



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2007-0053237

(43) 공개일자

2007년05월23일

(21) 출원번호 10-2007-7004799

(22) 출원일자 2007년02월27일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년02월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/026792

(87) 국제공개번호

WO 2006/015123

국제출원일자 2005년07월27일

국제공개일자

2006년02월09일

(30) 우선권주장 60/591,887 2004년07월27일 미국(US)
60/591,888 2004년07월27일 미국(US)
60/683,510 2005년05월19일 미국(US)

(71) 출원인 에스지엑스 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 로셀 스트리트 10505

(72) 발명자 아놀드, 윌리엄, 디.
미국 92131 캘리포니아주 샌 디에고 레드 세다 드라이브 11024
부노, 피에르
미국 92115 캘리포니아주 샌 디에고 재닛 플레이스 4610
고스버그, 안드레아스
미국 92078 캘리포니아주 샌 마르코스 도를리 웨이 1702
리, 제
미국 92122 캘리포니아주 샌 디에고 #173 쇼어라인 드라이브 7224
맥도널드, 이언
미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 새드웰 플레이스 4722
스틴스마, 루오, 더블류.
미국 92037 캘리포니아주 라 줄라 아베니다 마나나 6509
월슨, 마크, 이.
미국 92065 캘리포니아주 라모나 노쓰 칼버우 스트리트 117

(74) 대리인 김영
장수길

전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 피롤로-피리딘 키나제 조절제

(57) 요약

본 발명은 신규 피롤로-피리딘 키나제 조절제 및 그를 사용하여 키나제 활성화에 의해 매개되는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다(화학식 I 참조).

대표도

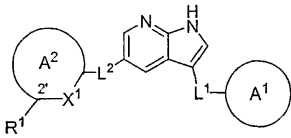
도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 IV의 화합물.

<화학식 IV>



상기 식에서,

L^1 및 L^2 는 독립적으로 결합, $-S(O)_n-$, $-O-$, $-NH-$, 비치환된 C_1-C_5 알킬렌, 또는 비치환된 2 내지 5원 헤테로알킬렌이며, 여기서 n 은 0 내지 2의 정수이고;

A^1 은 치환 또는 비치환된 6원 아릴 또는 치환 또는 비치환된 6원 헤테로아릴이고;

A^2 는 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^1 은 할로젠, $-OR^5$, $-NR^6R^7$, $-C(Z)R^8$, $-S(O)_wR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

X^1 은 $-C(R^2)=$, $-C(R^2)(R^3)-$, $-N=$, $-N(R^4)-$, $-S-$, 또는 $-O-$ 이고;

R^2 및 R^3 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-OR^5$, $-NR^6R^7$, $-C(Z)R^8$, $-S(O)_wR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^4 는 수소, $-C(O)R^8$, $-S(O)_2R^{11}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

Z 는 $N(R^{23})$, S , 또는 O 이고, 여기서 R^{23} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

w 는 0 내지 2의 정수이고;

R^5 는 독립적으로 수소, $-CF_3$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{11}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, $-NR^{12}R^{13}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^8 은 독립적으로 수소, $-NR^{14}R^{15}$, $-OR^{16}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{14} , R^{15} , 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^9 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 w가 2인 경우, R^9 은 임의로 $-NR^{17}R^{18}$ 일 수 있고;

R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 R^6 과 R^7 , R^{12} 와 R^{13} , R^{14} 와 R^{15} , 및 R^{17} 과 R^{18} 은 독립적으로, 임의로 그들이 부착된 질소에 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴을 형성한다.

청구항 2.

제1항에 있어서, A^1 이 치환된 6원 아릴 또는 치환된 6원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, A^1 이 치환된 페닐, 치환된 피리디닐, 치환된 피리미디닐, 치환된 벤조디옥솔릴, 치환된 벤즈이미다졸릴, 또는 치환된 인돌릴인 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서, A^1 이 할로젠으로 치환된 화합물.

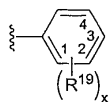
청구항 5.

제1항에 있어서, A^1 이 치환된 페닐인 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서, A¹이 하기 화학식 II인 화합물.

<화학식 II>



상기 식에서,

x는 1 내지 5의 정수이고;

R¹⁹는 독립적으로 할로젠, -OR⁵, -NR⁶R⁷, -C(Z)R⁸, -S(O)_wR⁹, -CN, -NO₂, -CF₃, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 두 개의 R¹⁹기는 임의로 결합하여 그들이 부착된 탄소와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성한다.

청구항 7.

제6항에 있어서, 1 위치에 부착된 R¹⁹가 2 위치에 부착된 R¹⁹와 결합하여 치환 또는 비치환된 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 8.

제6항에 있어서, 2 위치에 부착된 R¹⁹가 3 위치에 부착된 R¹⁹와 결합하여 치환 또는 비치환된 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 9.

제6항에 있어서, 두 개의 R¹⁹기는 임의로 결합하여 그들이 부착된 탄소와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 치환 또는 비치환된 고리가 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 10.

제6항에 있어서, R¹⁹가 독립적으로 할로젠, -NR⁶R⁷, OR⁵, 또는 치환 또는 비치환된 알킬인 화합물.

청구항 11.

제10항에 있어서, R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 R^6 및 R^7 은 임의로 그들이 부착된 질소에 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴을 형성하는 것인 화합물.

청구항 12.

제10항에 있어서, R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 알킬인 화합물.

청구항 13.

제10항에 있어서, R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화합물.

청구항 14.

제6항에 있어서, x 가 1이고, R^{19} 가 2 위치에 부착된 것인 화합물.

청구항 15.

제6항에 있어서, x 가 1이고, R^{19} 가 1 위치에 부착된 것인 화합물.

청구항 16.

제6항에 있어서, x 가 2 내지 5의 정수이고, 하나 이상의 R^{19} 가 1 위치에 부착된 것인 화합물.

청구항 17.

제6항에 있어서, x 가 2 내지 5의 정수이고, 하나 이상의 R^{19} 가 2 위치에 부착된 것인 화합물.

청구항 18.

제1항에 있어서, A^2 가 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴인 화합물.

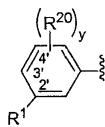
청구항 19.

제1항에 있어서, A^2 가 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티오펜, 치환 또는 비치환된 피리디닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 트리아졸릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피라지닐, 또는 치환 또는 비치환된 이미다졸릴인 화합물.

청구항 20.

제1항에 있어서, A²가 하기 화학식 V인 화합물.

<화학식 V>



상기 식에서,

y는 0 내지 4의 정수이고;

R²⁰은 독립적으로 할로젠, -OR⁵, -NR⁶R⁷, -C(Z)R⁸, -S(O)_wR⁹, -CN, -NO₂, -CF₃, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 두 개의 R²⁰ 기는 임의로 결합하여 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성하거나, 또는 하나의 R²⁰ 및 R¹은 임의로 결합하여 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성한다.

청구항 21.

제20항에 있어서, R²⁰은 독립적으로 할로젠, -NR⁶R⁷, OR⁵, 또는 치환 또는 비치환된 알킬인 화합물.

청구항 22.

제21항에 있어서, R⁵, R⁶, 및 R⁷은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 R⁶ 및 R⁷은 임의로 그들이 부착된 질소에 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴을 형성하는 것인 화합물.

청구항 23.

제21항에 있어서, R⁵, R⁶, 및 R⁷은 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 알킬인 화합물.

청구항 24.

제21항에 있어서, R⁵, R⁶, 및 R⁷은 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬인 화합물.

청구항 25.

제20항에 있어서, y가 1이고, R²⁰이 3' 위치에 부착된 것인 화합물.

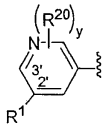
청구항 26.

제20항에 있어서, y 가 2이고, R^{20} 이 3' 및 4' 위치에 부착된 것인 화합물.

청구항 27.

제1항에 있어서, A^2 가 하기 화학식 VI인 화합물.

<화학식 VI>



상기 식에서,

y 는 0 내지 3의 정수이고;

R^{20} 은 독립적으로 할로젠, $-OR^5$, $-NR^6R^7$, $-C(Z)R^8$, $-S(O)_wR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 하나의 R^{20} 및 R^1 은 임의로 결합하여 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성한다.

청구항 28.

제27항에 있어서, y 가 1이고, R^{20} 이 3' 위치에 부착된 것인 화합물.

청구항 29.

제1항에 있어서, L^1 이 결합인 화합물.

청구항 30.

제1항에 있어서, L^2 가 결합인 화합물.

청구항 31.

제1항에 있어서, L^1 및 L^2 가 결합인 화합물.

청구항 32.

제1항에 있어서, R^1 이 $-C(Z)R^8$ 이고, Z 가 O이고, R^8 이 $-NR^{14}R^{15}$ 인 화합물.

청구항 33.

제27항에 있어서, R¹이 -C(Z)R⁸이고, Z가 O이고, R⁸이 -NR¹⁴R¹⁵인 화합물.

청구항 34.

제42항에 있어서, R¹이 -C(Z)R⁸이고, Z가 O이고, R⁸이 -NR¹⁴R¹⁵인 화합물.

청구항 35.

제1항에 있어서, R¹이 -C(Z)R⁸이고; Z가 O이고; R⁸이 -NR¹⁴R¹⁵이고;

R¹⁴ 및 R¹⁵는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이거나, 또는 그들이 부착된 질소와 결합하여 치환 또는 비치환된 피페리딘, 또는 치환 또는 비치환된 피페라지닐, 치환 또는 비치환된 피롤리딘, 치환 또는 비치환된 모르폴리노를 형성하는 것인 화합물.

청구항 36.

제35항에 있어서, y가 0인 화합물.

청구항 37.

제32항에 있어서, R¹⁴ 및 R¹⁵가 그들이 부착된 질소와 결합하여 치환 또는 비치환된 알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬로 치환된 피페라지닐을 형성하는 것인 화합물.

청구항 38.

제37항에 있어서, 상기 피페라지닐은 화학식 -(CH₂)_t-NR²¹R²²를 갖는 치환체로 치환되고, 여기서

t는 0 내지 6의 정수이고;

R²¹ 및 R²²는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

여기서 R²¹ 및 R²²은 임의로 그들이 부착된 질소와 결합하여 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성한다.

청구항 39.

제38항에 있어서, R²¹ 및 R²²가 그들이 부착된 질소와 결합하여 치환 또는 비치환된 피페라지닐, 치환 또는 비치환된 피롤리딘, 또는 치환 또는 비치환된 모르폴리노를 형성하는 것인 화합물.

청구항 40.

제38항에 있어서, R^{21} 및 R^{22} 가 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아미노알킬인 화합물.

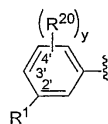
청구항 41.

제1항에 있어서, A^1 은 하나 이상의 $-OR^5$ 로 치환되고, 여기서 R^5 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 42.

제6항에 있어서, A^2 가 하기 화학식 V인 화합물.

<화학식 V>



상기 식에서,

y 는 0 내지 4의 정수이고;

R^{20} 은 할로젠, $-OR^5$, $-NR^6R^7$, $-C(Z)R^8$, $-S(O)_wR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 두 개의 R^{20} 기는 임의로 결합하여 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성하거나, 또는 하나의 R^{20} 및 R^1 은 임의로 결합하여 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성한다.

청구항 43.

제42항에 있어서, 3' 위치에 부착된 R^{20} 이 R^1 과 결합하여 치환 또는 비치환된 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 44.

제42항에 있어서, 3' 위치에 부착된 R^{20} 이 4' 위치에 부착된 R^{20} 과 결합하여 치환 또는 비치환된 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 45.

제42항에 있어서, R^1 은 $-C(Z)R^8$ 이고; Z 는 O이고; R^8 은 $-NR^{14}R^{15}$ 이고; 여기서 R^{15} 및 R^{20} 은 결합하여 R^{20} 이 부착된 탄소 및 R^{15} 가 부착된 질소와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 46.

제42항에 있어서, L^1 및 L^2 가 결합인 화합물.

청구항 47.

제42항에 있어서, x 가 1이고 y 가 0인 화합물.

청구항 48.

제47항에 있어서, R^{19} 가 1 위치에 부착된 것인 화합물.

청구항 49.

제47항에 있어서, R^{19} 가 2 위치에 부착된 것인 화합물.

청구항 50.

제42항에 있어서, x 가 2이고, y 가 0이고, R^{19} 가 1 및 4 위치에 부착된 것인 화합물.

청구항 51.

제42항에 있어서, x 가 2이고, y 가 0이고, R^{19} 가 1 및 5 위치에 부착된 것인 화합물.

청구항 52.

제42항에 있어서, x 가 1이고, y 가 1이고, R^{20} 이 3' 위치에 부착되고, R^{19} 가 1 위치에 부착된 것인 화합물.

청구항 53.

제42항에 있어서, x 가 1이고, y 가 2이고, R^{20} 이 3' 및 4' 위치에 부착되고, R^{19} 가 1 위치에 부착된 것인 화합물.

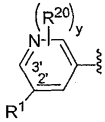
청구항 54.

제42항에 있어서, x 가 2이고, y 가 0이고, 하나의 R^{19} 가 2 위치에 부착된 것인 화합물.

청구항 55.

제6항에 있어서, A²가 하기 화학식 VI인 화합물.

<화학식 VI>



상기 식에서,

y는 0 내지 3의 정수이고;

R²⁰은 할로젠, -OR⁵, -NR⁶R⁷, -C(Z)R⁸, -S(O)_wR⁹, -CN, -CF₃, -NO₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

청구항 56.

제55항에 있어서, y가 1이고, R²⁰이 3' 위치에 부착된 것인 화합물.

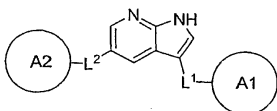
청구항 57.

제1항의 화합물을 단백질 키나제에 접촉시키는 단계를 포함하는, 단백질 키나제의 활성 조절 방법.

청구항 58.

아벨슨 티로신 키나제, 론 수용체 티로신 키나제, Met 수용체 티로신 키나제, Fms-유사 티로신 키나제-3, 오로라 키나제, p21-활성 키나제-4 및 3-포스포이노시티드-의존성 키나제-1로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질 키나제에 하기 화학식 I의 화합물을 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 단백질 키나제의 활성 조절 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

L¹ 및 L²는 독립적으로 결합, -S(O)_n-, -O-, -NH-, 치환 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬렌, 또는 치환 또는 비치환된 2 내지 5원 헤테로알킬렌이고, 여기서 n은 0 내지 2의 정수이고;

A¹ 및 A²는 독립적으로 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

청구항 59.

제58항에 있어서, L^1 및 L^2 가 독립적으로 결합, $-S(O)_n-$, $-O-$, $-NH-$, 비치환된 C_1-C_5 알킬렌, 또는 비치환된 2 내지 5 원 헤테로알킬렌인 방법.

청구항 60.

제58항에 있어서, L^1 및 L^2 가 결합인 방법.

청구항 61.

제58항에 있어서, A^1 및 A^2 가 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴인 방법.

청구항 62.

제58항에 있어서, A^1 및 A^2 가 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 6원 헤테로아릴인 방법.

청구항 63.

제58항에 있어서, A^2 가 하나 이상의 $-C(Z)R^8$ 으로 치환되고,

여기서, Z 는 $N(R^{23})$, S , 또는 O 이며, R^{23} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

R^8 은 수소, $-NR^{14}R^{15}$, $-OR^{16}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{14} , R^{15} , 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴인 방법.

청구항 64.

제63항에 있어서, Z 가 O 이고, R^8 이 $-NR^{14}R^{15}$ 인 방법.

청구항 65.

제58항에 있어서, 상기 화합물이 제1항의 화합물인 방법.

청구항 66.

제58항에 있어서, 상기 단백질 키나제가 M244V, L248V, G250E, G250A, Q252H, Q252R, Y253F, Y253H, E255K, E255V, D276G, F311L, T315I, T315N, T315A, F317V, F317L, M343T, M351T, E355G, F359A, F359V, V379I, F382L, L387M, H396P, H396R, S417Y, E459K 및 F486S로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이체를 갖는 Bcr-Abl 키나제인 방법.

청구항 67.

제66항에 있어서, 상기 단백질 키나제가 T315I 돌연변이체를 갖는 것인 방법.

청구항 68.

제1항의 화합물의 치료학적 유효량을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암, 알레르기, 천식, 염증, 폐색성 기도 질환, 자가면역 질환, 신진대사성 질환, 감염, CNS 질환, 뇌종양, 비만, 천식, 혈액성 질환, 퇴행성 신경 질환, 심혈관계 질환, 또는 혈관 신생과 관련된 질환, 신혈관 생성(neovascularization) 또는 혈관 형성(vasculogenesis)의 치료 방법.

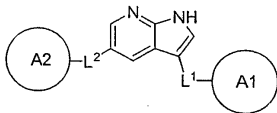
청구항 69.

제68항에 있어서, 상기 암이 백혈병 또는 골수증식성 질환인 방법.

청구항 70.

하기 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 치료가 필요한 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

L^1 및 L^2 는 독립적으로 결합, $-S(O)_n-$, $-O-$, $-NH-$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬렌, 또는 치환 또는 비치환된 2 내지 5원 헤테로알킬렌이고, 여기서 n은 0 내지 2의 정수를 나타내고;

A^1 및 A^2 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

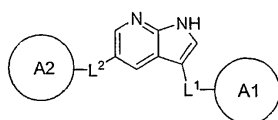
청구항 71.

제70항에 있어서, 상기 암이 백혈병 또는 골수증식성 질환인 방법.

청구항 72.

하기 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

<화학식 I>



상기 식에서,

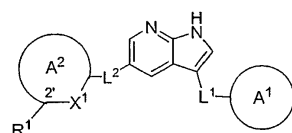
L^1 및 L^2 는 독립적으로 결합, $-S(O)_n-$, $-O-$, $-NH-$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬렌, 또는 치환 또는 비치환된 2 내지 5원 헤테로알킬렌이고, 여기서 n 은 0 내지 2의 정수를 나타내고;

A^1 및 A^2 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

청구항 73.

하기 화학식 IV의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

<화학식 IV>



상기 식에서,

L^1 및 L^2 는 독립적으로 결합, $-S(O)_n-$, $-O-$, $-NH-$, 비치환된 C_1-C_5 알킬렌, 또는 비치환된 2 내지 5원 헤테로알킬렌이며, 여기서 n 은 0 내지 2의 정수이고;

A^1 은 치환 또는 비치환된 6원 아릴 또는 치환 또는 비치환된 6원 헤테로아릴이고;

A^2 는 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^1 은 할로젠, $-OR^5$, $-NR^6R^7$, $-C(Z)R^8$, $-S(O)_WR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

X^1 은 $-C(R^2)=$, $-C(R^2)(R^3)-$, $-N=$, $-N(R^4)-$, $-S-$, 또는 $-O-$ 이고;

R^2 및 R^3 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-OR^5$, $-NR^6R^7$, $-C(Z)R^8$, $-S(O)_WR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^4 는 수소, $-C(O)R^8$, $-S(O)_2R^{11}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

Z는 N(R²³), S, 또는 O이고, 여기서 R²³은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

w는 0 내지 2의 정수이고;

R⁵는 독립적으로 수소, -CF₃, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소, -C(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹¹, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 수소, -NR¹²R¹³, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R¹² 및 R¹³은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R⁸은 독립적으로 수소, -NR¹⁴R¹⁵, -OR¹⁶, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R¹⁴, R¹⁵, 및 R¹⁶은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R⁹은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 w가 2인 경우, R⁹은 임의로 -NR¹⁷R¹⁸일 수 있고;

R¹⁷ 및 R¹⁸은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 R⁶ 과 R⁷, R¹² 와 R¹³, R¹⁴ 와 R¹⁵, 및 R¹⁷ 과 R¹⁸은 독립적으로, 임의로 그들이 부착된 질소에 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴을 형성한다.

명세서

기술분야

관련 출원의 상호 참조

본 출원은 2004년 7월 27일에 출원된 미국특허 가출원번호 제60/591,888호, 2004년 7월 27일에 출원된 미국특허 가출원번호 제60/591,887호, 및 2005년 5월 19일에 출원된 미국특허 가출원번호 제60/683,510호의 이익을 주장하며, 이들 각각은 모든 목적을 위해 그 전체로서 본원에 참조로 포함되었다.

배경기술

포유류 단백질 키나제는 중요한 세포 기능 조절제이다. 단백질 키나제 활성의 기능 장애가 여러 가지 질병 및 질환과 관련되어 있기 때문에, 단백질 키나제는 약물 개발의 목표가 된다.

티로신 키나제 수용체, FMS-유사 티로신 키나제 3(FLT3)은 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 및 척수이형성증(myelodysplasia) 등의 백혈병을 비롯한 암과 관련되어 있다. 약 1/4 내지 1/3의 AML 환자는 키나제의 항시 활성 및 다운스트림 발신 경로(downstream signaling pathway)를 유발하는 FLT3 돌연변이체를 갖는다. 보통의 사람에서 FLT3은 주로 정상 골수 세포 및 림프 전구 세포에 의해 발현되나, AML 및 ALL 환자의 70 내지 80%의 경우 FLT3은 백혈병 세포 내에서 발현된다. FLT3을 목표로 하는 억제제는 돌연변이되고/되거나 항시 활성인 FLT3을 발현하는 백혈병 세포에 치명적인 것으로 보고되어 왔다. 그러므로, 백혈병 등의 질병 및 질환을 치료하는 데 사용될 수 있는 강력한 FLT3 억제제의 개발이 필요하다.

