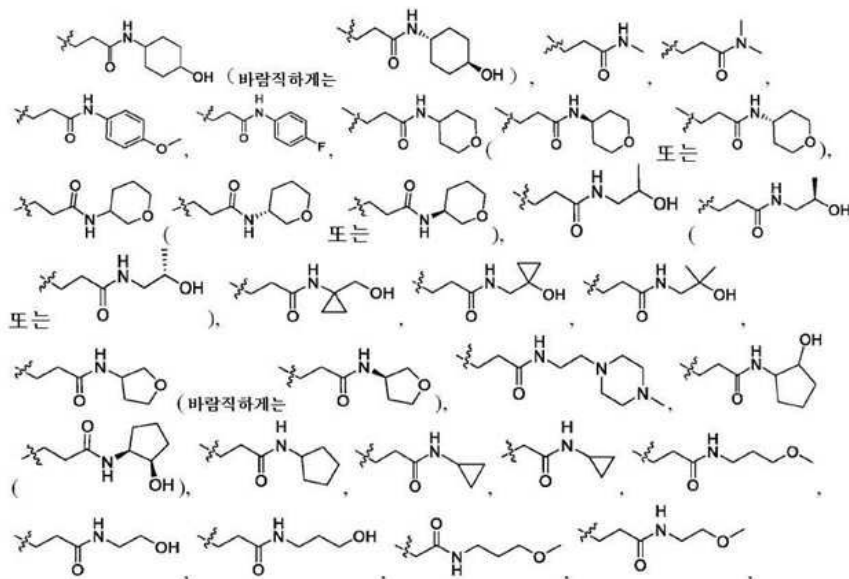
[0067]

양상 35: 양상 30에 따른 화합물에 있어서, R^5 는 $-\text{CONR}^{5a}R^{5b}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}R^{5b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}R^{5b}$ 로부터 선택되며, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, C_{1-8} 알콕시- C_{1-8} 알킬-, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-아릴, -아릴 또는 헤테로아릴이고, 상기 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, C_{1-8} 알콕시- C_{1-8} 알킬-, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-아릴, -아릴 또는 헤테로아릴의 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{5e} 로 선택적으로 치환되고; R^{5e} 는 독립적으로 수소, OR^{5f} , $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, 헤테로사이클릴, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-아릴, 또는 C_{1-8} 알콕시- C_{1-8} 알킬-이고; R^{5f} 는 각각 독립적으로 수소, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬(예컨대, 메틸, 에틸) 및 사이클로알킬로부터 선택된다.

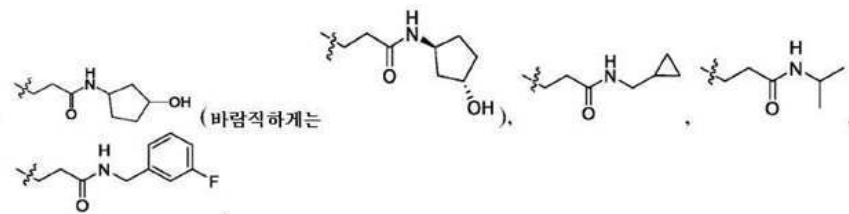
[0068]

양상 36: 양상 35에 따른 화합물에 있어서 R^5 는 $-\text{CONR}^{5a}R^{5b}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}R^{5b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}R^{5b}$ 로부터 선택되며, R^{5a} 는 수소 또는 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬(예컨대, 메틸, 에틸)이고; R^{5b} 는 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, 사이클로알킬, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-아릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 상기 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, 사이클로알킬, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클릴, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬-아릴, 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 아릴은 적어도 1개의 치환체 R^{5e} 로 선택적으로 치환되고, R^{5e} 는 할로젠, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 OR^{5f} 로부터 선택되고, R^{5f} 는 수소, 사이클로알킬 또는 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬로부터 선택된다.

[0069] 양상 37: 양상 36에 따른 화합물에 있어서, R⁵는 하기로부터 선택된다:

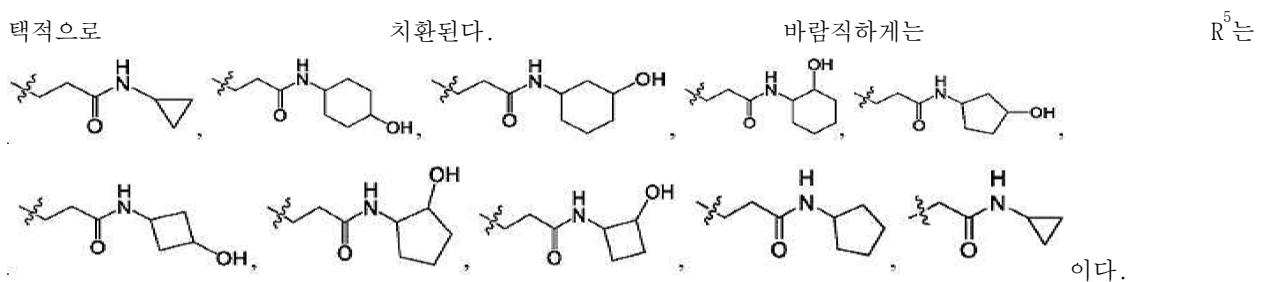


[0070]

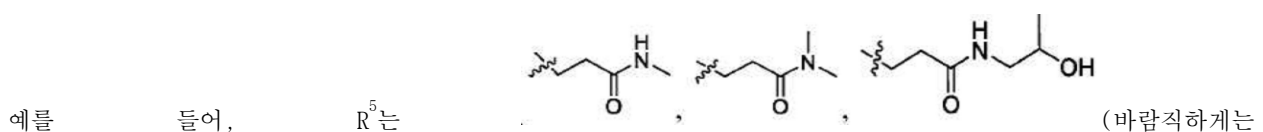


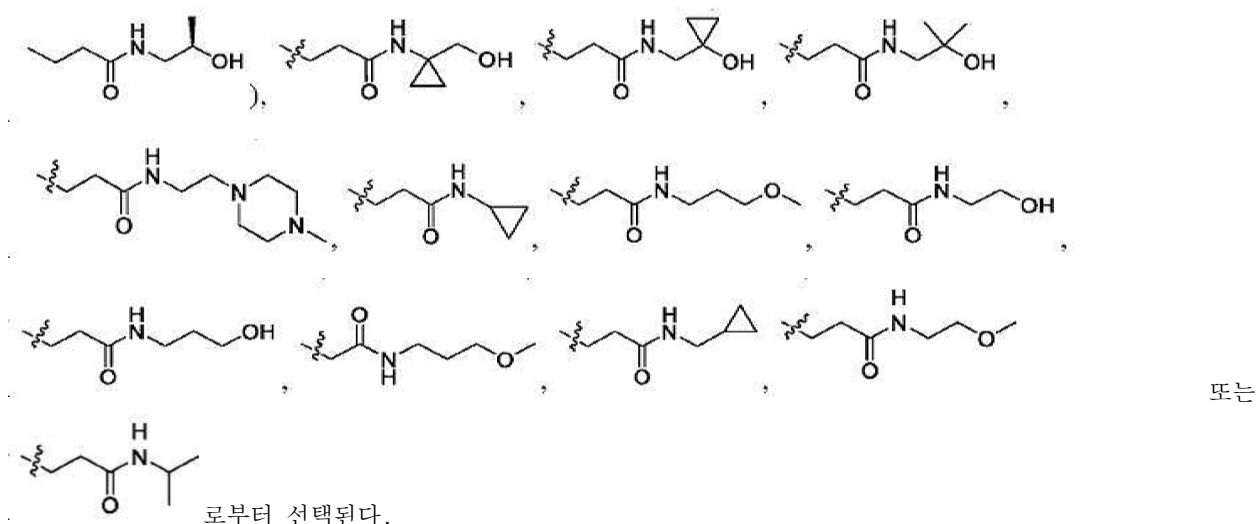
[0071]

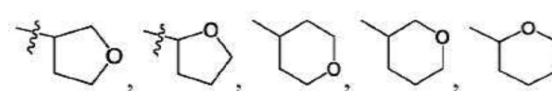
[0072] 양상 38: 양상 35 또는 36에 따른 화합물에 있어서, R⁵는 -CONR^{3a,3b}, CH₂CONR^{5a,5b} 또는 -CH₂CH₂CONR^{5a,5b} 이고, R^{5a}는 수소 또는 메틸이고; 그리고 R^{5b}는 사이클로알킬, 예컨대, 사이클로알킬, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥센일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실 및 사이클로도데실기로부터 선택되고; 상기 사이클로알킬은 OH, -CH₃, -OCH₃로 선택적으로 치환된다.

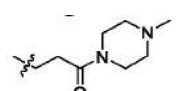


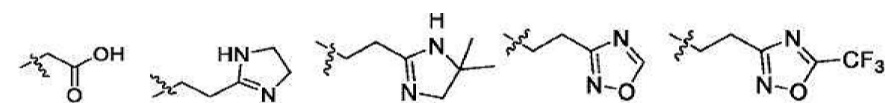
[0073] 양상 39: 양상 35 또는 36에 따른 화합물에 있어서, R⁵는 -CONR^{5a,5b}, CH₂CONR^{5a,5b} 또는 -CH₂CH₂CONR^{5a,5b} 이고, R^{5a}는 수소 또는 메틸이고; 그리고 R^{5b}는 -C₁₋₈알킬, 사이클로알킬 또는 -C₁₋₈알킬-헤테로사이클릴로부터 선택되고, 상기 -C₁₋₈알킬, 사이클로알킬 또는 -C₁₋₈알킬-헤테로사이클릴은 적어도 1개의 치환체 R^{5e}로 선택적으로 치환되고, R^{5e}는 사이클로알킬, -C₁₋₈알킬, -CH₂OH 또는 OR^{5f}로부터 선택되고, OR^{5f}는 수소 또는 -C₁₋₈알킬로부터 선택된다.

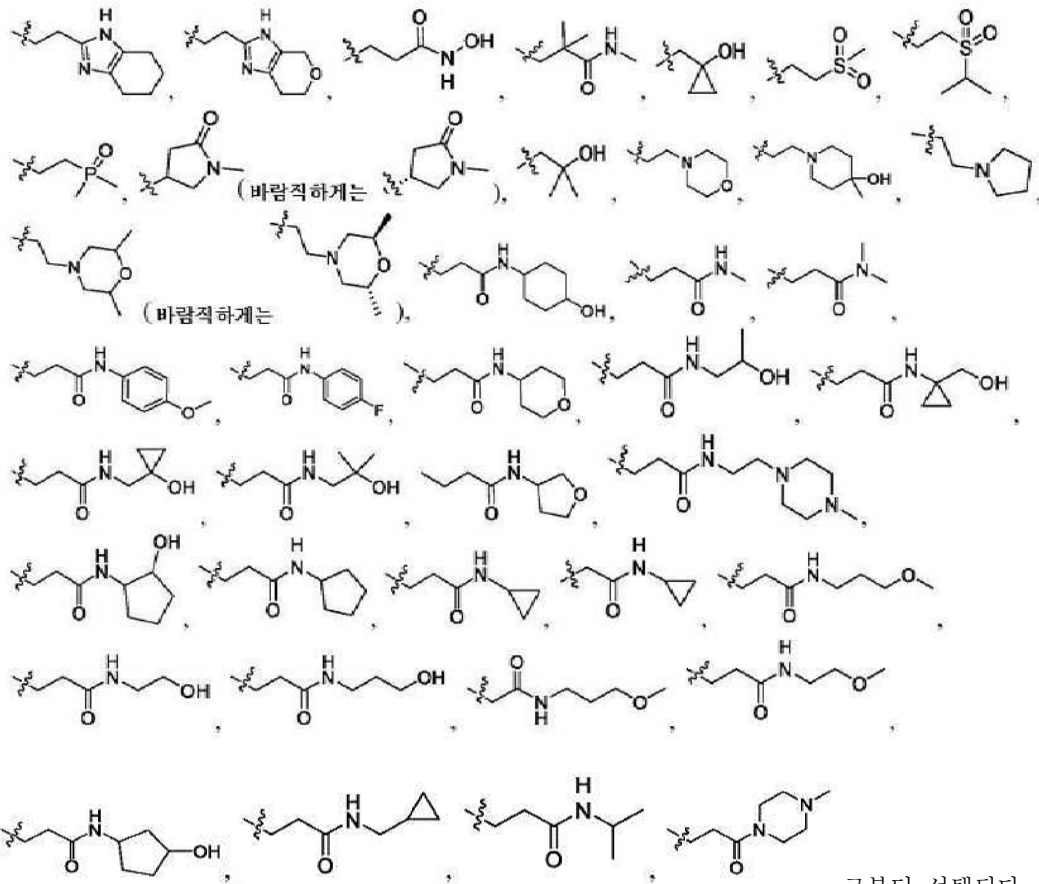




[0074] 양상 40: 양상 35 또는 36에 따른 화합물에 있어서, R^5 는 $-\text{CONR}^{5a}R^{5b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}R^{5b}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}R^{5b}$ 이 되, R^{5a} 는 수소 또는 메틸이고; 그리고 R^{5b} 는 헤테로사이클릴(예컨대, ) 또는 아릴(예컨대, 페닐)이고, 상기 헤테로사이클릴 또는 아릴은 할로젠, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬 또는 $-\text{OR}^{5f}$ 로부터 선택된 적어도 1개의 치환체 R^{5e} 로 선택적으로 치환되고; R^{5f} 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬이다.

[0075] 양상 41: 양상 30에 따른 화합물에 있어서, R^5 는 $-\text{CONR}^{5a}R^{5b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}R^{5b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}R^{5b}$ 로부터 선택되되, R^{5a} 와 R^{5b} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 고리를 형성하고, 상기 고리는 고리 구성원(들)으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 포함하고, 상기 고리는 적어도 1개의 치환체 R^{5e} 로 선택적으로 치환되고; R^{5e} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-\text{OR}^{5f}$ 이고, R^{5f} 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬이다. 예를 들어, R^5 는 이다.

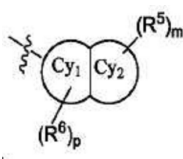
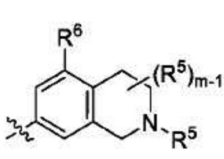
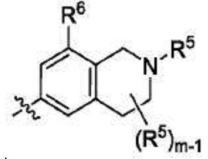
[0076] 양상 42: 양상 1 내지 41 중 어느 하나에 따른 화합물에 있어서, R^5 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, $\text{C}_2\text{H}_4\text{NHCH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$, 



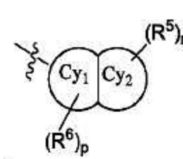
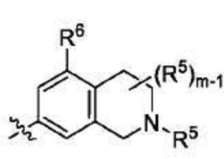
[0077]

로부터 선택된다.

[0078]

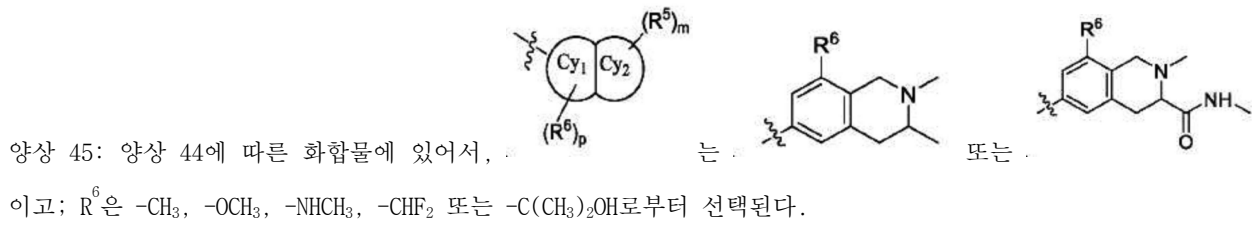
양상 43: 양상 28에 따른 화합물에 있어서,  는  또는  이고, m은 2, 3 또는 4이고, R⁵는 각각 독립적으로 할로젠, -C₁₋₈알킬, -C₂₋₈알켄일, -C₂₋₈알킨일, 사이클로알킬, -C₁₋₈알킬-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 옥소, -CN, -NO₂, -OR^{5a}, -SO₂R^{5a}, -SO₂NR^{5a, 5b}, -POR^{5a, 5b}, -COR^{5a}, -CO₂R^{5a}, -CONR^{5a, 5b}, -C(=NR^{5a})NR^{5b, 5c}, -CH₂CONR^{5a, 5b}, -CH₂CH₂CONR^{5a, 5b}, -CH₂CH₂CH₂CONR^{5a, 5b}, -NR^{5a, 5b}, -CH₂NR^{5a, 5b}, -CH₂CH₂NR^{5a, 5b}, -CH₂CH₂CH₂NR^{5a, 5b}, -NR^{5a}COR^{5b}, -NR^{5a}CONR^{5b, 5c}, -NR^{5a}CO₂R^{5b}, -NR^{5a}SONR^{5b, 5c}, -NR^{5a}SO₂NR^{5b, 5c} 또는 -NR^{5a}SO₂R^{5b}이되, 상기 -C₁₋₈알킬, -C₂₋₈알켄일, -C₂₋₈알킨일, 사이클로알킬, -C₁₋₈알킬-사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴의 각각은 적어도 1개의 치환체 R^{5d}로 선택적으로 치환되고; R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} 및 R^{5d}는 화학식 (I)에 대한 것과 같다.

[0079]

양상 44: 양상 43에 따른 화합물에 있어서,  는  또는  이고, m은 2이고, R⁵는 각각 독립적으로 -C₁₋₈알킬 또는 -CONR^{5a, 5b}이고, R^{5b} 및 R^{5d}는 수소 또는 -C₁₋₈알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이고; R⁶은 -C₁₋₈알킬, -OR^{6a} 또는 -NR^{6a, 6b}로부터 선택되고, 상기 -C₁₋₈알킬은 적어도 1개의 치환체 R^{6d}로 선택적으로 치환되고, R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 수소 또는 -C₁₋₈알킬이고; R^{6d}는 각각

독립적으로 수소, 할로젠 또는 $-C_{1-8}$ 알킬.바람직하게는 R^6 은 $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, $-CHF_2$ 또는 $-C(CH_3)_2OH$ 로부터 선택된다.

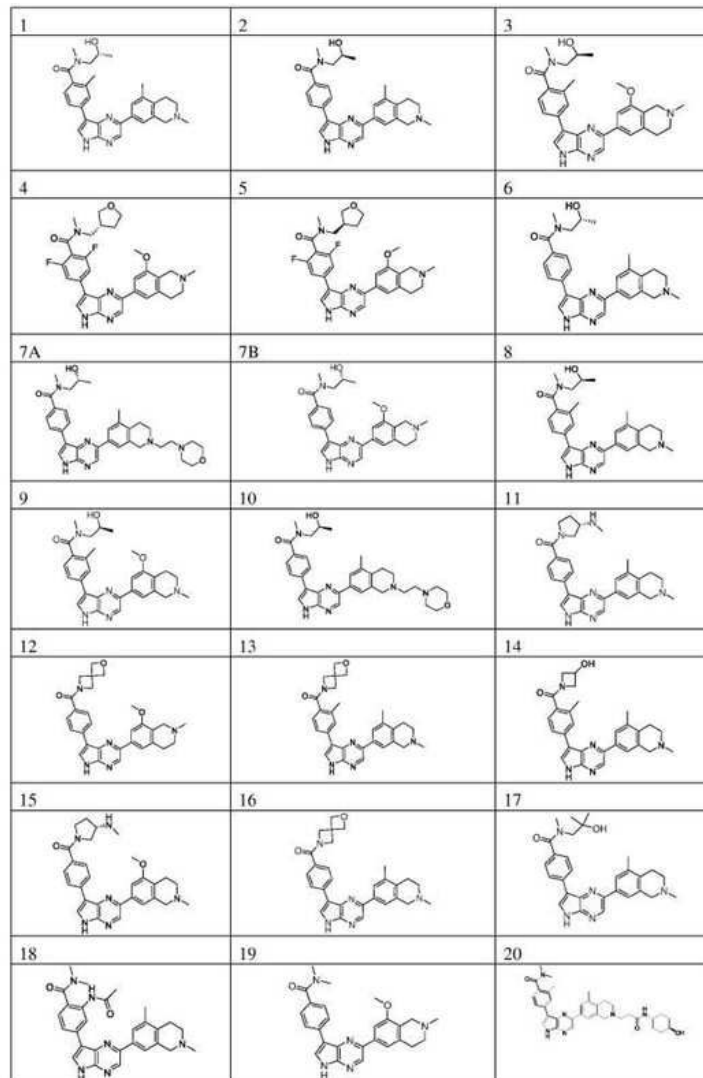
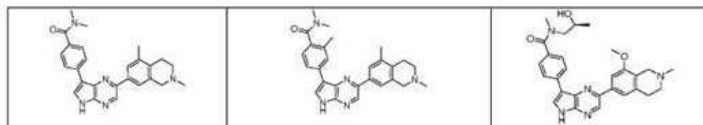
[0080]



[0081]

양상 46: 양상 1에 따른 화합물은, 하기로부터 선택된다:

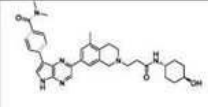
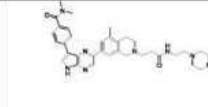
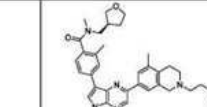
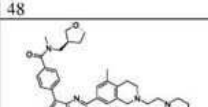
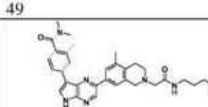
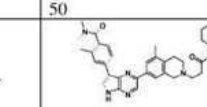
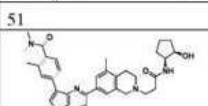
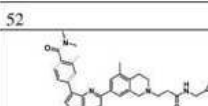
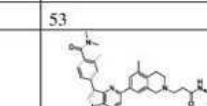
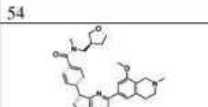
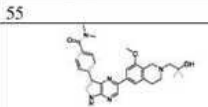
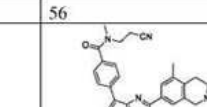
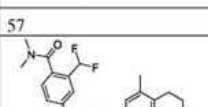
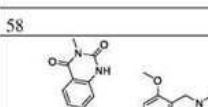
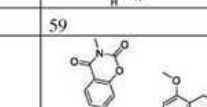
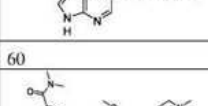
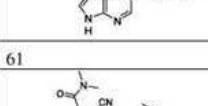
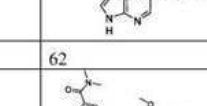
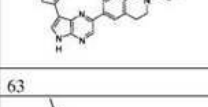
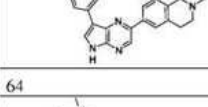
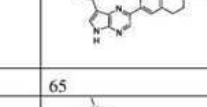
[0082]



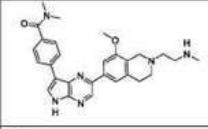
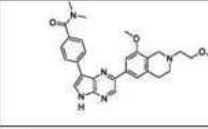
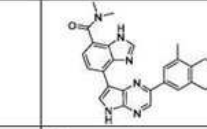
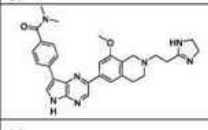
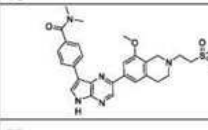
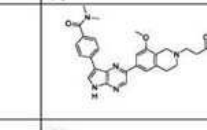
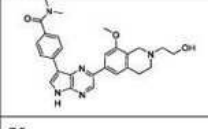
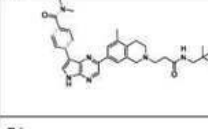
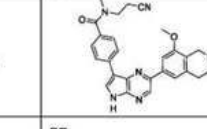
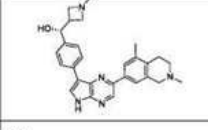
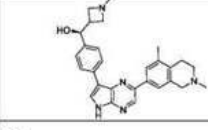
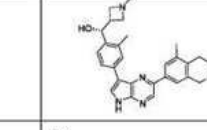
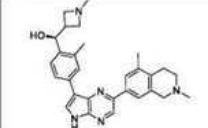
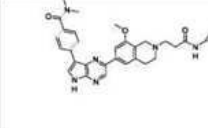
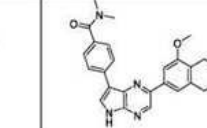
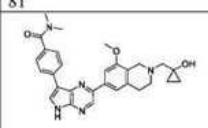
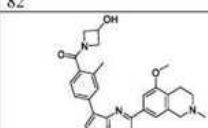
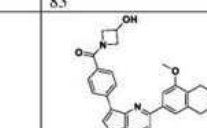
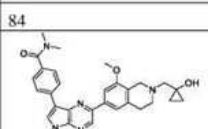
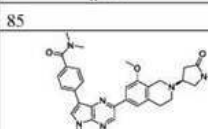
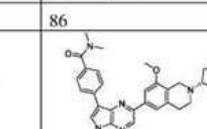
[0083]

21	22	23
24	25	26
27	28	29
30	31	32
33	34	35
36	37	38
39	40	41
42	43	44
45	46	47

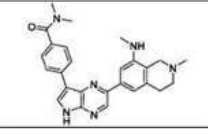
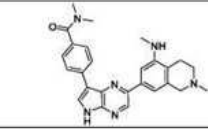
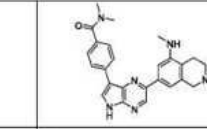
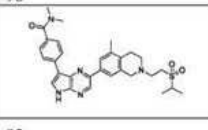
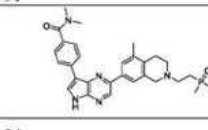
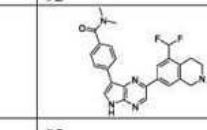
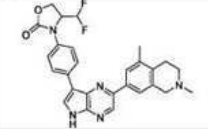
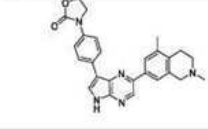
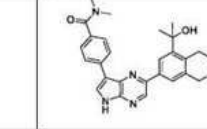
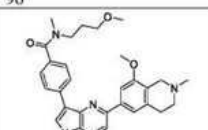
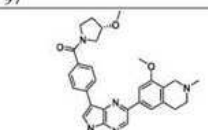
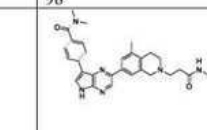
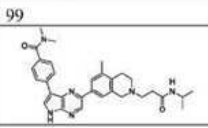
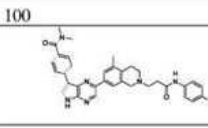
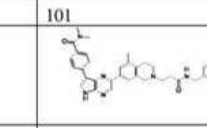
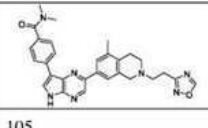
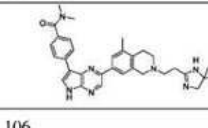
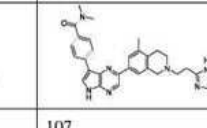
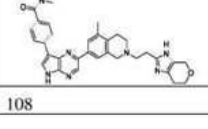
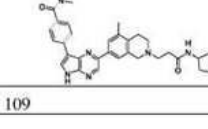
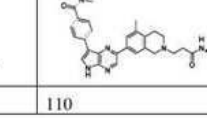
[0084]

		
48	49	50
		
51	52	53
		
54	55	56
		
57	58	59
		
60	61	62
		
63	64	65
		
66	67	68

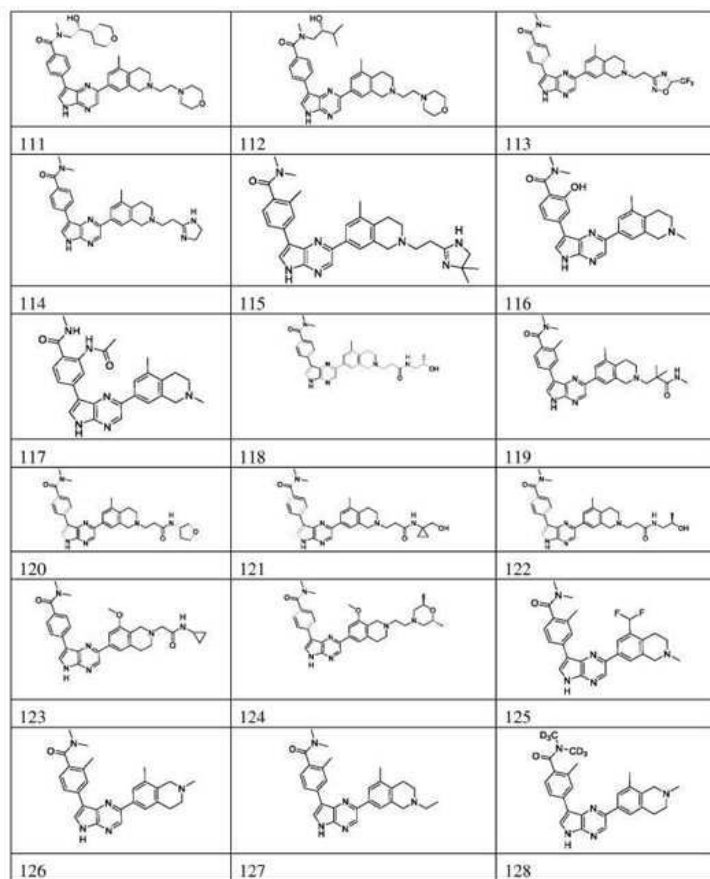
[0085]

		
69	70	71
		
72	73	74
		
75	76	77
		
78	79	80
		
81	82	83
		
84	85	86
		
87	88	89

[0086]

		
90	91	92
		
93	94	95
		
96	97	98
		
99	100	101
		
102	103	104
		
105	106	107
		
108	109	110

[0087]



[0088]

[0089]

제2 양상에서, 본 명세서에서는 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다.

[0090]

제3 양상에서, 본 명세서에서는, 화학식 (I)의 화합물 또는 본 명세서에 예시된 특정 화합물을 포함하는, 본 명세서에 개시된 개별적인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, HPK1 활성을 저해하는 방법이 개시되어 있다.

[0091]

제4 양상에서, 본 명세서에서는, 환자에게 치료적 유효량의 HPK1 키나제 저해제로서의 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 개시되어 있으며, 여기서 본 명세서에 개시된 화합물은 화학식 (I)의 화합물 또는 본 명세서에 예시된 특정 화합물을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 질환 또는 장애는 HPK1 상호작용의 저해와 연관된다. 바람직하게는, 질환 또는 장애는 암이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0092]

하기 용어는 명세서 전체에 걸쳐 나타낸 의미를 갖는다:

[0093]

본 명세서의 어딘가에 구체적으로 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 다른 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당해 기술에서에서의 당업자가 통상적으로 이해하는 의미를 갖는다.

[0094]

하기 용어는 명세서 전체에 걸쳐 나타낸 의미를 갖는다:

[0095]

첨부된 청구범위를 포함하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태의 단어는, 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 대응하는 복수의 지시대상을 포함한다.

[0096]

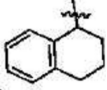
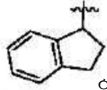
용어 "또는"은, 문맥이 달리 명백하게 기술하지 않는 한, "및/또는"이라는 용어를 의미하도록 사용되고 이와 호환 가능하게 사용된다.

[0097]

용어 "알킬"은 1 내지 18개, 예컨대, 1 내지 12개, 추가로 예컨대, 1 내지 10개, 추가로 예컨대, 1 내지 8개, 또는 1 내지 6개, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 선형 및 분지형 포화 탄화수소기로부터 선택된 탄화수소기를 지칭한다. 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 알킬기(즉, C₁₋₆ 알킬)의 예는, 메틸, 에틸, 1-프로필

또는 n-프로필("n-Pr"), 2-프로필 또는 아이소프로필("i-Pr"), 1-부틸 또는 n-부틸("n-Bu"), 2-메틸-1-프로필 또는 아이소부틸("i-Bu"), 1-메틸프로필 또는 s-부틸("s-Bu"), 1,1-다이메틸에틸 또는 t-부틸("t-Bu"), 1-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-다이메틸-2-부틸 및 3,3-다이메틸-2-부틸기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 정의된 알킬기는 선택적으로 중수 소화 또는 삼중수소화된다.

- [0098] 용어 "프로필"은 1-프로필 또는 n-프로필("n-Pr"), 2-프로필 또는 아이소프로필("i-Pr")을 지칭한다.
- [0099] 용어 "부틸"은 1-부틸 또는 n-부틸("n-Bu"), 2-메틸-1-프로필 또는 아이소부틸("i-Bu"), 1-메틸프로필 또는 s-부틸("s-Bu"), 1,1-다이메틸에틸 또는 t-부틸("t-Bu")을 지칭한다.
- [0100] 용어 "펜틸"은 1-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸을 지칭한다.
- [0101] 용어 "헥실"은 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-다이메틸-2-부틸 및 3,3-다이메틸-2-부틸을 지칭한다.
- [0102] 용어 "할로젠"은 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br) 및 아이오도(I)를 지칭한다.
- [0103] 용어 "할로알킬"은, 1개 이상의 수소가 1개 이상의 할로젠 원자, 예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도로 대체되는 알킬기를 지칭한다. 할로알킬의 예는 할로C₁₋₈알킬, 할로C₁₋₆알킬 또는 할로 C₁₋₄알킬, 제한 없이, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CHCl₂, -CF₃ 등을 포함한다.
- [0104] 용어 "알켄일"은, 적어도 1개의 C=C 이중 결합 및 2 내지 18개, 예컨대, 2 내지 8, 추가로 예컨대, 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는, 선형 및 분지형 탄화수소기로부터 선택된 탄화수소기를 지칭한다. 알켄일기, 예컨대, C₂₋₆ 알켄일의 예는 에틸일 또는 비닐, 프로프-1-엔일, 프로프-2-엔일, 2-메틸프로프-1-엔일, 부트-1-엔일, 부트-2-엔일, 부트-3-엔일, 부타-1,3-다이엔일, 2-메틸부타-1,3-다이엔일, 헥스-1-엔일, 헥스-2-엔일, 헥스-3-엔일, 헥스-4-엔일 및 헥사-1,3-다이엔일기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0105] 용어 "알킨일"은, 적어도 1개의 C≡C 삼중 결합 및 2 내지 18개, 예컨대, 2 내지 8개, 추가로 예컨대, 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 선형 및 분지형 탄화수소기로부터 선택된 탄화수소기를 지칭한다. 알킨일기, 예컨대, C₂₋₆ 알킨일의 예는, 에틸일, 1-프로핀일, 2-프로핀일(프로파길), 1-부틴일, 2-부틴일 및 3-부틴일기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0106] 용어 "사이클로알킬"은, 접합된, 가교된 또는 스피로 사이클로알킬을 포함하는 단환식 및 다환식(예컨대, 이환식 및 삼환식) 기를 포함하는, 포화 환식 탄화수소기로부터 선택된 탄화수소기를 지칭한다.
- [0107] 예를 들어, 사이클로알킬기는, 3 내지 12, 예컨대, 3 내지 10개, 추가로 예컨대, 3 내지 8, 추가로 예컨대, 3 내지 6개, 3 내지 5개, 또는 3 내지 4개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 더욱 추가로 예를 들어, 사이클로알킬기는 3 내지 12, 예컨대, 3 내지 10, 추가로 예컨대, 3 내지 8, 3 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 단환식 기로부터 선택될 수 있다. 단환식 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실 및 사이클로도데실기를 포함한다. 특히, 포화 단환식 사이클로알킬기, 예컨대, C₃₋₈사이클로알킬의 예는, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 바람직한 실시형태에서, 사이클로알킬은, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 3 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 단환식 고리(C₃₋₆ 사이클로알킬이라 약칭됨)이다. 이환식 사이클로알킬기의 예는 [4, 4], [4, 5], [5, 5], [5, 6] 및 [6, 6] 고리계로부터 선택된 접합된 이환식 고리로서, 또는 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 및 바이사이클로[3.2.2]노난으로부터 선택된 가교된 이환식 고리로서 배열된 7 내지 12개의 고리 원자를 갖는 것들을 포함한다. 이환식 사이클로알킬기의 추가의 예는 [5, 6] 및 [6, 6] 고리계로부터 선택된 이환식 고리로서 배열된 것을 포함한다.
- [0108] 용어 "스피로 사이클로알킬"은, 탄소 원자를 함유하고 1개의 원자를 공유하는 적어도 2개의 고리에 의해 형성되는 환식 구조를 지칭한다. 용어 "7 내지 12원 스피로 사이클로알킬"은, 7 내지 12 탄소 원자를 함유하고 1개의 원자를 공유하는 적어도 2개의 고리에 의해 형성되는 환식 구조를 지칭한다.

- [0109] 용어 "접합된 사이클로알킬"은, 포화되고 2개의 인접한 원자를 공유하는 2개 이상의 고리에 의해 형성되는, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 이환식 사이클로알킬기를 지칭한다.
- [0110] 용어 "가교된 사이클로알킬"은, 탄소 원자를 함유하고 서로 인접하지 않는 2개의 원자를 공유하는 2개의 고리에 의해 형성되는 환식 구조를 지칭한다. 용어 "7 내지 10원 가교된 사이클로알킬"은, 7 내지 12 탄소 원자를 함유하고 서로 인접하지 않는 2개의 원자를 공유하는 2개의 고리에 의해 형성되는 환식 구조를 지칭한다.
- [0111] 용어 "사이클로알켄일"은, 단일 또는 다수의 고리를 갖는 적어도 1개의 이중 결합, 바람직하게는 1 내지 2개의 이중 결합을 갖는 3 내지 10개의 탄소 원자의 비방향족 환식 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, 사이클로알켄일은 사이클로펜텐일 또는 사이클로헥센일, 1-사이클로펜트-1-엔일, 1-사이클로펜트-2-엔일, 1-사이클로펜트-3-엔일, 1-사이클로헥스-1-엔일, 1-사이클로헥스-2-엔일, 1-사이클로헥스-3-엔일, 사이클로헥사다이엔일, 바람직하게는 사이클로헥센일이다.
- [0112] 용어 "접합된 사이클로알켄일"은, 적어도 1개의 이중 결합을 함유하고 2개의 인접한 원자를 공유하는 2개 이상의 고리에 의해 형성되는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 이환식 사이클로알킬기를 지칭한다.
- [0113] 용어 "사이클로알킨일"은, 단일 또는 다수의 고리를 갖고 적어도 1개의 삼중 결합을 갖는 5 내지 10개의 탄소 원자의 비방향족 사이클로알킬기를 지칭한다.
- [0114] 용어 "접합된 사이클로알킨일"은, 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하고 2개의 인접한 원자를 공유하는 2개 이상의 고리에 의해 형성되는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 이환식 사이클로알킬기를 지칭한다.
- [0115] 용어 "벤조 접합된 사이클로알킬"은, 4- 내지 8-원 단환식 사이클로알킬 고리가 벤젠 고리에 접합된 이환식 접합된 사이클로알킬이다. 예를 들어, 벤조 접합된 사이클로알킬은,  또는  이고, 여기서 파선이 부착점을 나타낸다.
- [0116] 용어 "벤조 접합된 사이클로알켄일"은, 4- 내지 8-원 단환식 사이클로알켄일 고리가 벤젠 고리에 접합된 이환식 접합된 사이클로알켄일이다.
- [0117] 용어 "벤조 접합된 사이클로알킨일"은, 4- 내지 8-원 단환식 사이클로알킨일 고리가 벤젠 고리에 접합된 이환식 접합된 사이클로알킨일이다.
- [0118] 접합된 사이클로알킬, 접합된 사이클로알켄일 또는 접합된 사이클로알킨일의 예는 바이사이클로[1.1.0]부틸, 바이사이클로[2.1.0]펜틸, 바이사이클로[3.1.0]헥실, 바이사이클로[4.1.0]헵틸, 바이사이클로[3.3.0]옥틸, 바이사이클로[4.2.0]옥틸, 테칼린뿐만 아니라, 벤조 3 내지 8원 사이클로알킬, 벤조 C₄₋₆ 사이클로알켄일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴일, 1H-인덴일, 1,2,3,4-테트라릴, 1,4-다이하이드로나프틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 바람직한 실시형태는 8 내지 9원 접합된 고리이고, 이는 상기 예 내에 8 내지 9개의 고리 원자를 함유하는 환식 구조를 지칭한다.
- [0119] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "아릴"은, 하기로부터 선택된 기를 지칭한다:
- [0120] a) 5- 및 6-원 탄소환식 방향족 고리, 예컨대, 페닐;
- [0121] b) 이환식 고리계, 예컨대, 7 내지 12원 이환식 고리계, 여기서 적어도 1개의 고리는 탄소환식 및 방향족이고, 예컨대, 나프틸 및 인단일; 및
- [0122] c) 삼환식 고리계, 예컨대, 10 내지 15원 삼환식 고리계, 여기서 적어도 1개의 고리는 탄소환식 및 방향족이고, 예컨대, 플루오렌일.
- [0123] 용어 "방향족 탄화수소 고리" 및 "아릴"은 본 명세서의 개시내용 전체를 통해서 호환 가능하게 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 단환식 또는 이환식 방향족 탄화수소 고리는 5 내지 10개의 고리-형성 탄소 원자(즉, C₅₋₁₀ 아릴)를 갖는다. 단환식 또는 이환식 방향족 탄화수소 고리의 예는, 페닐, 나프트-1-일, 나프트-2-일, 안트라센일, 페난트렌일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 방향족 탄화수소 고리는 나프탈렌 고리(나프트-1-일 또는 나프트-2-일) 또는 페닐 고리이다. 몇몇 실시형태에서, 방향족 탄화수소 고리는 페닐 고리이다.
- [0124] 구체적으로, 용어 "이환식 접합된 아릴"은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 이환식 아릴 고리를 지칭한다. 전형

적인 이환식 접합된 아틸은 나프탈렌이다.

- [0125] 용어 "헤테로아틸"은 하기로부터 선택된 기를 지칭한다:
- [0126] a) 질소(N), 황(S) 및 산소(O)로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자, 예를 들어, 1 내지 4개, 또는 몇몇 실시형태에서, 1 내지 3개, 몇몇 실시형태에서, 1 내지 2개의 헤테로원자를 포함하고 나머지 고리 원자가 탄소인, 5-, 6- 또는 7-원 방향족, 단환식 고리;
- [0127] b) N, O 및 S로부터 선택된, 예를 들어, 1 내지 4개, 또는 몇몇 실시형태에서, 1 내지 3개, 또는 다른 실시형태에서, 1 또는 2개의 헤테로원자로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하고 나머지 고리 원자는 탄소이고 적어도 1개의 고리가 방향족이고 적어도 1개의 헤테로원자가 방향족 고리 내에 존재하는, 7- 내지 12-원 이환식 고리; 및
- [0128] c) N, O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자, 예를 들어, 1 내지 4개, 또는 몇몇 실시형태에서, 1 내지 3개, 또는, 다른 실시형태에서, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고 나머지 고리 원자가 탄소이고 적어도 1개의 고리가 방향족이고 적어도 1개의 헤테로원자가 방향족 고리에 존재하는, 11- 내지 14-원 삼환식 고리.
- [0129] 헤테로아틸기에서 S 및 O 원자의 총수가 1을 초과할 경우, 이들 헤테로원자는 서로 인접하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아틸기에서 S 및 O 원자의 총수는 2 이하이다. 몇몇 실시형태에서, 방향족 헤테로사이클에서 S 및 O 원자의 총수는 1 이하이다. 헤테로아틸기가 1개 초과 헤테로원자 고리 구성원을 함유할 경우, 헤테로원자는 동일 또는 상이할 수 있다. 헤테로아틸기 중의 고리(들) 내의 질소 원자는 산화되어 N-옥사이드를 형성할 수 있다.
- [0130] 구체적으로, 용어 "이환식 접합된 헤테로아틸"은 본 명세서에 정의된 바와 같은 7- 내지 12-원, 바람직하게는 7- 내지 10-원, 더 바람직하게는 9- 또는 10-원 접합된 이환식 헤테로아틸 고리를 지칭한다. 전형적으로, 이환식 접합된 헤테로아틸은 5-원/5-원, 5-원/6-원, 6-원/6-원, 또는 6-원/7-원 이환식이다. 이 기는 어느 하나의 고리를 통해서 분자의 나머지에 부착될 수 있다.
- [0131] 이환식 접합된 헤테로아틸의 대표적인 예는 다음의 기, 즉, 벤즈아이소옥사졸릴, 벤조다이아졸릴, 벤조퓨란릴, 벤조퓨라잔릴, 벤조퓨릴, 벤조이미다졸릴, 벤조다이소티아졸릴, 벤조티아다이아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티엔릴, 벤조티오펜릴, 벤조트라이아졸릴, 벤즈옥사다이아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퓨로피리딘릴, 퓨로피롤릴, 이미다조피리딘릴, 이미다조피리딜, 이미다조티아졸릴, 인다졸릴, 인돌리진릴, 인돌릴, 아이소벤조퓨릴, 아이소인돌릴, 아이소퀴놀린릴(또는 아이소퀴놀릴), 나프티리딘릴, 프탈라진릴, 프테리딘릴, 퓨린릴, 피라지노피리다진릴, 피라졸로피리딘릴, 피라졸로피리미딘릴, 피라졸로피리딜, 피라조로트라이아진릴, 피리다졸로피리딜, 피롤로피리딘릴, 퀴나졸린릴, 퀴놀린릴(또는 퀴놀릴), 퀴녹살린릴, 티아졸로피리딜, 티에노피라진릴, 티에노피라졸릴, 티에노피리딜, 티에노피롤릴, 티에노티엔릴, 또는 트라이아졸로피리딜를 포함한다.
- [0132] 용어 "벤조 접합된 헤테로아틸"은, 본 명세서에 정의된 바와 같은 5- 내지 7-원(바람직하게는, 5- 또는 6-원) 단환식 헤테로아틸 고리가 벤젠 고리에 접합된 이환식 접합된 헤테로아틸이다.
- [0133] 용어 "방향족 헤테로사이클릭 고리" 및 "헤테로아틸"은 본 개시내용 전체를 통해서 호환 가능하게 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 단환식 또는 이환식 방향족 헤테로사이클릭 고리는 질소(N), 황(S) 및 산소(O)로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖고 나머지 고리 구성원이 탄소인 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-원 형성 구성원을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 단환식 또는 이환식 방향족 헤테로사이클릭 고리는 질소(N), 황(S) 및 산소(O)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리 구성원을 포함하는 단환식 또는 이환식 고리이다. 몇몇 실시형태에서, 단환식 또는 이환식 방향족 헤테로사이클릭 고리는 단환식이고 질소(N), 황(S) 및 산소(O)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아틸 고리이다. 몇몇 실시형태에서, 단환식 또는 이환식 방향족 헤테로사이클릭 고리는 이환식이고 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 8- 내지 10-원 헤테로아틸 고리이다.
- [0134] 헤테로아틸기 또는 단환식 또는 이환식 방향족 헤테로사이클릭 고리의 예는 (우선순위 1로 배정된 연결 위치로부터 넘버링되는 바와 같이) 피리딜(예컨대, 2-피리딜, 3-피리딜, 또는 4-피리딜), 신놀린릴, 피라진릴, 2,4-피리미딘릴, 3,5-피리미딘릴, 2,4-이미다졸릴, 이미다조피리딘릴, 아이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 다이소티아졸릴, 티아다이아졸릴(예컨대, 1,2,3-티아다이아졸릴, 1,2,4-티아다이아졸릴, 또는 1,3,4-티아다이아졸릴), 테트라졸릴, 티엔릴(예컨대, 티엔-2-일, 티엔-3-일), 트라이아진릴, 벤조티엔릴, 퓨릴 또는 퓨란릴, 벤조퓨릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 아이소인돌릴, 옥사다이아졸릴(예컨대, 1,2,3-옥사다이아졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴,

또는 1,3,4-옥사다이아졸릴), 프탈라진일, 피라진일, 피리다진일, 피롤릴, 트라이아졸릴(예컨대, 1,2,3-트라이아졸릴, 1,2,4-트라이아졸릴, 또는 1,3,4-트라이아졸릴), 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 피라졸릴, 피롤로피리딘일(예컨대, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일), 피라졸로피리딘일(예컨대, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일), 벤즈옥사졸릴(예컨대, 벤조[d]옥사졸-6-일), 프테리딘일, 퓨린일, 1-옥사-2,3-다이아졸릴, 1-옥사-2,4-다이아졸릴, 1-옥사-2,5-다이아졸릴, 1-옥사-3,4-다이아졸릴, 1-티아-2,3-다이아졸릴, 1-티아-2,4-다이아졸릴, 1-티아-2,5-다이아졸릴, 1-티아-3,4-다이아졸릴, 퓨라잔일(예컨대, 퓨라잔-2-일, 퓨라잔-3-일), 벤조퓨라잔일, 벤조티오펜일, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 퓨로피리딘일, 벤조티아졸릴(예컨대, 벤조[d]티아졸-6-일) 및 인다졸릴(예컨대, 1H-인다졸-5-일)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0135] "헤테로사이클릴", "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 호환 가능하고, 고리 구성원으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하고, 나머지는 탄소인, 단환식, 접합된, 가교된, 및 스피로 고리를 포함하는, 즉, 단환식 헤테로사이클릴, 가교된 헤테로사이클릴, 스피로 헤테로사이클릴, 및 접합된 헤테로사이클릭기를 함유하는 비방향족 헤테로사이클릴기를 지칭한다.

[0136] 본 명세서에서 사용되는 용어 "선택적으로 산화된 황"은 S, SO 또는 SO₂를 지칭한다.

[0137] 용어 "단환식 헤테로사이클릴"은, 적어도 1개의 고리 구성원(예컨대, 1 내지 3개의 헤테로원자, 1 또는 2개의 헤테로원자)이 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 선택된 헤테로원자인 단환식 기를 지칭한다. 헤테로사이클은 포화 또는 부분 포화될 수 있다.

[0138] 예시적인 단환식 4 내지 9-원 헤테로사이클릴기는 (우선순위 1로 배정된 연결 위치로부터 넘버링되는 바와 같이) 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 이미다졸리딘-2-일, 이미다졸리딘-4-일, 피라졸리딘-2-일, 피라졸리딘-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 2,5-피페라진일, 피란일, 모르폴린일, 모르폴리노, 모르폴린-2-일, 모르폴린-3-일, 옥시란일, 아지리딘-1-일, 아지리딘-2-일, 아조칸-1-일, 아조칸-2-일, 아조칸-3-일, 아조칸-4-일, 아조칸-5-일, 티이란일, 아제티딘-1-일, 아제티딘-2-일, 아제티딘-3-일, 옥세탄일, 티에탄일, 1,2-다이티에탄일, 1,3-다이티에탄일, 다이하이드로피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 티오모르폴린일, 티옥산일, 피페라진일, 호모피페라진일, 호모피페리딘일, 아제판-1-일, 아제판-2-일, 아제판-3-일, 아제판-4-일, 옥세판일, 티에판일, 1,4-옥사티아닐, 1,4-다이옥세판일, 1,4-옥사티에판일, 1,4-옥사아제판일, 1,4-다이티에판일, 1,4-티아제판일 및 1,4-다이아제판일, 1,4-다이티아닐, 1,4-아자티아닐, 옥사제판일, 다이아제판일, 티아제판일, 다이하이드로티엔일, 다이하이드로피란일, 다이하이드로퓨란일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티엔일, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피란일, 1-피롤린일, 2-피롤린일, 3-피롤린일, 인돌린일, 2H-피란일, 4H-피란일, 1,4-다이옥산일, 1,3-다이옥솔란일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 다이티아닐, 다이티올란일, 피라졸리딘일, 이미다졸린일, 피리미디노닐, 또는 1,1-다이옥소-티오모르폴린일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0139] 용어 "스피로 헤테로사이클릴"은, 고리 구성원으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하고, 나머지 고리 구성원이 탄소인, 하나의 공통 탄소 원자(스피로 원자라 불림)를 통해 연결된 고리를 갖는 5 내지 20-원 다환식 헤테로사이클릴을 지칭한다. 스피로 헤테로사이클릴기 중의 1개 이상의 고리는 1개 이상의 이중 결합을 함유할 수 있지만, 고리의 어느 것도 완전히 접합된 파이-전자계를 갖지 않는다. 바람직하게는 스피로 헤테로사이클릴은 6 내지 14-원, 더 바람직하게는 7 내지 12-원이다. 통상의 스피로 원자의 수에 따르면, 스피로 헤테로사이클릴은 모노-스피로 헤테로사이클릴, 다이-스피로 헤테로사이클릴, 또는 폴리-스피로 헤테로사이클릴로 나뉘고, 바람직하게는 모노-스피로 헤테로사이클릴 또는 다이-스피로 헤테로사이클릴, 더 바람직하게는 4-원/3-원, 4-원/4-원, 3-원/5-원, 4-원/5-원, 4-원/6-원, 5-원/5-원, 또는 5-원/6-원 모노-스피로 헤테로사이클릴을 지칭한다. 스피로 헤테로사이클릴의 대표적인 예는 이하의 기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: 2,3-다이하이드로스피로[인텐-1,2'-피롤리딘](예컨대, 2,3-다이하이드로스피로[인텐-1,2'-피롤리딘]-1'-일), 1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,2'-피롤리딘](예컨대, 1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,2'-피롤리딘]-1'-일), 아자스피로[2.4]헵탄(예컨대, 5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일), 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(예컨대, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일), 아자스피로[3.4]옥탄(예컨대, 6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일), 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄(예컨대, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일), 아자스피로[3.4]옥탄(예컨대, 6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일), 1,7-다이옥사스피로[4.5]데칸, 2-옥사-7-아자-스피로[4.4]노난(예컨대, 2-옥사-7-아자-스피로[4.4]논-7-일), 7-옥사-스피로[3.5]노닐 및 5-옥사-스피로[2.4]헵틸.

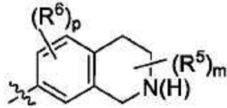
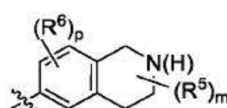
[0140] 용어 "접합된 헤테로사이클릴"은, 고리계 내의 각 고리가 다른 고리와 원자(탄소 및 탄소 원자 또는 탄소 및 질

소 원자)의 인접한 쌍을 공유하고, 고리 구성원으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하고, 나머지 고리 구성원이 탄소인, 5 내지 20-원 다환식 헤테로사이클릭기를 지칭한다. 접합된 헤테로사이클릭기 중의 하나 이상의 고리는 1개 이상의 이중 결합을 함유할 수 있지만, 접합된 헤테로사이클릭기는 완전히 접합된 파이-전자계를 갖지 않는다. 바람직하게는, 접합된 헤테로사이클릭은 6 내지 14-원, 더 바람직하게는 7 내지 12-원 또는 7- 내지 10-원이다. 원 고리(membered ring)의 수에 따르면, 접합된 헤테로사이클릭은 이환식, 삼환식, 사환식 또는 다환식 접합된 헤테로사이클릭으로 나뉜다. 상기 기는 어느 하나의 고리를 통해서 분자의 나머지에 부착될 수 있다.

[0141] 구체적으로, 용어 "이환식 접합된 헤테로사이클릭"은, 2개의 접합된 고리를 포함하고 고리 구성원으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 7 내지 12-원, 바람직하게는 7- 내지 10-원, 더 바람직하게는 9- 또는 10-원 접합된 헤테로사이클릭을 지칭한다. 전형적으로, 이환식 접합된 헤테로사이클릭은 5-원/5-원, 5-원/6-원, 6-원/6-원 또는 6-원/7-원 이환식 접합된 헤테로사이클릭이다. (이환식) 접합된 헤테로사이클릭의 대표적인 예는, 이하의 기들인 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤, 옥타하이드로피롤로[3, 4-c]피롤릭, 옥타하이드로아이소인돌릭, 아이소인돌린일, 옥타하이드로-벤조[b][1,4]다이옥신, 인돌린일, 아이소인돌린일, 벤조피란일, 다이하이드로티아졸로피리미딘일, 테트라하이드로퀴놀릭, 테트라하이드로아이소퀴놀릭(또는 테트라하이드로아이소퀴놀린일), 다이하이드로벤조퓨란일, 다이하이드로벤조옥사진일, 다이하이드로벤조이미다졸릭, 테트라하이드로벤조티엔일, 테트라하이드로벤조퓨란일, 벤조다이옥솔랄, 벤조다이옥소닐, 크로만일, 크로멘일, 옥타하이드로크로멘일, 다이하이드로벤조다이옥신일, 다이하이드로벤조옥세진일, 다이하이드로벤조다이옥세핀일, 다이하이드로티에노다이옥신일, 다이하이드로벤조옥사제핀일, 테트라하이드로벤조옥사제핀일, 다이하이드로벤조아제핀일, 테트라하이드로벤조아제핀일, 아이소크로만일, 크로만일, 또는 테트라하이드로피라졸로피리미딘일(예컨대, 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0142] 용어 "벤조 접합된 헤테로사이클릭"은, 본 명세서에 정의된 바와 같은 단환식 4 내지 9-원 헤테로사이클릭(바람직하게는 5- 또는 6-원)이 벤젠 고리에 접합된 이환식 접합된 헤테로사이클릭이다.

[0143] 용어 "가교된 헤테로사이클릭"은, 고리계 내의 매 2개의 고리마다 고리 구성원으로서 질소, 산소 또는 선택적으로 산화된 황으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하고, 나머지 고리 구성원이 탄소인, 2개의 불연속 원자를 공유하는, 5 내지 14-원 다환식 헤테로사이클릭 알킬기를 지칭한다. 가교된 헤테로사이클릭기 중 1개 이상의 고리는 1개 이상의 이중 결합을 함유할 수 있지만, 고리의 어느 것도 완전히 접합된 파이-전자계를 갖지 않는다. 바람직하게는, 가교된 헤테로사이클릭은 6 내지 14-원, 더 바람직하게는 7 내지 10-원이다. 원 고리의 수에 따르면, 가교된 헤테로사이클릭은 이환식, 삼환식, 사환식 또는 다환식 가교된 헤테로사이클릭으로 나뉘고, 바람직하게는 이환식, 삼환식 또는 사환식 가교된 헤테로사이클릭, 더 바람직하게는 이환식 또는 삼환식 가교된 헤테로사이클릭을 지칭한다. 가교된 헤테로사이클릭의 대표적인 예는 하기 기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵틸, 아자바이사이클로[3.1.0]헥실, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥틸 및 2-아자바이사이클로[3.3.2]데실.

[0144] 아민이 R^5 로 치환되는 경우,  또는 의 구조 내의 질소 원자는 수소에 결합되지 않는 것을 의미한다.

[0145] 본 명세서에 개시된 용어 "적어도 1개의 치환체"는, 원자가의 이론이 충족된다는 전체하에, 예를 들어, 1 내지 4개, 예컨대, 1 내지 3개, 추가로 예컨대, 1 또는 2개의 치환체를 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 "적어도 1개의 치환체 R^{6d} "는 본 명세서에 개시된 바와 같은 R^{6d} 의 리스트로부터 선택된 1 내지 4개, 예컨대, 1 내지 3개, 추가로 예컨대, 1 또는 2개의 치환체를 포함한다.

[0146] 본 명세서에 개시된 화합물은 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서, 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. "거울상이성질체"는 서로 비중첩성 거울상인 화합물의 2개의 입체이성질체를 지칭한다. 본 명세서에 개시된 화합물들이 2개 이상의 비대칭 중심을 갖는 경우, 이들은 추가로 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 보다 넓은 부류의 입체이성질체 내에 들어간다. 실질적으로 순수하게 분해된 거울상이성질체, 이의 라세미 혼합물뿐만 아니라 부분입체이성질체의 혼합물로서의 이러한 가능한 모든 입체이성질체가 포함되도록 의도된다. 본 명세서에 개시된 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 모든 입체이

성질체가 포함되도록 의도된다. 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 하나의 이성질체에 대한 언급은 가능한 이성질체의 어느 것에도 적용된다. 이성질체성 조성이 특정되지 않는 경우는 언제든지, 모든 가능한 이성질체가 포함된다.