아벨슨 비-수용체 티로신 키나제(c-Abl)은 그의 기질 단백질의 인산화 반응을 통해, 신호 형질 도입과 연관되어 있다. 세포 내에서, c-Abl은 세포질과 핵 사이를 왕복하며, 그의 활성은 일반적으로 다수의 상이한 메커니즘을 통해 강력히 조절된다. Abl은 성장 인자 및 인테그린(integrin)의 조절, 세포 주기, 세포 분화 및 신경 형성, 세포 사멸(apoptosis), 세포 응축, 세포 골격 구조 및 DNA 손상 및 산화적 스트레스에 대한 반응과 관련되어 있다.

c-Abl 단백질은 대략 1150개의 아미노산 잔기를 함유하며, 이는 N-말단 캡 영역, SH3 및 SH2 도메인, 티로신 키나제 도메인, 핵 위치화 서열, DNA-결합 도메인 및 액틴-결합 도메인으로 구성되어 있다.

만성 골수성 백혈병(CML)은 염색체 9 및 22 사이의 필라델피아 염색체 전좌와 관련되어 있다. 이러한 전좌는 bcr 유전자와 c-Abl을 인코딩하는 유전자 사이에 비정상적 융합을 발생시킨다. 생성되는 Bcr-Abl 융합 단백질은 항시 활성인 티로신-키나제 활성을 갖는다. 키나제 활성 증가는 CML의 제1의 원인 인자인 것으로 보고되었으며, 이는 세포 형질 변환, 성장 인자 의존성의 감소 및 세포 증식의 원인이 된다.

2-페닐아미노피리미딘 화합물 이마티닙(STI-571, CGP 57148 또는 글리벡(Gleevec)으로도 지칭됨)은 두 개의 다른 티로신 키나제인 c-Kit 및 혈소판-유도성 성장 인자 수용체와 더불어 Bcr-Abl에 특징적이고 강력한 억제제로 확인되어 왔다. 이마티닙은 이들 단백질의 티로신-키나제 활성을 방해한다. 이마티닙은 모든 단계의 CML의 치료를 위한 효과적인 치료제로 보고되어 왔다. 그러나, CML의 진전 단계 또는 급성기 환자 대다수는 지속되는 이마티닙 요법에도 불구하고, 약물의 내성이 진전되어 재발로 고생하고 있다. 종종, 이러한 내성의 분자적 기초는 Bcr-Abl의 키나제 도메인의 이마티닙-내성 변체의 출현이다. 가장 흔히 관찰되는 우선적인 아미노산 치환은 Glu255Lys, Thr315Ile, Tyr293Phe 및 Met351Thr을 포함한다.

MET는 처음에는 N-메틸-N'-니트로-니트로소구아니딘로 처리된 인간 골육종 세포주 중의 형질 변환 DNA 재배열(TPR-MET)로 확인되었다(문헌 [Cooper et al. 1984]). MET 수용체 티로신 키나제(간세포 성장 인자 수용체, HGFR, MET 또는 c-Met로도 알려진) 및 그의 리간드 간세포 성장 인자("HGF")는 증식 자극, 생존, 분화 및 형태 형성, 분지 세포관 형성, 세포 운동성 및 침습 성장을 비롯한 수많은 생물학적 활성을 갖는다. 병리학적으로, MET는 신장암, 폐암, 난소암, 간암 및 유방암을 비롯한 많은 상이한 형태의 암의 성장, 침투 및 전이와 관련되어 있다. MET 내의 체강의, 활성화 돌연변이체는 인간 암종 전이, 및 젖꼭지 모양의 신장 세포 암종 등 산발성 암에서 발견되었다. MET가 오랫동안 찾아왔던 전이의 진행을 조절하는 종양 유전자 중 하나라는 것과, 그러므로 매우 흥미로운 목표물이라는 것에 대한 증거가 늘어나고 있다. 암과 더불어, MET의 억제가 리스테리아균 침입, 다발성 골수종과 관련된 골용해, 말라리아 감염, 당뇨병성 망막증, 건선 및 관절염을 포함하는 다양한 징후의 치료에 있어 가치를 가질 수 있다는 증거도 있다.

티로신 키나제 RON은 매크로파지 자극 단백질용 수용체이며, 수용체 티로신 키나제의 MET 분류(family)에 속한다. MET와 마찬가지로, RON은 위암 및 방광암을 비롯한 여러 가지 상이한 형태의 암의 성장, 침투 및 전이와 관련되어 있다.

세린/트레오닌 키나제의 오로라 분류는 유사 분열 진행에 필수적이다. 오로라 키나제의 발현 및 활성은 세포 주기 동안 엄격하게 조절된다. 세포 분할 중 역할을 갖는 다양한 단백질이 오로라 키나제 기질로 확인되었다. 오로라 키나제의 알려진 기능에 근거하여, 그의 활성 억제는 세포 주기를 혼란시키고 증식을 방해하며, 그러므로 종양 세포의 생존 능력을 막는 것으로 여겨졌다(문헌 [Harrington et al., Nature Medicine, advanced publication online (2004)]).

3-포스포이노시티드-의존성 키나제 1(PDK 1)은 Akt/PKB, 단백질 키나제 C (PKC), PKC-관련 키나제 (PRK1 및 PRK2), p70 리보솜 S6-키나제 (S6K1), 및 혈청 및 글루코코르티코이드-조절성 키나제 (SGK) 등, AGC 키나제 상과(super family) 중의 다수의 키나제를 인산화 및 활성화할 수 있는 Ser/Thr 단백질 키나제이다. 처음 확인된 PDK1 기질은 원생 종양 유전자 Akt이다. 많은 연구에서, 높은 비율(30 내지 60%)의 일반적인 종양 유형(흑색종 및 유방암, 폐암, 위암, 전립

선암, 혈액암 및 난소암을 비롯한)에서 고농도의 활성화 Akt를 발견하였다. 그러므로, PDK1/Akt 발신 경로는, 암 치료에 유용할 수 있는 소분자 억제제의 개발을 위한 매력적인 목표물을 대표한다(문헌 [Feldman et al., JBC Papers in Press. Published on March 16, 2005 as Manuscript M501367200]).

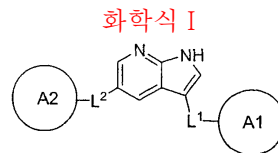
키나제는 암 등 많은 질병 및 증상과 관련되어 있으므로, 치료를 위해 사용될 수 있는 신규하고 강력한 단백질 키나제 조절제를 개발할 필요가 있다. 본 발명은 이러한 조건 및 당업계의 다른 필요성을 충족시킨다. 본원에 특정 단백질 키나제가 구체적으로 인용되고는 있으나, 본 발명은 이러한 키나제의 조절제에 한정되지 않으며, 또한 관련 단백질 키나제의 조절제 및 동종 단백질의 조절제를 그 범위 내에 포함한다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

놀랍게도, 본 발명의 피롤로-피리딘 화합물이 키나제 활성을 조절하고, 키나제 활성화에 의해 매개되는 질병을 치료하는 데 사용될 수 있음을 알게 되었다. 이러한 신규 피롤로-피리딘 키나제 조절제는 이하에 자세히 기술될 것이다. 또한, 선택된 화합물의 억제 활성이 본원에 개시될 것이다.

한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 피롤로-피리딘 키나제 조절제(본원에서는 "본 발명의 화합물"로도 지칭함)을 제공한다.



화학식 I에서, L^1 및 L^2 는 독립적으로 결합, $-S(O)_n-$, $-O-$, $-NH-$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬렌, 또는 치환 또는 비치환된 2 내지 5원 헤테로알킬렌이다. 기호 n 은 0 내지 2의 정수를 나타낸다.

A^1 및 A^2 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 피롤로-피리딘 키나제 조절제를 사용한 단백질 키나제 활성 조절 방법을 제공한다. 이 방법은 상기 키나제를 본 발명의 피롤로-피리딘 키나제 조절제에 접촉시키는 단계를 포함한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상자(예를 들면, 인간 등 포유류)의 키나제 활성화에 의해 매개되는 질병(키나제-매개 질병 또는 질환)의 치료 방법을 제공한다. 이 방법은 대상자에게 본 발명의 피롤로-피리딘 키나제 조절제의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 제약상 허용되는 부형제와 혼합한 피롤로-피리딘 키나제 조절제를 포함하는, 제약 조성물을 제공한다.

본원에서 사용하는 약어는 화학 및 생물학 분야에서의 통상의 의미를 갖는다.

치환기가 그들의 통상적인 화학식에 의해 왼쪽에서 오른쪽으로 기재되어 특정되는 경우, 그들은 그 구조를 오른쪽에서 왼쪽으로 기재하여 생성되는 화학적으로 동일한 치환체를 함께 포함하는데, 예를 들면 $-CH_2O-$ 는 $-OCH_2-$ 와 동일한 것이다.

용어 "알킬"은 그 자체로, 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급되지 않는다면 직쇄(즉, 분지되지 않은) 또는 분지쇄, 또는 사이클릭 탄화수소 라디칼 또는 그의 조합을 의미하며, 이는 완전히 포화되거나, 단독- 또는 고도 불포화될 수 있고, 2가 및 다가 라디칼을 포함할 수 있고, 정해진 탄소수를 갖는다(즉, C_1-C_{10} 은 탄소수 1 내지 10을 의미함). 포화 탄화수소 라디칼의 예는, 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, t -부틸, 이소부틸, sec -부틸, 사이클로헥실, (사이클로헥실)메틸, 사이클로프로필메틸, 동족체 및 예를 들면 n -펜틸, n -헥실, n -헵틸, n -옥틸 등의 동족체 또는 이성질체를 포함하나, 이

에 한정되지 않는다. 불포화 알킬기는 하나 이상의 이중결합 또는 삼중결합을 갖는 것이다. 불포화 알킬기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에틸닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐 및 그의 고급 동족체 및 이성질체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 탄화수소기에 한정되는 알킬기는 "호모알킬"로 지칭한다.

용어 "알킬렌"은 그 자체로, 또는 다른 치환체의 일부로서, 알킬로부터 유도되는 2가 라디칼을 의미하며, 그 예로는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 가 있으나 이에 한정되지 않는다. 전형적으로, 알킬(또는 알킬렌) 기는 탄소수 1 내지 24이며, 본 발명에서는 탄소수 10 이하의 상기 기들이 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 8 이하의 탄소수를 갖는 보다 단쇄의 알킬 또는 알킬렌기이다.

용어 "헤테로알킬"은 그 자체로, 또는 다른 용어와 함께, 달리 언급되지 않는다면 안정된 직쇄 또는 분지쇄, 또는 사이클릭 탄화수소 라디칼 또는 그의 조합을 의미하며, 하나 이상의 탄소 원자 및 O, N, P, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 이루어지며, 질소, 인 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 임의로 사차화(quaternarize)될 수 있다. 헤테로원자 O, N, P 및 S 및 Si는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치 또는 분자의 다른 부분에 알킬기가 부착된 위치에 위치할 수 있다. 이러한 예로는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $0-\text{CH}_3$, $-0-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, 및 $-\text{CN}$ 을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들면 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 와 같이, 최대 2 또는 3개의 헤테로원자가 연속될 수 있다. 이와 유사하게, 용어 "헤테로알킬렌"은 그 자체로, 또는 다른 치환체의 일부로서, 헤테로알킬로부터 유도된 2가 라디칼을 의미하며, 그 예로는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 가 있으나 이에 한정되지 않는다. 헤테로알킬렌기에서, 헤테로원자는 쇠 말단의 한쪽 또는 양쪽을 차지할 수도 있다(예를 들면, 알킬렌옥소, 알킬렌디옥소, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등). 또한, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기에서, 연결기가 기재된 화학식의 방향에 의해 연결기의 배향이 암시되는 것은 아니다. 예를 들면, 화학식 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 은 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 및 $-\text{R}'\text{OC}(\text{O})-$ 모두를 나타낸다. 상기에서 기재하였듯이, 본원에서 사용되는 헤테로알킬기는 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}$ 및/또는 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 등, 헤테로원자를 통해 분자의 다른 부분에 부착하는 기를 포함한다. "헤테로알킬"이 인용되고, 그 뒤 특정 헤테로알킬기, 예컨대 $-\text{NR}'\text{R}''$ 등이 인용되는 경우, 용어 헤테로알킬과 $-\text{NR}'\text{R}''$ 은 중복되거나 상호 배타적인 것이 아닌 것으로 이해되어야 한다. 오히려, 특정 헤테로알킬기는 명확성을 위해 첨가되는 것이다. 그러므로, 용어 "헤테로알킬"은 본원에서 특정 헤테로알킬기, 예컨대 $-\text{NR}'\text{R}''$ 등을 제외하는 것으로 해석되어서는 안된다.

용어 "사이클로알킬" 및 "헤테로사이클로알킬"은 그 자체로, 또는 다른 용어와 함께, 달리 언급되지 않는다면 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 사이클릭 형태를 나타낸다. 추가로, 헤테로사이클로알킬에서, 헤테로원자는 헤테로사이클이 분자의 다른 부분에 부착된 위치를 차지할 수 있다. 사이클로알킬의 예는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐, 3-사이클로헥세닐, 사이클로헥틸 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로사이클로알킬의 예는 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리디), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라히드로퓨란-2-일, 테트라히드로퓨란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 용어 "사이클로알킬렌" 및 "헤테로사이클로알킬렌"은 각각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬의 2가 유도체를 지칭한다.

용어 "할로" 또는 "할로젠"은 그 자체로, 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급되지 않는다면 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬과 폴리할로알킬을 포함함을 의미한다. 예를 들면, 용어 "할로(C_1-C_4)알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하나 이에 한정되지 않음을 의미한다.

용어 "아릴"은 달리 언급되지 않는다면, 단일 고리, 또는 함께 융합되거나 공유결합되는 다중 고리(바람직하게는 1 내지 3개의 고리)일 수 있는, 고도 불포화, 방향족, 탄화수소 치환체이다. 용어 "헤테로아릴"은 (다중 고리의 경우 각각의 개별 고리 중에) N, O, 및 S 중에서 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 아릴기(또는 고리)를 지칭하며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되므로, 질소 원자는 임의로 사차화된다. 헤테로아릴기는 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 다른 부분에 부착될 수 있다. 아릴기 및 헤테로아릴기의 비-제한적인 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리디, 3-피리디, 4-피리디, 2-피리미디, 4-피리미디, 5-벤조티아졸릴, 푸리, 2-벤즈이미다졸릴,

5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴, 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 상기 명시한 아릴 및 헤테로아릴 고리계 각각의 치환체는 하기 기재하는 허용 가능한 치환체 군으로부터 선택된다. 용어 "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은 각각 아릴 및 헤테로아릴의 2가 라디칼을 지칭한다.

간략화를 위하여, 용어 "아릴"이 다른 용어와 함께 사용되는 경우(예를 들면, 아릴옥소, 아릴티옥소, 아릴알킬), 상기 정의한 아릴 및 헤테로아릴 고리 모두를 포함한다. 즉, 용어 "아릴알킬"은 알킬기에 아릴기가 부착된 라디칼(예를 들면 벤질, 펜에틸, 피리딜메틸 등)을 포함하는 의미이며, 이에는 탄소 원자 하나(예를 들면 메틸렌기)가 예를 들면 산소 원자로 대체된 알킬기를 포함한다(예를 들면 페녹시메틸, 2-피리딜옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등). 그러나, 본원에서 사용되는 용어 "할로아릴"은 단지 하나 이상의 할로젠으로 치환된 아릴만을 포괄함을 의미한다.

헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴이 특정 구성원 수를 포함하는 경우(예를 들면, "3 내지 7원"), 용어 "원"은 탄소 또는 헤테로원자를 지칭하는 것이다.

용어 "옥소"는 탄소 원자에 이중결합된 산소를 의미한다.

상기 각 용어(예를 들면 "알킬," "헤테로알킬," "사이클로알킬, 및 "헤테로사이클로알킬", "아릴," "헤테로아릴" 및 그들의 2가 라디칼 유도체)는 상기 명시한 라디칼의 치환 및 비치환 형태 모두를 포함함을 의미한다. 각 라디칼 유형의 바람직한 치환체는 이하에 제공된다.

알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 1가 및 2가 유도체 라디칼을 위한 치환체(알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알케닐, 및 헤테로사이클로알케닐로 종종 지칭되는 기를 비롯한)는 $-OR^1$, $=O$, $=NR^1$, $=N-OR^1$, $-NR^1R^2$, $-SR^1$, 할로젠, $-SiR^1R^2R^3$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)R^1$, $-CO_2R^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^1$, $-NR^1-C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^1$, $-NR-C(NR^1R^2)=NR^3$, $-S(O)R^1$, $-S(O)_2R^1$, $-S(O)_2NR^1R^2$, $-NRSO_2R^1$, $-CN$ 및 $-NO_2$ 로부터, 0 내지 $(2m+1)$ 의 수에서 선택되는 하나 이상의 다양한 기일 수 있으나, 이에 한정되지 않으며, 여기서 m 은 상기 라디칼 내 총 탄소 원자수이다. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 는 바람직하게는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴(예를 들면 1 내지 3개 할로젠으로 치환된 아릴), 치환 또는 비치환된 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시기, 또는 아릴알킬기를 지칭한다. 본 발명의 화합물이 예컨대 하나보다 많은 R기를 포함하는 경우, 각 R기는 독립적으로 선택되며, 하나보다 많은 기가 존재하는 경우 각각 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 기로 지칭된다. R^1 및 R^2 이 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 그들은 질소 원자와 결합하여 4, 5, 6 또는 7원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들면, $-NR^1R^2$ 은 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하나 이에 한정되지 않는 의미이다. 상기 치환체에 관한 논의로부터, 당업자는 용어 "알킬"이 수소가 아닌 기에 연결되는 탄소 원자를 포함하는 기, 예컨대 할로알킬(예를 들면 $-CF_3$ 및 $-CH_2CF_3$) 및 아실(예를 들면 $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$ 등)을 포함하는 의미임을 이해할 것이다.

상기 알킬 라디칼에서 기재한 치환체와 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴기를 위한 예시적 치환체(및 그들의 2가 유도체)는 다양하며, 예를 들면 할로젠, $-OR^1$, $-NR^1R^2$, $-SR^1$, 할로젠, $-SiR^1R^2R^3$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)R^1$, $-CO_2R^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^1$, $-NR^1-C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^1$, $-NR-C(NR^1R^2)=NR^3$, $-NR-C(NR^1R^2)=NR^4$, $-S(O)R^1$, $-S(O)_2R^1$, $-S(O)_2NR^1R^2$, $-NRSO_2R^1$, $-CN$ 및 $-NO_2$, $-R^1$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, 플루오로(C_1-C_4)알콕소 및 플루오로(C_1-C_4)알킬로부터, 0 내지 방향족 고리계 상의 개방된 원자의 총 수 사이의 수로 선택되고; 여기서 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 바람직하게는 독립적으로, 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 본 발명의 화합물이 예컨대 하나보다 많은 R기를 포함하는 경우, 각 R기는 독립적으로 선택되며, 하나보다 많은 기가 존재하는 경우 각각 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 기로 지칭된다.

아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인근 원자상의 두 개의 치환체는 임의로 화학식 $-T-C(O)-(CRR^1)_q-U-$ 의 고리를 형성할 수 있으며, 여기서 T 및 U는 독립적으로 $-NR-$, $-O-$, $-CRR^1-$ 또는 단일결합이고, q 는 0 내지 3의 정수이다. 별법으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인근 원자상의 두 개의 치환체는 임의로 화학식 $-A-(CH_2)_r-B-$ 의 치환체로 대체될 수 있으며, 여기서 A 및 B는 독립적으로 $-CRR^1-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^1-$ 또는 단일결합이고, r 은 1 내지 4의 정수이다. 이렇게 형성되는 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 임의로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 별법으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인근 원자상의 두 개의 치환체는 임의로 화학식 $-(CRR^1)_s-X'-(C''R'')_d-$ 의 치환체로 대체될 수 있

으며, 여기서 s 및 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X'는 -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- 또는 -S(O)₂NR'-이다. 치환체 R', R'', R''' 및 R''''는 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다.

본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자" 또는 "고리 헤테로원자"는 산소 (O), 질소 (N), 황 (S), 인 (P), 및 규소 (Si)를 포함함을 의미한다.

본원에서 사용되는 "아미노알킬"은 알킬렌 연결기에 공유결합되는 아미노기를 지칭한다. 아미노기는 -NR'R"이고, 여기서 R' 및 R"는 전형적으로는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다.

본원에서 사용되는 "치환기"은 하기 잔기들로부터 선택되는 기를 의미한다.

(A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 옥소, 할로젠, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 및

(B) 하기 (i) 및 (ii)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴.

(i) 옥소, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 할로젠, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 및

(ii) 하기 (a) 및 (b)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴.

(a) 옥소, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 할로젠, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 및

(b) 옥소, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 할로젠, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 및 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴.

본원에서 사용되는 "크기-제한 치환체" 또는 "크기-제한 치환기"는 "치환기"에서 상기 기재된 모든 치환체로부터 선택되는 기를 의미하며, 여기서 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 C₄-C₈ 사이클로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬이다.

본원에서 사용되는 "저급 치환체" 또는 "저급 치환기"는 "치환기"에서 상기 기재한 모든 치환체로부터 선택되는 기를 의미하며, 여기서 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 C₅-C₇ 사이클로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬이다.

본 발명의 화합물은 염으로서 존재할 수도 있다. 본 발명은 그러한 염을 포함한다. 적용 가능한 염 형태의 예는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 설페이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 말레에이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트(예를 들면 (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트 또는 라세미 혼합물을 비롯한 그들의 혼합물), 숙시네이트, 벤조에이트 및 글루탐산 등 아미노산과의 염을 포함한다. 이들 염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기아미노 또는 마그네슘 염 등 염기 첨가염 또는 유사한 염이 포함된다. 본 발명의 화합물이

비교적 염기성인 관능기를 함유하는 경우, 본 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적하는 산과 무용매 또는 적합한 비활성 용매 중에서 접촉시켜 산 첨가 염을 얻을 수 있다. 허용 가능한 산 첨가 염의 예는 염산, 브롬산, 질산, 카르본산, 모노히드로젠카르본산, 인산, 모노히드로젠인산, 디히드로젠인산, 황산, 모노히드로젠황산, 요오드산 또는 아인산 등 무기산으로부터 유도된 염, 또는 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 아르기닌산 등 아미노산의 염 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등 유기산의 염 또한 포함된다. 본 발명의 일부 특정 화합물은 염기성 및 산성 관능기를 모두 함유하여, 염기 또는 산 첨가 염으로 전환될 수 있다.

본 화합물의 중성 형태는 바람직하게는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 모체(parent) 화합물을 통상적인 방법으로 분리시켜 생성된다. 본 화합물의 원 형태는 극성 용매 중의 용해도 등 특정 물리적 특성을 지닌 다양한 염 형태와 다르다.

본 발명의 일부 화합물은 수화된 형태를 비롯한 용매화된 형태, 및 비용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화 형태와 균등하여, 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 일부 화합물은 다중 결정형 또는 무정형으로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에서 설명되는 용도와 균등하며, 본 발명의 범위 내인 것으로 의도된다.

본 발명의 일부 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심 또는 키랄 중심) 또는 이중결합을 가지며, 절대 입체화학에 의해 (R)- 또는 (S)-로, 또는 아미노산의 경우 (D)- 또는 (L)-로 정의될 수 있는, 거울상 이성질체, 라세미체, 부분입체 이성질체, 토토머, 기하 이성질체, 입체 이성질체 형태이며, 각각의 이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 화합물은 합성 및/또는 분리하기에 너무 불안정한 것으로 당업계에 공지된 것들을 포함하지 않는다. 본 발명은 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태의 화합물을 포함한다. 광학적으로 활성인 (R)- 또는 (S)-, 또는 (D)- 또는 (L)- 이성질체는 키랄 합성조각(synthon) 및 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 통상적인 기법을 사용하여 분리될 수 있다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀 결합 또는 다른 기하 비대칭 중심을 함유하는 경우, 달리 언급되지 않는다면, 그 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다.

본원에서 사용되는 용어 "토토머"는 평형 상태로 존재하며 한 이성질체 형태에서 다른 이성질체 형태로 쉽게 전환되는 둘 이상의 구조 이성질체 중 하나를 지칭한다.

본 발명의 일부 화합물은 토토머 형태로 존재할 수 있고, 그러한 모든 토토머 형태는 본 발명의 범위 내라는 것이 당업자에게 자명할 것이다.

달리 언급되지 않는다면, 본원에 묘사된 구조는 구조의 모든 입체화학적 형태, 즉 각 비대칭 중심의 R 및 S 배열을 포함하는 것을 의미한다. 그러므로, 본 발명의 단일 입체화학적 이성질체뿐 아니라, 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체도 본 발명의 범위 내이다.

달리 언급되지 않는다면, 본원에 묘사된 구조는 하나 이상의 동위원소적으로 강화된 원자 존재 하에서만 상이한 화합물도 포함함을 의미한다. 예를 들면, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나, 탄소가 ^{13}C 또는 ^{14}C 로 강화된 탄소로 대체된 것을 제외하면 본 발명의 구조를 갖는 화합물은, 본 발명의 범위 내이다.

본 발명의 화합물은 그를 구성하는 하나 이상의 원자에 부자연스런 원자 동위체 부위를 함유할 수도 있다. 예를 들면, 본 화합물은 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C) 등 방사성 동위 원소로 방사성 식별될 수 있다. 방사성이든 아니든, 본 발명의 화합물의 모든 동위원소적 변화는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

용어 "제약상 허용되는 염"은 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특별한 치환체 잔기에 따라, 비교적 비독성인 산 또는 염기와 함께 제조되는 활성 화합물의 염을 포함함을 의미한다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성인 관능기를 함유하는 경우, 본 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적하는 염기와 무용매 또는 적합한 비활성 용매 중에서 접촉시켜 염기 첨가 염을 얻을 수 있다. 제약상 허용되는 염기 첨가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기아미노 또는 마그네슘 염 등 염기 첨가염 또는 유사한 염이 포함된다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성인 관능기를 함유하는 경우, 본 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적하는 산과 무용매 또는 적합한 비활성 용매 중에서 접촉시켜 산 첨가 염을 얻을 수 있다. 제약상 허용되는 산 첨가 염의 예는 염산, 브롬산, 질산, 카르본산, 모노히드로젠카르본산, 인산, 모노히드로젠인산, 디히드로젠인산, 황산, 모노히드로젠황산, 요오드산 또는 아인산 등 무기산으로부터 유도된 염, 또는 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 아르기닌산 등 아미노산의 염 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등

유기산의 염 또한 포함된다(예를 들면, 문헌 [Berge et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19] 참조). 본 발명의 일부 특정 화합물은 염기성 및 산성 관능기를 모두 함유하여, 염기 또는 산 첨가 염으로 전환될 수 있다.

염 형태에 더하여, 본 발명은 프로드러그(prodrug) 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 프로드러그는 생리학적 조건 하에서 쉽게 화학적 변화를 일으켜 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 추가로, 프로드러그는 생체의 환경에서 화학적 또는 생물학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수도 있다. 예를 들면, 프로드러그는 적합한 효소 또는 화학적 시약과 함께 경피성 패치 저장소(reservoir)에 두면 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.

용어 "a," "an," 또는 "a(n)"은 본원에서 치환기에 대해 사용되는 경우 하나 이상을 의미한다. 예를 들면, 화합물이 "an" 알킬 또는 아릴로 치환되는 경우, 그 화합물은 하나 이상의 알킬 및/또는 하나 이상의 아릴로 임의로 치환되는 것이다. 또한, 잔기가 R 치환체로 치환되는 경우, 그 치환기는 "R-치환된"으로 지칭될 수 있다. 잔기가 R-치환된 경우, 잔기는 하나 이상의 R 치환체로 치환되고, 각 R 치환체는 임의로 상이하다.

본 발명의 화합물에 관한 기재내용은 당업자에게 공지된 화학 결합 법칙에 의해 제한된다. 따라서, 한 치환기가 하나 이상의 다수 치환체로 치환되는 경우, 그러한 치환은 화학 결합 법칙에 맞고, 수성, 중성 등 환경 조건 및 여러 가지 공지된 생리학적 조건 하에서 그 자체로 불안정하지 않고/않거나 불안정한 경향이 없는 것으로 공지된 화합물을 제공하도록 선택된다. 예를 들면, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 당업계에 공지된 화학 결합 법칙에 맞도록 분자의 다른 부분에 고리 헤테로원자를 통해 부착되며, 그러므로 그 자체로 불안정한 화합물을 제공하지 않는다.

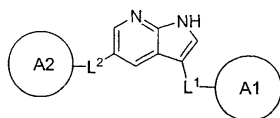
특정 질병에 대해 사용하는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질병의 예방을 포함한다.

기호 ~는 한 잔기가 분자의 다른 부분에 부착되는 지점을 의미한다.

피롤로-피리딘 키나제 조절제

한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식의 피롤로-피리딘 키나제 조절제(본원에서 "본 발명의 화합물"로도 지칭됨)를 제공한다.

<화학식 I>



화학식 I에서, L^1 및 L^2 는 독립적으로 결합, $-S(O)_n-$, $-O-$, $-NH-$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬렌, 또는 치환 또는 비치환된 2 내지 5 원 헤테로알킬렌이다. 기호 n 은 0 내지 2의 정수를 나타낸다.

A^1 및 A^2 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

일부 실시태양에서, L^1 및 L^2 는 독립적으로 결합, $-S(O)_n-$, $-O-$, $-NH-$, 비치환된 C_1-C_5 알킬렌, 또는 비치환된 2 내지 5 원 헤테로알킬렌. 다른 실시태양에서, L^1 및/또는 L^2 는 결합이다.

A^1 및 A^2 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴일 수 있다. 또한, A^1 및 A^2 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 6원 치환 또는 비치환된 헤테로아릴일 수 있다.

일부 실시태양에서, A^1 은 치환 또는 비치환된 아릴 (예를 들면, 치환 또는 페닐 등 비치환된 6원 아릴) 또는 치환 또는 비치환된 6원 헤테로아릴이다. 또한, A^1 은 치환된 페닐 또는 치환된 6원 헤테로아릴일 수도 있다. 일부 실시태양에서, A^1 은 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 피리디닐, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 벤조디옥솔릴, 치환 또는 비치환된 벤조디옥사닐, 치환 또는 비치환된 벤즈이미다졸릴, 또는 치환 또는 비치환된 인돌릴이다.

A^2 는 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시태양에서, A^2 는 치환된 페닐, 치환된 티오펜, 치환된 피리디닐, 치환된 피롤릴, 치환된 트리아졸릴, 치환된 피리미디닐, 치환된 피라지닐, 또는 치환된 이미다졸릴이다.

일부 실시태양에서, A^1 및 A^2 는 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 히단토이닐, 치환 또는 비치환된 디옥솔라닐, 치환 또는 비치환된 벤조디옥솔릴, 치환 또는 비치환된 디옥사닐, 치환 또는 비치환된 트리옥사닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로티에닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로푸라닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로티오펜, 치환 또는 비치환된 테트라히드로피라닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로티오피라닐, 치환 또는 비치환된 피롤리디닐, 치환 또는 비치환된 모르폴리노, 치환 또는 비치환된 피페리디닐, 치환 또는 비치환된 피페라지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 퓨라닐, 치환 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 치환 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환 또는 비치환된 피리디닐, 치환 또는 비치환된 피라질, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 티아졸릴, 치환 또는 비치환된 이소티오아졸릴, 치환 또는 비치환된 트리아졸릴, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 트리아지닐, 치환 또는 비치환된 티아디아졸릴, 또는 치환 또는 비치환된 테트라졸릴로부터 독립적으로 선택된다.

일부 실시태양에서, A^1 은 하나 이상의 R^{19} 기로 치환되며, 여기서 각 R^{19} 기는 임의로 상이하다. 각 R^{19} 기는 할로젠, $-OR^5$, $-NR^6R^7$, $-C(Z)R^8$, $-S(O)_wR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 실시태양에서, 2개 이상의 R^{19} 기는 결합하여 그들이 부착된 원자와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성한다. 본원에서 사용되는 용어 "치환 또는 비치환된 고리"는 환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 아릴을 지칭한다. 다른 실시태양에서, R^{19} 는 독립적으로 할로젠 (예를 들면 불소 또는 염소), $-NR^6R^7$, OR^5 , 또는 치환 또는 비치환된 알킬이다.

일부 실시태양에서, A^2 는 하나 이상의 R^{20} 기 및/또는 하나의 R^1 기로 치환되며, 여기서 각 R^{20} 기는 임의로 상이하다. R^1 및 각 R^{20} 은 할로젠, $-OR^5$, $-NR^6R^7$, $-C(Z)R^8$, $-S(O)_wR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 실시태양에서, 2개 이상의 R^{20} 기 또는 R^{20} 및 R^1 기는 결합하여 그들이 부착된 원자와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성한다. 일부 실시태양에서, R^{20} 은 독립적으로 할로젠, $-NR^6R^7$, $-OR^5$, 또는 치환 또는 비치환된 알킬이다.

Z 는 $N(R^{23})$, S , 또는 O 를 나타내고, w 는 0 내지 2의 정수를 나타낸다. R^{23} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시태양에서, R^{23} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 또한, R^{23} 은 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬일 수도 있다. 일부 실시태양에서, R^{23} 은 수소 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬이다.

R^5 는 독립적으로 수소, $-CF_3$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{11}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, $-NR^{12}R^{13}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

R^8 은 독립적으로 수소, $-NR^{14}R^{15}$, $-OR^{16}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

R^{14} , R^{15} , 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

일부 실시태양에서, R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이거나, 또는 결합하여 그들이 부착되는 질소와 함께 치환 또는 비치환된 피페리디닐, 또는 치환 또는 비치환된 피페라지닐, 치환 또는 비치환된 피롤리디닐, 또는 치환 또는 비치환된 모르폴리노를 형성한다. 일부 실시태양에서, R^{14} 및/또는 R^{15} 는 화학식 $-(CH_2)_t-NR^{21}R^{22}$ 인 기로 치환된다. 기호 t 는 0 내지 10의 정수를 나타낸다. 일부 실시태양에서, t 는 0 내지 6의 정수를 나타낸다. R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시태양에서, R^{21} 및 R^{22} 는 임의로 결합하여 그들이 부착된 질소와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴을 형성한다.

일부 실시태양에서, R^{21} 및 R^{22} 는 결합하여 그들이 부착된 질소와 함께 치환 또는 비치환된 피페라지닐을 형성한다. 다른 실시태양에서, R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아미노알킬이다.

R^9 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 w 가 2인 경우, R^9 는 임의로 $-NR^{17}R^{18}$ 일 수 있다.

R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

일부 실시태양에서, R^6 과 R^7 , R^{12} 와 R^{13} , R^{14} 와 R^{15} , 및/또는 R^{17} 과 R^{18} 은 독립적으로, 결합하여 그들이 부착된 질소와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

일부 실시태양에서, R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} 및/또는 R^{23} 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 다른 실시태양에서, R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} 및/또는 R^{23} 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{10} 알킬, 치환 또는 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다.

R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} 및/또는 R^{23} 이 고리이거나, 또는 함께 연결되어 고리를 형성하는 경우(예를 들면 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴), 고리는 독립적으로 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 히단토이닐, 치환 또는 비치환된 디옥솔라닐, 치환 또는 비치환된 벤조디옥솔릴, 치환 또는 비치환된 디옥사닐, 치환 또는 비치환된 트리옥사닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로티에닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로푸라닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로티오펜, 치환 또는 비치환된 테트라히드로피라닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로티오피라닐, 치환 또는 비치환된 피롤리디닐, 치환 또는 비치환된 모르폴리노, 치환

또는 비치환된 피페리디닐, 치환 또는 비치환된 피페라지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 퓨라닐, 치환 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 치환 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환 또는 비치환된 피리딜, 치환 또는 비치환된 피라질, 치환 또는 비치환된 피리미딜, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 티아졸릴, 치환 또는 비치환된 이소티오아졸릴, 치환 또는 비치환된 트리아졸릴, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 트리아지닐, 치환 또는 비치환된 티아디아졸릴, 또는 치환 또는 비치환된 테트라졸릴로 치환된다. 당업자는 원자의 일반 규칙이 적용됨을 알 것이다. 그러므로, 두 개의 기가 그들이 부착된 질소와 함께 연결되어 고리를 형성하는 경우, 그 고리는 전형적으로 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 5 원 헤테로아릴이다.

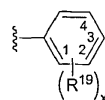
당업자는 본 발명의 화합물이 하나보다 많은 $R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}$ 및/또는 R^{23} 기를 포함할 수 있음을 즉시 이해할 것이다. 하나보다 많은 $R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}$ 및/또는 R^{23} 기가 존재하는 경우, 각각 $R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}$ 및/또는 R^{23} 기는 임의로 상이하다.

일부 실시태양에서, A^1 은 할로젠, $-OR^5$, 또는 비치환된 C_1-C_{10} 알킬로 치환된다. 일부 실시태양에서, A^1 은 하나 이상의 $-OR^5$ 으로 치환된다. 일부 관련 실시태양에서, R^5 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 다른 관련 실시태양에서, R^5 는 수소 또는 비치환된 C_1-C_{10} 알킬이다 (예를 들면, A^1 은 $-O-CH_3$ 로 치환된다).

일부 실시태양에서, A^2 는 하나 이상의 $-C(Z)R^8$ 기로 치환된다. 일부 관련 실시태양에서, Z 는 O이고 R^8 은 $-NR^{14}R^{15}$ 이다. 일부 관련 실시태양에서, R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 또는 함께 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 5원 헤테로아릴 (예를 들면, 피페리디닐 또는 피페라지닐)을 형성한다. 일부 실시태양에서, R^{14} 및/또는 R^{15} 는 화학식 $-(CH_2)_t-NR^{21}R^{22}$ 의 기로 치환된다. 기호 t, R^{21} 및 R^{22} 는 상기 기술한 바와 같다.

일부 실시태양에서, A^1 은 하기 화학식을 갖는다.

화학식 II



화학식 II에서, x는 1 내지 5의 정수이다.

상기 기술한 바와 같이, 각 R^{19} 는 독립적으로 할로젠, $-OR^5$, $-NR^6R^7$, $-C(Z)R^8$, $-S(O)_wR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시태양에서, 두 개의 R^{19} 기는 임의로 결합하여 그들이 부착된 탄소와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성한다. R^5, R^6, R^7, R^8 , 및 R^9 는 화학식 I에 관한 논의에서 상기 정의된 바와 같다.

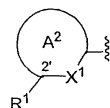
일부 실시태양에서, R^{19} 는 1 위치 및/또는 2 위치에 부착된다. 1 위치에 부착된 R^{19} 는 2 위치에 부착된 R^{19} 와 함께 (A^1 에 융합된)치환 또는 비치환된 고리를 형성한다. 일부 실시태양에서, 2 위치에 부착된 R^{19} 는 3 위치에 부착된 R^{19} 와 함께 (A^1 에 융합된)치환 또는 비치환된 고리를 형성한다. 두 개의 R^{19} 기의 결합에 의해 형성되는 고리의 예는 상기에서 논의된 바 있다. 일부 실시태양에서, 형성된 고리는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

일부 실시태양에서, x 는 1이고, R^{19} 는 2 위치에 부착된다. 다른 실시태양에서, x 는 1이고, R^{19} 는 1 위치에 부착된다. 별법으로, x 는 2 내지 5의 정수이고, 하나 이상의 R^{19} 는 1 위치에 부착된다. 다른 실시태양에서, x 는 2 내지 5의 정수이고, 하나 이상의 R^{19} 는 2 위치에 부착된다.

R^5 , R^6 , 및 R^7 기의 예는 상기 논의되었다. 일부 실시태양에서, R^{19} 가 $-OR^5$ 또는 $-NR^6R^7$ 인 경우, R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 다른 실시태양에서, R^5 , R^6 , 및 R^7 은 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_5 알킬이다. 다른 실시태양에서, R^5 , R^6 , 및 R^7 은 수소 또는 비치환된 C_1 - C_5 알킬이다.

일부 실시태양에서, A^1 은 하기 화학식을 갖는다.

화학식 III



화학식 III에서, X^1 은 $-C(R^2)=$, $-C(R^2)(R^3)-$, $-N=$, $-N(R^4)-$, $-S-$, 또는 $-O-$ 이다. 그러므로, A^2 는 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 치환된 헤테로아릴이다. 화학식 III에서, A^2 가 비치환된 경우, A^1 은 R^1 (및 수소)이 아닌 추가의 치환체를 갖지 않는다. 화학식 III에서, A^2 가 치환된 경우, A^1 은 R^1 과 함께 치환체로(예를 들면 하나 이상의 R^{20} 기로) 치환된다.

일부 실시태양에서, A^2 는 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티오펜, 치환 또는 비치환된 피리디닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 트리아졸릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피라지닐, 또는 치환 또는 비치환된 이미다졸릴이다.

R^1 은 할로젠, $-OR^5$, $-NR^6R^7$, $-C(Z)R^8$, $-S(O)_wR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

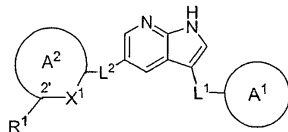
R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-OR^5$, $-NR^6R^7$, $-C(Z)R^8$, $-S(O)_wR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

R^4 는 수소, $-C(O)R^8$, $-S(O)_2R^{11}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , Z , 및 w 는 화학식 I에 대한 논의에서 상기 기술한 바와 같다.

또한, 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식을 갖는다.

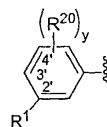
화학식 IV



화학식 IV에서, R^1 , A^2 , 및 X^1 은 화학식 III에서 상기 기술한 바와 같고, L^2 , L^3 및 A^1 은 화학식 I 및 II에서 기술한 바와 같다. 그러므로, 일부 실시태양에서, A^1 은 치환 또는 비치환된 6원 아릴 또는 치환 또는 비치환된 6원 헤테로아릴이다.

일부 실시태양에서, A²는 하기 화학식을 갖는다.

화학식 V



화학식 V에서, y는 0 내지 4의 정수이다. R¹은 화학식 III에서 기술한 바와 같다. R²⁰은 화학식 I에 대한 논의에서 기술한 바와 같다.

상기 기술한 바와 같이, 각 R²⁰은 독립적으로 할로젠, -OR⁵, -NR⁶R⁷, -C(Z)R⁸, -S(O)_wR⁹, -CN, -NO₂, -CF₃, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시태양에서, 2개의 R²⁰ 기는 결합하여 그들이 부착된 탄소와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성한다. 다른 실시태양에서, 하나의 R²⁰ 및 R¹은 결합하여 그들이 부착된 탄소와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성한다.