- [0147] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "실질적으로 순수한"은, 표적 입체이성질체가 중량으로 35% 이하, 예컨대, 30% 이하, 추가로 예컨대, 25% 이하, 심지어 추가로 예컨대, 20% 이하의 임의의 다른 입체이성질체(들)를 함유하는 것을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 용어 "실질적으로 순수한"은, 표적 입체이성질체가 중량으로 10% 이하, 예를 들어, 5% 이하, 예컨대, 1% 이하의 임의의 다른 입체이성질체(들)를 함유하는 것을 의미한다.
- [0148] 본 명세서에 개시된 화합물이 올레핀성 이중 결합을 함유하는 경우, 달리 특정되지 않는 한, 이러한 이중 결합은 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하도록 의미한다.
- [0149] 본 명세서에 개시된 화합물이 이-치환된 환식 고리계를 함유하는 경우, 각 고리계에서 발견되는 치환체는 시스 및 트랜스 형성을 채택할 수 있다. 시스 형성은 두 치환체가 탄소 상의 2개의 치환체 배치의 상부측 상에서 발견되는 것을 의미하는 한편, 트랜스는 이들이 반대 쪽 상에 있었던 것을 의미할 것이다. 예를 들어, 이-치환된 환식 고리계는 사이클로헥실 또는 사이클로부틸 고리일 수 있다.
- [0150] 반응 생성물을 서로로부터 그리고/또는 출발 물질로부터 분리시키는 것이 유리할 수 있다. 각 단계 또는 일련의 단계의 목적하는 생성물은 당업계에서 공통적인 기술에 의해 목적하는 균질 정도로 분리 및/또는 정제(이하 분리)된다. 전형적으로 이러한 분리는 다상 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터의 결정화, 증류, 승화 또는 크로마토그래피를 포함한다. 크로마토그래피는, 예를 들어: 역상 및 정상; 크기 배제; 이온 교환; 고압, 중압 및 저압 액체 크로마토그래피 방법 및 장치; 소규모 분석; 모의이동층(simulated moving bed; "SMB") 및 분취 박층 또는 두꺼운 층 크로마토그래피뿐만 아니라, 소규모 박층 기술 및 플래시 크로마토그래피를 비롯한 임의의 수의 방법을 포함할 수 있다. 당업자라면 목적하는 아마도 분리를 달성하기 위한 기술을 적용할 것이다.
- [0151] "부분입체이성질체"는 서로 거울상이 아니지만 2개 이상의 카이럴 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체성 혼합물은 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해, 예컨대, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정에 의해 이들의 물리적 화학적 차이에 기초하여 개별적인 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 임의의 광학적 활성 화합물(예컨대, 카이럴 보조제, 예컨대, 카이럴 알코올 또는 모셔의 산 염화물(Mosher's acid chloride))와의 반응에 의해 거울상이성질체성 혼합물을 부분입체이성질체성 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리시키고, 개별적인 부분입체이성질체를 대응하는 순수한 거울상이성질체로 전환(예컨대, 가수분해)시킴으로써 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 또한 카이럴 HPLC 칼럼의 사용에 의해 분리될 수 있다.
- [0152] 단일 입체이성질체, 예컨대, 실질적으로 순수한 거울상이성질체는, 광학 활성 분할제를 이용해서 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법을 이용해서 라세미 혼합물의 분할에 의해 얻어질 수 있다(Eliel, E. and Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." *J. Chromatogr.*, 113 (3) (1975): pp. 283-302). 본 발명의 카이럴 화합물의 라세미 혼합물은 (1) 카이럴 화합물에 의한 이온성, 부분입체이성질체성 염의 형성 및 분별 결정 또는 기타 방법에 의한 분리, (2) 카이럴 유도체화 시약을 이용한 부분입체이성질체성 화합물의 형성, 부분입체이성질체의 분리, 및 순수한 입체이성질체로의 전환, 및 (3) 카이럴 조건 하에 직접 실질적으로 순수한 또는 풍부한 입체이성질체의 분리를 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 분리 및 단리될 수 있다. 문헌[Wainer, Irving W., Ed. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993] 참조.
- [0153] "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 유익/유해비에 상응하는 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은, 본 명세서에 개시된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동소에서, 또는 별도로 유리 염기 작용기를 적합한 유기산과 반응시킴으로써 또는 산성 기를 적합한 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0154] 또한, 본 명세서에 개시된 화합물이 산 부가염으로서 얻어질 경우, 유리 염기는 산 염의 용액을 염기성화시킴으로써 얻어질 수 있다. 역으로, 생성물이 유리 염기인 경우, 부가염, 예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 부가염은, 염기 화합물로부터의 산 부가염을 제조하는 통상적인 제조방법에 따라, 유리 염기를 적합한 유기용매에 용해시키고 당해 용액을 산으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 당업자라면 비독성의 약학적으로 허용가능한 부가

염을 제조하기 위해 과도한 실험 없이 사용될 수 있는 다양한 합성 방법을 인식할 것이다.

[0155] 본 명세서에 정의된 바와 같이, "이의 약제학적으로 허용 가능한 염"은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물의 염, 및 화학식 (I)의 화합물의 입체이성질체의 염, 예컨대, 거울상이성질체의 염, 및/또는 부분입체이성질체의 염을 포함한다.

[0156] 본 명세서에서의 용어 "투여", "투여하는", "치료하는" 및 "치료"는, 동물, 인간, 실험 대상체, 세포, 조직, 장기 또는 생물학적 유체에 적용될 때, 외인성 약제, 치료제, 진단제의 접촉을 의미한다. 세포의 처리는, 시약을 세포에 접촉시키는 것뿐만 아니라 시약을 유체에 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 유체는 세포와 접촉한다. 용어 "투여" 및 "치료"는 또한 예컨대, 시약, 진단, 결합 화합물에 의한 또는 다른 세포에 의한 세포의 시험관 내 및 생체의 치료를 의미한다. 본 명세서에서의 용어 "대상체"는 임의의 유기체, 바람직하게는, 동물, 더 바람직하게는 포유동물(예컨대, 래트, 마우스, 개, 고양이 및 토끼), 가장 바람직하게는 인간을 포함한다.

[0157] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은, 질환, 또는 질환 또는 장애의 임상 증상 중 적어도 하나를 치료하기 위해 대상체에게 투여될 경우, 질환, 장애 또는 증상에 대한 이러한 치료에 영향을 미치기에 충분한 활성 성분, 예컨대, 화합물의 양을 지칭한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질환, 장애, 및/또는 질환 또는 장애의 증상, 질환, 장애, 및/또는 질환 또는 장애의 중증도, 치료될 대상체의 연령, 및/또는 치료될 대상체의 체중에 따라 달라질 수 있다. 임의의 주어진 예에서 적절한 양은 당업자에게 명백할 수 있거나 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, "치료적 유효량"은, 대상체의 질환 또는 장애를 본 명세서에 정의된 바와 같이 "치료"하는데 효과적인 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 적어도 하나의 입체이성질체, 및/또는 이의 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양이다. 병용 요법의 경우에, "치료적 유효량"은 질환, 장애 또는 병태의 효과적인 치료를 위하여 조합 대상체의 총량을 지칭한다.

[0158] 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 경구, 흡입, 직장, 비경구 또는 국소 투여를 통해 투여될 수 있다. 경구 투여를 위해, 약제학적 조성물은 정제, 분말, 과립, 캡슐 등과 같은 규칙적인 고체 제형, 물 또는 오일 현탁액과 같은 액체 제형 또는 시럽, 용액, 현탁액 등과 같은 다른 액체 제형일 수 있고; 비경구 투여를 위해, 약제학적 조성물은 용액, 수용액, 오일 현탁액 농축물, 동결건조된 분말 등일 수 있다. 바람직하게는, 약제학적 조성물의 제형은 정제, 코팅 정제, 캡슐, 좌제, 코 스프레이 또는 주사, 보다 바람직하게는 정제 또는 캡슐로부터 선택된다. 약제학적 조성물은 정확한 투여량을 가진 단일 단위 투여일 수 있다. 또한, 약제학적 조성물은 추가의 활성 성분을 더 포함할 수 있다.

[0159] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 모든 제형은 약제학 분야에서의 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 활성 성분은 1종 이상의 부형제와 혼합한 다음, 목적하는 제형을 제조할 수 있다. "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 목적하는 약제학적 제형에 적합한 통상적인 약제학적 담체, 예를 들어, 희석제, 물, 다양한 유기용매 등과 같은 비히클, 전분, 수크로스 등과 같은 충전제, 셀룰로스 유도체, 알지네이트, 젤라틴 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 결합제; 글리세롤과 같은 습윤제; 한천, 탄산칼슘 및 중탄산나트륨과 같은 붕해제; 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수증강제; 헥사데칸올과 같은 계면활성제; 카올린 및 비누 점토와 같은 흡수 담체; 텔크, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 윤활제를 지칭한다. 또한, 약제학적 조성물은 분산제(decentralized agent), 안정화제, 증점제, 착화제, 완충제, 침투증강제, 중합제, 방향족 물질, 감미제 및 염료와 같은 기타 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함한다.

[0160] 용어 "질환"은 임의의 질환, 불편함, 질병, 증상 또는 적응증을 지칭하며, 용어 "장애" 또는 "병태"와 호환 가능할 수 있다.

[0161] 본 명세서 및 후술하는 청구범위 전체를 통해서, 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 용어 "포함하다", 및 "포함한다" 및 "포함하는"과 같은 변형어는, 그 이후의 특징의 존재를 특정하도록 의도되지만, 하나 이상의 다른 특징의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다. 본 명세서에서 사용될 경우 용어 "포함하는"은, 용어 "함유하는", "포함하는" 또는 때때로 "갖는"으로 치환될 수 있다.

[0162] 본 명세서 및 후술하는 청구범위 전체를 통해서, 용어 " C_{n-m} "은 종점을 포함하는 범위를 나타내며, 여기서 n 및 m은 정수이고 탄소 수를 나타낸다. 그 예는 C_{1-8} , C_{1-6} 등을 포함한다.

[0163] 본 명세서에서 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 다른 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당해 기술에서의 숙련가가 통상적으로 이해하는 의미를 갖는다.

[0164] **일반적 합성**

[0165] 본 명세서에 개시된 화합물(이의 염을 포함)은, 공지된 유기합성기술을 사용하여 제조될 수 있고, 많은 가능한 합성 경로 중 임의의 것에 따라 합성될 수 있다.

[0166] 본 명세서에 개시된 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기합성 분야의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예컨대, 실온 내지 용매의 비등점의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질, 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다.

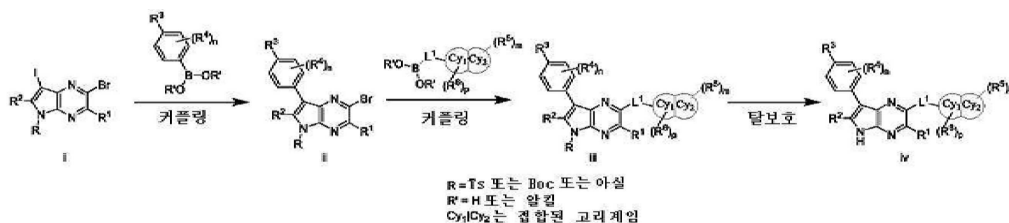
[0167] 적절한 보호기의 선택은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0168] 반응은 NMR, UV, HPLC, LC-MS 및 TLC와 같은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라서 모니터링될 수 있다. 화합물은 HPLC 및 정상 실리카 크로마토그래피를 비롯한 다양한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0169] 카이럴 분석 HPLC는 상이한 카이럴 예의 체류 시간 분석을 위하여 사용되었고, 그 조건은 칼럼, 이동상, 사용된 용매 양에 따라서 다음과 같은 방법으로 나뉘었다.

[0170] 본 명세서에 개시된 화합물은 하기 반응식 I 및 반응식 II에 의해 제조될 수 있다.

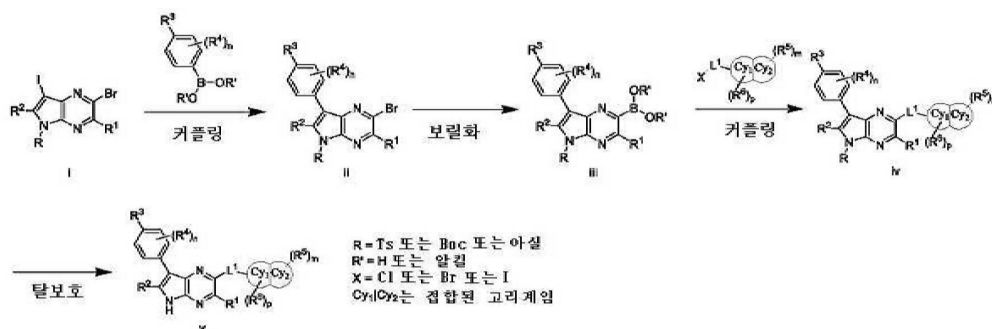
[0171] 반응식 I



[0172]

[0173] 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 I에 나타난 바와 같이 형성될 수 있다. 화합물 (i)은 전이금속 촉매화 반응을 이용해서 보론산 또는 보론산 에스터와 반응하여 화합물 (ii)를 제공할 수 있고; 화합물 (ii)는 전이금속 촉매화 반응을 이용해서 보론산 또는 보론산 에스터와 반응하여 화합물 (iii)을 제공할 수 있고; 화합물 (iii)은 동소에서 또는 단계적으로 탈보호되어 화합물 (iv)[즉, 화학식 (I)]을 제공할 수 있다.

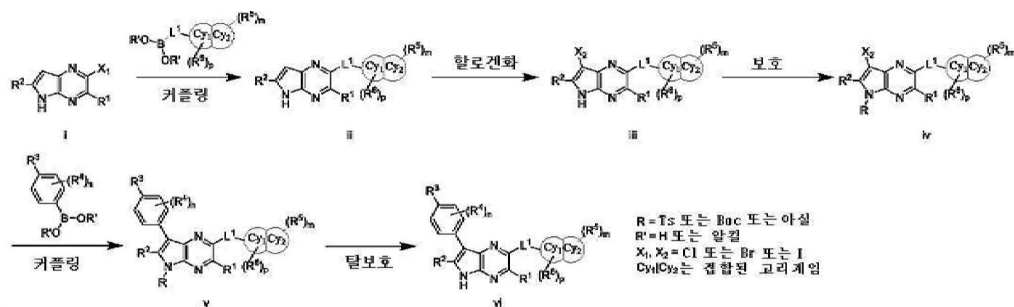
[0174] 반응식 II



[0175]

[0176] 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 II에 나타난 바와 같이 형성될 수 있다. 화합물 (i)은 전이금속 촉매화 반응을 이용해서 보론산 또는 보론산 에스터와 반응하여 화합물 (ii)를 제공할 수 있고; 화합물 (ii)는 보릴화되어 화합물 (iii)을 제공할 수 있고; 화합물 (iii)은 전이금속 촉매화 반응을 이용해서 보론산 또는 보론산 에스터와 반응하여 화합물 (iv)를 제공할 수 있고; 화합물 (iv)는 동소에서 또는 단계적으로 탈보호되어 화합물 (v)[즉, 화학식 (I)]을 제공할 수 있다.

[0177] 반응식 III



[0178]

[0179] 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 III에 나타난 바와 같이 형성될 수 있다. 화합물 (i)은 전이금속 촉매화 반응을 이용해서 보론산 또는 보론산 에스터와 반응하여 화합물 (ii)를 제공할 수 있고; 화합물 (ii)는 선택적으로 할로겐화되어 화합물 (iii)을 제공할 수 있고; 화합물 (iii)은 보호되어 화합물 (iv)를 제공할 수 있고; 화합물 (iv)는 보론산 또는 보론산 에스터와 반응하여 화합물 (v)를 제공할 수 있고; 화합물 (v)는 동소에서 또는 단계적으로 탈보호되어 화합물 (vi)[즉, 화학식 (I)]을 제공할 수 있다.

[0180] 실시예

[0181] 이하의 실시예는 순전히 예시적인 것으로 의도되며, 어떠한 식으로도 제한으로서 간주되어서는 안된다. 달리 특정되지 않는 한, 이하에 기재된 실시예에서의 실험 방법은 통상적인 방법이다. 달리 특정되지 않는 한, 시약 및 재료는 모두 상업적으로 입수 가능하다. 이용된 모든 용매 및 화학 물질은 분석 등급 또는 화학적 순도이다. 용매는 모두 사용 전에 재증류된다. 무수 용매는 모두 표준 방법 또는 참조 방법에 따라 준비된다.

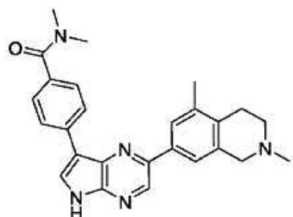
[0182] 약어

Ts	<i>p</i> -톨루엔설폰닐 (토실)
THF	테트라하이드로퓨란
DCM	다이클로로메탄
Et	에틸
Ac	아세틸
LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분광계
Me	메틸
dppf	1, 1'-비스(다이페닐포스피노)페로센
BPD	비스(피나콜라토)다이보론
pin	피나콜릴
Boc	<i>tert</i> -부틸옥시카보닐
TEA	트라이에틸아민
TFA	트라이플루오로아세트산
TFAA	트라이플루오로아세트산 무수물
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
PE	석유 에터
TLC	박층 크로마토그래피
DMF	<i>N,N</i> -다이메틸폼아마이드
HATU	2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)- <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
DIPEA	<i>N,N</i> -di 아이소프로필에틸아민
DMSO	다이메틸 설펝사이드
TBS	<i>tert</i> -부틸다이메틸실릴
MTBE	메틸 <i>tert</i> -부틸 에터
T3P	프로필포스폰산 무수물
IPA	아이소프로필 알코올
UV	자외선
NIS	<i>N</i> -아이오도석신이미드
DMAP	4-다이메틸아미노피리딘

[0183]

[0184] 실시예 1: 4-[2-(2,5-다이메틸-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일]-*N,N*-다

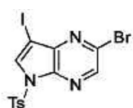
이메틸벤즈아마이드



[0185]

[0186]

단계 1: 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



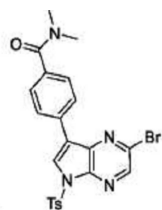
[0187]

[0188]

무수 DMF(1500ml) 중 2-브로모-7-아이오도-5H-피롤로[2,3-b]피라진(162g, 500 mmol)의 용액에 수소화나트륨(30.0g, 750 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하고, 이어서 TsCl(124g, 650 mmol)을 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 교반하면서 실온까지 가온시켰다. 3시간 후, 반응 혼합물을 빙수(2ℓ)에 붓고, 석출물을 여과에 의해 수집하였다. 얻어진 고체를 물(200ml×5)로 행구고, 이어서 진공 하에 건조시켜 표제의 화합물(239g, 99%)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 479.9.

[0189]

단계 2: 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



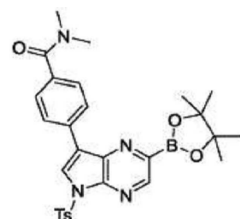
[0190]

[0191]

1,4-다이옥산(6ml) 및 물(1ml) 중 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(240mg, 0.50 mmol) 및 [4-(다이메틸카바모일)페닐]보론산(106mg, 0.52 mmol)의 용액에 K₂CO₃(207mg, 1.42 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(41mg, 0.048 mmol)를 첨가하였다. 질소 분위기 하에 70℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 CHCl₃/MeOH(9:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(200mg, 75%)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 499.2.

[0192]

단계 3: N,N-다이메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드

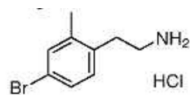


[0193]

[0194]

다이옥산(15ml) 중 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드(950mg, 1.90 mmol) 및 BPD(531mg, 2.09 mmol)의 교반된 용액에 KOAc(373mg, 3.80 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(155mg, 0.190 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 질소 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고 나서, 물(10ml)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 CH₂Cl₂(3×10ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(30 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(1.0g, 93%)을 제공하였다. LCMS (M-pin)⁺ = 465.1.

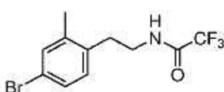
[0195] 단계 4: 2-(4-브로모-2-메틸페닐)에탄아민 하이드로클로라이드



[0196]

[0197] 0℃에서, MeOH(200ml) 중 2-(4-브로모-2-메틸페닐)아세트나이트릴(30.0g, 0.143 mol)의 용액에 NiCl₂·6H₂O(3.39g, 0.0143 mol), Boc₂O(62.3g, 0.286 mol)를 첨가하였다. 이어서, NaBH₄(64.8g, 1.71 mol)를 15분 이내에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(1000ml×3)로 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사에 MeOH 중 HCl(7N, 50ml, 0.350 mol)를 실온에서 첨가하고, 이 용액을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(35.0g, 조질물)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 214.0.

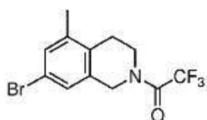
[0198] 단계 5: N-[2-(4-브로모-2-메틸페닐)에틸]-2,2,2-트라이플루오로아세트아마이드



[0199]

[0200] 0℃에서, DCM(15ml) 중 2-(4-브로모-2-메틸페닐)에탄아민 하이드로클로라이드(350mg, 조질물)의 용액에 질소 분위기 하에 교반하면서 TEA(345mg, 3.42 mmol) 및 TFAA(356mg, 1.70 mmol)를 첨가하였다. 이어서 15시간 후에, 반응을 물(20ml)의 첨가에 의해 중지시켰다. 얻어진 용액을 DCM(35ml×3)으로 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(271mg, 2개 단계에 대해서 61%)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 310.0.

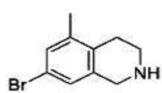
[0201] 단계 6: 1-(7-브로모-5-메틸-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄온



[0202]

[0203] AcOH(3ml) 중 N-[2-(4-브로모-2-메틸페닐)에틸]-2,2,2-트라이플루오로아세트아마이드(271mg, 0.874 mmol)의 용액에 H₂SO₄(2ml) 및 파라폼알데하이드(176mg, 1.95 mmol)를 실온에서 교반하면서 첨가하였다. 16시간 후, 반응물을 물(30ml)의 첨가에 의해 더욱 희석시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(50ml×3)로 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 수중 MeCN(40% 내지 70%)로 용리시키는 C18 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(100mg, 36%)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 322.2.

[0204] 단계 7: 7-브로모-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린

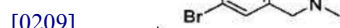


[0205]

[0206] EtOH(5ml) 및 물(1ml) 중 1-(7-브로모-5-메틸-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄온(100mg, 0.270 mmol)의 용액에 K₂CO₃(147mg, 1.06 mmol)를 실온에서 교반하면서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃까지 가열시켰다. 2시간 후, 반응물을 냉각시키고, 물(10ml)로 희석시켰다.

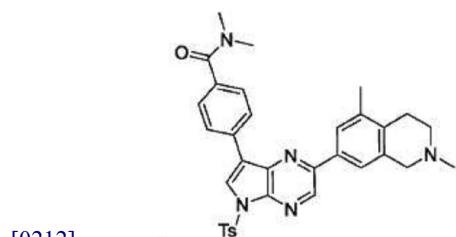
[0207] 얻어진 혼합물을 DCM(30ml×3)으로 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(49mg, 81%)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 226.1.

[0208] 단계 8: 7-브로모-2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린



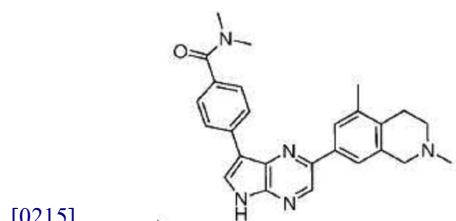
[0210] MeOH(5ml) 중 7-브로모-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(100mg, 0.398 mmol) 및 포말린(40%, 45mg, 0.597 mmol)의 교반된 용액에 NaBH₃CN(39mg, 0.60 mmol)을 실온에서 질소 분위기 하에 나누어서 첨가하였다. 3시간 후, 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 DCM/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(102mg, 99%)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 240.0.

[0211] 단계 9: 4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



[0213] 1,4-다이옥산(3ml) 및 물(0.60ml) 중 N,N-다이메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드(77mg, 0.166 mmol) 및 7-브로모-2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(20mg, 0.083 mmol)의 교반된 용액에 K₂CO₃(35mg, 0.250 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(7mg, 0.008 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 교반하면서 100℃까지 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM(10ml)으로 희석시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 DCM(6ml×3)으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(27mg, 16%)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 580.6.

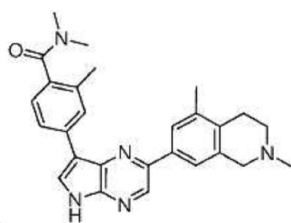
[0214] 단계 10: 4-[2-(2,5-다이메틸-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일]-N,N-다이메틸벤즈아마이드



[0216] MeOH(3ml) 중 4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드(34mg, 0.058 mmol)의 교반된 용액에 K₂CO₃(57mg, 0.393 mmol)를 70℃에서 주위 분위기 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(30ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 CH₂Cl₂(50 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30ml×2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시켰다.

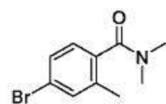
여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 실시예 1(9.8mg, 12%)을 첨가하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.42-8.35 (m, 2 H), 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.55-7.49 (m, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.01 (s, 6 H), 2.79-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 426.4.

[0217] 실시예 2: 4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0218]

[0219] 단계 1: 4-브로모-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드

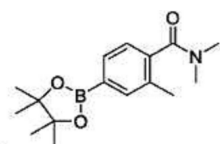


[0220]

[0221] SOCl_2 (200ml) 중 4-브로모-2-메틸벤조산 (25.0g, 116 mmol)의 혼합물을 60°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에 제거하였다. 잔사를 무수 DCM (200ml)에 재용해시켰다. 다이메틸아민 하이드로클로라이드 (14.0g, 174.4 mmol) 및 TEA (80ml, 581 mmol)를 0°C 에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (200ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 DCM (200ml $\times$ 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (150ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물 (28.0g, 99%)을 제공하였다. LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 242.0, 244.0$.

[0222]

단계 2: N,N,2-트라이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드

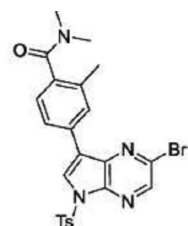


[0223]

[0224] 4-브로모-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드 (28.0g, 115 mmol), BPD (44.0g, 174 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5.1g, 6.94 mmol) 및 AcOK (22.7g, 231 mmol)를 다이옥산 (400ml)에 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 가열 환류시키고, 이어서 실온까지 냉각시켰다. EtOAc (400ml)를 첨가하고, 이 혼합물을 염수 (300ml $\times$ 2)로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (400ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE (1:5 내지 2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물 (26.0g, 73%)을 제공하였다. LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 290.1$.

[0225]

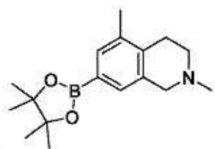
단계 3: 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0226]

[0227] 다이옥산 (150ml) 및 물 (50ml) 중 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (16.5g, 34.6 mmol) 및 N,N,2-트라이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드 (10.0g, 34.5 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (9.55g, 69.2 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.54g, 2.07 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 50°C 에서 5시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE (1:2 내지 2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물 (11.0g, 62%)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.88 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 4H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 513.0$.

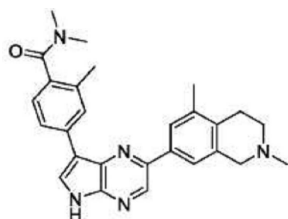
[0228] 단계 4: 2,5-다이메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린



[0229]

[0230] 7-브로모-2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (2.5g, 10.4 mmol), BPD (3.96g, 15.6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (457mg, 0.62 mmol) 및 AcOK (2.0g, 20.8 mmol)를 다이옥산 (50ml)에 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 가열 환류시키고, 이어서 실온까지 냉각시켰다. EtOAc (50ml)를 첨가하고, 이 혼합물을 염수 (30ml × 2)로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (50ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH/DCM (1:15)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물 (2.11g, 71%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 288.1.

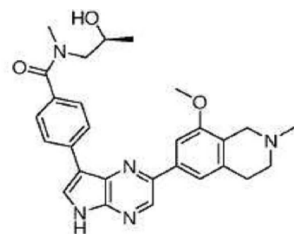
[0231] 단계 5: 4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0232]

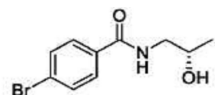
[0233] 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드 (2.7g, 5.26 mmol), 2,5-다이메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (2.11g, 7.37 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (231mg, 0.316 mmol) 및 K₂CO₃ (2.18g, 15.8 mmol)를 다이옥산 (50ml) 및 물 (10ml)에 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 가열 환류시키고, 이어서 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (40ml)와 물 (40ml) 간에 분배시키고, 이어서 수성층을 EtOAc (40ml × 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH/DCM (1:50 내지 1:10)으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 실시예 2 (0.90g, 39%)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.27-8.18 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 3.63-3.55 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80-2.63 (m, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 2.34-2.28 (m, 6 H). LC-MS (M+H)⁺ = 440.4.

[0234] 실시예 3: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드



[0235]

[0236] 단계 1: 4-브로모-N-[(2S)-2-하이드록시프로필]벤즈아마이드

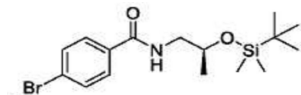


[0237]

[0238] DMF (120ml) 중 4-브로모벤조산 (11.80g, 55.8 mmol)의 용액에 DIPEA (10.50g, 104 mmol), HATU (22.40g, 58.9 mmol) 및 (2S)-1-아미노프로판-2-올 (4.00g, 53.3 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였

다. 반응은 물의 첨가에 의해 중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(600ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(30:70)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(12.0g, 88%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 258.1

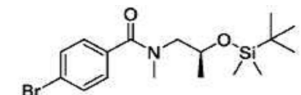
[0239] 단계 2: 4-브로모-N-[(2S)-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]프로필]벤즈아마이드



[0240]

[0241] DCM(150ml) 중 4-브로모-N-[(2S)-2-하이드록시프로필]벤즈아마이드(12.0g, 46.7 mmol) 및 TBSCl(15.0g, 59.0 mmol)의 교반된 용액에 Et₃N(15.0g, 1.49 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응은 물의 첨가에 의해 중지시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(500ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(19.0g, 조질물)을 제공하였다. 조질의 생성물은 추가의 정제 없이 직접 단계 3에서 사용하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 372.2.

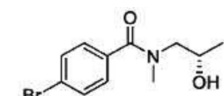
[0242] 단계 3: 4-브로모-N-[(2S)-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]프로필]-N-메틸벤즈아마이드



[0243]

[0244] DMF(120ml) 중 4-브로모-N-[(2S)-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]프로필]벤즈아마이드(19.0g, 단계 2로부터의 조질물)의 교반된 용액에 NaH(5.10g, 광유 중 60%, 127 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 CH₃I(9.50g, 63.6 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 실온에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 이 반응은 빙수로 0℃에서 중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(700ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(150ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켜 give 표제의 화합물(18.0g, 조질물)을 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 직접 단계 4에 사용하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 386.3.

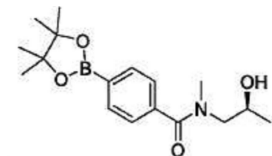
[0245] 단계 4: 4-브로모-N-[(2S)-2-하이드록시프로필]-N-메틸벤즈아마이드



[0246]

[0247] THF(200ml) 중 4-브로모-N-[(2S)-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]프로필]-N-메틸벤즈아마이드(18.0g, 단계 3으로부터의 조질물)의 용액에 TBAF(THF 중 1.0M, 70ml, 70 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 EtOAc로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(8.3g, 3개 단계에 걸쳐서 65%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 272.0.

[0248] 단계 5: N-[(2S)-2-하이드록시프로필]-N-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드

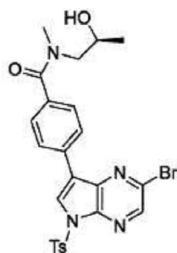


[0249]

[0250] 다이옥산(200ml) 중 4-브로모-N-[(2S)-2-하이드록시프로필]-N-메틸벤즈아마이드(8.3g, 30.5 mmol) 및 BPD(12.0g, 44.9 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM(2.60g, 3.02 mmol) 및 KOAc(9.30g, 90.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 이어서 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(10ml×3)으로 행구었다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc로

용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(7.8g, 80%)을 제공하였다. LC-MS $(M+H)^+ = 320.2$.

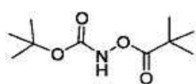
[0251] 단계 6: (S)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드



[0252]

[0253] 표제의 화합물(866mg, 88%)은 N-[(2S)-2-하이드록시프로필]-N-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드 및 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진으로부터 실시예 1 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS $(M+H)^+ = 543.0$.

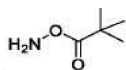
[0254] 단계 7: tert-부틸(피발로일옥시)카바메이트



[0255]

[0256] $CHCl_3$ (300ml) 중 피발로일 무수물(17.0g, 86.7 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 N-하이드록시카바메이트(10.0g, 71.3 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 70℃까지 가열하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(500ml)와 물(500ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 표제의 화합물(7.2g, 46%)을 제공하였다.

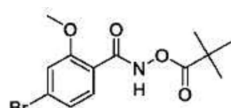
[0257] 단계 8: O-피발로일하이드록실아민



[0258]

[0259] 무수 다이에틸 에터(240ml) 중 tert-부틸(피발로일옥시)카바메이트(26.4g, 97 mmol)의 용액에 TFA(9.6g, 99 mmol)를 실온에서 서서히 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 헥산(250ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 10분 동안 신속하게 교반하였다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 헥산(20ml×3)으로 행구고, 진공 오븐 속에서 하룻밤 건조시켜, 표제의 화합물(24.8g, 91%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS $(M+H)^+ = 118.2$.

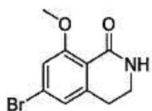
[0260] 단계 9: 4-브로모-2-메톡시-N-(피발로일옥시)벤즈아마이드



[0261]

[0262] THF(150ml) 중 4-브로모-2-메톡시벤조산(10.0g, 43.3 mmol)의 용액에 T3P(27.6g, 86.6 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, DIPEA(17.1g, 132 mmol) 및 O-피발로일하이드록실아민(12.0g, 103 mmol)을 실온에서 나누어서 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응은 물(300ml)의 첨가에 의해 중지시키고, 이어서 에틸 아세테이트(500ml×3)로 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 EtOAc/헥산(0:1 내지 1:10)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(9.83g, 69%)을 제공하였다. LCMS $(M+H)^+ = 330.2$.

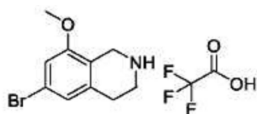
[0263] 단계 10: 6-브로모-8-메톡시-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-1(2H)-온



[0264]

[0265] MeCN(200mℓ) 중 4-브로모-2-메톡시-N-(피발로일옥시)벤즈아마이드(10.0g, 29.8 mmol) 및 KOAc(6.67g, 64.6 mmol)의 교반된 용액에 다이클로로(펜타메틸사이클로펜타다이엔일)로듐(III) 이량체(968mg, 1.489 mmol)를 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 이 혼합물에 -30℃에서 1시간 동안 에틸렌으로 버블링시켰다. 얻어진 혼합물을 3 bar의 에틸렌 분위기 하에 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 DCM/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(2.3g, 28%)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 256.1.

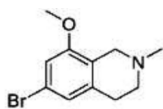
[0266] 단계 11: 6-브로모-8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린; 트라이플루오로아세트산



[0267]

[0268] THF(20.0mℓ) 중 6-브로모-8-메톡시-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-1(2H)-온(400mg, 1.56 mmol)의 교반된 용액에 BH₃-Me₂S(8.00mℓ, 84.3 mmol)를 70℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각시켰다. 반응은 빙수로 중지시켰다. 상기 혼합물에 NaOH(5M, 30mℓ)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 70℃에서 추가로 30분 동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(20mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(60mℓ)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 아세트나이트릴/물(0.05% TFA 함유)(0:1 내지 3:7)로 용리시키는 C18 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(240mg, 43%)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 242.0.

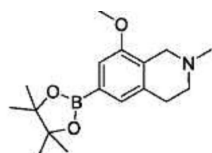
[0269] 단계 12: 6-브로모-8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린



[0270]

[0271] MeOH(10mℓ) 중 6-브로모-8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린; 트라이플루오로아세트산(220mg, 0.620 mmol), HOAc(0.01mℓ, 0.173 mmol) 및 포말린(37%, 104mg, 1.28 mmol)의 교반된 용액에 NaBH₃CN(85mg, 1.28 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 아세트나이트릴/물(0.1% NH₄HCO₃ 함유)(1:1 내지 8:2)로 용리시키는 C18 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(90mg, 57%)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 256.0.

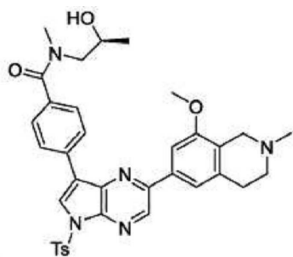
[0272] 단계 13: 8-메톡시-2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린



[0273]

[0274] 표제의 화합물(210mg, 81%)은 6-브로모-8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 및 BPD로부터 실시예 2 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 304.1.

[0275] 단계 14: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드



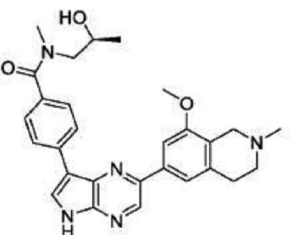
[0276]

[0277]

표제의 화합물(62mg, 64%)은 8-메톡시-2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 및 (S)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드로부터 실시예 2 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 640.5.

[0278]

단계 15: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드



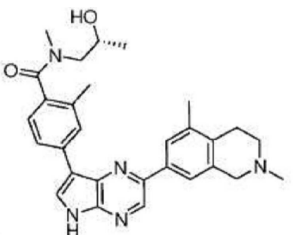
[0279]

[0280]

실시예 3(18mg, 41%)은 (S)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.42-8.37 (m, 2 H), 7.60 (d, *J* = 10.7 Hz, 2 H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 4.87-4.82 (m, 1 H), 4.07-3.83 (m, 4 H), 3.48 (s, 2 H), 3.31-3.12 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.98-2.90 (m, 2 H), 2.67-2.62 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.18-0.75 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 486.5.

[0281]

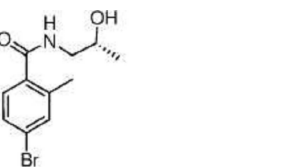
실시예 4: (R)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



[0282]

[0283]

단계 1: (R)-4-브로모-N-(2-하이드록시프로필)-2-메틸벤즈아마이드

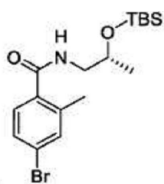


[0284]

[0285]

표제의 화합물(24.5g, 97%)은 4-브로모-2-메틸벤조산 및 (R)-1-아미노프로판-2-올로부터 실시예 1 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 272.0.

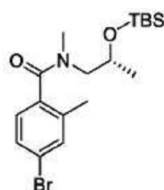
[0286] 단계 2: (R)-4-브로모-N-(2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로필)-2-메틸벤즈아마이드



[0287]

[0288] 표제의 화합물(48.00g, 조질물)은 (R)-4-브로모-N-(2-하이드록시프로필)-2-메틸벤즈아마이드로부터 실시예 3 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 386.1.

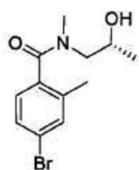
[0289] 단계 3: (R)-4-브로모-N-(2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



[0290]

[0291] 표제의 화합물(32.9g, 2개 단계에 걸쳐 91%)은 (R)-4-브로모-N-(2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로필)-2-메틸벤즈아마이드로부터 실시예 3 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 399.9.

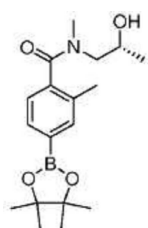
[0292] 단계 4: (R)-4-브로모-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



[0293]

[0294] 표제의 화합물(21.0g, 80%)은 (R)-4-브로모-N-(2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 3 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 286.1.

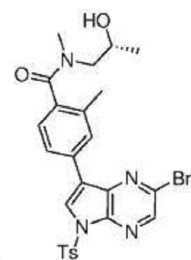
[0295] 단계 5: (R)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드



[0296]

[0297] 표제의 화합물(11.5g, 24%)은 (R)-4-브로모-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 3 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 334.2.

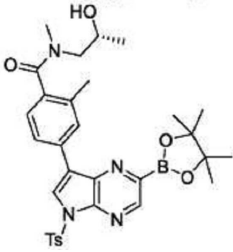
[0298] 단계 6: (R)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



[0299]

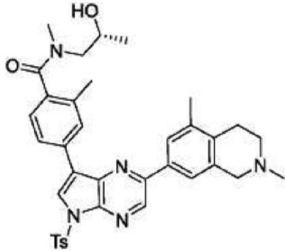
[0300] 표제의 화합물(170mg, 51%)은 (R)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드 및 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진으로부터 실시예 1 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 557.2.

[0301] 단계 7: (R)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드

[0302] 

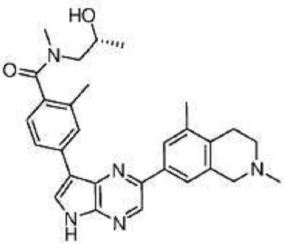
[0303] 표제의 화합물(100mg, 71%)은 (R)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 1 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M-pin)⁺ = 523.3.

[0304] 단계 8: (R)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드

[0305] 

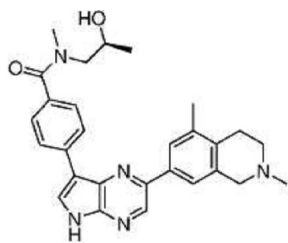
[0306] 표제의 화합물(40mg, 32%)은 (R)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드 및 7-브로모-2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 1 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 638.5.

[0307] 단계 9: (R)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드

[0308] 

[0309] 실시예 4(5mg, 12%)는 (R)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.19 (m, 2 H), 8.22-8.15 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.83-4.77 (m, 1 H), 4.06-3.75 (m, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 3.57-3.49 (m, 1 H), 3.07-3.01 (m, 2 H), 2.91-2.86 (m, 2 H), 2.79-2.69 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.35-2.27 (m, 6 H), 1.18-0.86 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 484.5.

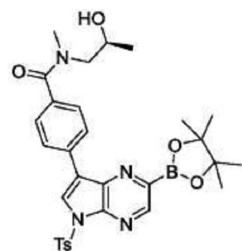
[0310] 실시예 5: (S)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드



[0311]

[0312]

단계 1: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



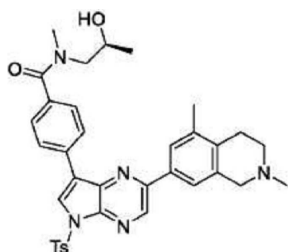
[0313]

[0314]

표제의 화합물(71mg, 83%)은 (S)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 1 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M-pin)⁺ = 509.4.

[0315]

단계 2: (S)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드



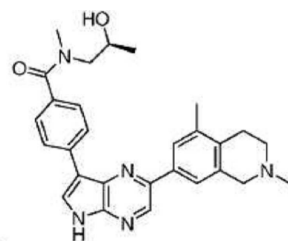
[0316]

[0317]

표제의 화합물(150mg, 50%)은 (S)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드 및 7-브로모-2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 1 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 624.5.

[0318]

단계 3: (S)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드



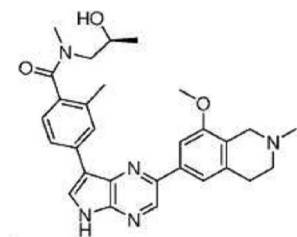
[0319]

[0320]

실시예 5(4.5mg, 4.5%)는 (S)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.37 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.41-8.34 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 4.83 (s, 1 H), 4.04-3.87 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.52-3.47 (m, 1 H), 3.22-3.18 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.79-2.72 (m, 2

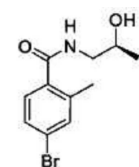
H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.18-0.88 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 470.5.

[0321] 실시예 6: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



[0322]

[0323] 단계 1: (S)-4-브로모-N-(2-하이드록시프로필)-2-메틸벤즈아마이드



[0324]

[0325] 표제의 화합물(14.0g, 97%)은 (S)-1-아미노프로판-2-올 및 3-브로모-5-메틸벤조산으로부터 실시예 3 단계 1에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 272.3.

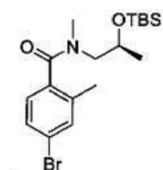
[0326] 단계 2: (S)-4-브로모-N-(2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로필)-2-메틸벤즈아마이드



[0327]

[0328] 표제의 화합물(21.8g, 89%)은 (S)-4-브로모-N-(2-하이드록시프로필)-2-메틸벤즈아마이드 및 TBSCl로부터 실시예 3 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 386.2.

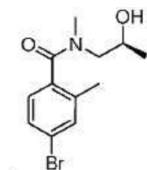
[0329] 단계 3: (S)-4-브로모-N-(2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



[0330]

[0331] 표제의 화합물(13.1g, 61%)은 (S)-4-브로모-N-(2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로필)-2-메틸벤즈아마이드 및 MeI로부터 실시예 3 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 400.2.

[0332] 단계 4: (S)-4-브로모-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드

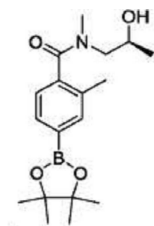


[0333]

[0334] 표제의 화합물(6.36g, 81%)은 (S)-4-브로모-N-(2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 3 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 286.2.

[0335] 단계 5: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마

이드



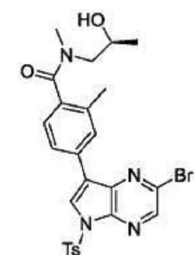
[0336]

[0337]

표제의 화합물(7.78g, 64%)은 (S)-4-브로모-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 3 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 334.4.

[0338]

단계 6: (S)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



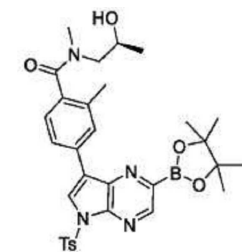
[0339]

[0340]

표제의 화합물(495mg, 34%)은 (S)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드 및 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진으로부터 실시예 1 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 557.1.

[0341]

단계 7: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



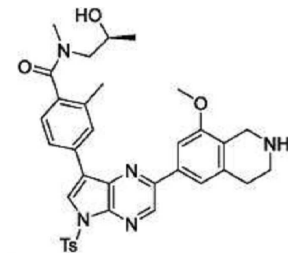
[0342]

[0343]

표제의 화합물(330mg, 60%)은 (S)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 1 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M-pin)⁺ = 523.2.

[0344]

단계 8: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



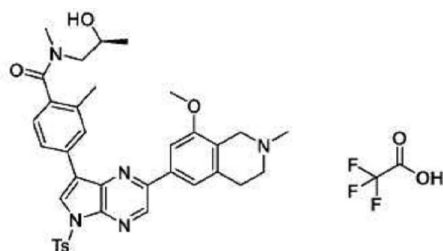
[0345]

[0346]

표제의 화합물(203mg, 59%)은 (S)-7-(4-((2-하이드록시프로필)(메틸)카바모일)-3-메틸페닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일보론산 및 6-브로모-8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린; 트라이플루오로아세트산

으로부터 실시예 1 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 640.7.

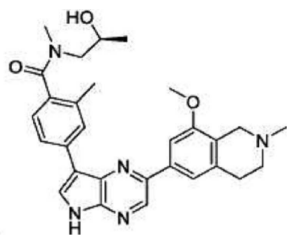
[0347] 단계 9: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,2-다이메틸벤즈아마이드; 트라이플루오로아세트산



[0348]

[0349] MeOH(10ml) 중 (S)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,2-다이메틸벤즈아마이드(250mg, 0.391 mmol) 및 포말린(30%, 63mg, 0.63 mmol)의 교반된 용액에 HOAc(1 점적) 및 NaBH₃CN(39mg, 0.63 mmol)을 N₂ 하에 실온에서 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 아세토나이트릴/물(0.05% TFA 함유)(0:1 내지 3:7)로 용리시키는 C18 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(194mg, 65%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 654.5.

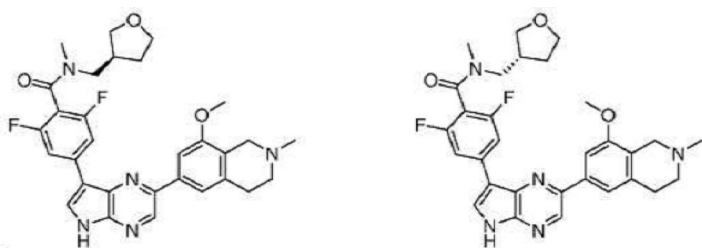
[0350] 단계 10: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



[0351]

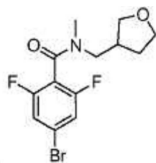
[0352] 실시예 6(37mg, 32%)은 (S)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,2-다이메틸벤즈아마이드; 트라이플루오로아세트산으로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.37 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 8.19-8.09 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.83-4.77 (m, 1 H), 4.06-3.76 (m, 4 H), 3.57-3.46 (m, 3 H), 3.16-3.01 (m, 2 H), 2.98-2.85 (m, 4 H), 2.68-2.60 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.34-2.26 (m, 3 H), 1.18-0.84 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 500.3.

[0353] 실시예 7A/7B: (S)-2,6-다이플루오로-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드 및 (R)-2,6-다이플루오로-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



[0354]

[0355] 단계 1: 4-브로모-2,6-다이플루오로-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



[0356]

[0357] 표제의 화합물(1.47g, 56%)은 4-브로모-2,6-다이플루오로벤조산 및 N-메틸(테트라하이드로퓨란-3-일)메탄아민으로부터 실시예 3 단계 1에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 334.0.

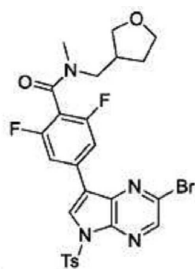
[0358] 단계 2: 2,6-다이플루오로-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드



[0359]

[0360] 표제의 화합물(0.90g, 54%)은 4-브로모-2,6-다이플루오로-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 3 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 382.2.

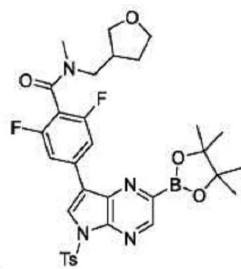
[0361] 단계 3: 4-(2-브로모-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-2,6-다이플루오로-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



[0362]

[0363] 표제의 화합물(47mg, 76%)은 2,6-다이플루오로-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드 및 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진으로부터 실시예 1 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 605.2.

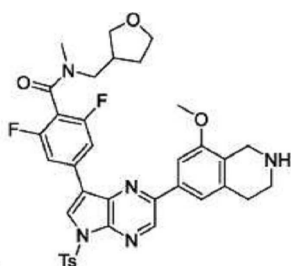
[0364] 단계 4: 2,6-다이플루오로-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0365]

[0366] 표제의 화합물(131mg, 32%)은 4-(2-브로모-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-2,6-다이플루오로-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 1 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M-pin)⁺ = 571.4.

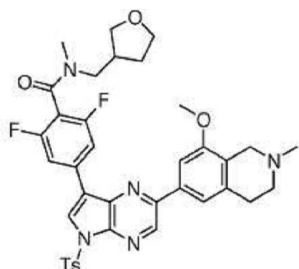
[0367] 단계 5: 2,6-다이플루오로-4-(2-(8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



[0368]

[0369] 표제의 화합물 (66mg, 87%)은 2,6-다이플루오로-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드 및 6-브로모-8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린; 트라이플루오로아세트산으로부터 실시예 1 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 688.5.

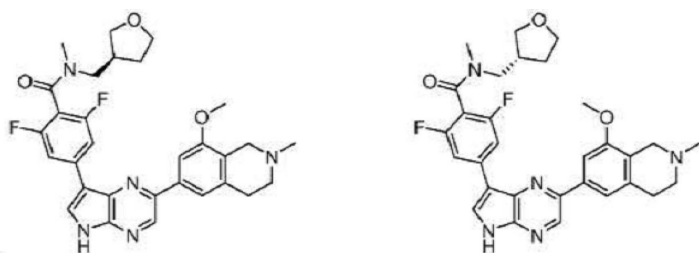
[0370] 단계 6: 2,6-다이플루오로-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



[0371]

[0372] 표제의 화합물 (67mg, 87%)은 2,6-다이플루오로-4-(2-(8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드 및 포말린으로부터 실시예 6 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 702.4.

[0373] 단계 7: (S)-2,6-다이플루오로-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드 및 (R)-2,6-다이플루오로-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



[0374]

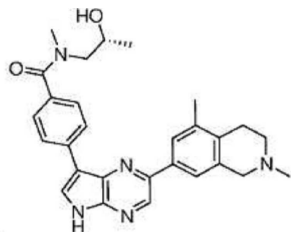
[0375] 실시예 7A/7B는 2,6-다이플루오로-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. 2가지 이성질체 생성물은 이하의 조건 하에 카이럴-HPLC 상에서의 분리에 의해 식별되었다: 칼럼, Repaired IC, 0.46×10cm, 5.0μm. 이동상: 15분에 IPA, 70% 등용매 중 (Hex:DCM = 3:1)(0.2% 아이소프로필아민); 검출기, UV 254nm.

[0376] 실시예 7A: (4mg, 4%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.28-8.25 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.85-3.47 (m, 5 H), 3.46 (s, 2 H), 3.29-3.22 (m, 1 H), 3.06-2.87 (m, 5 H), 2.72-2.54 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.04-1.85 (m, 1 H), 1.69-1.33

(m, 1 H). LC-MS (M+H)⁺ = 548.4. 위에서 언급된 카이랄-HPLC 조건에서 tR= 2.83 m.

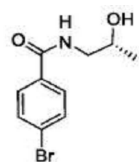
[0377] 실시예 7B: (4mg, 4%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.64 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.28-8.25 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.85-3.47 (m, 5 H), 3.46 (s, 2 H), 3.29-3.22 (m, 1 H), 3.06-2.87 (m, 5 H), 2.72-2.54 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.04-1.85 (m, 1 H), 1.69-1.33 (m, 1 H). LC-MS (M+H)⁺ = 548.4. 상기 카이랄-HPLC 조건에서 tR= 3.86 m.

[0378] 실시예 8: (R)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드



[0379]

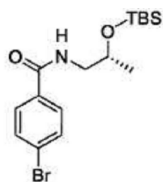
[0380] 단계 1: 4-브로모-N-[(2R)-2-하이드록시프로필]벤즈아마이드



[0381]

[0382] 표제의 화합물(4.63g, 67%)은 4-브로모벤조산 및 (2R)-1-아미노프로판-2-올로부터 실시예 3 단계 1에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 258.1.

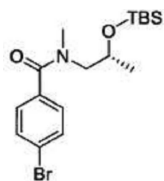
[0383] 단계 2: 4-브로모-N-[(2R)-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]프로필]벤즈아마이드



[0384]

[0385] 표제의 화합물(12.14g, 60%)은 4-브로모-N-[(2R)-2-하이드록시프로필]벤즈아마이드 및 TBSCl로부터 실시예 3 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 372.3.

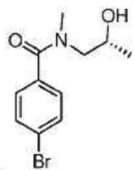
[0386] 단계 3: 4-브로모-N-[(2R)-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]프로필]-N-메틸벤즈아마이드



[0387]

[0388] 표제의 화합물(9.79g, 53%)은 4-브로모-N-[(2R)-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]프로필]벤즈아마이드 및 MeI로부터 실시예 3 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 386.1.

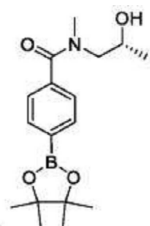
[0389] 단계 4: 4-브로모-N-[(2R)-2-하이드록시프로필]-N-메틸벤즈아마이드



[0390]

[0391] 표제의 화합물(5.48g, 70%)은 4-브로모-N-[(2R)-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]프로필]-N-메틸벤즈아마이드로부터 실시예 3 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 272.0.

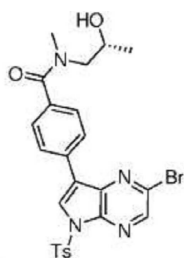
[0392] 단계 5: (R)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드



[0393]

[0394] 표제의 화합물(3.75g, 47%)은 4-브로모-N-[(2R)-2-하이드록시프로필]-N-메틸벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 3 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 320.1.

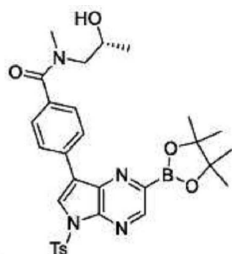
[0395] 단계 6: (R)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드



[0396]

[0397] 표제의 화합물(488mg, 52%)은 (R)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드 및 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진으로부터 실시예 1 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 543.2.

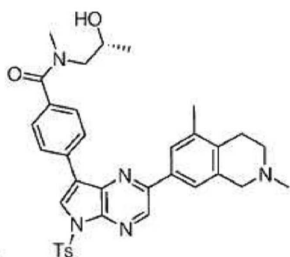
[0398] 단계 7: (R)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0399]

[0400] 표제의 화합물(200mg, 조질물)은 (R)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 1 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M-pin)⁺ = 509.2.

[0401] 단계 8: (R)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드



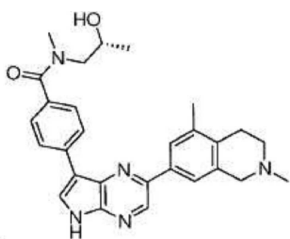
[0402]

[0403]

표제의 화합물(50mg, 2개 단계에 걸쳐 22%)은 (R)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드 및 7-브로모-2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 1 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS $(M+H)^+ = 624.5$.

[0404]

단계 9: (R)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드



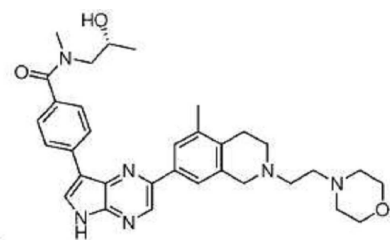
[0405]

[0406]

실시예 8(15mg, 20%)은 (R)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.38 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.41-8.35 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.55-7.49 (m, 2 H), 4.84 (s, 1 H), 4.06-3.80 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.54-3.47 (m, 1 H), 3.27-3.12 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.79-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.63 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.20-0.86 (m, 3 H). LC-MS $(M+H)^+ = 470.5$.

[0407]

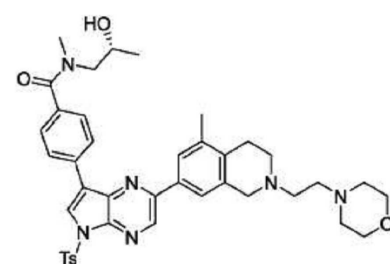
실시예 9: (R)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(2-(5-메틸-2-(2-모르폴리노에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0408]

[0409]

단계 1: (R)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(2-(5-메틸-2-(2-모르폴리노에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



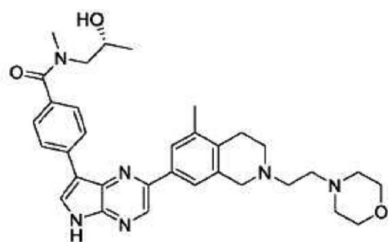
[0410]

[0411]

표제의 화합물(81mg, 33%)은 (R)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드 및 4-(2-(5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로아이

소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)모르폴린으로부터 실시예 2 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 723.1.