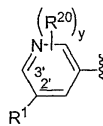
R⁵, R⁶, 및 R⁷ 기의 예는 상기 논의되었다. 일부 실시태양에서, R²⁰이 -OR⁵ 또는 -NR⁶R⁷인 경우, R⁵, R⁶, 및 R⁷은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 다른 실시태양에서, R⁵, R⁶, 및 R⁷은 수소 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 다른 실시태양에서, R⁵, R⁶, 및 R⁷은 수소 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬이다.

이 또한 상기에 기술되었듯이, R⁵, R⁶, 및 R⁷은 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 알킬일 수 있다. 또한, R⁵, R⁶, 및 R⁷은 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬일 수 있다. 또한, R⁵, R⁶, 및 R⁷은 독립적으로 수소, 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬일 수 있다.

일부 실시태양에서, y는 1이고, R²⁰은 3' 위치에 부착된다. 다른 실시태양에서, y는 2이고, R²⁰은 3' 및 4' 위치에 부착된다. 다른 실시태양에서, 3' 위치에 부착된 R²⁰은 4' 위치에 부착된 R²⁰과 결합하여 치환 또는 비치환된 고리를 형성한다. 다른 실시태양에서, 3' 위치에 부착된 R²⁰은 R¹과 결합하여 치환 또는 비치환된 고리를 형성한다.

다른 실시태양에서, A²는 하기 화학식을 갖는다.

화학식 VI



화학식 VI에서, y는 0 내지 3의 정수이다. R¹은 화학식 III에서 기술한 바와 같다. R²⁰은 화학식 I에 대한 논의에서 기술한 바와 같다. 일부 실시태양에서, 하나의 R²⁰ 및 R¹은 임의로 결합하여 그들이 부착된 탄소와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성한다. 다른 실시태양에서, 2개의 R²⁰ 기는 임의로 결합하여 그들이 부착된 탄소와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성한다.

일부 실시태양에서, y는 1이고, R²⁰은 3' 위치에 부착된다. 다른 실시태양에서, 3' 위치에 부착된 R²⁰은 R¹과 결합하여 치환 또는 비치환된 고리를 형성한다.

화학식 I 내지 VI의 화합물의 일부 실시태양에서, L¹ 및/또는 L²는 단일결합이다.

화학식 I 내지 VI의 화합물의 일부 실시태양에서, R^1 은 $-C(Z)R^8$ 이다. 기호 Z는 간단하게 O일 수 있다. R^8 은 $-NR^{14}R^{15}$ 일 수 있다. R^{14} 및 R^{15} 는 상기 기술한 바와 같다. 일부 관련 실시태양에서, y는 0이다. 그러므로, R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이거나, 또는 결합하여 그들이 부착된 질소와 함께 치환 또는 비치환된 피페리딘, 또는 치환 또는 비치환된 피페라지닐, 치환 또는 비치환된 피롤리딘, 또는 치환 또는 비치환된 모르폴리노를 형성할 수 있다. R^{14} 및 R^{15} 는 결합하여 그들이 부착된 질소와 함께 치환 또는 비치환된 피페리딘, 또는 치환 또는 비치환된 피페라지닐을 형성할 수도 있다. R^{14} 및 R^{15} 는 결합하여 그들이 부착된 질소와 함께, 치환 또는 비치환된 알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이 치환된 피페라지닐을 형성할 수도 있다.

R^{14} 및/또는 R^{15} 는 화학식 $-(CH_2)_t-NR^{21}R^{22}$ 를 갖는 치환체로 치환될 수 있다. 예를 들면, R^{14} 및 R^{15} 가 결합하여 헤테로사이클로알킬(예를 들면, 피페라지닐 또는 피페리딘)을 형성하는 경우, 헤테로사이클로알킬은 $-(CH_2)_t-NR^{21}R^{22}$ 로 치환될 수 있다. 기호 t, R^{21} 및 R^{22} 는 상기 기술한 바와 같다.

일부 실시태양에서, A^1 은 화학식 II를 가지고, A^2 는 화학식 III, V 또는 VI을 가진다. 일부 관련 실시태양에서, L^1 및/또는 L^2 는 결합이다.

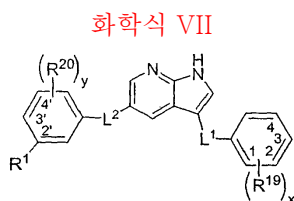
화학식 V 및/또는 VI의 화합물의 일부 실시태양에서, R^{20} 은 $-C(Z)R^8$ 이고, Z는 O이고, R^8 은 $-NR^{14}R^{15}$ 이다. R^{15} 및 R^1 은 R^1 이 부착된 탄소 및 R^{15} 가 부착된 질소와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성한다.

화학식 V 및/또는 VI의 화합물의 다른 실시태양에서, R^1 은 $-C(Z)R^8$ 이고, Z는 O이고, R^8 은 $-NR^{14}R^{15}$ 이다. R^{15} 및 R^{20} 은 R^{20} 이 부착된 탄소 및 R^{15} 가 부착된 질소와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성한다.

일부 실시태양에서, R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^6 및 R^7 은 그들이 부착된 질소와 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴을 형성한다. 다른 실시태양에서, R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 알킬이다. 또한, R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬일 수 있다. 다른 실시태양에서, R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 수소, 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬이다.

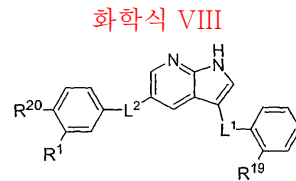
일부 실시태양에서, A^1 은 화학식 II를 가지고, A^2 는 화학식 V 또는 VI을 가진다. 일부 관련 실시태양에서, L^1 및/또는 L^2 는 단일결합이다. 다른 관련 실시태양에서, x는 1이고 y는 0이다. 다른 관련 실시태양에서, R^{19} 는 1 위치에 부착된다. 다른 관련 실시태양에서, R^{19} 는 2 위치에 부착된다. 다른 관련 실시태양에서, x는 2, y는 0이고, R^{19} 는 1 및 4 위치에 부착된다. 다른 관련 실시태양에서, x는 2, y는 0이고, R^{19} 는 1 및 5 위치에 부착된다. 다른 관련 실시태양에서, x는 1, y는 1이고, R^{20} 은 3' 위치에 부착되고, R^{19} 는 1 위치에 부착된다. 다른 관련 실시태양에서, x는 1, y는 2이고, R^{20} 은 3' 및 4' 위치에 부착되고, R^{19} 는 1 위치에 부착된다. 다른 관련 실시태양에서, x는 2, y는 0이고, 하나의 R^{19} 는 2 위치에 부착된다.

일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식을 가진다.



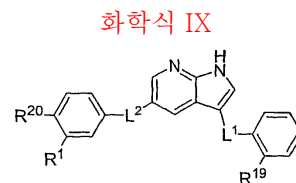
화학식 VII에서, L^1 , L^2 , R^1 , R^{19} , R^{20} , x 및 y 는 화학식 I, II, V에서 정의된 바와 같다. 일부 실시태양에서, L^1 및/또는 L^2 는 결합이다. 일부 실시태양에서, x 는 1이고, y 는 0이다. 다른 실시태양에서, R^{19} 는 1 위치 및/또는 2 위치에 부착된다. R^1 은 $-C(Z)R^8$ (상기 정의됨)일 수 있다. 일부 관련 실시태양에서, Z 는 O이고, R^8 은 $-NR^{14}R^{15}$ (상기 정의됨)이다. R^{19} 는 $-OR^5$ (상기 정의됨)일 수 있다.

일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식을 가진다.



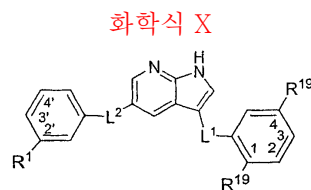
화학식 VIII에서, L^1 , L^2 , R^1 , R^{19} , 및 R^{20} 은 화학식 I, II, V에서 정의된 바와 같다. 일부 실시태양에서, L^1 및/또는 L^2 는 결합이다. R^1 은 $-C(Z)R^8$ (상기 정의됨)일 수 있다. 일부 관련 실시태양에서, Z 는 O이고, R^8 은 $-NR^{14}R^{15}$ (상기 정의됨)이다. R^{19} 는 $-OR^5$ (상기 정의됨)일 수 있다. 일부 실시태양에서, R^{20} 은 할로젠, $-OR^5$, 또는 $-NR^6R^7$ (상기 정의됨)이다.

일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식을 가진다.



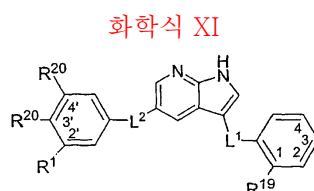
화학식 IX에서, L^1 , L^2 , R^1 , R^{19} , 및 R^{20} 은 화학식 I, II, V에서 정의된 바와 같다. 일부 실시태양에서, L^1 및/또는 L^2 는 결합이다. R^1 은 $-C(Z)R^8$ (상기 정의됨)일 수 있다. 일부 관련 실시태양에서, Z 는 O이고, R^8 은 $-NR^{14}R^{15}$ (상기 정의됨)이다. R^{19} 는 $-OR^5$ (상기 정의됨)일 수 있다.

일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식을 가진다.



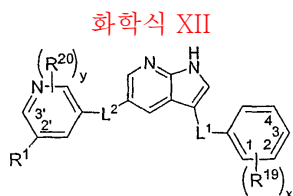
화학식 X에서, L^1 , L^2 , R^1 , 및 R^{19} 는 화학식 I, II, V에서 정의된 바와 같다. R^1 은 $-C(Z)R^8$ (상기 정의됨)일 수 있다. 일부 관련 실시태양에서, Z 는 O이고, R^8 은 $-NR^{14}R^{15}$ (상기 정의됨)이다. 일부 실시태양에서, L^1 및/또는 L^2 는 결합이다. 1 위치에 부착된 R^{19} 는 $-OR^5$ 일 수 있다. 4 위치에 부착된 R^{19} 는 할로젠일 수 있다.

일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식을 가진다.



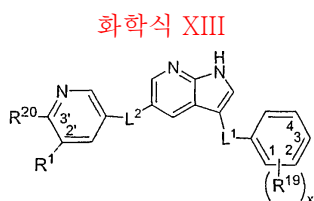
화학식 XI에서, L^1 , L^2 , R^1 , R^{19} , 및 R^{20} 은 화학식 I, II, V에서 정의된 바와 같다. 일부 실시태양에서, L^1 및/또는 L^2 는 결합이다. R^1 은 $-C(Z)R^8$ (상기 정의됨)일 수 있다. 일부 관련 실시태양에서, Z는 O이고, R^8 은 $-NR^{14}R^{15}$ (상기 정의됨)이다. R^{19} 는 $-OR^5$ (상기 정의됨)일 수 있다. 3' 위치에 부착된 R^{20} 은 $-OR^5$ 일 수 있다. 4' 위치에 부착된 R^{20} 은 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된 알킬(예컨대 C_1 - C_5 알킬)일 수 있다.

일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식을 가진다.



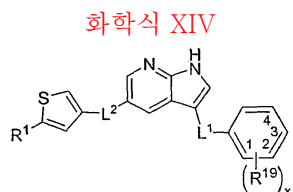
화학식 XII에서, L^1 , L^2 , R^1 , R^{19} , R^{20} , x 및 y는 화학식 I, II, VI에서 정의된 바와 같다. 일부 실시태양에서, L^1 및/또는 L^2 는 결합이다. 일부 실시태양에서, x는 1이고, y는 0이다. 다른 실시태양에서, R^{19} 는 1 위치 및/또는 2 위치에 부착된다. R^1 은 $-C(Z)R^8$ (상기 정의됨)일 수 있다. 일부 관련 실시태양에서, Z는 O이고, R^8 은 $-NR^{14}R^{15}$ (상기 정의됨)이다. R^{19} 는 $-OR^5$ 일 수 있다.

일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식을 가진다.



화학식 XIII에서, L^1 , L^2 , R^1 , R^{19} , R^{20} , 및 x는 화학식 I, II, VI에서 정의된 바와 같다. 일부 실시태양에서, L^1 및/또는 L^2 는 결합이다. 일부 실시태양에서, x는 1이다. R^1 은 $-C(Z)R^8$ (상기 정의됨)일 수 있다. R^{19} 는 $-OR^5$ (상기 정의됨)일 수 있다. 일부 관련 실시태양에서, Z는 O이고, R^8 은 $-NR^{14}R^{15}$ (상기 정의됨)이다. R^{20} 은 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된 알킬(예컨대 C_1 - C_5 알킬)일 수 있다. R^{20} 은 $-OR^5$ 일 수 있다.

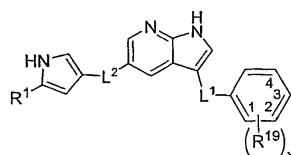
일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식을 가진다.



화학식 XIV에서, L^1 , L^2 , R^1 , R^{19} , 및 x는 화학식 I 및 II에서 정의된 바와 같다. 일부 실시태양에서, L^1 및/또는 L^2 는 결합이다. 일부 실시태양에서, x는 1이다. R^1 은 $-C(Z)R^8$ (상기 정의됨)일 수 있다. R^{19} 는 OR^5 (상기 정의됨)일 수 있다. 일부 관련 실시태양에서, Z는 O이고, R^8 은 $-NR^{14}R^{15}$ (상기 정의됨)이다.

일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식을 가진다.

화학식 XV



화학식 XV에서, L^1 , L^2 , R^1 , R^{19} , 및 x 는 화학식 I 및 II에서 정의된 바와 같다. 일부 실시태양에서, L^1 및/또는 L^2 는 단일결합이다. 일부 실시태양에서, x 는 1이다. R^1 은 $-C(Z)R^8$ (상기 정의됨)일 수 있다. R^{19} 는 OR^5 (상기 정의됨)일 수 있다. 일부 관련 실시태양에서, Z 는 O이고, R^8 은 $-NR^{14}R^{15}$ (상기 정의됨)이다.

일부 실시태양에서, 상기 기술한 화학식 I 내지 XV의 화합물 중의 각 치환기는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 보다 구체적으로, 일부 실시태양에서, 상기 기술한 화학식 I 내지 XV의 화합물 중, 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 알킬렌, 및/또는 치환된 헤테로알킬렌 각각은 하나 이상의 치환기로 치환된다. 다른 실시태양에서, 이들 기의 하나 이상 또는 전부는 하나 이상의 크기-제한 치환기로 치환된다. 별법으로, 이들 기의 하나 이상 또는 전부는 하나 이상의 저급 치환기로 치환된다.

화학식 I 내지 XV의 화합물의 다른 실시태양에서, 치환 또는 비치환된 알킬 각각은 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬 각각은 치환 또는 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬 각각은 치환 또는 비치환된 C_4 - C_8 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 각각은 치환 또는 비치환된 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 알킬렌 각각은 치환 또는 비치환된 C_1 - C_{20} 알킬렌, 및/또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌 각각은 치환 또는 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬렌이다.

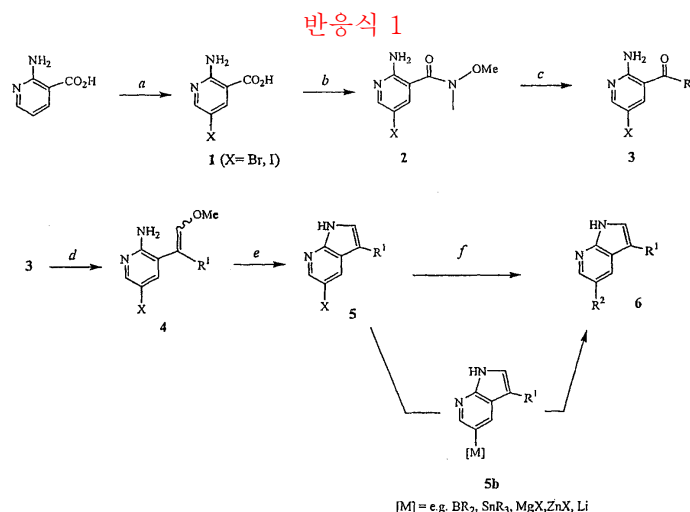
별법으로, 치환 또는 비치환된 알킬 각각은 치환 또는 비치환된 C_1 - C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬 각각은 치환 또는 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬 각각은 치환 또는 비치환된 C_5 - C_7 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 각각은 치환 또는 비치환된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 알킬렌 각각은 치환 또는 비치환된 C_1 - C_8 알킬렌, 및/또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌 각각은 치환 또는 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬렌이다.

또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 표 1 내지 39 중 어느 하나, 또는 방법 1 내지 61 중 어느 하나의 화합물을 포함한다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 표 2 내지 39 중 어느 하나, 또는 방법 2 내지 61 중 어느 하나의 화합물을 포함한다.

합성에

본 발명의 화합물은 일반적으로 잘 공지된 합성 방법의 적절한 조합에 의해 합성되었다. 본 발명의 화합물 합성에 유용한 기법은 관련 기술 분야의 당업자에게 명백하고 쉽게 수득할 수 있는 것이다. 이하의 논의는, 원칙적으로 본 발명 하에서 청구하는 화합물을 수득하는 방법을 도시하고, 본 발명의 화합물의 수득에 사용되는 허용 가능한 다양한 방법의 세부 사항을 제공하기 위한 것이다. 그러나, 이 논의는 본 발명의 화합물 제조에 유용한 반응의 범위 또는 반응 순서를 한정하거나 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 발명의 화합물은 하기 실시예 단락에 개시된 절차 및 기법, 및 공지된 유기 합성법에 의해 제조될 수 있다. 반응식 1, 2 및 3에서, L^1 및 L^2 는 상기 정의된 바와 같다. 반응식 1, 2 및 3의 R^1 은 상기 정의한 A^1 에 해당한다. 반응식 1, 2 및 3의 R^2 는 상기 정의한 A^2 에 해당한다.

본 발명의 특정 화합물의 전합성은 하기 반응식 1에 개괄되어 있다. 이들 화합물 중 다수는 상업적으로 이용 가능한 2-아미노-니코틴산으로부터 편리하게 합성될 수 있다. 2-아미노니코틴산으로부터 출발하여, 5-위치를 브롬화한 1($X=Br$)은, 이에 한정되지는 않으나 브롬 원소 또는 N-브로모숙신이미드를 사용한 반응 등 화학 문헌에 잘 공지된 다양한 방법에 의해 수행될 수 있다(반응식 1의 단계 a).



일반식 3(X=Br)의 케톤 중간체의 합성은 상응하는 바인렙(WEINREB)-아미드 2 또는 그의 염산염을 적절한 유기금속종 (예를 들면 유기마그네슘 또는 유기리튬 화합물)과 반응시켜 수행될 수 있다.[반응식 1의 단계 c](예를 들면 케톤 합성에 있어 N-메톡시-N-메틸아미드(바인렙-아미드)의 사용, 문헌 [S.Nam, S.M.Weinreb - Tetrahedron Lett. 1981, 22,3815]). 바인렙-아미드 2(X=Br)는 산의 예비 활성화 또는 반응기내 활성화 또는 직접 축합반응에 의한 아미드 형성의 표준 방법을 사용하여, 모체 산 1(X=Br, X²=CH)을 N,O-디메틸히드록실아민과 축합반응시켜 수득할 수 있다. 이러한 변형 모두에 대한 방법 및 시약은 화학 문헌에 기재되어 있으며, 기술분야의 당업자에게 잘 공지되어 있다[반응식 1의 단계 b]. 예를 들면, 아미드 형성은 PyBOP, HBTU 또는 HATU 등이나 이에 한정되지 않는 적합한 커플링 시약을 사용한 직접적인 방법에 의해 수행된다.

3(X=Br)[반응식 1의 단계 c]의 케톤 잔기 R¹의 도입에 필요한 유기금속 시약은 상업적으로 얻을 수도 있고, 또는 유기 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드와 마그네슘의 그리냐드 반응(문헌 [J. March - Advanced Organic Chemistry, 3rd ed., John Wiley & Sons, 1992] 참조), n-부틸리튬, tert-부틸리튬 또는 iso-프로필마그네슘 클로라이드 또는 브로마이드 등(이에 한정되지 않음)의 적합한 유기리튬 또는 유기마그네슘 화합물을 사용한 유기 브로마이드 또는 요오다이드의 금속-할로젠 교환 반응(예를 들면 문헌 ([J.Clayden - Organolithiums: Selectivity for Synthesis, Pergamon, 2002] ; [A.Boudier, L.O.Bromm, M.Lotz, P.Knochel- Angew. Chem. Int. Ed. (2000) 39, 4414]), 또는 예컨대 리튬 N, N-디이소프로필아미드 또는 리튬 2,2,6,6-테트라메틸피페리디드 등의 적합한 염기를 사용한, 예컨대 피리미딘, 피라진, 2-클로로- 또는 2-플루오로피리딘 등 충분히 산성인 화합물의 탈양성자화 반응(문헌 ([J.Clayden - Organolithiums: Selectivity for Synthesis, Pergamon, 2002] ; [A.Turck, N.Ple, F.Mongin, G.Queguiner - tetrahedron(2001) 57,4489] ; [F.Mongin, G.Queguiner - Tetrahedron(2001) 57,4059] 참조) 등이나 이에 한정되지 않는, 문헌에 기재된 다양한 방법에 의해 합성될 수 있다. 상기 언급한 R¹기는 하나 이상의 관능기로 치환될 수 있고, 그의 산성 양성자, 예컨대 질소 또는 산소에 부착된 수소 원자는 필요하다면 화학 문헌에 잘 공지된 방법에 의해 적합한 보호기로 보호될 수 있다(문헌 [T.W.Greene, P.G.M.Wuts - Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999] 참조). 이러한 관능기는 일반적으로 잘 공지된 방법에 의해, 본 발명 하에서 청구하는 다양한 화합물에 대해 상기 방식으로 수득하는 생성물의 합성이 가능하도록 할 것이다.