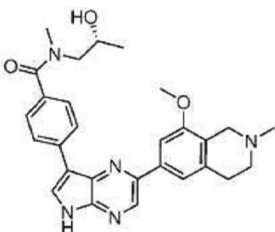
[0412] 단계 2: (R)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(2-(5-메틸-2-(2-모르폴리노에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0413]

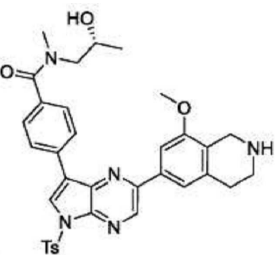
[0414] 실시예 9(8mg, 12%)는 (R)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(2-(5-메틸-2-(2-모르폴리노에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.37 (s, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 3 H), 4.85 (s, 1 H), 4.05-3.83 (m, 1 H), 3.76-3.71 (m, 2 H), 3.62-3.55 (m, 5 H), 3.50-3.46 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84-2.54 (m, 5 H), 2.48-2.43 (m, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 1.28-1.19 (m, 1 H), 1.18-0.89 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 569.1.

[0415] 실시예 10: (R)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드



[0416]

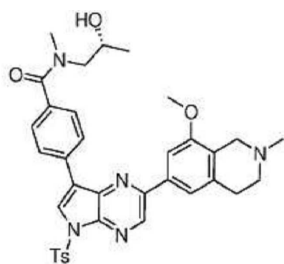
[0417] 단계 1: (R)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드



[0418]

[0419] 표제의 화합물(33mg, 22%)은 (R)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드 및 6-브로모-8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린; 트라이플루오로아세트산으로부터 실시예 1 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 626.3.

[0420] 단계 2: (R)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드



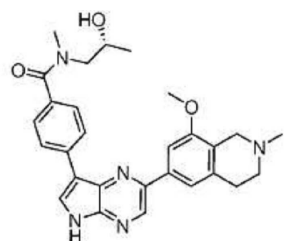
[0421]

[0422]

표제의 화합물(25mg, 83%)은 (R)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드 및 포말린으로부터 실시예 6 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 640.4.

[0423]

단계 3: (R)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드



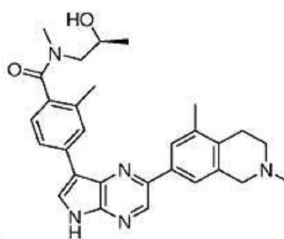
[0424]

[0425]

실시예 10(6mg, 36%)은 (R)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.42-8.36 (m, 2 H), 7.63-7.56 (m, 2 H), 7.55-7.48 (m, 2 H), 4.85 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.45 (s, 2 H), 3.35-3.12 (m, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.97-2.90 (m, 2 H), 2.65-2.58 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.19-0.85 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 486.4.

[0426]

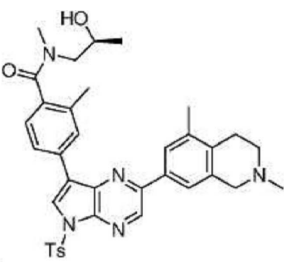
실시예 11: (S)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



[0427]

[0428]

단계 1: (S)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



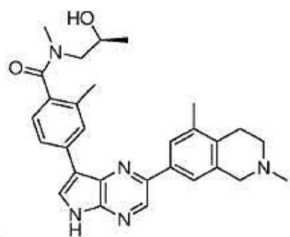
[0429]

[0430]

표제의 화합물(87mg, 32%)은 (S)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드 및 2,5-다이메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라

하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 2 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 638.5.

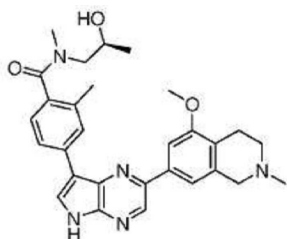
[0431] 단계 2: (S)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



[0432]

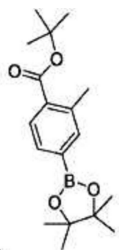
[0433] 실시예 11(16mg, 29%)은 (S)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.35 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.28-8.17 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.29-7.23 (m, 1 H), 4.83-4.77 (m, 1 H), 4.03-3.97 (m, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 2 H), 3.20-3.02 (m, 2 H), 2.91-2.79 (m, 6 H), 2.35-2.28 (m, 6 H), 1.18-0.83 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 484.5.

[0434] 실시예 12: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



[0435]

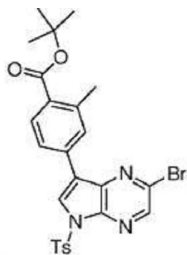
[0436] 단계 1: tert-부틸 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트



[0437]

[0438] 표제의 화합물(1.1g, 81%)은 tert-부틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트 및 BPD로부터 실시예 3 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M-*t*-Bu)⁺ = 263.2.

[0439] 단계 2: tert-부틸 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸벤조에이트

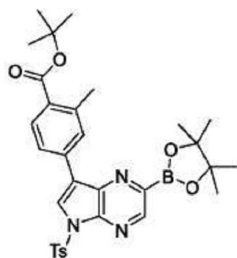


[0440]

[0441] 표제의 화합물(1123mg, 72%)은 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진 및 tert-부틸 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트로부터 실시예 1 단계 2에서와 유사한 방식으로 제

조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 542.1.

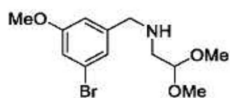
[0442] 단계 3: tert-부틸 2-메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤조에이트



[0443]

[0444] 표제의 화합물(136mg, 76%)은 tert-부틸 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸벤조에이트 및 BPD로부터 실시예 1 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M-pin)⁺ = 508.3.

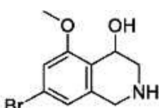
[0445] 단계 4: N-(3-브로모-5-메톡시벤질)-2,2-다이메톡시에탄아민



[0446]

[0447] 톨루엔(15ml) 중 2,2-다이메톡시에탄아민(1.09g, 10.4 mmol)의 용액에 3-브로모-5-메톡시벤즈알데하이드(2.04g, 9.50 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 120℃에서 질소 분위기 하에 15시간 동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 이어서 MeOH(15ml)에 재용해시켰다. 이 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고 여기에 NaBH₄(4.18mg, 110 mmol)를 10분 이내에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 5시간 후에, 반응을 빙수(20ml)로 중지시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml×3)로 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(2.80g, 조질물)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 304.4.

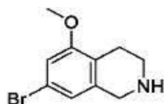
[0448] 단계 5: 7-브로모-5-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-4-올



[0449]

[0450] HCl(6M, 6.0ml) 중 N-(3-브로모-5-메톡시벤질)-2,2-다이메톡시에탄아민(2.80g, 단계 4로부터의 것)의 혼합물을 16시간 동안 40℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물(108mg, 2개 단계에 걸쳐서 5%)을 포함한다. LCMS (M+H)⁺ = 258.1.

[0451] 단계 6: 7-브로모-5-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린

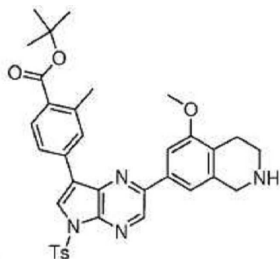


[0452]

[0453] DCM(5ml) 중 7-브로모-5-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-4-올(100mg, 0.38 mmol) 및 트라이에틸실란(1.00ml, 8.6 mmol)의 교반된 용액에 TFA(0.50ml, 4.4 mmol)를 실온에서 질소 분위기 하에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 48시간 동안 40℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질물을 EtOAc(30ml)와 포화 NaHCO₃(30ml) 간에 분배시켰다. 합한 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 0.05% 수성 NH₄HCO₃ 용액 중 MeCN(45% 내지 70%)으로 용리시키는 C18 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 표제의 화합물(75mg, 81%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.92 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 3.82-3.74 (m, 5 H), 2.90 (t, J = 6.0 Hz, 2 H),

2.77 (s, 1 H), 2.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H). LCMS (M+H)⁺ = 242.1.

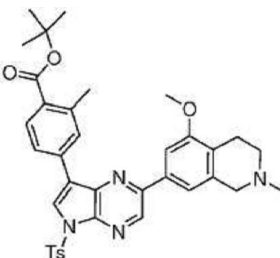
[0454] 단계 7: tert-부틸 4-(2-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸벤조에이트



[0455]

[0456] 표제의 화합물(50mg, 49%)은 tert-부틸 2-메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤조에이트 및 7-브로모-5-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 1 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 625.4.

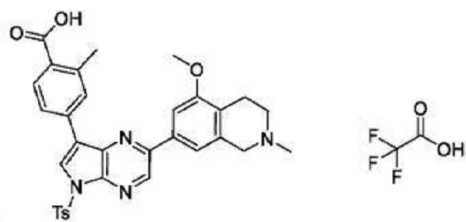
[0457] 단계 8: tert-부틸 4-(2-(5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸벤조에이트



[0458]

[0459] 표제의 화합물(43mg, 47%)은 tert-부틸 4-(2-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸벤조에이트 및 포말린으로부터 실시예 6 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 639.4.

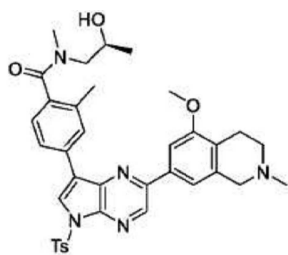
[0460] 단계 9: 4-(2-(5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸벤조산; 트라이플루오로아세트산



[0461]

[0462] DCM(2mℓ) 중 tert-부틸 4-(2-(5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸벤조에이트(51mg, 0.076 mmol, 1.00 equiv, 95%)의 용액에 TFA(2mℓ)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(37mg, 70%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 583.3.

[0463] 단계 10: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



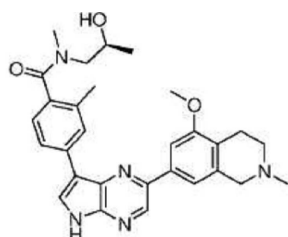
[0464]

[0465]

표제의 화합물(33mg, 89%)은 4-(2-(5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸벤조산; 트라이플루오로아세트산 및 (S)-1-(메틸아미노)프로판-2-올로부터 실시예 3 단계 1에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 654.4.

[0466]

단계 11: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



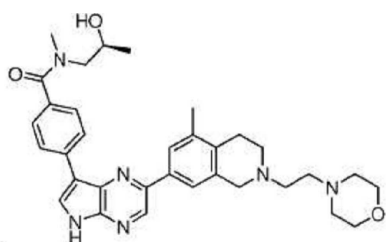
[0467]

[0468]

실시예 12(13mg, 43%)는 (S)-N-(2-하이드록시프로필)-4-(2-(5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,2-다이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.48 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 8.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 8.20-8.10 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.84-4.79 (m, 1 H), 4.06-3.72 (m, 4 H), 3.64-3.48 (m, 3 H), 3.17-3.00 (m, 2 H), 2.88 (s, 2 H), 2.76-2.68 (m, 2 H), 2.67-2.60 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.34-2.26 (m, 3 H), 1.18-0.83 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 500.5.

[0469]

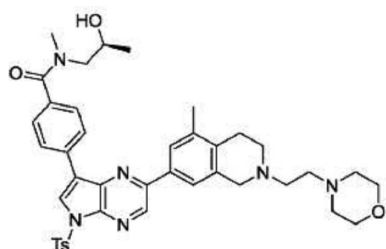
실시예 13: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(2-(5-메틸-2-(2-모르폴리노에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0470]

[0471]

단계 1: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(2-(5-메틸-2-(2-모르폴리노에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



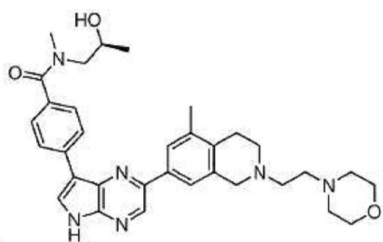
[0472]

[0473]

표제의 화합물(64mg, 43%)은 4-(2-(5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)모르폴린 및 (S)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드

록시프로필)-N-메틸벤즈아마이드로부터 실시예 2 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 723.4.

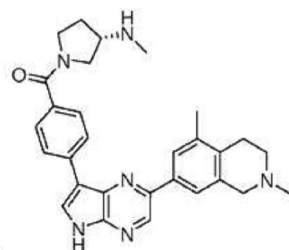
[0474] 단계 2: (S)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(2-(5-메틸-2-(2-모르폴리노에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0475]

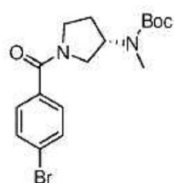
[0476] 실시예 13(17mg, 36%)은 (S)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-4-(2-(5-메틸-2-(2-모르폴리노에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.38 (s, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.55-7.49 (m, 2 H), 4.85 (s, 1 H), 4.07-3.83 (m, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.63-3.46 (m, 5 H), 3.22-3.18 (m, 1 H), 3.07-3.00 (m, 3 H), 2.81-2.71 (m, 4 H), 2.67-2.60 (m, 2 H), 2.58-2.52 (m, 2 H), 2.48-2.42 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 1.16-0.90 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 569.3.

[0477] 실시예 14: (S)-(4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄온



[0478]

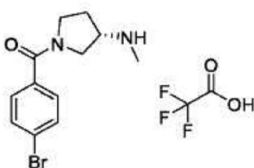
[0479] 단계 1: (S)-tert-부틸 1-(4-브로모벤조일)피롤리딘-3-일 (메틸)카바메이트



[0480]

[0481] 표제의 화합물(1.40g, 73%)은 (S)-tert-부틸 메틸(피롤리딘-3-일)카바메이트 및 4-브로모벤조산으로부터 실시예 3 단계 1에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 383.2.

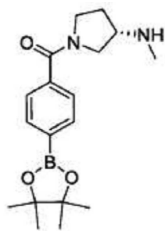
[0482] 단계 2: (S)-(4-브로모페닐)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄온; 트라이플루오로아세트산



[0483]

[0484] 표제의 화합물(1.01g, 97%)은 (S)-tert-부틸 1-(4-브로모벤조일)피롤리딘-3-일 (메틸)카바메이트로부터 실시예 12 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 283.1.

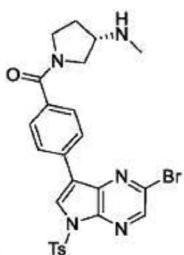
[0485] 단계 3: (S)-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)메탄온



[0486]

[0487] 표제의 화합물(881mg, 75%)은 (S)-(4-브로모페닐)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄온; 트라이플루오로아세트산 및 BPD로부터 실시예 3 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 331.3.

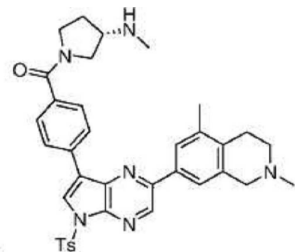
[0488] 단계 4: (S)-(4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄온



[0489]

[0490] 표제의 화합물(858mg, 61%)은 (S)-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)메탄온 및 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진으로부터 실시예 1 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 554.3.

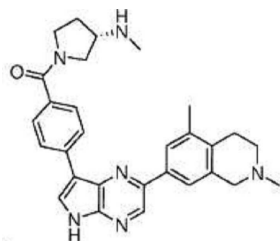
[0491] 단계 5: (S)-(4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄온



[0492]

[0493] 표제의 화합물(167mg, 73%)은 (S)-(4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄온 및 2,5-다이메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 2 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 635.5.

[0494] 단계 6: (S)-(4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄온

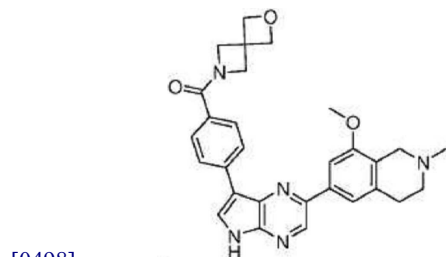


[0495]

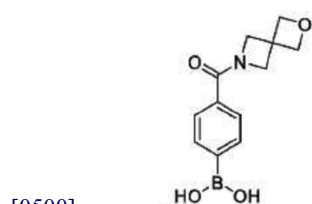
[0496] 실시예 14 (18mg, 13%)는 (S)-(4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄온으로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.42-8.36

(m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.66-7.60 (m, 2 H), 3.70-3.55 (m, 4 H), 3.53-3.47 (m, 1 H), 3.27-3.20 (m, 1 H), 3.18-3.12 (m, 1 H), 2.78-2.72 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.36-2.20 (m, 6 H), 2.05-1.93 (m, 1 H), 1.80-1.72 (m, 1 H). LC-MS (M+H)⁺ = 481.4.

[0497] 실시예 15: (4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온

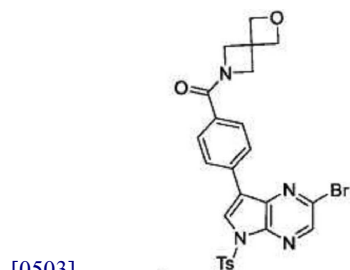


[0499] 단계 1: (4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카보닐)페닐)보론산



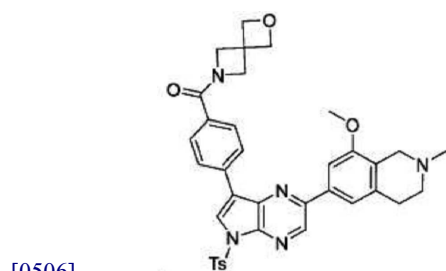
[0501] 0℃에서 DMF(20ml) 중 4-보로노벤조산(3.32g, 19.0 mmol)의 용액에 HATU(10.8g, 28.5 mmol), DIPEA(7.37g, 57.0 mmol) 및 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(1.98g, 19.0 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 16시간 후, 이 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 물(50ml)로 희석시켰다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 고체를 물(30ml×2)로 세척하여 표제의 화합물(4.7g, 97%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 248.1.

[0502] 단계 2: (4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온



[0504] 표제의 화합물(350mg, 76%)은 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진 및 (4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카보닐)페닐)보론산으로부터 실시예 1 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS (M+H)⁺ = 553.1.

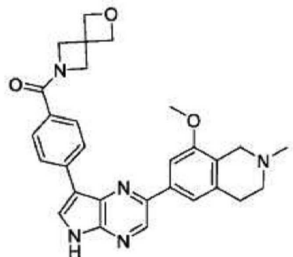
[0505] 단계 3: (4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온



[0507] 표제의 화합물(74mg, 34%)은 8-메톡시-2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테

트라하이드로아이소퀴놀린 및 (4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온으로부터 실시예 2 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 650.4.

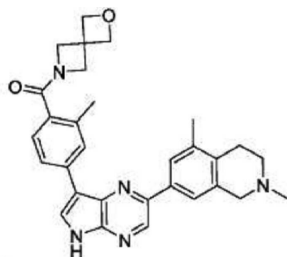
[0508] 단계 4:
(4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온



[0509]

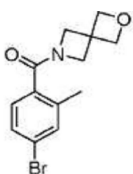
[0510] 실시예 15(3mg, 5%)는 (4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온으로부터 실시예 1 단계 10에서와 마찬가지로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.47 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.62-7.56 (m, 2 H), 4.71 (s, 4 H), 4.56 (s, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.50-3.42 (m, 2 H), 2.96-2.90 (m, 2 H), 2.67-2.61 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 496.4.

[0511] 실시예 16: (4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온



[0512]

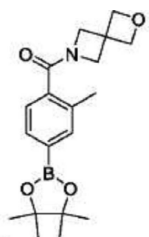
[0513] 단계 1: 6-(4-브로모-2-메틸벤조일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄



[0514]

[0515] 표제의 화합물(250mg, 78%)은 4-브로모-2-메틸벤조산 및 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄으로부터 실시예 3 단계 1에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS (M+H)⁺ = 296.0.

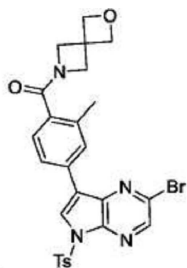
[0516] 단계 2:
(2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온



[0517]

[0518] 표제의 화합물(200mg, 67%)은 6-(4-브로모-2-메틸벤조일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 및 BPD로부터 실시예 3 단계 5에서와 마찬가지로 방식으로 제조하였다. LCMS (M+H)⁺ = 344.2.

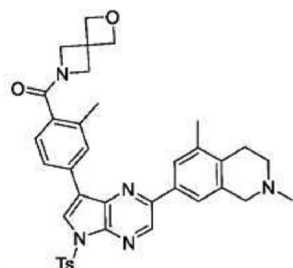
[0519] 단계 3: (4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온



[0520]

[0521] 표제의 화합물(185mg, 67%)은 (2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온 및 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진으로부터 실시예 1 단계 2에서와 마찬가지로 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 567.1.

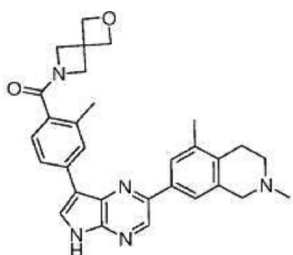
[0522] 단계 4: (4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온



[0523]

[0524] 표제의 화합물(91mg, 30%)은 (4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온 및 2,5-다이메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 2 단계 5에서와 마찬가지로 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 648.3.

[0525] 단계 5: (4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온

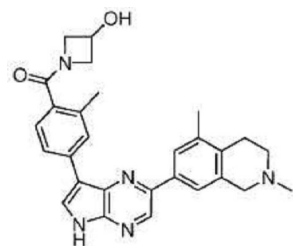


[0526]

[0527] 실시예 16(23mg, 33%)은 (4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온으로부터 실시예 1 단계 10에서와 마찬가지로 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.27-8.17 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.41-7.34 (m, 1 H), 4.74-4.64 (m, 4 H), 4.22 (s, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 2.78-2.72 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.42-2.36 (m, 6 H), 2.32 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 494.5.

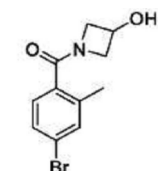
[0528] 실시예 17: (4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-

메틸페닐)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메탄온



[0529]

단계 1: (4-브로모-2-메틸페닐)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메탄온

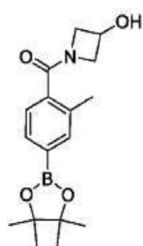


[0531]

표제의 화합물(750mg, 61%)은 4-브로모-2-메틸벤조산 및 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드로부터 실시예 3 단계 1에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS (M+H)⁺ = 270.0.

[0533]

단계 2: (3-하이드록시아제티딘-1-일)(2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)메탄온

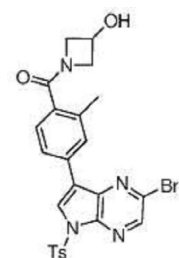


[0534]

표제의 화합물(150mg, 37%)은 (4-브로모-2-메틸페닐)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메탄온 및 BPD로부터 실시예 3 단계 5에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS (M+H)⁺ = 318.3.

[0536]

단계 3: (4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸페닐)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메탄온

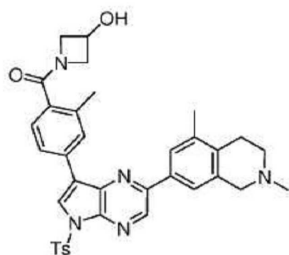


[0537]

표제의 화합물(854mg, 75%)은 (3-하이드록시아제티딘-1-일)(2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)메탄온 및 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진으로부터 실시예 1 단계 2에서와 마찬가지로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 541.2.

[0539]

단계 4: (4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸페닐)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메탄온



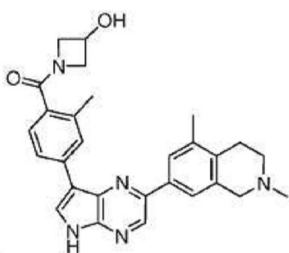
[0540]

[0541]

표제의 화합물(60mg, 36%)은 2,5-다이메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 및 (4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸페닐)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메탄온으로부터 실시예 2 단계 5에서와 마찬가지로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 622.3.

[0542]

단계 5: ((4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸페닐)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메탄온



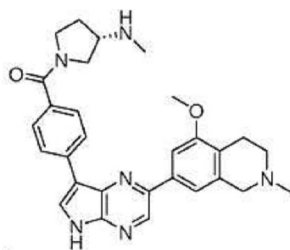
[0543]

[0544]

실시예 17(9mg, 20%)은 (4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸페닐)(3-하이드록시아제티딘-1-일)메탄온으로부터 실시예 1 단계 10에서와 마찬가지로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.27-8.17 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.80-5.74 (m, 1 H), 4.54-4.46 (m, 1 H), 4.29-4.20 (m, 1 H), 4.16-4.08 (m, 1 H), 3.82-3.70 (m, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 2.79-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.44-2.36 (m, 6 H), 2.31 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 468.5.

[0545]

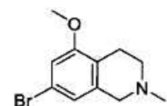
실시예 18: (S)-(4-(2-(5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄온



[0546]

[0547]

단계 1: 7-브로모-5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린



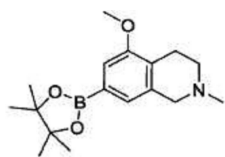
[0548]

[0549]

표제의 화합물(600mg, 99%)은 7-브로모-5-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 1 단계 8에서와 마찬가지로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 256.0.

[0550]

단계 2: 5-메톡시-2-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린



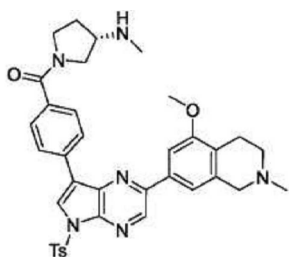
[0551]

[0552]

표제의 화합물(705mg, 99%)은 7-브로모-5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 2 단계 4에서와 마찬가지로 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 304.2.

[0553]

단계 3: (S)-(4-(2-(5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄온



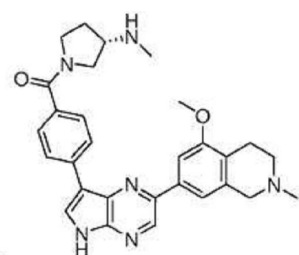
[0554]

[0555]

표제의 화합물(62mg, 24%)은 (S)-(4-(2-(5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄온 및 5-메톡시-2-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 2 단계 5에서와 마찬가지로 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 651.6.

[0556]

단계 4: (S)-(4-(2-(5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄온



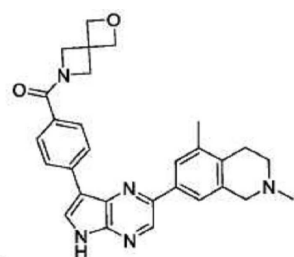
[0557]

[0558]

실시예 18(9mg, 13%)은 (S)-(4-(2-(5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄온으로부터 실시예 1 단계 10에서와 마찬가지로 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.44-8.37 (m, 2 H), 7.65-7.55 (m, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 3.67-3.55 (m, 2 H), 3.54-3.42 (m, 3 H), 3.30-3.07 (m, 2 H), 2.96-2.89 (m, 2 H), 2.64-2.57 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.33-2.16 (m, 3 H), 2.05-1.88 (m, 1 H), 1.80-1.66 (m, 1 H). LC-MS (M+H)⁺ = 497.5.

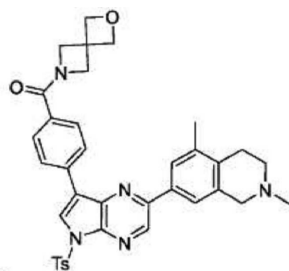
[0559]

실시예 19: (4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온



[0560]

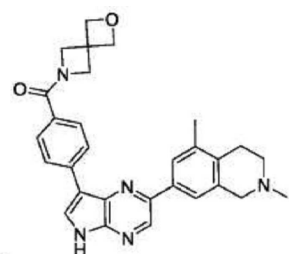
- [0561] 단계 1: (4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온



[0562]

- [0563] 표제의 화합물(78mg, 56%)은 (4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온 및 2,5-다이메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 2 단계 5에서와 마찬가지로 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 634.5.

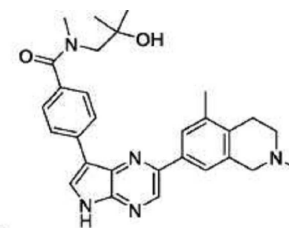
- [0564] 단계 2: (4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온



[0565]

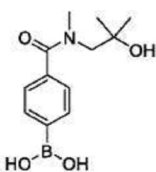
- [0566] 실시예 19(8mg, 10%)는 (4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)페닐)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온으로부터 실시예 1 단계 10에서와 마찬가지로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.44 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.44-8.38 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.76-7.70 (m, 3 H), 4.71 (s, 4 H), 4.57 (s, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 2.78-2.73 (m, 2 H), 2.73-2.67 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 480.4.

- [0567] 실시예 20: 4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸벤즈아마이드



[0568]

- [0569] 단계 1: 4-((2-하이드록시-2-메틸프로필)(메틸)카바모일)페닐보론산



[0570]

- [0571] 표제의 화합물(415mg, 45%)은 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-올 및 4-보로노벤조산으로부터 실시예 15 단계 1에서와 마찬가지로 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 252.2.

[0572] 단계 2: 4-(2-브로모-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸벤즈아마이드

[0573]

[0574] 표제의 화합물(241mg, 32%)은 4-((2-하이드록시-2-메틸프로필)(메틸)카바모일)페닐보론산 및 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진으로부터 실시예 1 단계 1에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 557.2.

[0575] 단계 3: 4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸벤즈아마이드

[0576]

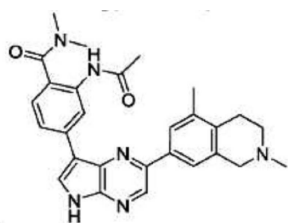
[0577] 표제의 화합물(190mg, 81%)은 4-(2-브로모-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸벤즈아마이드 및 2,5-다이메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 2 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 638.4.

[0578] 단계 4: 4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸벤즈아마이드

[0579]

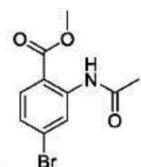
[0580] 실시예 20(34mg, 29%)은 4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.43-8.36 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.56-7.42 (m, 2 H), 4.70-4.52 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 2.77-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.63 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.25-0.92 (m, 6 H). LC-MS (M+H)⁺ = 484.4.

[0581] 실시예 21: 2-아세트아미도-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



[0582]

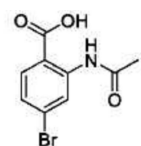
[0583] 단계 1: 메틸 2-아세트아미도-4-브로모벤조에이트



[0584]

[0585] 표제의 화합물(980mg, 87%)은 메틸 2-아미노-4-브로모벤조에이트 및 AcOH로부터 실시예 3 단계 1에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 272.0.

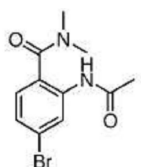
[0586] 단계 2: 2-아세트아미도-4-브로모벤조산



[0587]

[0588] THF(10ml) 및 물(10ml) 중 메틸 2-아세트아미도-4-브로모벤조에이트(980mg, 3.6 mmol)의 용액에 LiOH 일수화물(302mg, 7.2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 16시간 후, THF를 감압 하에 증발시키고, 이 반응 혼합물을 pH=1이 될 때까지 HCl(1M)로 산성화시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물(20ml)로 세척하여, 표제의 화합물(850mg, 92%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 258.0.

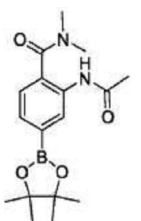
[0589] 단계 3: 2-아세트아미도-4-브로모-N,N-다이메틸벤즈아마이드



[0590]

[0591] 표제의 화합물(325mg, 76%)은 2-아세트아미도-4-브로모벤조산 및 다이메틸아민 하이드로클로라이드로부터 실시예 3 단계 1에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 285.1.

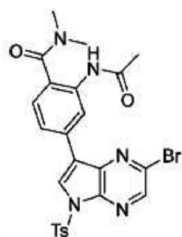
[0592] 단계 4: 2-아세트아미도-N,N-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드



[0593]

[0594] 표제의 화합물(209mg, 60%)은 2-아세트아미도-4-브로모-N,N-다이메틸벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 3 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 333.3.

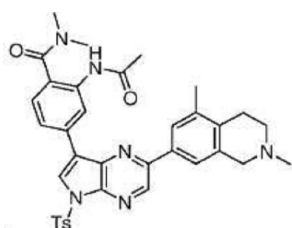
[0595] 단계 5: 2-아세트아미도-4-(2-브로모-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



[0596]

[0597] 표제의 화합물(199mg, 81%)은 2-아세트아미도-N,N-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드 및 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진으로부터 실시예 1 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 556.1.

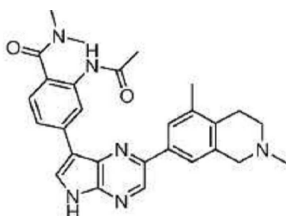
[0598] 단계 6: 2-아세트아미도-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



[0599]

[0600] 표제의 화합물(125mg, 57%)은 2-아세트아미도-4-(2-브로모-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드 및 2,5-다이메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 2 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 637.4.

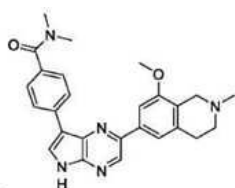
[0601] 단계 7: 2-아세트아미도-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



[0602]

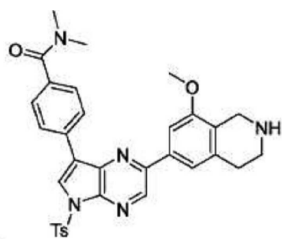
[0603] 실시예 21(25mg, 27%)은 2-아세트아미도-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.97-7.90 (m, 2 H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 3.06-2.86 (m, 6 H), 2.78-2.65 (m, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 483.4.

[0604] 실시예 22: 4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



[0605]

[0606] 단계 1: 4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



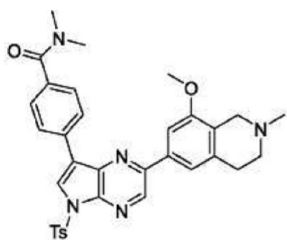
[0607]

[0608]

표제의 화합물(390mg, 65%)은 N,N-다이메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드 및 6-브로모-8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린; 트라이플루오로아세트산으로부터 실시예 1 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 582.5.

[0609]

단계 2: 4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



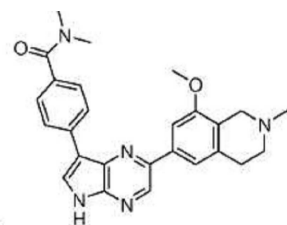
[0610]

[0611]

표제의 화합물(290mg, 89%)은 4-(2-(8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드 및 포말린으로부터 실시예 6 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 596.3.

[0612]

단계 3: 4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



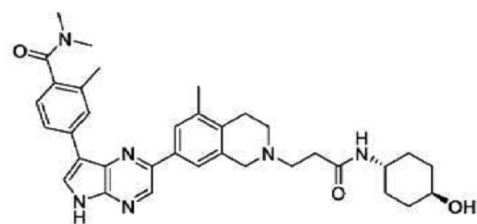
[0613]

[0614]

실시예 22(36mg, 19%)는 4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.44-8.37 (m, 2 H), 7.63-7.55 (m, 2 H), 7.55-7.48 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 3.00 (s, 6 H), 2.93 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.62 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 442.3.

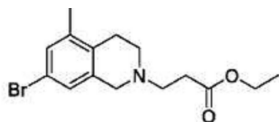
[0615]

실시예 23: 4-(2-(2-(3-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0616]

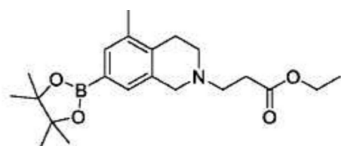
[0617] 단계 1: 에틸 3-(7-브로모-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로파노에이트



[0618]

[0619] 100ml 밀봉 튜브에 7-브로모-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(4.5g, 20 mmol), 에틸 아크릴레이트(6.0g, 60 mmol) 및 EtOH(30ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제의 화합물(6.5g, 99%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 325.9, 327.9.

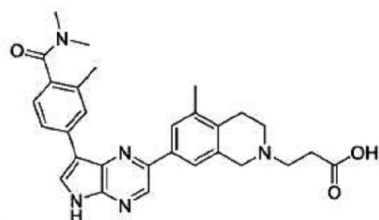
[0620] 단계 2: 에틸 3-(5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로파노에이트



[0621]

[0622] 1,4-다이옥산(100ml) 중 에틸 3-(7-브로모-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로파노에이트(6.5g, 20 mmol) 및 BPD(6.0g, 24 mmol)의 용액에 N₂ 하에 KOAc(7.0g, 71 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(730mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 물(100ml)로 희석시키고, 이어서 EtOAc(100ml×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 중 증발시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1:3)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(6.5g, 87%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 374.1.

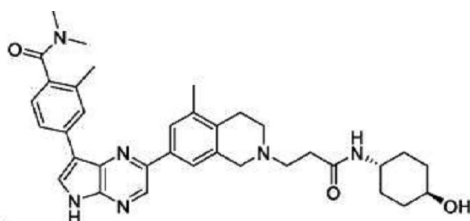
[0623] 단계 3: 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산



[0624]

[0625] 1,4-다이옥산(100ml) 및 물(50ml) 중 에틸 3-(5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로파노에이트(3.2g, 8.6 mmol) 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드(4.3g, 8.3 mmol)의 용액에 K₂CO₃(3.5g, 25.4 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(310mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 물(50ml)로 희석시켰다. 고체를 여과 제거하고, 이 혼합물을 HCl(2M)로 pH 6으로 중화시켰다. 석출물을 여과에 의해 수집하여 표제의 화합물(4.2g, 99%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 498.0.

[0626] 단계 4: 4-(2-(2-(3-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드

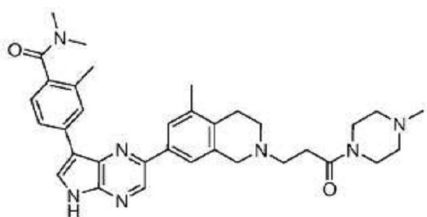


[0627]

[0628] DMF(2ml) 중 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로

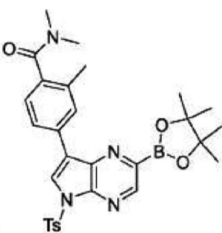
드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산(100mg, 0.20 mmol) 및 트랜스-4-아미노사이클로헥산-1-올(35mg, 0.30 mmol)의 용액에 Et₃N(100mg, 1.0 mmol) 및 HATU(110mg, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, EtOAc(10ml×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10ml×3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 DCM/MeOH/25% 수성 NH₃(100/10/0.5)로 전개시키는 분취-TLC에 의해 정제시켜 실시예 23(40mg, 33%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.68 (brs, 2H), 3.46 (brs, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.73 (brs, 6H), 2.38 - 2.28 (m, 9H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.20 - 1.10 (m, 4H). LC-MS (M+H)⁺ = 595.5.

[0629] 실시예 24: N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0630]

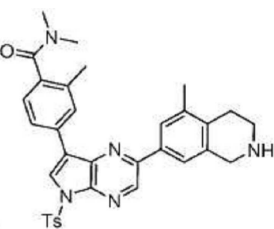
[0631] 단계 1: N,N,2-트라이메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0632]

[0633] 표제의 화합물(2.3mg, 97%)은 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 1 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS (M-pin)⁺ = 479.1.

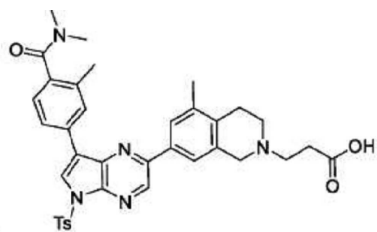
[0634] 단계 2: N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0635]

[0636] 표제의 화합물(1.21g, 58%)은 N,N,2-트라이메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드 및 7-브로모-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 1 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 580.3.

[0637] 단계 3: 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산



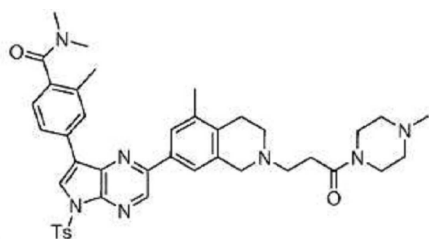
[0638]

[0639]

DMF(15ml) 중 N,N,2-트라이메틸-4-[2-(5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-(4-메틸벤젠설포닐)피롤로[2,3-b]피라진-7-일]벤즈아마이드(1.30g, 2.08 mmol), KI(364mg, 2.08 mmol) 및 Et₃N (666mg, 6.25 mmol)의 혼합물에 3-브로모프로피온산(537mg, 3.33 mmol)을 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 이어서 물(20ml)로 희석시켰다. 석출물을 여과에 의해 수집하고 물(10ml×3)로 세척하여, 표제의 화합물(1.35g, 90%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 652.2.

[0640]

단계 4: N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



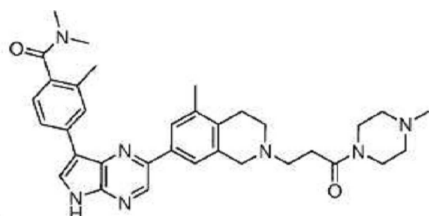
[0641]

[0642]

표제의 화합물(79mg, 51%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 1-메틸피페라진으로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 734.3.

[0643]

단계 5: N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



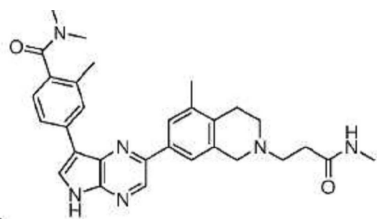
[0644]

[0645]

실시예 24(21mg, 37%)는 N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.18 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.52-3.42 (m, 4 H), 3.03 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 2.81-2.70 (m, 6 H), 2.65-2.57 (m, 2 H), 2.33-2.26 (m, 8 H), 2.26-2.20 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 580.3.

[0646]

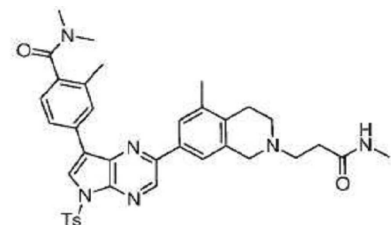
실시예 25: N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-(메틸아미노)-3-옥소프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0647]

[0648]

단계 1: N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-(메틸아미노)-3-옥소프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)



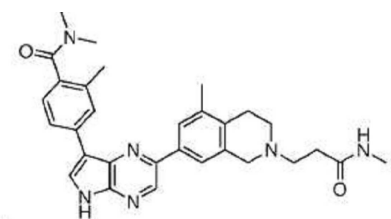
[0649]

[0650]

표제의 화합물(92mg, 45%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 MeNH₂로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 665.0.

[0651]

단계 2: N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-(메틸아미노)-3-옥소프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



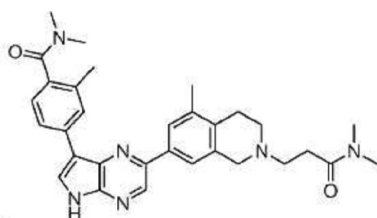
[0652]

[0653]

실시예 25(8mg, 16%)는 N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-(메틸아미노)-3-옥소프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.27-8.18 (m, 2 H), 7.89-7.83 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.77-2.69 (m, 6 H), 2.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 3 H), 2.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.33-2.28 (m, 6 H). LC-MS (M+H)⁺ = 511.0.

[0654]

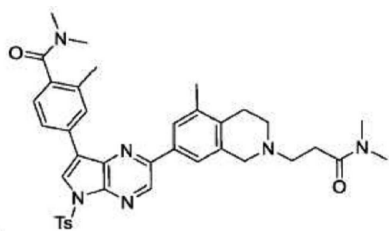
실시예 26: 4-(2-(2-(3-(다이메틸아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0655]

[0656]

단계 1: 4-(2-(2-(3-(다이메틸아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



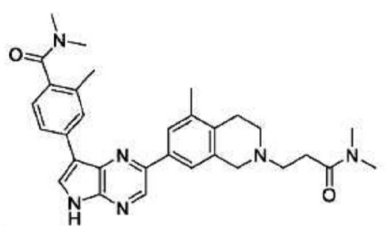
[0657]

[0658]

표제의 화합물(75mg, 41%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 Me₂NH 하이드로클로라이드로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 679.0.

[0659]

단계 2: 4-(2-(2-(3-(다이메틸아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



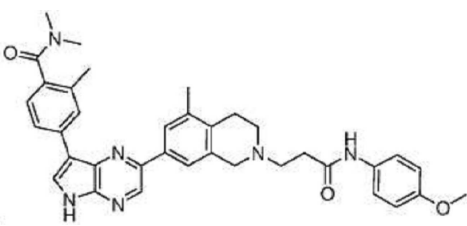
[0660]

[0661]

실시예 26(10mg, 12%)은 4-(2-(2-(3-(다이메틸아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.18 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.06-2.99 (m, 6 H), 2.86-2.81 (m, 6 H), 2.80-2.70 (m, 6 H), 2.64-2.56 (m, 2 H), 2.37-2.28 (m, 6 H). LC-MS (M+H)⁺ = 525.0.

[0662]

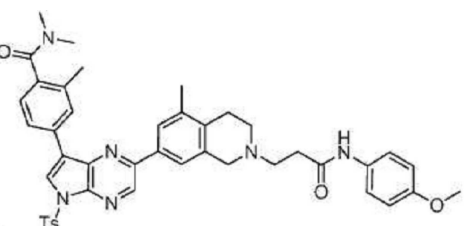
실시예 27: 4-(2-(2-(3-(4-메톡시페닐아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0663]

[0664]

단계 1: 4-(2-(2-(3-(4-메톡시페닐아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0665]

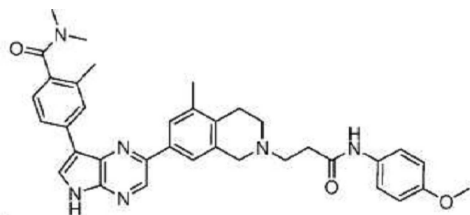
[0666]

표제의 화합물(103mg, 54%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 4-메톡시벤젠아민으로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 757.3.

[0667]

단계 2: 4-(2-(2-(3-(4-메톡시페닐아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드

5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



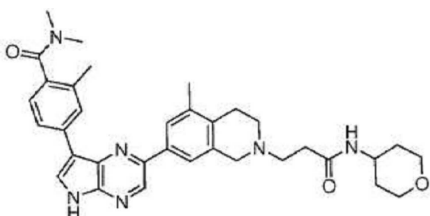
[0668]

[0669]

실시예 27(35mg, 42%)은 4-(2-(2-(3-(4-메톡시페닐아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.34 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.25-8.19 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.53-7.45 (m, 2 H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.90-6.81 (m, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.88-2.78 (m, 7 H), 2.78-2.70 (m, 2 H), 2.62-2.54 (m, 2 H), 2.34-2.27 (m, 6 H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 603.5.

[0670]

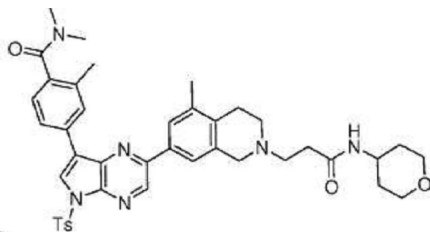
실시예 28: N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-옥소-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0671]

[0672]

단계 1: N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-옥소-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



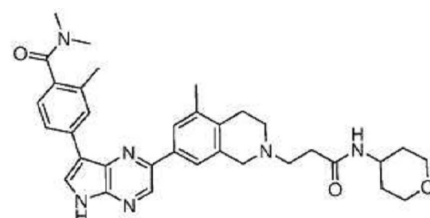
[0673]

[0674]

표제의 화합물(107mg, 47%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 테트라하이드로-2H-피란-4-아민으로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 735.3.

[0675]

단계 2: N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-옥소-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



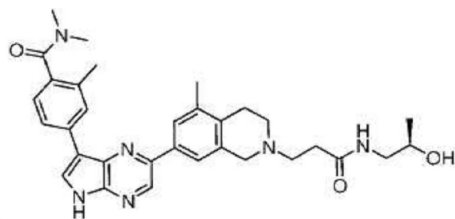
[0676]

[0677]

실시예 28(30mg, 37%)은 N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-옥소-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.19 (m, 2 H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25

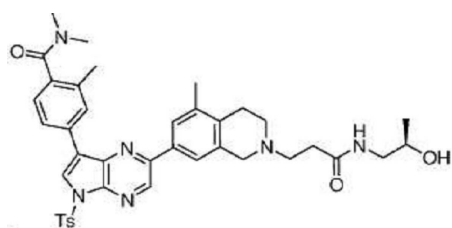
(d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.83-3.70 (m, 3 H), 3.69 (s, 2 H), 3.37-3.34 (m, 1 H), 3.32-3.29 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.79-2.70 (m, 6 H), 2.41-2.33 (m, 2 H), 2.33-2.27 (m, 6 H), 1.73-1.65 (m, 2 H), 1.43-1.29 (m, 2 H). LC-MS ($M+H$)⁺ = 581.3.

[0678] 실시예 29: (R)-4-(2-(2-(3-(2-하이드록시프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0679]

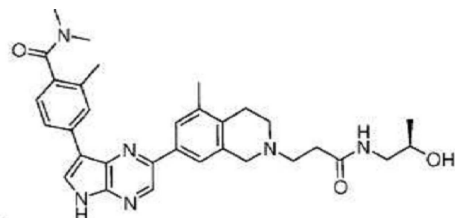
[0680] 단계 1: (R)-4-(2-(2-(3-(2-하이드록시프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0681]

[0682] 표제의 화합물(69mg, 48%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 (R)-1-아미노프로판-2-올로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS ($M+H$)⁺ = 709.4.

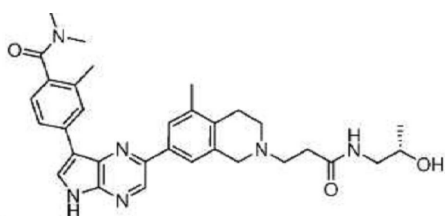
[0683] 단계 2: (R)-4-(2-(2-(3-(2-하이드록시프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0684]

[0685] 실시예 29(20mg, 23%)는 (R)-4-(2-(2-(3-(2-하이드록시프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.25-8.19 (m, 2 H), 8.00-7.93 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.28-7.19 (m, 1 H), 4.66-4.60 (m, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.67-3.57 (m, 1 H), 3.05-2.95 (m, 5 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80-2.70 (m, 6 H), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.33-2.27 (m, 6 H), 1.03-0.97 (m, 3 H). LC-MS ($M+H$)⁺ = 555.3.

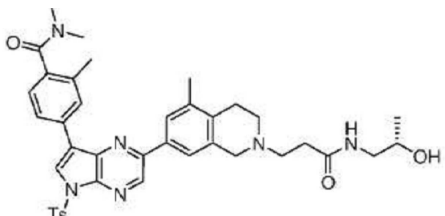
[0686] 실시예 30: (S)-4-(2-(2-(3-(2-하이드록시프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0687]

[0688]

단계 1: (S)-4-(2-(2-(3-(2-하이드록시프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



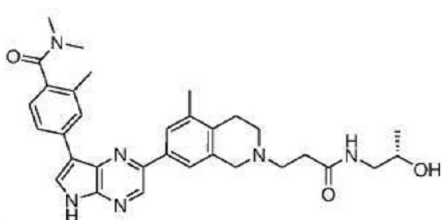
[0689]

[0690]

표제의 화합물(74mg, 54%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 (S)-1-아미노프로판-2-올로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 709.6.

[0691]

단계 2: (S)-4-(2-(2-(3-(2-하이드록시프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



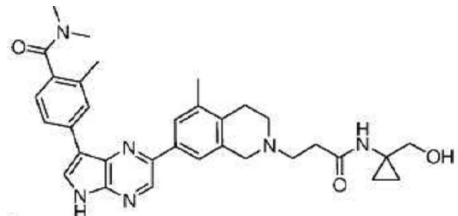
[0692]

[0693]

실시예 30(11mg, 18%)은 (S)-4-(2-(2-(3-(2-하이드록시프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.25-8.19 (m, 2 H), 8.01-7.94 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.28-7.22 (m, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.67-3.57 (m, 1 H), 3.05-2.95 (m, 5 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80-2.69 (m, 6 H), 2.40 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.33-2.27 (m, 6 H), 1.03-0.97 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 555.5.

[0694]

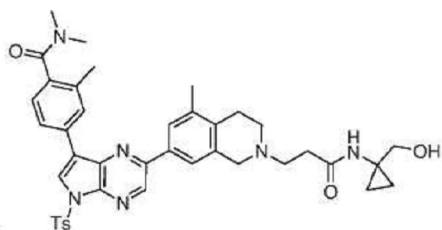
실시예 31: 4-(2-(2-(3-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0695]

[0696]

단계 1: 4-(2-(2-(3-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



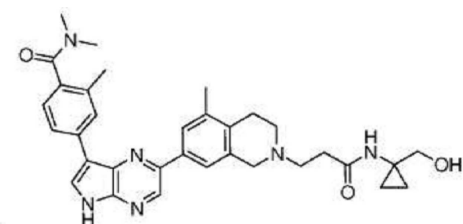
[0697]

[0698]

표제의 화합물(81mg, 73%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 (1-아미노사이클로프로필)메탄올로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 721.1.

[0699]

단계 2: 4-(2-(2-(3-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



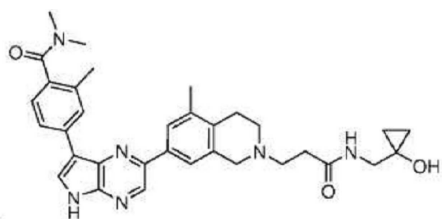
[0700]

[0701]

실시예 31(35mg, 40%)은 4-(2-(2-(3-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.27-8.19 (m, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 4.74-4.67 (m, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 3.43-3.38 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.75-2.71 (m, 6 H), 2.37-2.28 (m, 8 H), 0.69-0.58 (m, 2 H), 0.61-0.50 (m, 2 H). LC-MS (M+H)⁺ = 567.3.

[0702]

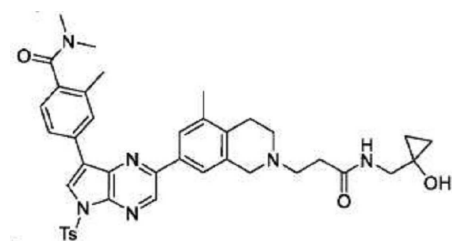
실시예 32: 4-(2-(2-(3-((1-하이드록시사이클로프로필)메틸아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0703]

[0704]

단계 1: 4-(2-(2-(3-((1-하이드록시사이클로프로필)메틸아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0705]

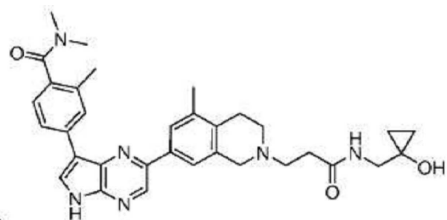
[0706]

표제의 화합물(106mg, 52%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 1-(아미노메틸)사이클로프로판올로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 721.6.

[0707]

단계 2: 4-(2-(2-(3-((1-하이드록시사이클로프로필)메틸아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로

아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



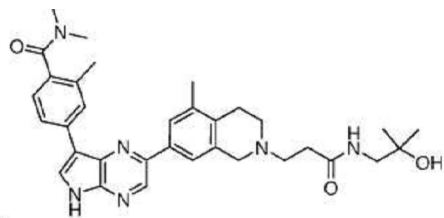
[0708]

[0709]

실시예 32(34mg, 47%)는 4-(2-(2-(3-((1-하이드록시사이클로프로필)메틸아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.20 (m, 2 H), 8.06-8.02 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.22 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.78-2.73 (m, 6 H), 2.45-2.40 (m, 2 H), 2.34-2.28 (m, 6 H), 0.52-0.41 (m, 4 H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 567.5$.

[0710]

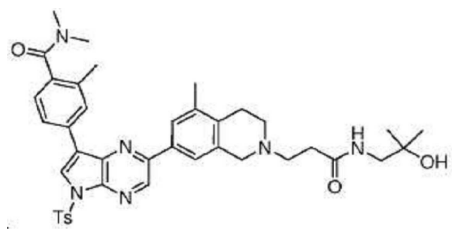
실시예 33: 4-(2-(2-(3-(2-하이드록시-2-메틸프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0711]

[0712]

단계 1: 4-(2-(2-(3-(2-하이드록시-2-메틸프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



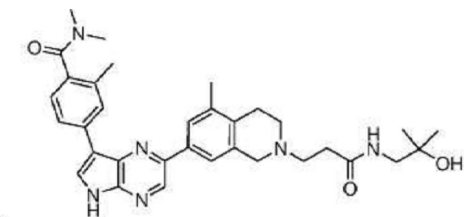
[0713]

[0714]

표제의 화합물(93mg, 63%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 1-아미노-2-메틸프로판-2-올로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 723.4$.

[0715]

단계 2: 4-(2-(2-(3-(2-하이드록시-2-메틸프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



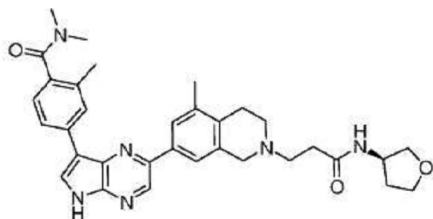
[0716]

[0717]

실시예 33(29mg, 31%)은 4-(2-(2-(3-(2-하이드록시-2-메틸프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.33 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H),

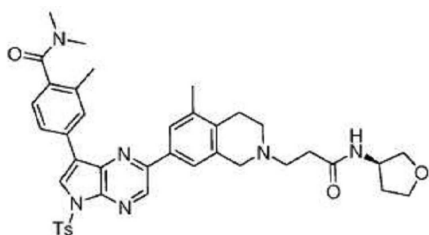
8.46 (s, 1 H), 8.26-8.19 (m, 2 H), 7.98-7.90 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.06-3.00 (m, 5 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80-2.72 (m, 6 H), 2.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 2.33-2.27 (m, 6 H), 1.02 (s, 6 H). LC-MS ($M+H$)⁺ = 569.4.

[0718] 실시예 34: (R)-N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-옥소-3-(테트라하이드로퓨란-3-일아미노)프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0719]

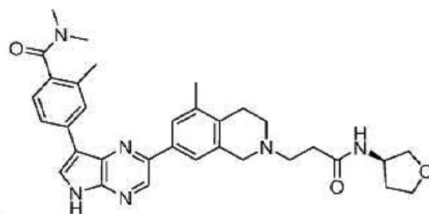
[0720] 단계 1: (R)-N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-옥소-3-(테트라하이드로퓨란-3-일아미노)프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0721]

[0722] 표제의 화합물(103mg, 51%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 (R)-테트라하이드로퓨란-3-아민으로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS ($M+H$)⁺ = 721.5.

[0723] 단계 2: (R)-N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-옥소-3-(테트라하이드로퓨란-3-일아미노)프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드

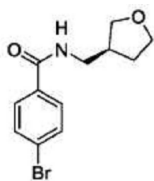


[0724]

[0725] 실시예 34(22mg, 18%)는 (R)-N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-옥소-3-(테트라하이드로퓨란-3-일아미노)프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.17 (m, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.29-4.18 (m, 1 H), 3.79-3.61 (m, 5 H), 3.47-3.39 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.78-2.70 (m, 6 H), 2.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.33-2.28 (m, 6 H), 2.13-1.99 (m, 1 H), 1.75-1.64 (m, 1 H). LC-MS ($M+H$)⁺ = 567.4.

[0726] 실시예 35: (S)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드

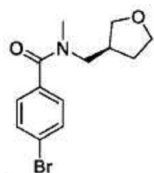
[0727] 단계 1: (S)-4-브로모-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



[0728]

[0729] DMF(20ml) 중 4-브로모벤조산(2.0g, 9.9 mmol) 및 (S)-4-브로모-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드(1.0g, 9.9 mmol)의 용액에 HATU(5.64g, 14.9 mmol) 및 DIPEA(2.55g, 19.8 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 물(20ml)을 첨가하고, 이 용액을 EtOAc(20ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(100:1)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(4.6g, DMF 함유)을 제공하였다. 물질은 추가의 정제 없이 단계 2에서 사용하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 283.8, 285.8.