생성된 케톤 3(X=Br)의 올레핀화[반응식 1의 단계 d]는 당업계에 공지된 여러 가지 방법에 의해 수행될 수 있으나, 가장 편리하게는 상업적으로 이용 가능한 메톡시메틸트리페닐포스폰 클로라이드로부터 생성되는 일라이드 및 예컨대 강한 유기금속 염기(예컨대 비스(트리메틸실릴)아민의 리튬, 나트륨 또는 칼륨염 등 비-친핵성 아미드 등이나 이에 한정되지 않음) 등이나 이에 한정되지 않는 적합한 염기를 사용한 비티히(WITTIG) 반응에 의해 수행된다(문헌 [B.E.Maryanoff, A.B.Reitz - Chem. Rev. (1989) 89, 863] 참조). 이러한 올레핀화는 또한, 바인렙 아미드 2(X=Br)을 상기 기재한 유기금속 시약과 반응시켜 수득되는 조질 물질을 사용하여, 각각의 케톤 3(X=Br)의 정제 없이 수행될 수도 있다.

E- 또는 Z- 형태 또는 그들 형태 모두의 혼합물에 이용될 수 있는, 생성된 올레핀 4(X=Br)의 후속 고리화 반응[반응식 1의 단계 e]은 예컨대 THF, 디옥산, 디에틸 에테르, 디메톡시에탄, 디글라임, 디클로로메탄, 디클로로에탄 또는 클로로포름, 물, 메탄올, 또는 에탄올, 또는 그의 혼합물이나 이에 한정되지 않는 적합한 용매 중에서, 예컨대 황산, 과염소산, 염산, 트리플루오로메탄설폰산 또는 트리플루오로아세트산이나 이에 한정되지 않는 강한 무기산 또는 유기산을 사용한, 일반적

인 산촉매 조건 하에서 수행될 수 있다. 유사한 고리화 반응이 문헌 [Sakamoto et al, *Heterocycles* (1992), 34(12), 2379-84]에 기재되어 있다. 여기서, 저자는 2-니트로-3-(2-에톡시비닐)피리딘을 모형인 피롤로[2,3-b]피리딘으로 전환하는 것을 기재하고 있다. 비닐기의 형성은 3-브로모 유사체를 트리부틸-2-에톡시비닐스타난과 스틸(STILLE)-커플링하여 수행된다.

방향족, 올레핀, 알킨 또는 지방족 치환체를 브로마이드 5의 5 위치에 도입하여 일반식 6(X=Br)의 화합물을 제공하는 것 [반응식 1의 단계 f]은 표준 할로젠-교차 커플링 방법을 통해 수행될 수 있다(문헌 [F.Diederich, P. J.Stang (eds.) - *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactionss*, Wiley- VCH, 1998]; [J. Tsuji - *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, 1995]). 구입하거나 화학 문헌에 잘 공지된 프로토콜을 통해 수득한 보론산 및 보로네이트, 유리보란, 트리플루오로보레이트 염(예를 들면, 문헌 ([G.A.Molander, G.-S.Yun, M.Ribagorda, B.Biolatto - *J.Org.Chem.* (2003) 68, 5534]; [G.A.Molander, B.Biolatto - *J. Org.Chem.* (2003) 68, 4302])), 유기스타난, 유기아연 화합물, 유기마그네슘 화합물, 올레핀 또는 말단 알킬 등이나 이에 한정되지 않는 적합한 시약과 브로마이드 5(X=Br)의 커플링 반응은, 포스핀, 디포스핀 또는 아르신 등이나 이에 한정되지 않는 리간드의 존재 또는 부재 하의, 적합한 팔라듐 화합물 등이나 이에 한정되지 않는 전이금속 촉매 존재 하에서, 필요하다면 1차 또는 2차 아민, 알칼리 카르보네이트, 비카르보네이트 또는 포스페이트 등의 유기 또는 무기 염기, 및 필요하다면 이러한 변형을 돕거나 촉진하는 것으로 화학 문헌에 공지된 리튬 클로라이드, 구리 할라이드 또는 은 염 등의 다른 첨가제와 함께 수행된다. 교차-커플링 반응은 THF, 디옥산, 디메톡시에탄, 디글라임, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 아세트ونی트릴, DMF, N-메틸피롤리돈, 에탄올, 또는 물, 또는 그의 혼합물 등이나 이에 한정되지 않는 적합한 용매 중에서, 및 가열하지 않거나, 통상적인 가열 또는 마이크로파 조사를 사용한 25 내지 200°C의 온도에서 수행된다.

이 방법은 알콜, 티올, 1차 또는 2차 아민, 질소 원자에 부착된 수소를 함유하는 헤테로사이클릭 고리 등이나 이에 한정되지 않으며, 예컨대 문헌 ([S.V.Ley, A.W.Thomas - *Angew. Chem.* (2003) 115, 5558]; [J.P.Wolfe, S.Wagaw, J.-F.Marcoux, S.L.Buchwald - *Ace. Chem. Res.* (1998) 31, 805]; [J.F.Hartwig - *Ace. Chem.Res.* (1998) 31, 852]) 등 화학 문헌에 잘 공지된 방법에 의한, 알콜, 티올 또는 아민의 적합한 보호기로서 화학 문헌에 공지된 기(이러한 기의 예로는 문헌 [T.W.Greene, P.G.M.Wuts - *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999]에 기재되어 있음)를 함유하거나 함유하지 않는 비-탄소계 친핵체의 도입으로 확장될 수 있다. 이러한 방법으로 수득되는 화합물은 화학 문헌에 잘 공지된 방법에 의해 본 발명 하에서 청구하는 다른 화합물에 추가 사용될 수 있다.

본 발명의 일실시태양에서, 할라이드 5(X=Br)은 예컨대 아세트ونی트릴/물 또는 디메톡시에탄/물 등 수성 용매 혼합물 중에서, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스피노)팔라듐(0), 디클로로비스(트리페닐포스피노)팔라듐(II) 또는 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)이나 이에 한정되지 않는 적합한 팔라듐 촉매 및 적합한 염기(예를 들면 탄산나트륨, 탄산세슘 또는 불화세슘) 존재 하에서, 통상적인 가열 또는 마이크로파 조사를 사용한 110 내지 200°C 온도에서 보론산과 함께 반응한다.

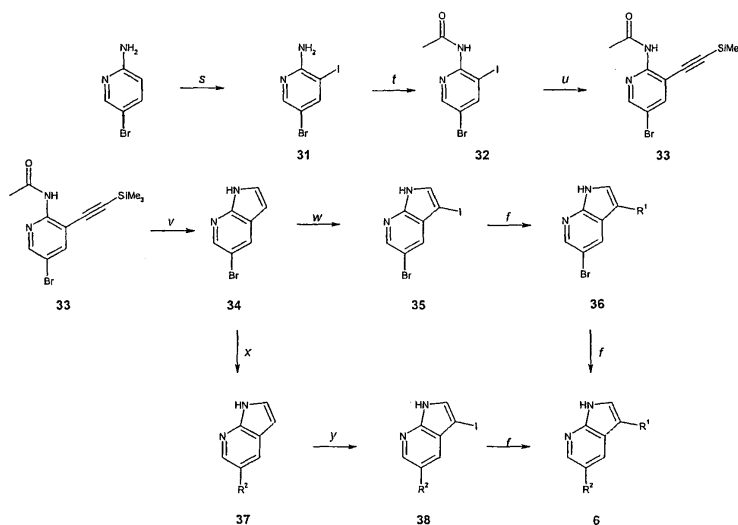
일부 경우에서, 상기 언급한 것 모두를 비롯한 탄소 또는 비-탄소 원자로의 교차-커플링 반응을, 할라이드 5를 보론산 또는 에스테르, 트리플루오로보레이트 염, 유기마그네슘, 유기아연, 또는 유기주석 화합물 등 유기금속 유도체 5b로 먼저 전환하여 수행하는 것이 유리할 수 있다. 이러한 화합물은 브로마이드 잔기를 적절한 금속 또는 반금속으로 치환하여 수득되며, 이 경우 유도체 5에 존재하는 임의의 관능기, 특히 그 중에서도 피롤로[2,3-b]피리딘의 1 위치의 고리 질소가 적합한 보호기로 보호될 수 있다(이러한 기의 예는 문헌 [T.W.Greene, P.G.M.Wuts - *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999]에 기재되어 있음). 이러한 금속 또는 반금속의 도입은 다수의 방법, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 등 금속, 또는 그러한 금속의 활성화된 형태, 예컨대 리튬, 마그네슘, 또는 리튬 나프탈라이드를 사용한 환원적 금속화반응을 통해, 또는 적합한 유기리튬 또는 유기마그네슘 화합물 (예를 들면, n-부틸리튬, tert-부틸리튬 또는 iso-프로필마그네슘 클로라이드 또는 브로마이드)을 사용한 금속-할로젠 교환 반응, 및 필요하다면 유기금속 중간체와 적합한 가용성 및 반응성 금속 화합물(예를 들면 마그네슘 클로라이드, 마그네슘 브로마이드, 트리-n-부틸주석 클로라이드, 트리메틸주석 클로라이드, 트리메틸 보레이트, 트리에틸 보레이트, 트리-iso-프로필 보레이트, 아연 트리플레이트 또는 아연 클로라이드)과의 후속적인 금속 교환 반응을 통해 수행될 수 있다. 보론산 피나콜 에스테르의 도입은 DMSO, DMF, DMA 또는 N-메틸피롤리돈 등 용매 중, 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 및 적합한 염기(예를 들면, 아세트산칼륨 또는 아세트산나트륨) 존재 하에서, 통상적인 가열 또는 마이크로파 조사를 이용한 80 내지 160°C의 온도에서 유도체 5를 비스(피나콜라토)디보론과 직접 반응하여 편리하게 수행될 수 있다(유사한 변형의 선행 문헌은 문헌 [T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaoura - *J Org. Chem.* (1995) 60,7508]에 기재되어 있음). 이 방법에 의해 수득된 보론산 피나콜 에스테르의 다른 보론산 유도체(예컨대 보론산, 보로네이트, 또는 트리플루오로보레이트 염)로의 전환 방법은 화학 문헌에 잘 기재되어 있다.

구입하거나 화학 문헌에 잘 공지된 프로토콜을 통해 수득한 방향족, 헤테로방향족 또는 올레핀 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 트리플레이트 또는 아실 할라이드 등의 적합한 시약과 금속화된 유도체 5b와의 교차-커플링은, 적합한 전이 금속 촉매(예를 들면 적합한 팔라듐 화합물로서, 포스핀, 디포스핀 또는 아르신 존재 또는 부재 하에서, 필요하다면 3차 또는 2차 아민, 알칼리 카르보네이트, 비카르보네이트 또는 포스페이트 등 유기 또는 무기 염기, 및 필요하다면 이러한 변형을 돕거나 촉진하는 것으로 화학 문헌에 공지된 구리 할라이드 또는 은 염 등의 다른 첨가제와 함께) 존재 하에서 수행된다. 이러한 교차 커플링 반응은 적합한 용매(예를 들면, THF, 디옥산, 디메톡시에탄, 디글라임, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 아세토니트릴, DMF, N-메틸피롤리돈, 또는 이들의 혼합물) 중에서, 가열하지 않거나, 통상적인 가열 또는 마이크로파 조사를 사용한 25 내지 200°C의 온도에서 수행된다. 이러한 방법에 의해 수득한 화합물, 특히 적합한 관능기를 함유하는 화합물(예를 들면, 카르복실산 또는 에스테르, 니트릴, 아민, 알데히드 또는 올레핀)은 화학 문헌에 잘 공지된 방법에 의해 본 발명 하에서 청구하는 다른 화합물에 추가 사용될 수 있다.

알칼리 금속, 또는 알칼리 토금속 또는 특정 전이 금속을 함유하는 유기금속 화합물 5b 등 보다 반응성인 유기 친핵체 (예를 들면, 유기리튬, 유기마그네슘 또는 유기아연 화합물) 또한 활성화된 올레핀(마이클-반개), 알데히드, 니트릴, 방향족 니트로 화합물(예를 들면, 문헌 [I.Sapountzis, P.Knochel - J. Am. Chem. Soc. (2002) 124, 9390] 참조), 카르복실산 유도체, 이산화탄소, 유기 디설피드 또는 유기 할라이드 등 일정 범위의 다른 친전자성 커플링 상대자와 커플링될 수 있다. 이러한 커플링은 적합한 용매 (예를 들면, 에테르, THF, 디옥산, 디메톡시에탄, 또는 디글라임, 또는 그의 혼합물) 중에서, 촉매 없이, 또는 적합한 전이 금속 촉매, 예컨대 적합한 구리, 코발트 또는 철 화합물을 사용하여, -100 내지 100°C의 온도에서, 이러한 변형을 돕거나 촉진하는 것으로 화학 문헌에 공지된 리튬 할라이드, 아민 또는 디아민 또는 그의 유도체 등 다른 첨가제의 존재 또는 부재 하에서 수행될 수 있다. 당업자에게 자명하듯이, 이러한 방법에 의해 수득된 화합물, 특히 적합한 관능기(예컨대 카르복실산 또는 에스테르, 니트릴, 아민, 알데히드 또는 올레핀)를 함유하는 화합물은 화학 문헌에 잘 공지된 방법에 의해 본 발명 하에서 청구하는 다른 화합물에 추가 사용될 수 있다.

3,5-이치환 피롤로[2,3-b]피리딘은 또한 반응식 2(WO 2004/032874 참조)에 개괄된 또 다른 방법을 통해 수득될 수 있다. 2-아미노-5-브로모피리딘의 요오드화는 그것을 요오드 및 나트륨 퍼이오데이트와 함께 DMF, DMA 또는 N-메틸피롤리돈 등 적합한 용매 중에서, 100 내지 200°C의 승온에서 반응시켜 수행되어, 중간체 31을 얻을 수 있다. 이 중간체 31은, 예컨대 그를 아세틸 클로라이드와 피리딘 등 적합한 용매 중에서, 25 내지 100°C에서 반응시키는 표준 조건 하에서 아실화될 수 있다. 브로마이드 32와 에티닐트리메틸실란과 커플링시켜 알킨 33을 제조하는 반응은 표준 할로젠 교차-커플링 방법(문헌 ([F. Diederich, P. J. Stang (eds.), Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998]; [J.Tsuiji, Palladium Reagents and Catalysts, John Wiley & Sons, 1995]), 예컨대 디클로로메탄 등 적합한 용매 중에서, 요오드화 제1구리 등 구리(I) 염, 및 트리에틸아민 등 유기 염기 존재 하에서, 디클로로비스(트리페닐포스피노)팔라듐(II) 또는 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 등 적합한 팔라듐 화합물을 촉매로 하여, 25°C 이상의 온도에서 수행될 수 있다 생성된 알킬닐피리딘 33의 고리화는 THF 또는 디옥산 등 적합한 용매 중, 및 25 내지 110°C의 온도에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드 등 가용성 플루오라이드에 노출시켜 가장 편리하게 수행되어, 5-브로모-피롤로[2,3-b]피리딘(34)를 제공할 수 있다.

반응식 2

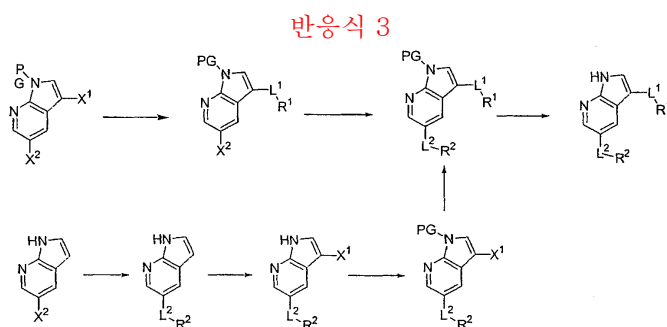


할라이드 34, 35 또는 38의 사용은 일반적으로 잘 공지된 방법에 의해 쉽게 수행될 수 있다. 예를 들면, 금속 촉매 교차 커플링 반응은 다양한 공지된 전이 금속 화합물(예를 들면, 팔라듐, 철 또는 니켈로부터 유도된 화합물)을 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 변형의 예는 문헌 ([Diederich, F., Stang, P. J'. - Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley- VCH, 1998]; [Beller, M., Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley- VCH, 1998]; [Tsuji, J., Palladium Reagents and Catalysts, Wiley- VCH, 1st. & 2nd ed.s, 1995, 2004]; [Fuerstner, A., et al., J.Am.Chem.Soc. (2002) 124, 13856]; 및 [Bolm, C, et al., Chem.Rev. (2004) 104, 6217])에 기재되어 있다. 다른 유용한 방법은 일반적으로 잘 공지된 방법(예를 들면, 금속 할로젠 교환, 및 적절하거나 필요하다면, 가용성 및 반응성인 보론, 마그네슘, 아연, 주석, 규소 또는 구리 화합물을 사용한 후속적인 금속 교환 반응; 이러한 방법의 대표적인 예는 문헌 [Schlosser, M., Organometallics in Synthesis, 2nd. ed., Wiley-VCH, 2002]에 기재됨)을 사용한, 브롬 또는 요오드 치환체의 금속 또는 반금속 치환체(예를 들면, 유기보론, 유기리튬, 유기주석, 유기규소, 유기아연, 유기구리 또는 유기마그네슘 화합물)로의 전환과 관련되어 있다. 이러한 방식으로 수득된 유기금속 유도체는 그 자체로 방향족 또는 올레핀성 할라이드 또는 트리플레이트와의 전이 금속 촉매 커플링 반응에 사용되거나, 충분히 반응성이 높다면 예컨대 특정 유기 할라이드, 마이클-받개, 옥시란, 아지리딘, 알데히드, 아실 할라이드, 또는 니트릴 등 적합한 친전자체와 직접 반응할 수도 있다.

3 또는 5 위치에서의 선택적 관능화는 각 위치에 관능기를 도입하기 위해 사용되는 변형의 성질, 특히 각 위치에의 관능화 순서에 따라 상이한 전략을 요구할 수도 있다. 그러므로, 일부 경우에는 3 위치에의 관능화를 5 위치에의 관능화 이전에 수행하는 것이 유리하거나 필요할 수 있으나, 다른 경우에는 반대의 접근법이 요구될 수도 있는데, 이는 도입될 특정 기의 성질, 그러한 변형을 수행하는 데 필요한 방법, 또는 사용되는 방법의 고유한 선택성에 의존된다. 예를 들면, 몇몇 반응물, 예컨대 전자 결핍성(즉, 하나 이상의 전자 끄는(withdrawing) 기를 함유하거나 특정 헤테로사이클릭계의 유도체를 대표하는) 및/또는 하나 이상의 치환체를 보론-탄소 결합의 오르토 위치에 함유하는 몇몇 보론산 또는 그의 에스테르는 매우 활성인 팔라듐 촉매의 사용(예를 들면, 문헌 ([Vilar, R., Christman, U. Angew. Chem. (2005) 117, 370]; [Littke, A.F., Fu, G. Angew. Chem. (2002) 114, 4350])의 기재내용 참조) 및 보다 강력한 조건, 예컨대 보다 높은 온도 및/또는 보다 긴 반응 시간을 요구할 수도 있다. 이러한 조건은 5-브로모-3-요오도-1H-피롤로[3,4-b]피리딘의 반응에서의 적절한 선택성을 달성하는 데 도움이 되지 않을 수도 있다. 그러므로, 이러한 경우, 이미 상술한 방법을 이용하여, 순차적으로 5-브로모-1H-피롤로[3,4-b]피리딘에서의 브롬의 치환, 3 위치에의 요오드화, 및 후속되는 제2 치환체의 3 위치로의 도입에 의해, 선택성의 문제를 함께 방지하는 것이 유리할 것이다. 일반적으로 말해서, 각 위치의 할로젠 원자의 치환은 언제든지, 5-브로모-3-요오도-1H-피롤로[3,4-b]피리딘에 존재하는 두 할로젠 원자 사이의 선택성을 일반적으로 높은 수준으로 보장하지 않는 매우 반응성인 촉매 또는 시약을 수반하는 조건을 요구할 수 있어, 이러한 순차적 접근법에 의지하는 것이 유리할 것이다.

R^1 및/또는 R^2 , 및 피롤로[3,4-b]피리딘 골격(예를 들면, 1 위치의 양성자) 내의 반응기의 적합한 보호기를 사용한 보호가 유리하거나 요구될 수 있음이 또한 이해될 것이다. 예를 들면, 일부 교차-커플링 반응에서 1H-피롤로[3,4-b]피리딘 골격의 1 위치의 질소를, 예를 들면 그 위치의 4-톨루일설폰닐, 트리-iso-프로필실릴 또는 테트라히드로-1H-피라닐기의 도입을 통해 보호하는 것이 바람직함을 알게 되었다. 이들 보호기의 도입 및 제거는 화학 문헌에 잘 공지된 방법에 의해 편리하게 수행될 수 있다. 당업자에게 자명하듯이, 상기 언급된 방법 중 어떠한 것에 의해 수득된 화합물도 유리 또는 보호된 관능기를 함유할 수 있으며, 이는 일반적으로 잘 공지된 방법에 의해 추가 사용될 수 있다.