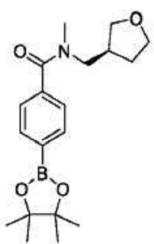
[0730] 단계 2: (S)-4-브로모-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



[0731]

[0732] NaH(1.3g, 32.4 mmol, 60%)를 DMF(30ml) 중 (S)-4-브로모-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드(4.6g, 단계 1로부터)의 용액에 0℃에서 N₂ 하에 첨가하였다. 얻어진 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, MeI(3.45g, 24.3 mmol)를 적가하였다. 이 용액을 실온까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 물(30ml)을 첨가하고, 이 용액을 EtOAc(30ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(100:1)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(2.42g, 2개 단계에 대해서 82%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 297.8, 299.8.

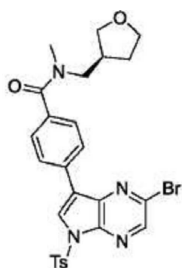
[0733] 단계 3: (S)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드



[0734]

[0735] 1,4-다이옥산(50ml) 중 (S)-4-브로모-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드(2.42g, 8.12 mmol)의 용액에 BPD(3.09g, 12.2 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂·DCM(332mg, 0.406 mmol) 및 KOAc(1.59g, 16.2 mmol)를 N₂ 하에 첨가하였다. 얻어진 용액을 90℃에서 하룻밤 교반하였다. 물(50ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc(50ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1:3)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(2.53g, 90%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.02 - 3.19 (m, 6H), 3.16 - 2.89 (m, 3H), 2.79 - 2.45 (m, 1H), 2.15 - 1.66 (m, 2H), 1.35 (s, 12H). LC-MS (M+H)⁺ = 346.0.

[0736] 단계 4: (S)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



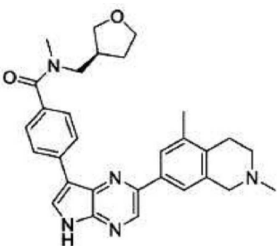
[0737]

[0738]

다이옥산(40ml) 및 H₂O(8ml) 중 (S)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드(400mg, 1.16 mmol) 및 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(665mg, 1.39 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(85mg, 0.116 mmol) 및 K₂CO₃(320mg, 2.32 mmol)를 N₂ 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 응축기 하에 5시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc(50ml)로 희석시키고, 이어서 염수(50ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1:3)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(350mg, 58%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 568.9, 570.9.

[0739]

단계 5: (S)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



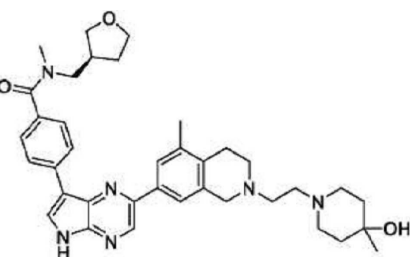
[0740]

[0741]

((S)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드(150mg, 0.263 mmol), 2,5-다이메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(100mg, 0.35 mmol), Pd(dppf)Cl₂(19mg, 0.026 mmol) 및 K₂CO₃(73mg, 0.526 mmol)를 다이옥산(10 ml) 및 물(4ml)에 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 가열 환류시켰다. 이 혼합물을 EtOAc(10ml)와 물(10ml) 간에 분배시키고, 수성층을 EtOAc(10ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH/DCM(1:10)으로 전개시키는 분취-TLC에 의해 정제시켜 실시예 35(55 mg, 42%)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.43-8.35 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 3.85 - 3.44 (m, 8H), 3.00 (s, 3H), 2.79 - 2.63 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.08-1.52 (m, 2H). LC-MS (M+H)⁺ = 496.0.

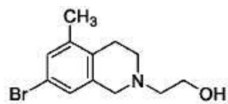
[0742]

실시예 36: (S)-4-(2-(2-(2-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



[0743]

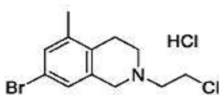
[0744] 단계 1: 2-(7-브로모-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-올



[0745]

[0746] MeCN(20ml) 중 7-브로모-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(630mg, 2.79 mmol), 2-브로모에탄-1-올(383mg, 3.07 mmol) 및 K_2CO_3 (770mg, 5.58 mmol)의 현탁액을 75℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고 농축시켰다. 조질물을 DCM/MeOH(20:1)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.50g, 66%)을 제공하였다. LCMS $(M+H)^+ = 269.9, 271.9$.

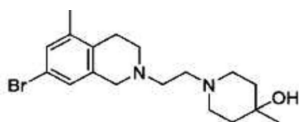
[0747] 단계 2: 7-브로모-2-(2-클로로에틸)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 하이드로클로라이드



[0748]

[0749] $SOCl_2$ (5ml) 중 2-(7-브로모-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-올(500mg, 1.85 mmol)의 용액을 2시간 동안 교반 환류시켰다. 이 반응물을 실온까지 냉각시키고, 용매를 진공 중 제거하여 표제의 화합물(0.60g, 99%)을 제공하였다. LCMS $(M+H)^+ = 287.9, 289.9$.

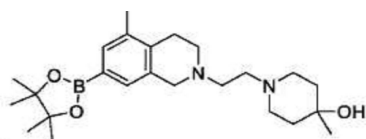
[0750] 단계 3: 1-(2-(7-브로모-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)-4-메틸피페리딘-4-올



[0751]

[0752] MeCN(30ml) 중 7-브로모-2-(2-클로로에틸)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 하이드로클로라이드(600mg, 1.85 mmol), 4-메틸피페리딘-4-올(213mg, 1.85 mmol) 및 K_2CO_3 (1.02g, 7.4 mmol)의 현탁액을 75℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시키고, 용매를 진공 중에 제거하였다. 조질물을 DCM/MeOH(20:1)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.48g, 70%)을 제공하였다. LCMS $(M+H)^+ = 367.0, 369.0$.

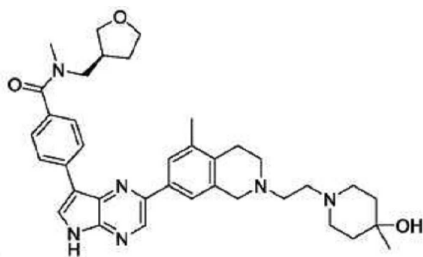
[0753] 단계 4: 4-메틸-1-(2-(5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)피페리딘-4-올



[0754]

[0755] 1-(2-(7-브로모-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)-4-메틸피페리딘-4-올(480mg, 1.3 mmol), BPD(497mg, 1.96 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (95mg, 0.13 mmol) 및 AcOK(255mg, 2.6 mmol)를 다이옥산(15ml)에 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 환류 하에 교반하였다. EtOAc(20ml)를 첨가하고, 이 용액을 염수(20ml×2)로 세척하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 DCM/MeOH(50:1 내지 30:1)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(400mg, 74%)을 제공하였다. LC-MS $(M+H)^+ = 415.1$.

[0756] 단계 5: (S)-4-(2-(2-(2-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



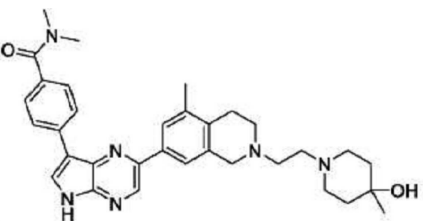
[0757]

[0758]

실시예 36(48mg, 29%)은 ((S)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드 및 4-메틸-1-(2-(5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)피페리딘-4-올로부터 실시예 35 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.85-3.67 (m, 4H), 3.59-3.41 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.81-2.71 (m, 4H), 2.67-2.56 (m, 4H), 2.49 - 2.40 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.07-1.82 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.10 (s, 3H). LC-MS (M+H) $^+$ = 623.0.

[0759]

실시예 37: 4-(2-(2-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



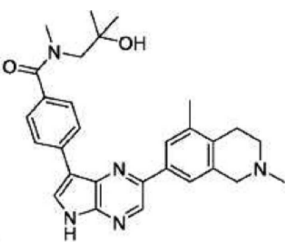
[0760]

[0761]

실시예 37(50mg, 30%)은 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드 및 4-메틸-1-(2-(5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)피페리딘-4-올로부터 실시예 35 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.80-2.69 (m, 4H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.47 - 2.38 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 4H), 1.09 (s, 3H). LC-MS (M+H) $^+$ = 553.0.

[0762]

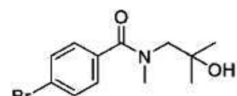
실시예 38: 4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸벤즈아마이드



[0763]

[0764]

단계 1: 4-브로모-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸벤즈아마이드



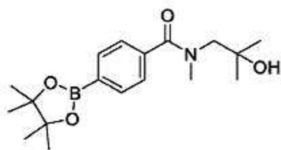
[0765]

[0766]

4-브로모벤조산(1.93g, 9.61 mmol), 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-올(1.0g, 9.61 mmol), HATU(4.75g, 12.5 mmol) 및 TEA(2.8ml, 19.2 mmol)를 DMF(30ml)에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 물(60ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc(40ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50ml×3)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에 서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1:5 내지 2:1)로 용리시키는 실리카겔 크

로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(2.5g, 91%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 286.0, 288.0.

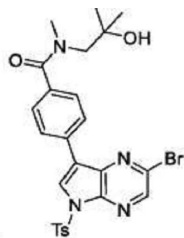
[0767] 단계 2: N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드



[0768]

[0769] 4-브로모-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸벤즈아마이드(2.5g, 8.7 mmol), BPD(2.2g, 13 mmol), Pd(dppf)Cl₂(382mg, 0.52 mmol) 및 AcOK(1.7g, 17.4 mmol)를 다이옥산(50ml)에 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 가열 환류시키고, 이어서 실온까지 냉각시켰다. EtOAc(50ml)를 염수(30ml×2)로 세척하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1:5 내지 2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(2.8g, 97%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 334.2.

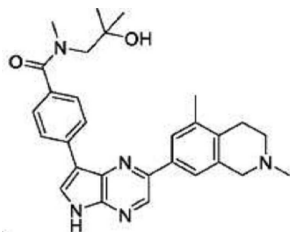
[0770] 단계 3: 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸벤즈아마이드



[0771]

[0772] 다이옥산(50ml) 및 물(10ml) 중 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(4.3g, 9.0 mmol) 및 N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드(2.8g, 8.6 mmol)의 용액에 K₂CO₃(1.6g, 11.7 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(395mg, 0.54 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 50℃에서 질소 분위기 하에 5시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질물을 EtOAc/PE(1:2 내지 2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(2.5g, 50%)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 557.0.

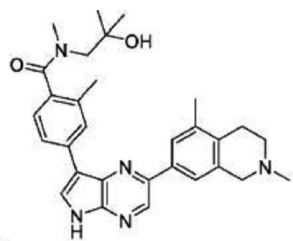
[0773] 단계 4: 4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸벤즈아마이드



[0774]

[0775] 실시예 38(28mg, 21%)은 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸벤즈아마이드 및 2,5-다이메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 35 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63-7.45 (m, 2H), 4.74 (4.59, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.28-0.97 (m, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 484.0.

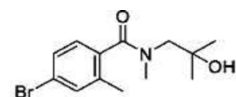
[0776] 실시예 39: 4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



[0777]

[0778]

단계 1: 4-브로모-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



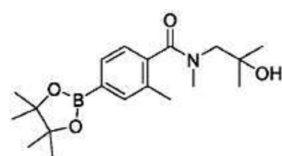
[0779]

[0780]

표제의 화합물(2.5g, 86%)은 4-브로모-2-메틸벤조산 및 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-올로부터 실시예 38 단계 1에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS (M+H)⁺ = 300.0, 302.0.

[0781]

단계 2: N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N,2-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드



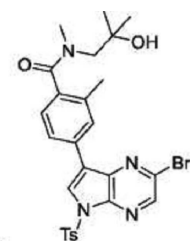
[0782]

[0783]

표제의 화합물(2.5g, 87%)은 4-브로모-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 38 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 348.0.

[0784]

단계 3: 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



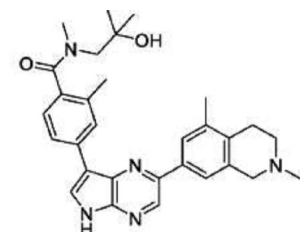
[0785]

[0786]

표제의 화합물(2.5g, 87%)은 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진 및 N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N,2-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드로부터 실시예 38 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 571.0.

[0787]

단계 4: 4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드



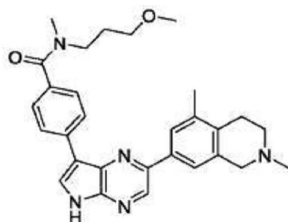
[0788]

[0789]

실시예 39(59mg, 44%)는 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N,2-다이메틸벤즈아마이드 및 2,5-다이메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 35 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

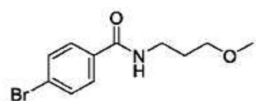
d6) δ 12.33 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.14-2.93 (m, 3H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.77 (m, 6H), 1.22-0.93 (m, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 498.0.

[0790] 실시예 40: 4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(3-메톡시프로필)-N-메틸벤즈아마이드



[0791]

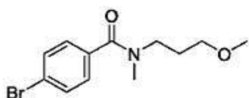
[0792] 단계 1: 4-브로모-N-(3-메톡시프로필)벤즈아마이드



[0793]

[0794] 표제의 화합물(1.6g, 52%)은 4-브로모벤조산 및 3-메톡시프로판-1-아민으로부터 실시예 38 단계 1에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS (M+H)⁺ = 272.0, 274.0.

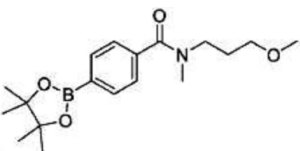
[0795] 단계 2: 4-브로모-N-(3-메톡시프로필)-N-메틸벤즈아마이드



[0796]

[0797] 표제의 화합물(1.6g, 95%)은 4-브로모-N-(3-메톡시프로필)벤즈아마이드 및 MeI로부터 실시예 35 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 286.0, 288.0.

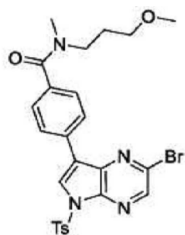
[0798] 단계 3: N-(3-메톡시프로필)-N-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드



[0799]

[0800] 표제의 화합물(2.5g, 87%)은 4-브로모-N-(3-메톡시프로필)-N-메틸벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 38 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 334.0.

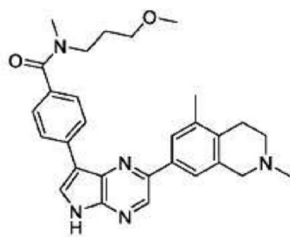
[0801] 단계 4: 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(3-메톡시프로필)-N-메틸벤즈아마이드



[0802]

[0803] 표제의 화합물(0.80g, 32%)은 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진 및 N-(3-메톡시프로필)-N-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드로부터 실시예 38 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 557.0, 559.0.

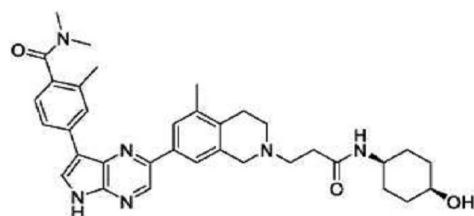
[0804] 단계 5: 4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(3-메톡시프로필)-N-메틸벤즈아마이드



[0805]

[0806] 실시예 40(60mg, 41%)은 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(3-메톡시프로필)-N-메틸벤즈아마이드 및 2,5-다이메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 35 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30-8.40 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57-7.42 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.55-3.37 (m, 3H), 3.29-3.11 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.89-1.72 (m, 2H). LC-MS (M+H) $^+$ = 484.8.

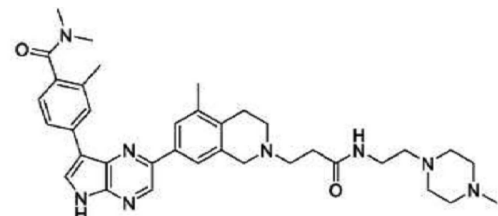
[0807] 실시예 41: 4-(2-(2-(3-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0808]

[0809] 실시예 41(60mg, 50%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 시스-4-아미노사이클로헥산-1-올로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.79 - 2.69 (m, 6H), 2.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.32 - 2.28 (m, 8H), 1.60 - 1.49 (m, 4H), 1.49 - 1.38 (m, 4H). LC-MS (M+H) $^+$ = 595.5.

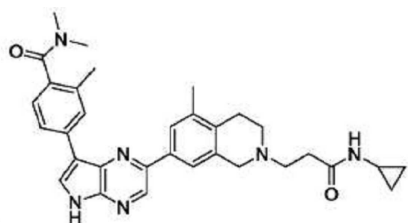
[0810] 실시예 42: N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)아미노)-3-옥소프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0811]

[0812] 실시예 42(30mg, 24%)는 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-아민으로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 7.99 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 6H), 2.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 12H), 2.19 (brs, 4H), 2.05 (s, 3H). LC-MS (M+H) $^+$ = 623.6.

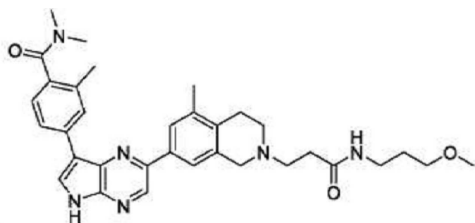
[0813] 실시예 43: 4-(2-(2-(3-(사이클로프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0814]

[0815] 실시예 43(30mg, 27%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 사이클로프로필아민으로부터 실시예 23 단계 4에서와 마찬가지로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 6H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 8H), 0.64 - 0.55 (m, 2H), 0.40 - 0.31 (m, 2H). LC-MS (M+H) $^+$ = 537.5.

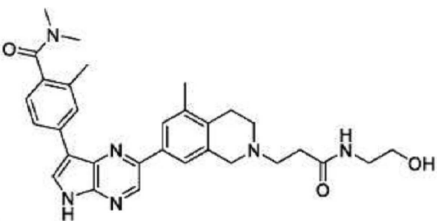
[0816] 실시예 44: 4-(2-(2-(3-((3-메톡시프로필)아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0817]

[0818] 실시예 44(60mg, 52%)는 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 3-메톡시프로판-1-아민으로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 12.7, 6.7 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78 - 2.69 (m, 6H), 2.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 6H), 1.60 (p, J = 6.7 Hz, 2H). LC-MS (M+H) $^+$ = 569.5.

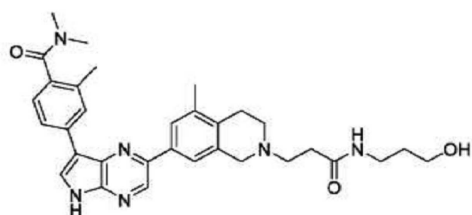
[0819] 실시예 45: 4-(2-(2-(3-((2-하이드록시에틸)아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0820]

[0821] 실시예 45(30mg, 27%)는 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 2-아미노에탄-1-올로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.38 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.12 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 4.9 Hz, 6H). LC-MS (M+H) $^+$ = 541.5.

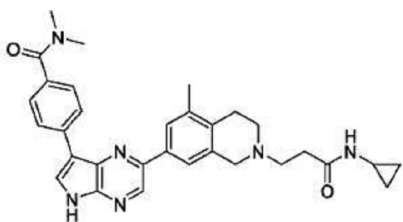
[0822] 실시예 46: 4-(2-(2-(3-((3-하이드록시프로필)아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0823]

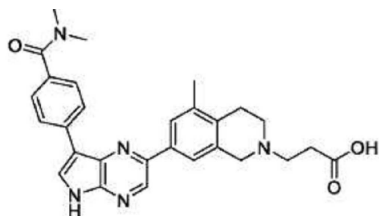
[0824] 실시예 46(30mg, 27%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 3-아미노프로판-1-올로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.93 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.6, 6.1 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 12.7, 6.7 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.72 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 2.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 1.53 (p, J = 6.6 Hz, 2H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 555.5.

[0825] 실시예 47: 4-(2-(2-(3-(사이클로프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



[0826]

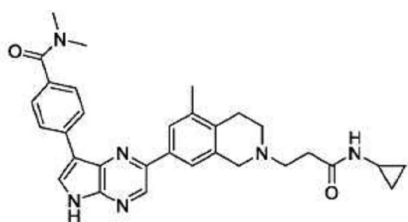
[0827] 단계 1: 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산



[0828]

[0829] 표제의 화합물(400mg, 조질물)은 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드 및 에틸 3-(5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판노에이트로부터 실시예 23 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 484.1.

[0830] 단계 2: 4-(2-(2-(3-(사이클로프로필아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드

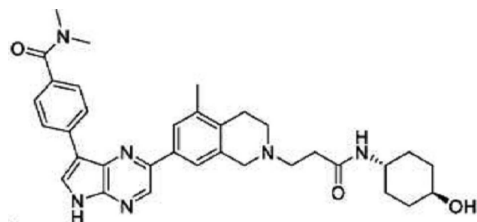


[0831]

[0832] 실시예 47(30mg, 28%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이

하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 사이클로프로필아민으로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.77 - 2.69 (m, 6H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 5H), 0.63 - 0.54 (m, 2H), 0.39 - 0.32 (m, 2H). LC-MS (M+H) $^+$ = 523.5.

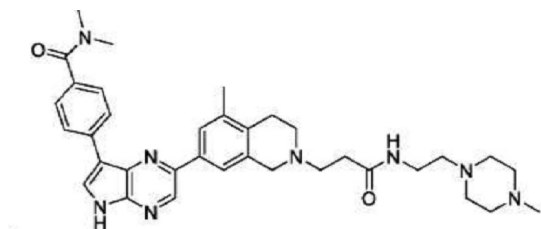
[0833] 실시예 48: 4-(2-(2-(3-((1r, 4r)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



[0834]

[0835] 실시예 48(10mg, 17%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 트랜스-4-아미노사이클로헥산-1-올로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.47 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (s, 1H), 3.57 - 3.39 (m, 3H), 3.09 - 2.94 (m, 8H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 4H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.23 - 1.12 (m, 5H). LC-MS (M+H) $^+$ = 580.9.

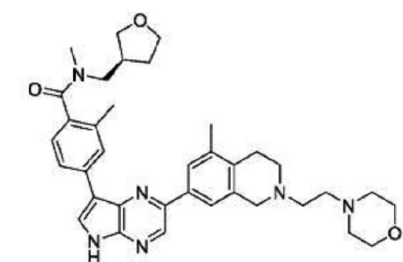
[0836] 실시예 49: N,N-다이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)아미노)-3-옥소프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



[0837]

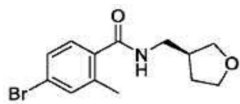
[0838] 실시예 49(10mg, 16%)는 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-아민으로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.00 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.15 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.79 - 2.69 (m, 6H), 2.43 - 2.10 (m, 15H), 2.05 (s, 3H). LC-MS (M+H) $^+$ = 609.0.

[0839] 실시예 50: (S)-N,2-다이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(2-모르폴리노에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



[0840]

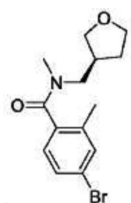
[0841] 단계 1: (S)-4-브로모-2-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



[0842]

[0843] 표제의 화합물(1.10g, 81%)은 4-브로모-2-메틸벤조산 및 (S)-((테트라하이드로퓨란-3-일)메탄아민으로부터 실시예 35 단계 1에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 298.0, 300.0.

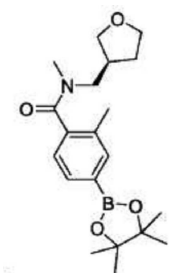
[0844] 단계 2: (S)-4-브로모-N,2-다이메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



[0845]

[0846] 표제의 화합물(1.07g, 93%)은 (S)-4-브로모-2-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드 및 아이오도메탄으로부터 실시예 35 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 311.9, 313.9.

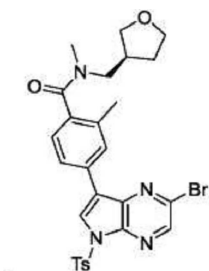
[0847] 단계 3: (S)-N,2-다이메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드



[0848]

[0849] 표제의 화합물(1.20g, 99%)은 (S)-4-브로모-N,2-다이메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 35 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 359.9.

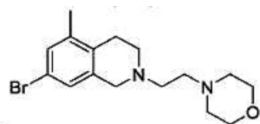
[0850] 단계 4: (S)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,2-다이메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



[0851]

[0852] 표제의 산물(400mg, 41%)은 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진 및 (S)-N,2-다이메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드로부터 실시예 35 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 582.9, 584.9.

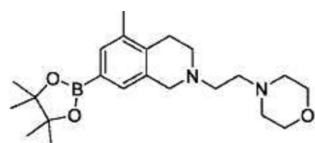
[0853] 단계 5: 4-(2-(7-브로모-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)모르폴린



[0854]

[0855] 7-브로모-2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(1.0g, 4.5 mmol), 4-(2-브로모에틸)모르폴린 수소 브로마이드(1.6g, 5.9 mmol) 및 K_2CO_3 (1.87g, 13.6 mmol)를 CH_3CN (30mℓ)에 용해시켰다. 이 혼합물을 하룻밤 가열 환류시키고, 이어서 실온까지 냉각시켰다. 용매를 진공 중 제거하고, 잔사를 MeOH/DCM(1:50)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(1.0g, 67%)을 제공하였다. LC-MS $(M+H)^+ = 339.0$.

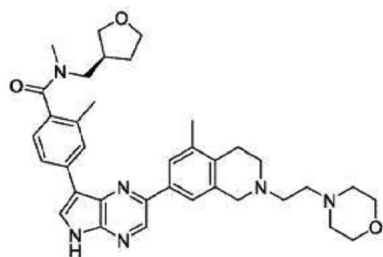
[0856] 단계 6: 4-(2-(5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)모르폴린



[0857]

[0858] 표제의 생성물(90mg, 33%)은 4-(2-(7-브로모-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)모르폴린 및 BPD로부터 실시예 36 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS $(M+H)^+ = 387.0$.

[0859] 단계 7: (S)-N,2-다이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(2-모르폴리노에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드

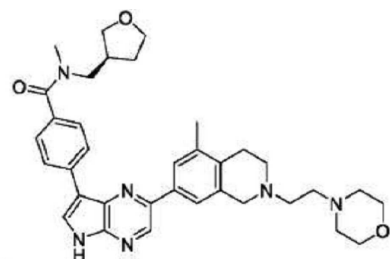


[0860]

[0861] 실시예 50(60mg, 29%)은 (S)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,2-다이메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드 및 4-(2-(5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)모르폴린으로부터 실시예 35 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 - 8.17 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 3H), 3.60 - 3.54 (m, 4H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.19 (brs, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.76 - 2.72 (m, 3H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.53 - 2.51 (m, 2H), 2.43 (s, 4H), 2.30 (brs, 6H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H). LC-MS $(M+H)^+ = 609.0$.

[0862] 실시예 51: (S)-N-메틸-4-(2-(5-메틸-2-(2-모르폴리노에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드

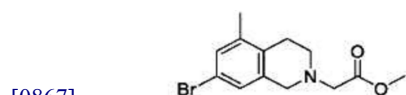


[0863]

[0864] 실시예 51(27mg, 17%)은 (S)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드 및 4-(2-(5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)모르폴린으로부터 실시예 35 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 4H), 3.58 (s, 5H), 3.43 (brs, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.78 (brs, 2H), 2.73 (brs, 2H), 2.64 (brs, 3H), 2.55 (brs, 2H), 2.44 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.95 (brs, 1H), 1.64 (brs, 1H). LC-MS (M+H) $^+$ = 594.9.

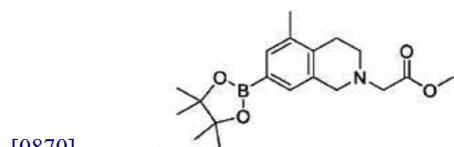
[0865] 실시예 52: 4-(2-(2-(2-((3-메톡시프로필)아미노)-2-옥소에틸)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드

[0866] 단계 1: 메틸 2-(7-브로모-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)아세테이트



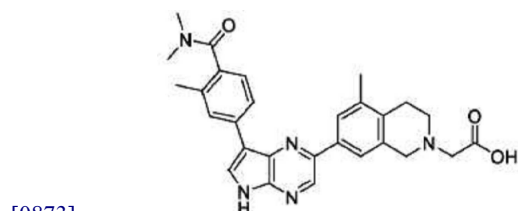
[0868] DMF(40ml) 중 7-브로모-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(2.3g, 10 mmol), 메틸 2-클로로아세테이트(1.09g, 10 mmol) 및 Cs₂CO₃(3.28g, 7.75 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 고체를 여과 제거하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1:4)로 용리시키는 실리카겔 칼럼에 의해 정제시켜 표제의 화합물(2.07g, 70%)을 제공하였다. LC-MS (M+H) $^+$ = 297.9, 299.9.

[0869] 단계 2: 메틸 2-(5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)아세테이트



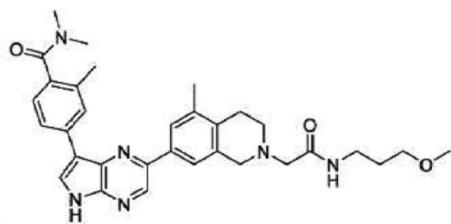
[0871] 메틸 2-(7-브로모-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)아세테이트(2.07g, 6.95 mmol), BPD(2.65g, 10.4 mmol), Pd(dppf)Cl₂(512mg, 0.70 mmol) 및 AcOK(1.36g, 13.9 mmol)에 다이옥산(40ml)을 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 환류 하에 교반하고, 이어서 실온까지 냉각시켰다. EtOAc(30ml)를 첨가하고, 이 혼합물을 염수(30ml×2)로 세척하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1:2)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(2.64g, 100%)을 제공하였다. LC-MS (M+H) $^+$ = 346.0.

[0872] 단계 3: 2-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트산



[0874] 표제의 화합물(1.2g, 44%)은 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드 및 메틸 2-(5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)아세테이트로부터 실시예 23 단계 3에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H) $^+$ = 484.0.

[0875] 단계 4: 4-(2-(2-(2-((3-메톡시프로필)아미노)-2-옥소에틸)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



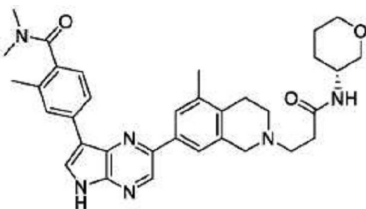
[0876]

[0877]

실시예 52(35mg, 30%)는 2-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트산 및 3-메톡시프로판-1-아민으로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 3.20 - 3.15 (m, 5H), 3.12 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 2H). LC-MS (M+H) $^+$ = 555.0.