본 발명에서 청구하는 화합물의 합성에 있어 교차-커플링 반응 합성법의 사용에 관한 보다 상세한 기술은 반응식 3에 도시되어 있다. 하기 식에서, X^1 및 X^2 는 할로젠, 보론산 또는 에스테르, 트리플루오로보레이트 염, 유기마그네슘, 유기아연, 또는 유기주석으로부터 선택되나, 이에 한정되지 않는다. L^1R^1 또는 L^2R^2 잔기의 개별 도입과 관련하여, 이러한 변형은 상기 개괄하였듯이 표준 할로젠 교차-커플링 방법을 통해 수행될 수 있다.



(구입하거나 화학 문헌에 잘 공지된 프로토콜을 통해 수득한) 보론산 및 보로네이트, 유기보란, 유기스타난, 유기아연 화합물, 유기마그네슘 화합물, 올레핀 또는 말단 알킨 등 적합한 시약과 상응하는 브로마이드 또는 요오다이드($X^1, X^2 = \text{Br}, \text{I}$)와의 커플링은 적합한 전이 금속 촉매(예를 들면, 팔라듐 화합물) 존재 하에서 수행될 수 있다. 커플링은 임의로 포스핀, 디포스핀, 아르두엔고(ARDUENGO)-유형 헤테로사이클릭 카르벤(문헌 ([A.J. Arduengo III et al. - *Organometallics* (1998) 17, 3375]; [A.J. Arduengo III et al. - *J.Am.Chem.Soc.* (1994) 116, 4391]) 참조) 또는 아르신 존재하에서 수행될 수 있다. 유기 또는 무기 염기(예를 들면, 3차 또는 2차 아민, 알칼리 카르보네이트, 비카르보네이트, 플루오라이드 또는 포스페이트) 및/또는 다른 공지된 첨가제(예를 들면, 리튬 클로라이드, 구리 할라이드 또는 은 염)이 이러한 변형을 달성하고 돕거나 촉진하기 위해 사용될 수 있다.

이러한 교차 커플링 반응은 THF, 디옥산, 디메톡시에탄, 디글라임, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 아세토니트릴, DMF, N-메틸피롤리돈, 물, 또는 그의 혼합물 등 적합한 용매 중, 및 25 내지 200°C의 온도에서 수행될 수 있다. 온도는 임의로 가열, 통상적인 가열 또는 마이크로파 조사에 의해 유지될 수 있다. 3-요오도-5-브로모-1H-피롤로[3,4-b]피리딘의 경우, 예컨대 적합한 전이 금속 촉매를 사용하는 보다 낮은 온도 또는 보다 짧은 반응 시간 등 일반적으로 덜 강한 조건 하에서, 브로모 치환체보다 요오도 치환체에 대한 선택적 또는 우선적 치환이 가능하다. 전이금속 촉매에 의한 변환을 통한 디- 또는 올리고할로젠 화합물의 선택적 관능화 반응은 화학 문헌에 잘 선행되어 있다(예를 들면 문헌 [Ji, J., et al. - *Org.Lett* (2003) 5, 4611]; [Bach, T. et al. - *J.Org.Chem* (2002) 67, 5789], [Adamczyk, M. et.al. - *Tetrahedron*(2003) 59, 8129] 참조).

이 방법은 알콜, 티올 또는 아민의 적합한 보호기를 임의로 함유하는 비-탄소계 친핵체(예를 들면, 알콜, 티올, 1차 또는 2차 아민)의 혼합으로 확장될 수 있다. 이러한 기의 예는 문헌 [Greene, T., et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999]에 개시되어 있다. 이러한 비-탄소 친핵체를 관련성 있는 교차-커플링 반응에 사용하는 방법의 예는 문헌 ([Ley, S., et al., *Angew.Chem.* (2003) 115, 5558]; [Wolfe, J., et al., *Ace. Chem.Res.* (1998) 31, 805]; [Hartwig, *Acc.Chem.Res.* (1998) 31, 852]; [Navarro, O., et al. *J.Org.Chem.* (2004) 69, 3173], [Ji, J., et al., *Org.Lett* (2003) 5, 4611])에 기재되어 있다. 당업자는 이러한 방법에 의해 수득되는 화합물이 본 발명의 다른 화합물을 수득하기 위한 일반적으로 잘 공지된 방법에 의해 추가 사용될 수 있음을 인식할 것이다.

일부 경우에서, 먼저 각 할로젠 유도체를 상응하는 유기금속 유도체(예를 들면, 보론산 또는 에스테르, 트리플루오로보레이트 염, 유기마그네슘, 유기아연 또는 유기주석 화합물)로 전환시켜, 탄소 또는 비-탄소 원자의 교차-커플링을 수행하는 것이 유리할 수 있다. 이러한 화합물은 할라이드 잔기를 적절한 금속 또는 반금속으로 치환하여 수득할 수 있다. 존재하는 임의의 관능기(예를 들면, 피롤로[3,4-b]피리딘의 1 위치에 있는 고리 질소)는 적합한 보호기("PG", 문헌 [Greene, T., et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999] 참조)에 의해 보호될 필요가 있을 수 있다.

이러한 금속 또는 반금속의 도입은 일반적으로 잘 공지된 방법, 예컨대 금속 또는 금속-할로젠 교환 반응을 사용한 금속화 반응에 의해 수행될 수 있다. 금속화 반응을 위한 유용한 금속은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 또는 이들 금속의 활성화된 형태를 포함한다. 금속-할로젠 교환 반응에 사용되는 적합한 시약은 유기리튬 또는 유기마그네슘 화합물(예를 들면, n-부틸리튬, tert-부틸리튬 또는 iso-프로필마그네슘 클로라이드 또는 브로마이드)을 포함한다. 유기금속 중간체의 후속되는 금속 교환 반응은, 필요하다면 마그네슘 클로라이드, 마그네슘 브로마이드, 트리-n-부틸주석 클로라이드, 트리메틸주석 클로라이드, 트리메틸 보레이트, 트리에틸 보레이트, 트리-iso-프로필 보레이트, 아연 트리플레이트 또는 아연 클로라이드 등의 적합한 가용성 및 반응성 금속 화합물과 함께 수행될 수 있다. 보론산 피나콜 에스테르의 도입은 DMSO, DMF, DMA 또는 N-메틸피롤리돈 등의 용매 중, 및 80 내지 160°C의 온도에서, 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(π) 및 적합한 염기(예를 들면, 아세트산칼륨 또는 아세트산나트륨) 존재 하에서 할로젠 유도체를 비스(피나콜라토)디보론과 직접 반응시켜 편리하게 수행될 수 있다. 통상적인 가열 또는 마이크로파 조사가 적절한 온도를 유지하는데 사용될 수 있다(유사한 변형의 선행 문헌으로서 문헌 [Ishiyama, T. et al. - *J. Org. Chem.* (1995) 60, 7508] 참조).

이 방법에 의해 수득한 보론산 피나콜 에스테르를 다른 보론산 유도체, 예컨대 보론산, 보로네이트, 또는 트리플루오로보레이트 염으로 전환하는 방법은 일반적으로 잘 공지되어 있다. 당업자에게 자명하듯이, 이러한 유기금속 유도체는 피롤로[3,4-b]피리딘의 유도체를 함유하는 할로겐의 경우에서 상기 기술한 것과 유사한 교차-커플링 반응에 사용될 수 있다. 이러한 커플링은 상기 기술한 방법과 동일 또는 명백히 유사하고/하거나 관련된 조건 하에서, 방향족, 헤테로 방향족 할라이드 또는 올레핀 시약 등 적합한 커플링 상대자와 함께 수행될 수 있다.

다른 방법으로, 상기 기술한 임의의 방법에 의한 피롤로[3,4-b]피리딘의 유도체를 함유하는 할로젠으로부터 생성된 유기 금속 유도체의 활성을 사용할 수 있다. 예를 들면, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 (예를 들면, 유기리튬, 유기마그네슘 또는 유기아연 화합물)을 함유하는 유도체는 예컨대 활성화된 올레핀 (마이클-반개), 알데히드, 니트릴, 방향족 니트로 화합물, 카르복실산 유도체, 옥시란, 아지리딘, 유기 디설피드 또는 유기 할라이드 등 일정 범위의 다른 친전자성 커플링 상대자와 직접 커플링하는 데 사용될 수 있다. 이러한 변환은 일반적으로 당업계에 잘 공지되어 있다(방향족 니트로 화합물과의 반응에 관하여는, 예를 들면 문헌 [Sapountzis, L, et al., J. Am. Chem. Soc. (2002) 124, 9390]을 참조).

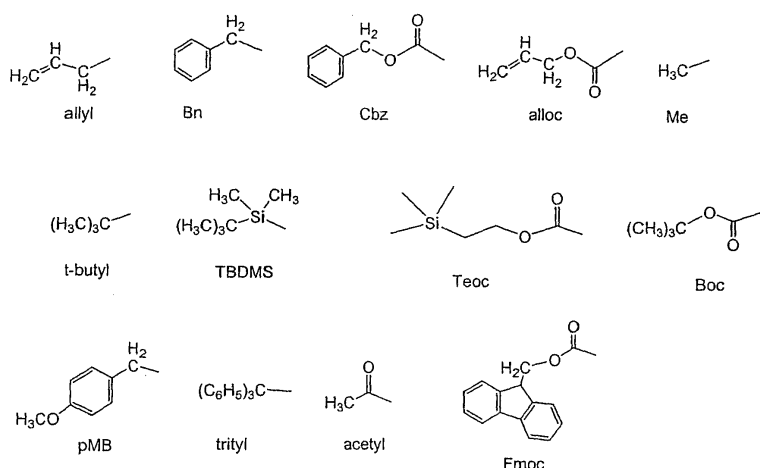
보호기

용어 "보호기"는, 보호기가 제거될 때까지 화합물의 일부 또는 전부의 반응성 잔기를 보호하고 그 잔기가 화학 반응에 참여하는 것을 막는 화학 잔기를 지칭한다. 예를 들면, 이러한 잔기는 문헌 [T.W.Greene, P.G.M.Wuts - Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999]에 수록 및 기재되어 있다. 상이한 보호기가 사용되는 경우, 각(상이한) 보호기가 상이한 수단에 의해 제거될 수 있도록 하는 것이 유리하다. 본질적으로 전혀 상이한 반응 조건 하에서 분리되는 보호기는 그 보호기의 차별적 제거를 가능하게 한다. 예를 들면, 보호기는 산, 염기 및 수소 첨가 분해에 의해 제거될 수 있다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및 tert-부틸디메틸실릴 등의 기는 산에 불안정하여, 수소 첨가 분해에 의해 제거될 수 있는 Cbz 기로 보호된 아미노기 및 염기에 불안정한 Fmoc 기의 존재 하에서 카르복시 및 하이드록시 반응성 잔기를 보호하는 데 사용할 수 있다. 카르복실산 및 하이드록시 반응성 잔기는, tert-부틸 카르바메이트 등 산에 불안정한 기 또는 산 및 염기 모두에 안정하나 가수분해로 제거 가능한 카르바메이트로 봉쇄된 아민 존재 하에서, 메틸, 에틸, 및 아세틸 등(한정되지 않음) 염기에 불안정한 기에 의해 보호될 수 있다.

카르복실산 및 하이드록시 반응성 잔기는 벤질기 등 가수분해로 제거 가능한 보호기로 봉쇄될 수도 있으며, 산과 수소 결합할 수 있는 아민기는 Fmoc 등 염기에 불안정한 기로 봉쇄될 수 있다. 카르복실산 반응성 잔기는 2,4-디메톡시벤질 등 산화적으로 제거 가능한 보호기로 봉쇄될 수 있으며, 이때 공존하는 아미노기는 플루오라이드에 불안정한 실릴 카르바메이트로 봉쇄될 수 있다.

알릴 차단기는 산 및 염기 보호기 존재 하에서 유용한데, 이는 그것이 안정하고 금속 또는 파이-산 촉매에 의해 후속적으로 제거될 수 있기 때문이다. 예를 들면, 알릴-봉쇄된 카르복실산은 산에 불안정한 t-부틸 카르바메이트 또는 염기에 불안정한 아세테이트 아민 보호기 존재 하에서, 팔라듐(O)-촉매 반응에 의해 탈보호화될 수 있다. 또 다른 형태의 보호기는 화합물 또는 중간체가 부착될 수 있는 수지이다. 잔기가 수지에 부착되는 한, 그 관능기는 봉쇄되어 반응할 수 없다. 수지로부터 분리된 관능기는 반응할 수 있게 된다.

전형적인 봉쇄/보호기는 다음의 잔기를 포함하나 이에 한정되지 않는다.



키나제의 억제 방법

또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 피롤로-피리딘 키나제 조절제를 사용하여 단백질 키나제 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "키나제 활성을 조절"은 본 발명의 피롤로-피리딘 키나제 조절제에 접촉되는 경우 단백질 키나제의 활성이 피롤로-피리딘 키나제 조절제 부재시의 활성에 비해 증가 또는 감소되는 것을 의미한다. 그러므로, 본

발명은 단백질 키나제에 본 발명의 피롤로-피리딘 키나제 조절제(예를 들면 화학식 I 내지 XV 중 어느 하나의 화합물)를 접촉시켜 단백질 키나제 활성을 조절하는 방법을 제공하는 것이다. 일부 실시태양에서, 화학식 IV의 화합물이 단백질 키나제와 접촉된다.

일부 실시태양에서, 피롤로-피리딘 키나제 조절제는 키나제 활성을 억제한다. 키나제 활성과 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "억제한다"는, 피롤로-피리딘 키나제 조절제에 접촉되는 경우 키나제 활성이 피롤로-피리딘 키나제 조절제의 부재시 활성에 비해 감소함을 의미한다. 그러므로, 본 발명은 추가로, 단백질 키나제를 본 발명의 피롤로-피리딘 키나제 조절제에 접촉시켜 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공하는 것이다.

특정 실시태양에서, 단백질 키나제는 단백질 티로신 키나제이다. 본원에서 사용되는 단백질 티로신 키나제는, 포스페이트 주개(예를 들면, ATP 등 뉴클레오타이드 포스페이트 주개)를 수반하는 단백질의 티로신 잔기의 인산화를 촉매하는 효소를 지칭한다. 단백질 티로신 키나제는 예를 들면 아벨슨 티로신 키나제("Abl")(예를 들면, c-Abl 및 v-Abl), 론(Ron) 수용체 티로신 키나제 ("RON"), Met 수용체 티로신 키나제 ("MET"), Fms-유사 티로신 키나제 ("FLT") (예를 들면, FLT3), src-분류 티로신 키나제 (예를 들면, lyn, CSK), 및 p21-활성화된 키나제-4 ("PAK"), FLT3, 오로라 키나제, B-림프구형 티로신 키나제 ("Blk"), 사이클린-의존성 키나제 ("CDK") (예를 들면, CDK1 및 CDK5), src-분류 관련 단백질 티로신 키나제 (예를 들면, Fyn 키나제), 글리코겐 신타아제 키나제 ("GSK") (예를 들면, GSK3 α 및 GSK3 β), 림프구 단백질 티로신 키나제 ("Lck"), 리보솜 S6 키나제 (예를 들면, Rsk1, Rsk2, 및 Rsk3), 정액 티로신 키나제 (예를 들면, Yes), 및 티로신 키나제 활성을 보이는 그의 아형 및 동족체를 포함한다. 특정 실시태양에서, 단백질 티로신 키나제는 Abl, RON, MET, PAK, 또는 FLT3이다. 다른 실시태양에서, 단백질 티로신 키나제는 FLT3 또는 Abl 분류 구성원(family member)이다.

또 다른 실시태양에서, 키나제는 돌연변이 키나제, 예컨대 돌연변이 Bcr-Abl 키나제, FLT3 키나제 또는 오로라 키나제이다. 유용한 돌연변이 Bcr-Abl 키나제는 임상적으로 단리된 돌연변이체 M244V, L248V, G250E, G250A, Q252H, Q252R, Y253F, Y253H, E255K, E255V, D276G, F311L, T315L T315N, T315A, F317V, F317L, M343T, M351T, E355G, F359A, F359V, V379I, F382L, L387M, H396P, H396R, S417Y, E459K 및 F486S 중 하나 이상을 갖는 것들이다. 일부 실시태양에서, 돌연변이 Abl 키나제는 T315I 돌연변이체를 갖는다. 상기 아미노산 돌연변이체의 위치를 나타내는 번호 시스템은 잘 공지된 ABL 엑손 Ia에 따른 야생형 ABL이다. 문헌 [Deininger, M., et al., Blood 105(7), 2640 (2005)]을 참조한다. 이 번호 시스템은 도 1에 재현되어 있다. 일부 실시태양에서, 돌연변이 Bcr-Abl 키나제는 상기 수록된 돌연변이체 중 하나 이상을 포함하며, 도 1의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시태양에서, 돌연변이 Bcr-Abl 키나제는 상기 수록된 돌연변이체 중 하나 이상을 포함하며, 적어도 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 또는 1100 개의 아미노산을 포함한다.

일부 실시태양에서, 키나제는 아벨슨 티로신 키나제, 론 티로신 키나제, Met 수용체 티로신 키나제, Fms-유사 티로신 키나제-3, 오로라 키나제, p21-활성화 키나제-4 및 3-포스포이노시티드-의존성 키나제-1로부터 선택된다. 일부 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 이 키나제와 접촉된다.

일부 실시태양에서, 키나제는 공지된 키나제와 상동이다(본원에서 "상동 키나제"로도 지칭함). 상동 키나제의 생물학적 활성을 억제하는 데 유용한 화합물 및 조성물은 예컨대 결합 분석법으로 초기에 선별된다. 상동 효소는 공지된 키나제 전장의 아미노산과 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상 동일하거나, 공지된 키나제 활성 도메인과 70%, 80% 또는 90% 상동인 동일 길이의 아미노산 서열을 포함한다. 상동은 예를 들면 문헌 [Altschul, et al., Nuc. Acids Res. 25:3389-3402 (1997)]에 기재된 PSI BLAST 검색 등을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 실시태양에서, 적어도 50%, 또는 적어도 70%의 서열이 이 분석에서 정렬된다. 정렬을 수행하기 위한 다른 도구는, 예를 들면 정렬의 포스트스크립트(PostScript) 버전을 생성하는 데 사용되는 DbClustal 및 EsPrit를 포함한다. 문헌 ([Thompson et al., Nucleic Acids Research, 28:2919-26, 2000]; [Gouet, et al., Bioinformatics, 15:305-08 (1999)])을 참조한다. 상동체는 예를 들면 FLT3, Abl 또는 다른 공지된 키나제, 또는 FLT3, Abl 또는 다른 공지된 키나제의 임의의 기능성 도메인을 수반하는 100 개 이상의 아미노산(문헌 [Altschul et al., Nucleic Acids Res., 25:3389-402 (1997)])에 대해 BLAST E-값 1×10^6 을 가진다.

상동은 효소의 활성자리 결합 포켓과 공지된 키나제의 활성자리 결합 포켓을 비교하여 측정될 수도 있다. 예를 들면, 상동성 효소에서, 분자 또는 상동체의 아미노산의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 이상, 최대 약 1.5Å, 약 1.25Å, 약 1Å, 약 0.75Å, 약 0.5Å, 및 또는 약 0.25Å의 알파 탄소 원자의 제곱 평균 편차를 갖는 키나제 도메인의 크기와 비교할 만한 도메인의 아미노산 구조 배위를 갖는다.

본 발명의 화합물 및 조성물은 키나제 활성을 억제하고 ATP에 결합하는 다른 효소를 억제하는 데 유용하다. 그러므로, 그들은 이러한 ATP-결합 효소 활성을 억제하면 완화되는 질병 및 질환의 치료에 유용하다. 기호(signature), 서열 패턴, 동기(motif), 또는 단백질 분류 또는 도메인의 프로파일을 함유하는 효소를 식별할 수 있는 데이터베이스 PROSITE를 사용함으로써, 이러한 ATP 결합 효소의 측정 방법은 당업계에 공지된 것, 상동 효소의 선택과 관련하여 본원에서 논의된 것을 포함한다.

본 발명의 화합물 및 그의 유도체는 키나제-결합 제제로 사용될 수도 있다. 결합 제제로서, 이러한 화합물 및 유도체는 친화성 크로마토그래피 적용을 위한 속박(tethered) 기질로서의 안정적인 수지에 결합될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 그의 유도체는 또한 효소 또는 펩티드 특성화, 구조 및/또는 기능의 관찰을 위해 사용되도록 개조(예를 들면, 방사성 식별 또는 친화성 식별 등)될 수 있다.

예시적인 실시태양에서, 본 발명의 피롤로-피리딘 키나제 조절제는 키나제 억제제이다. 일부 실시태양에서, 키나제 억제제는 1 마이크로몰 미만의 IC_{50} 또는 억제 상수(K_i)를 갖는다. 또 다른 실시태양에서, 키나제 억제제는 500 마이크로몰 미만의 IC_{50} 또는 억제 상수(K_i)를 갖는다. 또 다른 실시태양에서, 키나제 억제제는 10 마이크로몰 미만의 IC_{50} 또는 억제 상수(K_i)를 갖는다. 또 다른 실시태양에서, 키나제 억제제는 1 마이크로몰 미만의 IC_{50} 또는 억제 상수(K_i)를 갖는다. 또 다른 실시태양에서, 키나제 억제제는 500 나노몰 미만의 IC_{50} 또는 억제 상수(K_i)를 갖는다. 또 다른 실시태양에서, 키나제 억제제는 10 나노몰 미만의 IC_{50} 또는 억제 상수(K_i)를 갖는다. 또 다른 실시태양에서, 키나제 억제제는 1 나노몰 미만의 IC_{50} 또는 억제 상수(K_i)를 갖는다.

치료 방법

또 다른 실시태양에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상자(예를 들면, 인간 등 포유류)의 키나제 활성에 의해 매개되는 질병(키나제-매개 질병 또는 질환)의 치료 방법을 제공한다. "키나제-매개" 또는 "키나제-관련" 질환이란 그 질병 또는 징후가 키나제 활성을 억제하면 완화될 수 있는 질병(예를 들면, 키나제가 질병 과정의 발신, 매개, 조절 또는 조정에 관련된 것)을 의미한다. "질병"이란, 질병 또는 질병 징후를 의미한다. 본 방법은 본 발명의 피롤로-피리딘 키나제 조절제(예를 들면 화학식 I 내지 XV 중 어느 하나의 화합물)의 유효량을 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다.

키나제 관련 질병의 예는 암(예를 들면, 백혈병, 종양 및 전이), 알레르기, 천식, 비만, 염증(예를 들면, 염증성 기도 질환 등의 염증성 질환), 혈액성 질환, 폐색성 기도 질환, 천식, 자가면역 질병, 신진대사성 질병, 감염(예를 들면, 박테리아성, 바이러스성, 이스트, 진균류), CNS 질병, 뇌종양, 퇴행성 신경 질병, 심혈관계 질병, 및 혈관 신생과 관련된 질병, 신혈관 생성(neovascularization) 및 혈관 형성(vasculogenesis)을 포함한다. 예시적인 실시태양에서, 본 화합물은 백혈병을 비롯한 암, 및 척수 증식성 질환 등의 비정상적 세포 증식을 수반하는 다른 질병 또는 질환의 치료에 유용하다. 일부 실시태양에서, 화학식 I의 화합물이 대상자에게 투여된다.

본 발명의 화합물로 치료되는 암의 보다 구체적인 예는, 유방암, 폐암, 흑색종, 직장암, 방광암, 난소암, 전립선암, 신장암, 편평상피세포암, 교아세포종, 췌장암, 카포지 육종, 다발성 골수종 및 백혈병(예를 들면, 골수성, 만성 골수성, 급성 림프모구성, 만성 림프모구성, 호지킨성 및 다른 백혈병 및 혈액학적 암)을 포함한다.

본 발명의 화합물 또는 조성물에 의한 치료가 치료 또는 예방에 유용한 다른 특정 질병 또는 질환의 예는, 이식 거부(예를 들면, 신장, 간, 심장, 폐, 섬세포, 췌장, 골수, 각막, 소장, 피부 동종 이식 또는 이종 이식 및 다른 이식), 이식편 대 숙주 질병, 골관절염, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 당뇨병, 당뇨병성 망막증, 염증성 장 질병(예를 들면, 크론병, 궤양성 대장염 및 다른 장 질병), 신장 질병, 악액질, 부패성 쇼크, 루푸스, 중증 근무력증, 건선, 피부염, 습진, 지루, 알츠하이머병, 파킨슨병, 화학치료 중 줄기세포 보호, 자가조직 또는 동종이계 골수 이식을 위한 생체외 선택 또는 생체외 정화, 눈병, 망막증(예를 들면 시력감퇴, 당뇨병성 망막증 및 다른 망막증), 각막병, 녹내장, 감염(예를 들면 박테리아성, 바이러스성 또는 진균성), 및 재협착을 포함하나 이에 한정되지 않는 심장병을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

분석법

본 발명의 화합물은 그의 단백질 키나제 조절, 단백질 키나제 결합 및/또는 세포 성장 및 증식의 방지 능력을 측정하기 위해 용이하게 검사될 수 있다. 유용한 분석법의 몇몇 예를 이하에 제시한다.

키나제 억제 및 결합 분석법

다양한 키나제의 억제는 본원에서 제시한 다양한 방법 및 문헌 [Upstate KinaseProfiler Assay Protocols June 2003 publication]에서 논의된 방법 등, 당업계에 공지된 방법에 의해 측정하였다.

예를 들면, 시험관내 분석이 수행되는 경우, 키나제는 전형적으로는 적절한 농도로 희석하여 키나제 용액을 형성하였다. 키나제 기질 및 포스페이트 주개, 예컨대 ATP를 키나제 용액에 첨가하였다. 키나제 기질에 포스페이트를 전달하여 인산화 기질을 형성하도록 하였다. 인산화 기질의 형성은 방사성(예를 들면, $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}\text{-ATP}]$), 또는 검출 가능한 2차 항체(예를 들면, ELISA) 등 적절한 수단에 의해 직접 검출할 수 있다. 별법으로, 인산화 기질의 형성은 ATP 농도의 검출(예를 들면, 키나제-Glo® 분석 시스템(프로메가(Promega))) 등 임의의 적절한 기법을 사용하여 검출할 수도 있다. 키나제 억제제는 시험 화합물의 존재 및 부재 하에서 인산화 기질의 형성을 검출하여 식별하였다(하기 실시예 단락 참조).

세포 내 키나제를 억제하는 화합물의 능력은 당업계에 공지된 방법으로 분석될 수도 있다. 예를 들면, 키나제를 함유하는 세포를 키나제를 활성화하는 활성 제제(성장 인자 등)에 접촉시킬 수도 있다. 시험 화합물의 부재 및 존재시의 세포내 인산화 기질의 양은 세포를 용리하고 적절한 방법(예를 들면, ELISA)에 의해 존재하는 인산화 기질을 검출하여 측정할 수 있다. 시험 화합물의 존재시의 인산화 기질의 양이 시험 화합물의 부재시에 생성되는 양에 비해 감소한다면, 키나제 억제가 관측된 것이다. 보다 자세한 세포상 키나제 분석법은 하기 실시예 단락에 논의되었다.

화합물의 키나제로의 결합을 측정하기 위하여, 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용할 수 있다. 예를 들면, 미국 캘리포니아주 프레몬트의 디스커버x(Discoverx)사 제조 시험 키트, ED-스타우로스포르린(Staurosporine) NSIP™ 효소 결합 분석 키트(미국특허번호 제5,643,734호 참조)가 사용될 수 있다. 키나제 활성은 2003년 6월 8일 공개된 미국특허번호 제 6,589,950호와 같이 분석할 수도 있다.

적합한 키나제 억제제는, 예를 들면 본원에 그 전체로서 모든 목적을 위해 포함된 문헌 [Antony Samy, et al., PCT 국제특허공보 WO03087816A1]에 개시된 것과 같은 단백질 결정학적 선별을 통해 본 발명의 화합물로부터 선택할 수 있다.

본 발명의 화합물은 그의 다양한 키나제에의 결합 및/또는 억제 능력을 분석 및 가시화하기 위해 컴퓨터로 선별될 수도 있다. 본 발명의 화합물 다수의 구조는 다양한 위치에서 키나제에 결합하는 능력을 측정하기 위해, 컴퓨터로 선별될 수 있다. 이러한 화합물은 의학 화학에서의 노력에 있어 잠재적이고 약제학적으로 중요한 억제제를 식별하기 위해 목표물 또는 실마리로서 사용될 수 있다(Travis, Science, 262:1374, 1993). 이러한 화합물의 3차원 구조는 키나제 또는 그의 활성자리 또는 결합 포켓의 3차원 화상 위에 포개져, 화합물이 화상, 즉 단백질 내에 공간적으로 적합한지 여부를 평가할 수 있다. 이러한 선별에 있어, 이들 본체, 또는 화합물의 결합 포켓에 대한 적합성의 수준은 형상 상보성 또는 상호작용 에너지 측정에 의해 판단할 수 있다(문헌 [Meng, et al., J. Comp. Chem. 13:505-24, 1992]).

본 발명에 따라 키나제에 결합하고/하거나 그를 조절하는(예를 들면, 키나제를 억제 또는 활성화하는) 본 발명의 화합물의 선별을 위해서는 일반적으로 두 가지 요인을 고려하게 된다. 먼저, 화합물이 물리적 및 구조적으로, 공유결합적 또는 비-공유결합적으로 키나제와 연결될 수 있어야 한다. 예를 들면, 공유결합적 상호작용은 단백질의 비가역적 또는 자살 억제제의 설계에 중요할 수 있다. 키나제와 본 화합물의 연결에 있어 중요한 비-공유결합적 분자 상호작용은 수소결합, 이온성 상호작용, 반데르 발스 및 소수성 상호작용을 포함한다. 둘째, 화합물은 키나제와의 연결을 가능하게 하는 결합 포켓에 대하여 배좌 및 배향하는 것으로 가정될 수 있어야 한다. 화합물의 특정 부위가 키나제와의 이러한 연결에 직접 참여하지는 않을 것이나, 이들 부위도 분자의 전체 배좌에 영향을 줄 수 있고, 현저한 영향을 미칠 수 있다. 배좌에 관한 요구는 결합 포켓의 일부 또는 전부에 대한 화학 기 또는 화합물의 전체 3차원 구조 및 배향, 또는 키나제와 직접 상호작용하는 다수의 화학 기를 포함하는 화합물의 관능기 사이의 간격을 포함한다.

예를 들면 DOCK 또는 GOLD 등 본원에 기술한 도킹 프로그램은 활성 자리 및/또는 결합 포켓에 결합하는 화합물을 식별하는 데 사용된다. 화합물은 단백질의 상이한 분자 동역학적 배좌를 고려하여, 단백질 구조의 하나 이상의 결합 포켓, 또는 동일 단백질의 한 조를 넘는 좌표에 대해 선별될 수 있다. 그 뒤, 일치 점수를 사용하여 단백질에 화합물이 가장 적합한지 식별할 수 있다(문헌 [Charifson, P.S. et al, J. Med. Chem. 42: 5100-9 (1999)]). 하나를 넘는 단백질 분자 구조로부터 수득된 데이터는 2002년 5월 3일 출원된 문헌 [Klingler et al., U.S. Utility Application, "Computer Systems and Methods for Virtual Screening of Compounds."]에 기재된 방법에 따라 그 점수를 계산할 수 있다. 그 후, 가장 적합한 화합물은 화학 라이브러리의 생성자로부터 수득하거나, 또는 합성하여, 결합 분석 및 생물학적 분석에서 사용할 수 있다.

화합물의 키나제에 대한 잠재적 조절 또는 결합 효과를 평가하기 위해 컴퓨터 모델링 기법이 사용될 수 있다. 컴퓨터 모델링이 강한 상호 작용을 표시한다면, 그 분자를 합성하여 그의 키나제 결합 및 활성에의 영향(억제 또는 활성화) 능력을 시험할 수 있다.

키나제의 조절 여부 또는 다른 결합 화합물은, 화학적 기 또는 단편들을 스크리닝하고 키나제의 개개의 결합 포켓(pocket) 또는 다른 영역과 결합하는 이들의 능력에 대해 선택하는 일련의 단계들에 의해 연산적으로 평가될 수 있다. 이러한 방법은, 예를 들어 키나제들 좌표에 기초하여 컴퓨터 스크린상의 활성 부위를 육안으로 조사함으로써 개시될 수 있다. 그다음 선택된 단편들 또는 화학적 기들은 다양한 배향으로 배치되거나 키나제들의 개개의 결합 포켓내에 설치될 수 있다 (Blaney, J.M. and Dixon, J.S., *Perspectives in Drug Discovery and Design*, **1** :301, 1993). 수동적 설치의 인사이트 (Insight) II (미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 액셀리스(Accelrys)), MOE (캐나다 퀘벡주 몬트리올 소재의 케미칼 컴퓨팅 그룹, 인크.(Chemical Computing Group, Inc.)); 및 SYBYL (미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 트리포스, 인크. (Tripos, Inc.), 1992) 및 그 후 CHARMM (Brooks, et al, *J. Comp. Chem.* **4**:187-217, 1983), AMBER (Weiner, et al, *J. Am. Chem. Soc.* **106**: 765-84, 1984) 및 C²MMFF (머크 몰레큘라 포스 필드(Merck Molecular Force Field); 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 액셀리스)와 같은 표준 분자 기계력 장을 갖는 에너지 최소화 및/또는 분자 동역학과 같은 소프트웨어를 사용하여 수행할 수 있다. 더욱 자동화된 설치의 DOCK (Kuntz et al, *J. Mol. Biol.* **161**:269-88, 1982; DOCK는 미국 캘리포니아주 샌 프란시스코 소재의 캘리포니아 대학으로부터 이용가능하다); AUTODOCK (Goodsell & Olsen, *Proteins: Structure, Function, and Genetics* **8**:195-202, 1990; AUTODOCK은 미국 캘리포니아주 라 줄라 소재의 스크립스 리서치 인스티튜트(Scripps Research Institute)로부터 이용가능하다); GOLD (캠브리지 크리스탈로그래픽 데이터 센터(Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)); Jones et al., *J. Mol. Biol.* **245**:43-53, 1995); 및 FLEXX (미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 트리포스, 인크.; Rarey, M., et al., *J. Mol. Biol.* **261**:470-89, 1996)와 같은 프로그램을 사용하여 수행될 수 있다. 다른 적절한 프로그램들은, 예를 들어 할페린(Halperin) 등의 문헌에 기재되어 있다.

상기 방법들에 의해 화합물들을 선택하는 도중에, 상기 화합물이 키나제에 결합할 수 있는 효율을 시험하고 연산적 평가에 의해 최적화할 수 있다. 예를 들어, 키나제 저해제로서 기능하도록 고안되거나 선택된 화합물은 천연 기질이 결합된 경우 활성 부위 잔기들이 차지한 부피와 중복되지 않는 부피를 차지할 수 있지만, 당업자라면 일부 유동적인 상황이 존재하여 주쇄 및 측쇄가 재배열될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 당업자는 결합시 단백질 재배열을 활용하여, 예를 들어 유도된 정합을 제공할 수 있는 화합물을 고안할 수 있다. 효과적인 키나제 저해제는 그의 결합된 상태와 유리된 상태 사이에서 비교적 작은 에너지 차이를 나타낼 수 있다 (즉, 결합 변형 에너지가 작고/작거나 결합시 구조적 변형물이 낮을 수 있다). 따라서, 가장 효율적인 키나제 저해제는, 예를 들어 10 kcal/mol 이하, 7 kcal/mol 이하, 5 kcal/mol 이하, 또는 2 kcal/mol 이하의 결합 변형 에너지를 갖도록 고안되어야 한다. 키나제 저해제는 전체 결합 에너지와 유사한 1종 이상의 구조에서 단백질과 상호작용할 수 있다. 이러한 경우, 결합 변형 에너지는 유리 화합물의 에너지와 저해제가 효소에 결합시 관찰되는 구조들의 평균 에너지 사이의 차이로 정해진다.

화합물의 변형 에너지 및 정전기적 상호작용을 평가하기 위해 이용가능한 구체적인 컴퓨터 소프트웨어들이 당분야에 존재한다. 이러한 용도로 고안된 프로그램들의 예에는, 가우시안(Gaussian) 94, 개정 C (미국 펜실바니아주 피츠버그 소재의 프리스치, 가우시안, 인크.(Frisch, Gaussian, Inc.), ©1995); AMBER, 버전(version) 7. (Kollman, 샌 프란시스코의 캘리포니아 대학, ©2002); QUANTA/CHARMM (미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 액셀리스, 인크., ©1995); 인사이트 II/디스커버(Discover) (미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 액셀리스, 인크., ©1995); DelPhi (미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 액셀리스, 인크., ©1995); 및 AMSOL (미네소타 대학) (퀀텀 케미스트리 프로그램 익스체인지(Quantum Chemistry Program Exchange), 인디애나 대학)이 포함된다. 이들 프로그램은, 예를 들어 당분야에 잘 알려져 있는 바와 같은 컴퓨터 워크스테이션, 예를 들어 LINUX, SGI 또는 Sun 워크스테이션을 사용하여 수행될 수 있다. 다른 하드웨어 시스템 및 소프트웨어 패키지들은 당업자에게 공지되어 있을 것이다.

당업자는 당분야에 공지된 방법 및 본원에 개시된 방법들을 사용하여 키나제 단백질을 발현시킬 수 있다. 본원에 개시된 천연 및 돌연변이된 키나제 폴리펩티드들은 당분야에 잘 알려져 있는 기술들을 사용하여 전체적으로 또는 부분적으로 화학 합성될 수 있다(예를 들어, 문헌[Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Principles*, W.H. Freeman & Co., NY, 1983] 참조).

유전자 발현 시스템을 천연 및 돌연변이된 폴리펩티드의 합성을 위해 사용할 수 있다. 당업자에게 알려져 있는, 천연 또는 돌연변이된 폴리펩티드 코딩 서열 및 적절한 전사/해독 제어 신호를 함유하는 발현 벡터들을 구성할 수 있다. 이러한 방법들은 시험관내 재조합 DNA 기술, 합성 기술 및 생체내 재조합/유전자 재조합을 포함한다. 예를 들어 문헌[Sambrook et

al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, 2001, and Ausubel et al, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and Wiley Interscience, NY, 1989]에 기재된 기술들을 참조한다.

숙주-발현 벡터 시스템을 사용하여 키나제를 발현시킬 수 있다. 이들은 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터들로 형질전환된 박테리아; 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터들로 형질전환된 효모; 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터들(예를 들어, 마쿨로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터들(예를 들어, 꽃양배추 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 감염되거나 또는 코딩 서열을 함유하는 재조합 플라스미드 발현 벡터들(예를 들어, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 동물 세포 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 상기 단백질은 또한 예를 들어 단백질을 대상내에서 단백질의 양을 증대시키거나 유전자 조작된 치료 단백질을 발현시키기 위해 발현시키는 것을 포함하여, 인간 유전자 치료 시스템에서 발현될 수도 있다. 이들 시스템의 발현 요소들은 다양한 강도 및 특이성을 갖는다.

구체적으로 고안된 벡터들은 박테리아-효모 또는 박테리아-동물 세포들과 같이 숙주들 사이에서 DNA의 셔틀링(shutting)을 허용할 수 있다. 적절히 구성된 발현 벡터는 숙주 세포에서 자가 복제를 위한 복제 기원, 하나 이상의 선별 마커(marker), 제한된 수의 유용한 제한효소 부위, 고 복제수 가능성, 및 활성 프로모터를 함유할 수 있다. 프로모터는 RNA 폴리머라제가 DNA에 결합하여 RNA 합성을 개시하도록 유도하는 DNA 서열 정의된다. 강한 프로모터는 mRNA를 고 빈도수로 개시시키는 것이다.

발현 벡터는 또한 예를 들어 구성적 및 유도성 프로모터를 비롯하여 전사 및 해독에 영향을 미치는 다양한 요소들을 포함할 수 있다. 이러한 요소들은 종종 숙주 및/또는 벡터에 의존적이다. 예를 들어, 박테리아 시스템에서 클로닝하는 경우, T7 프로모터, 박테리오파지 λ 의 pL, plac, ptrp, ptac (ptrp-lac 하이브리드 프로모터) 등과 같은 유도성 프로모터들을 사용할 수 있고; 곤충 세포 시스템에서 클로닝하는 경우, 마쿨로바이러스 폴리헤드린 프로모터와 같은 프로모터들을 사용할 수 있으며; 식물 세포 시스템에서 클로닝하는 경우, 식물 세포의 계놈으로부터 유래한 프로모터 (예를 들어, 열 쇼크(shock) 프로모터; RUBISCO의 작은 서브유닛에 대한 프로모터; 클로로필 a/b 결합 단백질에 대한 프로모터) 또는 식물 바이러스로부터 유래한 프로모터 (예를 들어, CaMV의 35S RNA 프로모터; TMV의 외피(coat) 단백질 프로모터)를 사용할 수 있고; 포유동물 세포 시스템에서 클로닝하는 경우, 포유동물 프로모터 (예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터) 또는 포유동물 바이러스 프로모터 (예를 들어, 아데노바이러스 후기 프로모터; 백시나 바이러스 7.5K 프로모터; SV40 프로모터; 소 유두종 바이러스 프로모터; 및 엡스타인-바(Epstein-Barr) 바이러스 프로모터)를 사용할 수 있다.

다양한 방법, 예를 들어 형질전환, 형질감염, 감염, 원형질체 융합 및 전기천공법을 사용하여 벡터를 숙주 세포에 도입시킬 수 있다. 발현 벡터-함유 세포를 클론상으로 전파시키고 개별적으로 분석하여 이들이 적절한 폴리펩티드를 생산하는지 여부를 결정한다. 다양한 선별 방법, 예를 들어 항생제 내성을 사용하여 형질전환된 숙주 세포를 확인할 수 있다. 폴리펩티드를 발현하는 숙주 세포 클론은 항-키나제 항체와의 면역 반응성 및 숙주 세포-관련 활성의 존재를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 몇몇 수단들에 의해 확인할 수 있다.

cDNA의 발현은 또한 시험관내에서 제조된 합성 mRNA를 사용하여 수행할 수도 있다. 합성 mRNA는 맥아 추출물 및 세망 세포 추출물을 포함하지만 이로 제한되지 않는 다양한 무세포 시스템에서 효율적으로 해독될 뿐만 아니라, 개구리 난모세포로의 미세주입을 포함하지만 이로 제한되지 않는 세포-기재 시스템에서 효율적으로 해독될 수 있다.