[0878]

실시예 53: (R)-N,N,2-트라이메틸-4-(2-(5-메틸-2-(3-옥소-3-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드



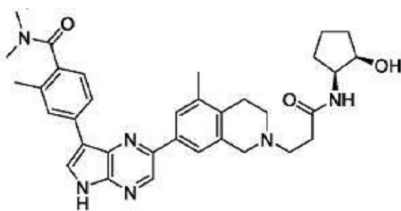
[0879]

[0880]

실시예 53(10mg, 9%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 (R)-테트라하이드로-2H-피란-3-아민 하이드로클로라이드로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 4H), 3.55-3.36 (m, 4H), 3.18-2.08 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 4H), 2.88-2.70 (m, 6H), 2.40-2.25 (m, 7H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 2H). LC-MS (M+H) $^+$ = 581.0.

[0881]

실시예 54: 4-(2-(2-(3-((1S, 2R)-2-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



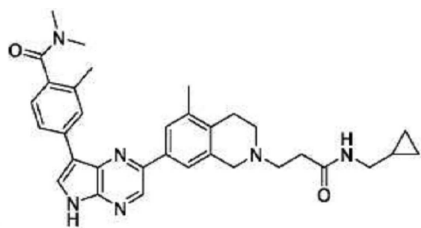
[0882]

[0883]

실시예 54(10mg, 9%)는 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 (1R, 2S)-2-아미노사이클로펜탄-1-올 하이드로클로라이드로부터 실시예 23 단계 4에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 - 10.13 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.86 (s, 3H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.07-2.70 (m, 11H), 2.40-2.25 (m, 7H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 3H). LC-MS (M+H) $^+$ = 581.0.

[0884]

실시예 55: 4-(2-(2-(3-((사이클로프로필메틸)아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



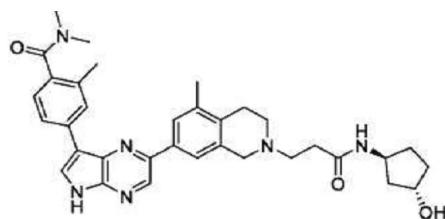
[0885]

[0886]

DMF(5mℓ) 중 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산(150mg, 0.301 mmol) 및 사이클로프로필메탄아민(22mg, 0.301 mmol)의 교반된 용액에 HATU(172mg, 0.452 mmol) 및 Et₃N(456mg, 0.452 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물(10mℓ)을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc(10mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 MeOH/DCM(1:20)로 용리시키는 실리카겔 칼럼에 이어서, MeOH/DCM(1:15)로 전개시키는 분취-TLC에 의해 정제시켜 실시예 55(24mg, 15%)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 8.04 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.79 - 2.69 (m, 6H), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 6H), 0.92 - 0.80 (m, 1H), 0.40 - 0.31 (m, 2H), 0.17 - 0.09 (m, 2H). LC-MS (M+H)⁺ = 551.5

[0887]

실시예 56: 4-(2-(2-(3-((1S, 3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-3-옥소프로필)-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



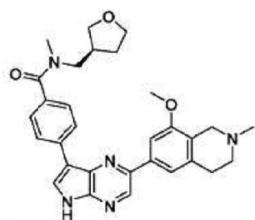
[0888]

[0889]

실시예 56(25mg, 21%)은 3-(7-(7-(4-(다이메틸카바모일)-3-메틸페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-5-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판산 및 (1S, 3S)-3-아미노사이클로펜탄-1-올로부터 실시예 55에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.38 (s, 1H), 10.48 - 10.12 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 8.18 - 7.70 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.27 (m, 2H), 4.26 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 3.36 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.81 - 2.55 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (s, 1H). LC-MS (M+H)⁺ = 581.6.

[0890]

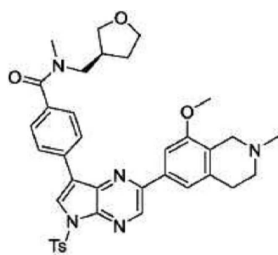
실시예 57: (S)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



[0891]

[0892]

단계 1: (S)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



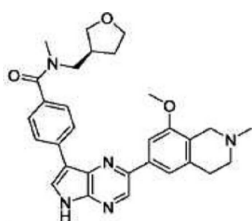
[0893]

[0894]

표제의 화합물(70mg, 58%)은 (S)-4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드 및 8-메톡시-2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 2 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 666.4.

[0895]

단계 2: (S)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드



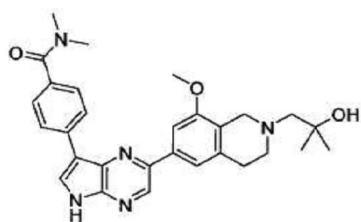
[0896]

[0897]

실시예 57(8mg, 12%)은 (S)-4-(2-(8-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸-N-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89-3.40 (m, 7H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.10-1.80 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 1H). LC-MS (M+H)⁺ = 512.3.

[0898]

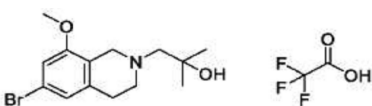
실시예 58: 4-(2-(2-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



[0899]

[0900]

단계 1: 1-(6-브로모-8-메톡시-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-메틸프로판-2-올; 트라이플루오로아세트산



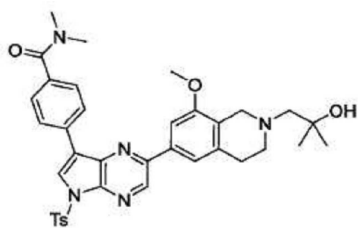
[0901]

[0902]

EtOH(5ml) 중 6-브로모-8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(250mg, 1.03 mmol) 및 2,2-다이메틸옥시란(112mg, 1.55 mmol)의 용액을 110℃에서 90분 동안 마이크로파 하에 조사하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 아세트나이트릴/물(0.05% TFA 함유)(0:1 내지 1:1)로 용리시키는 C18 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(300mg, 70%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 314.0.

[0903]

단계 2: 4-(2-(2-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



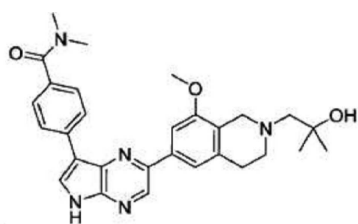
[0904]

[0905]

표제의 화합물(300mg, 65%)은 N,N-다이메틸-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤즈아마이드 및 1-(6-브로모-8-메톡시-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-메틸프로판-2-올; 트라이플루오로아세트산으로부터 실시예 1 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 654.3.

[0906]

단계 3: 4-(2-(2-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



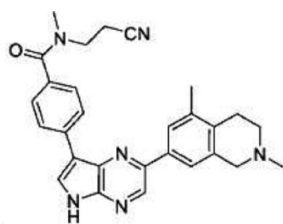
[0907]

[0908]

실시예 58(35mg, 18%)은 4-(2-(2-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-8-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79-3.60 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 6H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 2H), 1.14 (s, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 500.3.

[0909]

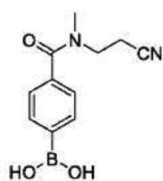
실시예 59: N-(2-사이아노에틸)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드



[0910]

[0911]

단계 1: (4-((2-사이아노에틸)(메틸)카바모일)페닐)보론산

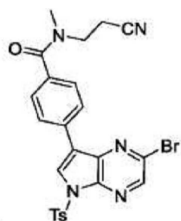


[0912]

[0913]

표제의 화합물(2.4g, 63%)은 4-보로노벤조산 및 3-(메틸아미노)프로판나이트릴로부터 실시예 15 단계 1에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 233.1.

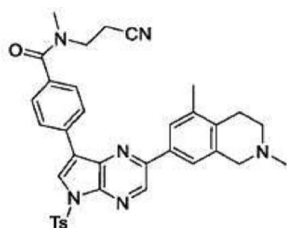
[0914] 단계 2: 4-(2-브로모-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-사이아노에틸)-N-메틸벤즈아마이드



[0915]

[0916] 표제의 화합물(330mg, 44%)은 2-브로모-7-아이오도-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진 및 (4-((2-사이아노에틸)(메틸)카바모일)페닐)보론산으로부터 실시예 1 단계 2에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS (M+H)⁺ = 538.1.

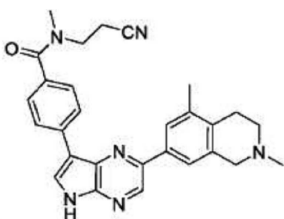
[0917] 단계 3: N-(2-사이아노에틸)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드



[0918]

[0919] 표제의 화합물(185mg, 55%)은 4-(2-브로모-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-(2-사이아노에틸)-N-메틸벤즈아마이드 및 2,5-다이메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 2 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 619.4.

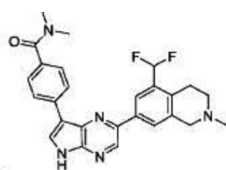
[0920] 단계 4: N-(2-사이아노에틸)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드



[0921]

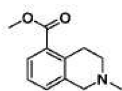
[0922] 실시예 59(29mg, 12%)는 N-(2-사이아노에틸)-4-(2-(2,5-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드로부터 실시예 1 단계 10에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.87-3.56 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.81-2.65 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). LC-MS (M+H)⁺ = 465.3.

[0923] 실시예 95: 4-(2-(5-(다이플루오로메틸)-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드



[0924]

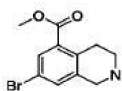
[0925] 단계 1: 메틸 2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-카복실레이트



[0926]

[0927] 표제의 화합물(830mg, 71%)은 메틸 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-카복실레이트 및 포말린으로부터 실시예 1 단계 8에서와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 206.1.

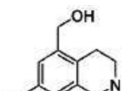
[0928] 단계 2: 메틸 7-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-카복실레이트



[0929]

[0930] 수성 H₂SO₄(55%, 1.0ml) 중 메틸 2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-카복실레이트(200mg, 0.97 mmol)의 교반된 용액에 KBrO₃(170mg, 0.97 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 물(10ml)로 0℃에서 반응중지시켰다. 이 혼합물을 NaOH(4M)로 pH 8로 염기성화시키고, 이어서 계속해서 DCM(30ml×2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH/DCM(1:10)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(82mg, 30%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.51 (s, 2 H), 3.04-2.96 (m, 2 H), 2.60-2.54 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 284.0.

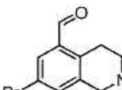
[0931] 단계 3: (7-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-일)메탄올



[0932]

[0933] 0℃에서, THF(12ml) 중 메틸 7-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-카복실레이트(507mg, 1.78 mmol)의 용액에 THF 중 LiBH₄(2.0M, 5.0ml, 10 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물에 MeOH(3ml)를 첨가하였다. 이 용액을 70℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고 나서, 물(15ml)로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(25ml×3)로 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 MeOH/DCM(0:1 내지 1:9)로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(190mg, 41%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 256.1.

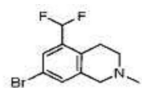
[0934] 단계 4: 7-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-카브알데하이드



[0935]

[0936] 0℃에서, DCM(3ml) 중 (7-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-일)메탄올(60mg, 0.233 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)(119mg, 0.280 mmol)을 질소 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 포화 NaHCO₃(20ml)로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 DCM(20ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 이어서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 EtOAc/헥산(0:1 내지 1:9)으로 용출시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 표제의 화합물(38mg, 65%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 254.1.

[0937] 단계 5: 7-브로모-5-(다이플루오로메틸)-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린



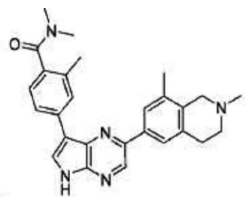
[0938]

[0939] 0℃에서, DCM(4ml) 중 7-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-카르보알데하이드(38mg, 0.151 mmol)의 용액에 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(148mg, 0.914 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 질소 하에 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 포화 NaHCO₃(15ml)로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(15ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 MeOH/DCM(0:1 내지 1:9)으로 용출시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 표제의 화합물(27mg, 65%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 276.1.

[0940] 단계 6: 4-(2-(5-(다이플루오로메틸)-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N-다이메틸벤즈아마이드

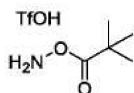
[0941] 실시예 95(19mg, 42%)는 7-브로모-5-(다이플루오로메틸)-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 및 7-(4-(다이메틸카바모일)페닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일보론산으로부터 실시예 1 단계 9에서와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.24 (t, J = 54.8 Hz, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.01 (app s, 8 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 462.3.

[0942] 실시예 126: 4-(2-(2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0943]

[0944] 단계 1: O-피발로일하이드록실아민 트라이플루오로메탄설포네이트 염



[0945]

[0946] TfOH(18.9g, 125.7 mmol)를 0℃에서 MTBE(230ml) 중 tert-부틸(피발로일옥시)카바메이트(24.8g, 114.3 mmol)의 용액에 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용액의 용적을 감압 하에 약 100ml까지 저감시키고, 석출물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜, 표제의 화합물(26.0g, 85%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 118.0.

[0947] 단계 2: 4-브로모-2-메틸-N-(피발로일옥시)벤즈아마이드

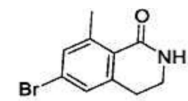


[0948]

[0949] DIPEA(15.7g, 121.6 mmol)를 0℃에서 THF(150ml) 중 4-브로모-2-메틸벤조산(8.82g, 40.52 mmol)의 용액에 첨가하고 나서, T3P(25.8g, 81.1 mmol) 및 O-피발로일하이드록실아민 트라이플루오로메탄 설포네이트염(26.0g, 97.3 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 염수(100ml)를 첨가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(100ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다.

잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(7.5g, 59%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 314.0.

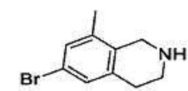
[0950] 단계 3: 6-브로모-8-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-1(2H)-온



[0951]

[0952] KOAc(5.16g, 52.5 mmol) 및 다이클로로 (펜타메틸사이클로펜타다이엔일)로듐 (III) 이량체(737.7mg, 1.19 mmol)를 아세트나이트릴(150ml) 중 4-브로모-2-메틸-N-(피발로일옥시)벤즈아마이드(7.5g, 23.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 용액을 에틸렌 분위기(3 bar) 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 진공 중 제거하고, 잔사를 물(20ml)과 에틸 아세테이트(50ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(4.67g, 82%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 240.0.

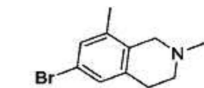
[0953] 단계 4: 6-브로모-8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린



[0954]

[0955] 6-브로모-8-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-1(2H)-온(4.67g, 19.5 mmol)에 THF 중 BH₃(1.0M, 77.8ml, 77.8 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 refluxed 하룻밤 환류시켰다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, MeOH(5ml)를 첨가하고 나서 HCl(2M, 25ml)을 첨가하였다. 이 용액을 3시간 동안 80℃까지 가열하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 용매를 진공 중 제거하였다. 잔사를 DCM(50ml)에 용해시키고, 이 용액을 포화 NaHCO₃(30ml) 및 염수(30ml)로 순차 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(3.79g, 86%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 226.0.

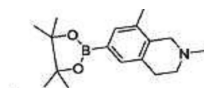
[0956] 단계 5: 6-브로모-2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린



[0957]

[0958] 포말린(37%, 3.48g, 42.90 mmol)을 DCM(30ml) 중 6-브로모-8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(1.94g, 8.58 mmol)의 용액에 첨가하였다. 5분 후에, NaBH(OAc)₃(3.64g, 17.2 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 포화 NaHCO₃(20ml)를 첨가하고, 이 혼합물을 DCM(30ml×2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(1.85g, 90%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 240.0.

[0959] 단계 6: 2,8-다이메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린



[0960]

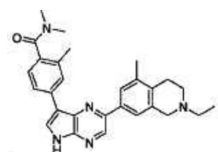
[0961] 6-브로모-2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(1.85g, 7.71 mmol), BPD(3.92g, 15.4 mmol), Pd(dppf)Cl₂(282mg, 0.385 mmol) 및 KOAc(2.27g, 23.1 mmol)를 1,4-다이옥산(25ml)에 첨가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 95℃까지 하룻밤 가열하였다. 실온까지 냉각 후, 이 혼합물을 진공 중 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(1.77g, 80%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 288.0.

[0962] 단계 7: 4-(2-(2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드

[0963] 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드(879mg, 1.71 mmol), 2,8-다이

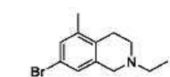
메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(590mg, 2.06 mmol), K_2CO_3 (473mg, 3.43 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (63mg, 0.086 mmol)를 1,4-다이옥산(20ml) 및 물(3ml)에 첨가하고, 이 혼합물을 N_2 하에 100℃까지 가열하고 나서, 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 물(30ml)로 희석시키고, DCM(30ml×2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조질물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 실시예 126(120mg, 16%)을 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 6H). LC-MS ($M+H$)⁺ = 440.0.

[0964] 실시예 127: 4-(2-(2-에틸-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드



[0965]

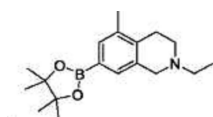
[0966] 단계 1: 7-브로모-2-에틸-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린



[0967]

[0968] 표제의 화합물(787mg, 100%)은 7-브로모-2-에틸-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 및 아세트알데하이드로부터 실시예 1 단계 8에 기재된 동일한 방식으로 제조하였다. LCMS ($M+H$)⁺ = 254.0, 256.0.

[0969] 단계 2: 2-에틸-5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린



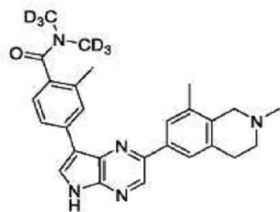
[0970]

[0971] 표제의 화합물(530mg, 57%)은 7-브로모-2-에틸-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 2 단계 4에 기재된 동일한 방식으로 제조하였다. LCMS ($M+H$)⁺ = 302.1.

[0972] 단계 3: 4-(2-(2-에틸-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드

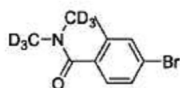
[0973] 실시예 127(120mg, 22%)은 4-(2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-N,N,2-트라이메틸벤즈아마이드 및 2-에틸-5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린으로부터 실시예 2 단계 5에서와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.32 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78-2.70 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). LCMS ($M+H$)⁺ = 454.6.

[0974] 실시예 128: 4-(2-(2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸-N,N-비스(메틸-d3)벤즈아마이드



[0975]

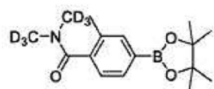
[0976] 단계 1: 4-브로모-2-메틸-N,N-비스(메틸-d3)벤즈아마이드



[0977]

[0978] 4-브로모-2-메틸벤조산(12.4g, 57.6 mmol)과 SOCl_2 (30ml)의 혼합물을 환류 응축기 하에 60°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 무수 DCM(50ml)에 용해시키고, 이 용액을 0°C 에서 무수 DCM(200ml) 중 비스(메틸-d3)아민 HCl염(5.0g, 57 mmol) 및 Et_3N (20g, 200 mmol)의 용액에 적가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하고, 이어서 물(200ml)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 이어서 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(12.7g, 88%)을 제공하였다. LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 248.1$.

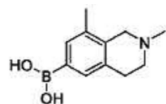
[0979] 단계 2: 2-메틸-N,N-비스(메틸-d3)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드



[0980]

[0981] 표제의 화합물(7.4g, 62%)은 4-브로모-2-메틸-N,N-비스(메틸-d3)벤즈아마이드 및 BPD로부터 실시예 2 단계 2에 서와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 12H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 296.2$.

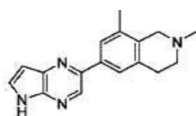
[0982] 단계 3: (2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)보론산



[0983]

[0984] THF(500ml) 중 6-브로모-2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(46g, 191 mmol)의 용액에 $n\text{-BuLi}$ (2.4M, 95ml, 228 mmol)를 -78°C 에서 적가하고, 이 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 트라이아이소프로필 보레이트(54g, 287 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 78°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(500ml)로 반응중지시키고, THF의 대부분을 감압 하에 증발시켰다. 이 혼합물을 EtOAc (100ml $\times$ 2)로 세척하고, 수성층을 pH가 9에 도달할 때까지 HCl(2M)로 중화시켰다. 석출물을 여과에 의해 수집하고 표제의 화합물(28g, 71%)을 제공하였다. LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 206.1$.

[0985] 단계 4: 2,8-다이메틸-6-(5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린

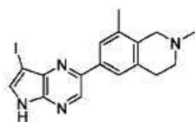


[0986]

[0987] 다이옥산(300ml) 및 물(75ml) 중 2-브로모-5H-피콜로[2,3-b]피라진(16.0g, 81.3 mmol) 및 (2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)보론산(20.0g, 97.6 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (22.5g, 163 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.78g, 2.44 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 90°C 에서 15시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을

실온까지 냉각시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 수성 HCl(200ml, 1N)과 DCM(100ml) 간에 분배시키고, 이어서 20분 교반하였다. 유기층을 따라내고, 수성층의 pH를 수성 NaOH(6M)로 8 내지 9로 조절하였다. 이 혼합물을 DCM(200ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질물을 TBME(100ml)로 30분 동안 배산시키고, 고체를 여과에 의해 수집하여 표제의 화합물(16.4g, 60%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.07 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.87 (app s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.65 (app s, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 279.0.

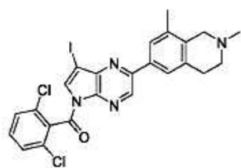
[0988] 단계 5: 6-(7-아이오도-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린



[0989]

[0990] DMF(200ml) 중 2,8-다이메틸-6-(5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(16.4g, 59 mmol)의 용액에 NIS(13.3g, 59 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 30분 동안 교반 후, 물(600ml) 및 포화 Na₂S₂O₃(50ml)를 격렬하게 교반하면서 첨가하였다. 10분 후에, 고형 로트가 나타났고, 석출물을 여과에 의해 수집하여 표제의 화합물(21.0g, 88%)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 405.0.

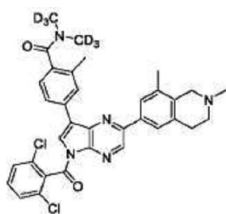
[0991] 단계 6: (2,6-다이클로로페닐)(2-(2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-7-아이오도-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-일)메탄온



[0992]

[0993] 2-메틸-THF(400ml) 중 6-(7-아이오도-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(21.0g, 51.85 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(11.2ml, 77.8 mmol) 및 DMAP(634mg, 5.2 mmol)를 0℃에서 첨가하고 나서, 2-메틸-THF(50ml) 중 2,6-다이클로로벤조일 클로라이드(13.0g, 62.2 mmol)의 용액을 적가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하고, 이어서 물(200ml)로 반응중지시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(200ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MTBE(200ml)로 30분 동안 배산시키고(trituate), 석출물을 여과에 의해 수집하여 표제의 화합물(24.0g, 80%)을 제공하였다. LCMS (M+H)⁺ = 577.0.

[0994] 단계 7: 4-(5-(2,6-다이클로로벤조일)-2-(2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸-N,N-비스(메틸-d3)벤즈아마이드



[0995]

[0996] 1,4-다이옥산(100ml) 및 물(50ml) 중 (2,6-다이클로로페닐)(2-(2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-7-아이오도-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-일)메탄온(7.3g, 12.7 mmol) 및 2-메틸-N,N-비스(메틸-d3)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아마이드(4.1g, 13.9 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃(4.4g, 31.8 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(470mg, 0.60 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 N₂ 하에 3시간 동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각시켰다. 이 혼합물을 계속해서 EtOAc(100ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 MeOH/DCM(1:20)으로 용리시키는 실리카겔

칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(6.7g, 86%)을 제공하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 618.2.

[0997] 단계 8: 4-(2-(2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸-N,N-비스(메틸-d3)벤즈아마이드

[0998] 다이옥산(100mℓ) 중 4-(5-(2,6-다이클로로벤조일)-2-(2,8-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5H-피콜로[2,3-b]피라진-7-일)-2-메틸-N,N-비스(메틸-d3)벤즈아마이드(6.7g, 10.9 mmol)의 현탁액에 물(50mℓ) 중 NaOH(2.0g, 50 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고 나서, EtOAc(100mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100mℓ)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 EtOH 중 결정화에 의해 정제시켜 실시예 128(3.5g, 72%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.46 (brs, 2H), 2.95 (brs, 2H), 2.62 (brs, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (brs, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 446.5.

[0999] **생물학적 활성**

[1000] 1mM ATP에서의 HPK1 키나제 활성 측정

[1001] 본 명세서에 개시된 화합물은 시분해 형광-공명 에너지 전달(TR-FRET) 기술에 기초한 검정에서 HPK1 키나제(aal-346, Life Technologies) 활성의 저해에 대해서 시험하였다. 검정은 50mM HEPES, 0.01% BSA, 0.1mM 오쏘바나테이트, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, pH= 7.0, 0.005% Tween-20을 함유하는 완충액에 HPK1 키나제(40nM), 1mM ATP, 0.5μM STK1 기질 및 0 내지 10μM 화합물을 함유하는 반응 혼합물에서 384-웰 저용적 흑색 플레이트(low volume black plate)에서 수행하였다. 키나제는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 DMSO와 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였고, ATP 및 STK1 기질의 첨가에 의해 반응이 개시되었다. 실온에서 120분 동안 반응 후에, 동등 용적의 정지/검출 용액을 제조사(CisBio)의 지시에 따라서 첨가하였다. 정지/검출 용액은 검출 완충액 중에 STK 항체-크립테이트 및 XL665-접합된 스트렙타비딘을 함유하였다. TR-FRET 신호(337nm 파장에서의 여기와 함께 620nm에서의 방출에 대한 665nm에서의 형광 방출의 비)는 PHERAstar FS 플레이트 리더(BMG Labtech)에 기록하였다. STK1 기질의 인산화는, 수용체(스트렙타비딘-XL665)에 아주 근접하여 형광 공여체(Eu³⁺ 크립테이트)를 배치하는, 바이오티닐화된 STK1 기질에 대한 STK 항체-크립테이트의 결합을 초래하였으며, 따라서 높은 정도의 형광 공명 에너지 전달을 야기하였다. 증가하는 농도의 화합물의 존재 하에서의 HPK1의 저해는 620nm에서의 형광에 대한 665nm에서의 형광의 비에 기초하여 계산하였다. 각 화합물에 대한 IC₅₀은 데이터를 Graphpad Prism 소프트웨어에 의해 4-파라미터 로지스틱 방정식에 피팅하여 유도되었다. 본 명세서에 개시된 화합물은 표 1과 같은 효소 활성 값을 나타내었다.

표 1

본 명세서에 개시된 화합물에 대한 효소 활성 IC₅₀ (nM)

화합물 번호	효소 활성 IC ₅₀ (nM)	화합물 번호	효소 활성 IC ₅₀ (nM)
1	24	2	26
3	12	4	92
5	21	6	32
7A	34	7B	31
8	36	9	62
10	11	11	74
12	52	13	45
14	12	15	17
16	88	17	24
18	7	19	13
20	65	21	75
22	11	23	122
24	75	25	49
26	63	27	26
28	67	29	46
30	63	31	53
32	71	33	49
34	42	35	19
36	39	37	35
38	65	39	186
40	17	41	54
42	85	43	37
44	82	45	52
46	65	47	22
48	65	49	67
50	137	51	36
52	74	53	78
54	68	55	89
56	93	57	14
58	21	59	16
95	71	126	43
127	86	128	21

[1002]

[1003] HEK293 세포 증식에 대한 세포독성(HEK293 세포 생존력 검정)

[1004] 방법:

[1005] HEK293 세포주를 이 연구에서 사용하였다. 10% 소태아 혈청(Thermo Fisher), 50 단위/ml 페니실린 및 스트렙토마이신(Thermo Fisher)이 보충된 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium)에 세포주를 유지시키고, 공기 중 5% CO₂를 함유하는 가습 분위기에서 37°C에서 유지시켰다. 세포주를 구입한 원래의 세포로부터 50 세대 내에 놓인 동결된 스톱으로부터 복원시켰다. HEK293 세포에서 화합물의 성장-저해 활성은 CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 검정(Promega)을 사용해서 결정하였다. 웰당 3000개 세포를 3일 처리 기간 동안 대수 성장을 보장하기 위하여 96-웰 플레이트에 파종하였다. 세포를 10-점 희석 계열로 처리하였다. 최종 화합물 농도는 0 내지 10 μM이었다. 시험 화합물에 3일 노출 후, 30 μl의 CellTiter-Glo 시약을 웰당 100 μl 세포 배지에 첨가하였다. 세포 용해를 허용하기 위하여 혼합물을 오비탈 셰이커에서 2분 동안 혼합하고 나서, ATP의 양, 따라서 대사 활성 세포의 양에 대응하는 발광 신호의 전개 및 안정화를 허용하기 위하여 실온에서 10분 인큐베이션하였다. 발광 신호는 PHERAstar FS 리더(BMG Labtech)를 사용해서 측정하였다. 세포 생존력에 대한 IC₅₀ 값은 Dotmatics으로 결정하였다.

화합물 번호	HEK293 세포 생존력 IC ₅₀ (nM)	화합물 번호	HEK293 세포 생존력 IC ₅₀ (nM)
1	3646	2	3338
3	1272	6	5559
10	1417	15	1037
16	>10000	20	3872
38	2187	95	5181
126	>10000	127	3128

[1006]

[1007]

임의의 선행 기술 간행물이 본 명세서에서 언급되는 경우; 이러한 문헌은 해당 간행물이 어느 국가에서나 해당 기술에서의 통상의 일반적인 지식의 일부를 형성한다는 인정하는 것이 아님에 유의해야 한다.

[1008]

식별 인용에 의해 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 간행된 특허 출원의 개시내용은 이들의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[1009]

전술한 발명은 이해의 명확을 기하기 위하여 예시 및 예를 통해서 일부 상세하게 기재되었지만, 소정의 약간의 변화 및 변형이 실시될 것임은 당업자에게 명백하다. 따라서, 설명 및 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.