최적 수준의 활성 및/또는 단백질을 나타내는 cDNA 서열(들)을 결정하기 위해, 변형된 cDNA 분자를 구성한다. 변형된 cDNA의 비제한적인 예는 cDNA에서의 코돈 사용빈도(codon usage)를 cDNA가 발현할 숙주 세포에 대해서 최적화시키는 것이다. 숙주 세포는 상기 cDNA 분자로 형질전환되며 키나제 RNA 및/또는 단백질의 수준을 측정한다.

숙주 세포에서의 키나제 단백질의 수준은 면역친화성 및/또는 리간드 친화성 기술, 키나제-특이적 친화성 비드(bead)와 같은 다양한 방법에 의해 정량화되거나, 또는 특이적 항체를 사용하여 ^{35}S -메티오닌 표지되거나 비표지된 단백질을 분리한다. 표지되거나 비표지된 단백질은 SDS-PAGE에 의해 분석된다. 비표지된 단백질은 특이적 항체를 이용하는 웨스턴 블롯팅(Western blotting), ELISA 또는 RIA에 의해 검출된다.

재조합 숙주 세포에서의 키나제 발현에 이어서, 폴리펩티드를 회수하여 활성 형태의 단백질을 제공한다. 몇몇 정제 절차를 이용할 수 있으며 사용하기에 적합하다. 재조합 키나제는 세포 용해물 또는 컨디셔닝된(conditioned) 배양 배지로부터 당 분야에 알려진 분획법 또는 크로마토그래피 단계들의 다양한 조합 또는 개별 적용에 의해 정제될 수 있다.

또한, 재조합 키나제는 전장(full length) 신생 단백질 또는 그의 폴리펩티드 단편들에 대해 특이적인 모노클로날 또는 폴리클로날 항체로 제작된 면역친화성 칼럼을 사용하여 다른 세포내 단백질들로부터 분리될 수 있다. 당분야에 알려져 있는 다른 친화성 기재 정제 기술도 사용할 수 있다.

별법으로는, 상기 폴리펩티드는 폴딩되지 않은(unfolded), 불활성 형태로 숙주 세포로부터, 예를 들어 박테리아의 봉입체(inclusion body)로부터 회수될 수 있다. 이러한 형태로 회수된 단백질은 변성제, 예를 들어 구아니디늄 하이드로클로라이드를 사용하여 가용화된 후, 당업자에게 알려진 방법들, 예를 들어 투석법을 사용하여 활성 형태로 재폴딩될 수 있다.

세포 성장 분석법

다양한 세포 성장 분석법이 당분야에 공지되어 있으며 세포 성장 및/또는 증식을 저해(예를 들어, 감소)할 수 있는 피롤로-피리딘 화합물(즉 "시험 화합물")을 확인하는데 유용하다.

예를 들어, 성장 및/또는 증식을 위해 특정한 키나제를 요구하는 다양한 세포가 공지되어 있다. 이러한 세포가 시험 화합물의 존재하에 성장하는 능력을 평가하고 시험 화합물의 부재하에서의 성장과 비교함으로써 시험 화합물의 항-증식성 활성을 확인할 수 있다. 이러한 유형의 한 가지 통상적인 방법은 표지, 예를 들어 삼중수소화된 티미딘의 분열 세포의 DNA로의 혼입 정도를 측정하는 것이다. 별법으로, 세포 증식의 저해는 세포 수와 상관되는 대용(surrogate) 마커를 갖는 세포의 총 대사 활성을 측정함으로써 평가할 수 있다. 세포를 시험 화합물의 존재 및 부재하에 대사 지시자로 처리할 수 있다. 생존 세포는 대사 지시자를 대사하며, 따라서 검출성 대사 산물을 형성한다. 검출성 대사 산물 수준이 시험 화합물의 부재의 경우에 비해 시험 화합물이 존재하는 경우에 감소한 경우, 세포 성장 및/또는 증식의 저해가 나타난 것이다. 예시적인 대사 지시자는, 예를 들어 테트라졸륨 염 및 알라모르블루(AlamarBlue)[®]를 포함한다 (하기 실시예 부분을 참조한다).

제약 조성물 및 투여

또다른 태양에서, 본 발명은 제약학상 허용되는 부형제와 혼합된 피롤로-피리딘 키나제 조절제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 당업자라면 상기 제약 조성물이 전술한 피롤로-피리딘 키나제 조절제의 제약학상 허용되는 염을 포함함을 이해할 것이다.

치료적 및/또는 진단적 적용에서, 본 발명의 화합물은 전신 및 국소 또는 국부 투여를 비롯한 다양한 투여 방식에 대해 제형화될 수 있다. 기술 및 제형화법은 일반적으로 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)]에서 찾아볼 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 광범위한 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인을 치료하는 경우, 1일당 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg 및 1일당 5 내지 40 mg이 사용할 수 있는 투여량의 예이다. 가장 바람직한 투여량은 1일당 10 내지 30 mg이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료할 개체, 치료할 개체의 체중, 및 진찰의 선호도 및 경험에 따라 다를 것이다.

제약학상 허용되는 염은 일반적으로 당업자에게 잘 알려져 있으며, 비제한적인 예로서 아세테이트, 벤젠설포네이트, 베실레이트, 벤조에이트, 바이카르보네이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 에디트산칼슘, 카르실레이트, 카르보네이트, 시트레이트, 에디테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메실레이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 설페이트, 탄네이트, 또는 테오클레이트를 포함할 수 있다. 다른 제약학상 허용되는 염은, 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)]에서 찾아볼 수 있다. 바람직한 제약학상 허용되는 염은, 예를 들어 아세테이트, 벤조에이트, 브로마이드, 카르보네이트, 시트레이트, 글루코네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 말리레이트, 메실레이트, 납실레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 포스페이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 설페이트, 또는 타르트레이트를 포함한다.

치료할 특정 증상에 따라, 상기 제제들은 액체 또는 고체 투여형으로 제형화되고 전신적 또는 국소적으로 투여될 수 있다. 상기 제제는, 예를 들어 당업자에게 공지된 바와 같은 지효성(timed-low release) 또는 서방성(sustained-low release)

소량 방출 형태로 전달될 수 있다. 제형화 및 투여에 대한 기술들은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)]에서 찾아볼 수 있다. 적합한 경로는 경구, 흡입, 흡입식 분무, 설하, 직장, 경피, 질, 경점막, 비측 또는 장내 투여; 근육내, 피하, 골수내 주사 및 경막내, 직접 심실내 (intraventricular), 정맥내, 관절내, 흉골내, 윤활막내, 간내, 병변내, 두개골내, 복강내, 비강내 또는 안구내 주사를 비롯한 비경구 전달, 또는 다른 전달 방식을 포함할 수 있다.

주사의 경우, 본 발명의 제제는 수용액, 예를 들어 생리학상 적합한 완충액 (예를 들어, 헝크액(Hank's solution), 링거액(Ringer's solution)) 또는 생리학상 식염수 완충액에서 제형화되고 희석될 수 있다. 상기 경점막 투여의 경우, 침투할 장벽에 적합한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당분야에 공지되어 있다.

전신 투여에 적합한 투여량으로 본 발명을 실시하는데 있어서 본원에 개시된 화합물들 제형화하기 위해 제약학상 허용되는 불활성 담체를 사용하는 것은 본 발명의 범위내에 있다. 담체 및 적합한 제조 실시법을 적절히 선택함으로써, 본 발명의 조성물, 특히 용액으로 제형화된 조성물은 정맥내 주사와 같은 비경구적으로 투여할 수 있다. 상기 화합물은 당분야에 잘 알려진 제약학상 허용되는 담체를 사용하여 경구 투여에 적합한 투여량으로 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 담체를 사용함으로써 본 발명의 화합물은 치료받을 환자가 경구 섭취할 수 있도록 정제, 환약, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화될 수 있다.

비측 또는 흡입 전달의 경우, 본 발명의 제제는 또한 당업자에게 공지된 방법에 의해 제형화될 수 있으며, 예를 들어 가용화, 희석화 또는 분산화 물질들 (예를 들어, 식염수), 보존제 (예를 들어, 벤질 알코올), 흡수 촉진제 및 불화탄소를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

본 발명에서 사용하기에 적합한 제약 조성물은 활성 성분이 그의 의도된 목적들 달성하기에 유효한 양으로 함유된 조성물을 포함한다. 유효량은 당업자의 능력 범위내에서 잘 결정될 수 있으며, 특히 본원에 제공된 상세한 기재내용에 비추어 용이하게 결정될 수 있다.

활성 성분들에 더하여, 이들 제약 조성물은 부형제, 및 활성 화합물들을 제약학적으로 사용될 수 있는 제조물로 가공하는 과정을 촉진시키는 보조제를 포함하는 적합한 제약학상 허용되는 담체를 함유할 수 있다. 경구 투여용으로 제형화된 제조물은 정제, 당의정, 캡슐 또는 용액의 형태일 수 있다.

경구 용도의 제약 제조물은 활성 화합물을 고체 부형제와 배합하고, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 경우에 따라 적합한 보조제를 첨가한 후에, 과립 혼합물로 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득될 수 있다. 적합한 부형제는, 특히 충전제, 예를 들어 락토오스, 수크로오스, 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당류; 셀룰로오스 제조물, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트검, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸-셀룰로오스(CMC), 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP: 포비돈)이다. 경우에 따라, 붕해제, 예를 들어 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 그의 염 (예를 들어, 알긴산나트륨)을 사용할 수 있다.

당의정 코어에는 적합한 피복물을 제공할 수 있다. 이를 위해, 농축된 당 용액을 사용할 수 있는데, 여기에는 임의로 아라비아검, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 및/또는 이산화티탄, 래커액(lacquer solutions), 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물이 함유될 수 있다. 식별용으로 또는 활성 화합물의 투여량의 상이한 조합들을 특징화하기 위해 염료 물질 또는 안료를 상기 정제 또는 당의정 피복물에 첨가할 수 있다.

경구로 사용될 수 있는 제약 제조물은 젤라틴으로 제조된 압입식(push-fit) 캡슐, 및 젤라틴 및 가소제 (예를 들어, 글리세롤 또는 소르비톨)로 제조된 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 상기 압입식 캡슐은 충전제 (예를 들어, 락토오스), 결합제 (예를 들어, 전분), 및/또는 윤활제 (예를 들어, 활석 또는 스테아르산마그네슘), 및 임의로 안정화제와의 혼합물로서 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예를 들어 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜(PEG)에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제를 첨가할 수도 있다.

치료 또는 예방할 특정 증상 또는 질환 상태에 따라, 상기 증상을 치료하거나 예방하기 위해 통상 투여되는 추가의 치료제를 본 발명의 저해제와 함께 투여할 수 있다. 예를 들어, 화학요법제 또는 다른 항-증식제를 증식성 질환 또는 암을 치료하기 위해 본 발명의 저해제와 배합할 수 있다. 공지된 화학요법제의 예에는, 아드리아마이신, 텍사메타손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 플루오로우라실, 토폠테칸, 탁솔, 인터페론 및 백금 유도체가 포함되나, 이들로 제한되지 않는다.

본 발명의 저해제와 또한 배합될 수 있는 다른 제제들의 예로는, 제한없이, 소염제, 예를 들어 코르티코스테로이드, TNF (종양괴사인자) 차단제, IL-1(인터류킨-1) RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드 및 설파살라진; 면역조절 및 면역억제

제, 예를 들어 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 시클로포스파미드, 아자티오프린 및 설파살라진; 항신경 인자, 예를 들어 아세틸콜린에스터라제 저해제, MAO(모노아민 산화효소) 저해제, 인터페론, 항경련제, 이온 채널 차단제, 킬루졸, 및 항-파킨슨병약; 심혈관 질환을 치료하기 위한 제제, 예를 들어 베타-차단제, ACE(안지오텐신 전환효소) 저해제, 이노제, 질산염, 칼슘 채널 차단제, 및 스타틴; 간 질환을 치료하기 위한 제제, 예를 들어 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론, 및 항바이러스제; 혈액 질환을 치료하기 위한 제제, 예를 들어 코르티코스테로이드, 항백혈병제, 및 성장 인자; 당뇨병을 치료하기 위한 제제, 예를 들어 인슐린, 인슐린 유사체, 알파 글루코시다제 저해제, 바이구아니드 및 인슐린 민감제; 및 면역결핍 질환을 치료하기 위한 제제, 예를 들어 감마 글로불린을 포함한다.

이들 추가의 제제들은 본 발명의 저해제-함유 조성물과 별도로, 다중 투여 요법의 일부로 투여될 수 있다. 별법으로, 이들 제제는 단일 조성물 중의 본 발명의 저해제와 혼합된, 단일 투여형의 일부일 수 있다.

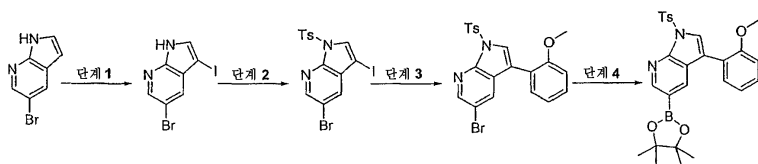
본 발명은 본 발명의 단일 양태들을 설명하기 위해 제공된, 예시된 실시태양들에 의해 그 범위가 제한되지 않는다. 사실, 본원에 개시된 실시태양들에 더하여 본 발명의 다양한 변형양태들이 상기 기재내용으로부터 당업자에게 자명할 것이다. 이러한 변형양태들은 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 이해된다. 더구나, 본 발명의 임의의 실시태양의 임의의 하나 이상의 특징들은, 본 발명의 범위를 벗어나지 않는 한, 본 발명의 임의의 다른 실시태양의 임의의 하나 이상의 다른 특징들과 조합될 수 있다. 예를 들어, 피롤로-피리딘 키나제 조절제 부분에 기재된 피롤로-피리딘 키나제 조절제는 본원에 기재된 치료 방법 및 키나제 저해 방법에 동등하게 적용될 수 있다. 본원 전체에 걸쳐 인용된 참고문헌들은 당분야 기술수준의 예들이며, 앞에서 구체적으로 인용되었는지 여부에 관계없이 모든 목적을 위해서 그 전체가 본원에 참고로 인용된다.

실시에

하기 실시예는 청구된 본 발명을 설명하기 위해 제공된 것이지, 이를 제한하기 위함이 아니다. 본 발명의 실시태양들의 제조 방법이 하기 실시예 기재되어 있다. 당업자라면 이하에 제공된 화학 반응 및 합성 방법들을 변형하여 본 발명의 많은 다른 화합물들을 제조할 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명의 화합물이 예시되어 있지 않은 경우, 당업자는 이러한 화합물들을 본원에 제시된 합성 방법들을 변형시키고 당분야에 공지된 합성 방법들을 사용함으로써 제조할 수 있음을 인지할 것이다. 분석 결과가 주어진 화합물은 AE로 표시하였다.

화합물 합성:

방법 1:



단계 1: 5-브로모-3-요오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

500 mL 둥근바닥 플라스크에 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (10.11 g, 51.3 mmol) 및 250 ml 아세톤을 첨가하였다. N-요오도숙신이미드 (NIS, 12.7 g, 56.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전을 수집하고 차가운 아세톤으로 세척하여 12.2 g (74%)의 표제 화합물을 황갈색 분말 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ = 12.35 (br.s, 1H), 8.29 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J =2.0 Hz 1 H), 7.79 (s, 1H); MS: m/z 322.8/324.8 [MH^+].

단계 2: 5-브로모-3-요오도-1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘의 합성

250 mL 둥근바닥 플라스크에 5-브로모-3-요오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (8.00 g, 40.6 mmol) 및 120 mL 건조 THF를 첨가하였다. 용액을 0°C의 얼음조에서 식히고, NaH (2.40 g, 60.0 mmol)를 3차례 나누어 첨가하였다. 20분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (8.70 g, 45.63 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 30분간 방치하였다. 반응 혼합물을 농축하고 헥산을 첨가하여 침전을 얻고, 이를 수집하여 얼음으로 냉각한 2M NaOH로 세척하였다. 조질 생성물을 EtOAc/헥산에서 재결정하여 17.8 g (92%)의 표제 화합물을 연황갈색 분말 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.49 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.98(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 2.32(s, 3H); MS: m/z 476.8/478.8 [MH^+].

단계 3: 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

500 mL 둥근바닥 플라스크에 5-브로모-3-요오도-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (11.80 g, 20.96 mmol), 2-메톡시페닐 보론산 (3.76 g, 24.74 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (0.756 g, 1.08 mmol), 아세트니트릴 (100 mL) 및 100 mL의 2M Na_2CO_3 (aq)을 첨가하였다. 플라스크에 환류 응축기를 장착하고, 재빨리 교반하면서, N_2 하에서 8시간 동안 60°C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하여 회색-황갈색 침전물을 얻었으며, 이를 EtOAc에 녹여 물 및 소금물로 세척하였다. 이 용액을 농축시켜 7.70 g (80%)의 표제 화합물을 황갈색 분말 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.50 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.03(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.54(dd, $J=1.5$, 7.5 Hz, 1H), 7.43(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.15(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.05(t, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 2.34(s, 3H); MS: m/z 456.9/458.9 [MH^+].

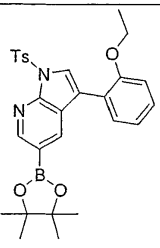
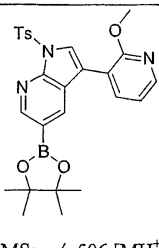
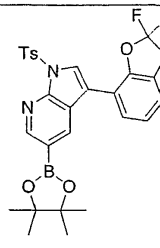
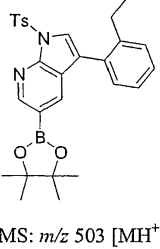
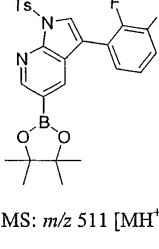
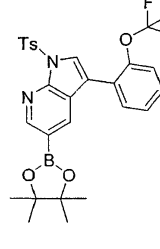
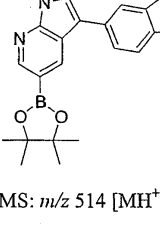
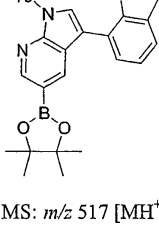
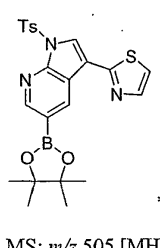
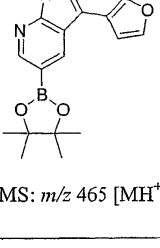
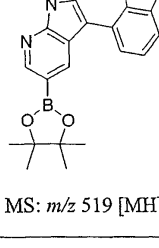
단계 4: 3-(2-메톡시-페닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸- [1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

퍼스널 케미스트리 마이크로파 반응(Personal Chemistry microwave reaction)용 5 mL 바이알에 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (0.102 g, 0.220 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (0.123 g, 0.483 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II)-디클로라이드 디클로로메탄 첨가체 (9.1 mg, 0.01 mmol) 및 아세트산나트륨 무수물 (55 mg, 0.67 mmol) 및 무수 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 140°C 의 퍼스널 케미스트리 최적화기(Personal Chemistry Optimizer)에서 60분간 조사하고, EtOAc로 희석한 뒤 물로 4차례 추출하였다. 유기층을 소금물 처리하고, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 농축하였다. 조질 생성물을 헥산 중 에틸 아세테이트의 구배를 사용한 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 90.9 mg (81%)의 표제 화합물을 백색 분말 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.11(d, $J=5.5$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.50(m, 1H), 7.35(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.25(d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.05(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.01(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.31(s, 12H); MS: m/z 505.1 [MH^+].

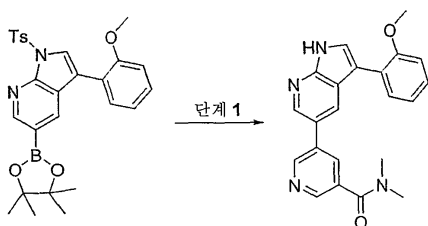
방법 1에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 1]

구조	구조	구조
 MS: m/z 519 $[MH^+]$.	 MS: m/z 506 $[MH^+]$.	 MS: m/z 555 $[MH^+]$.
 MS: m/z 503 $[MH^+]$.	 MS: m/z 511 $[MH^+]$.	 MS: m/z 559 $[MH^+]$.
 MS: m/z 514 $[MH^+]$.	 MS: m/z 517 $[MH^+]$.	 MS: m/z 505 $[MH^+]$.
 MS: m/z 465 $[MH^+]$.	 MS: m/z 519 $[MH^+]$.	

* 방법 23의 2-(5-(피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)티아졸의 합성을 참조

방법 2:



단계 1: 5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N,N-디메틸-니코틴아미드의 합성

퍼스널 케미스트리 마이크로 반응용 5 mL 바이알에 3-(2-메톡시-페닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (0.136 g, 0.270 mmol), 5-브로모-N,N-디메틸-니코틴아

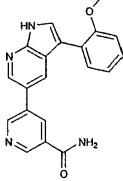
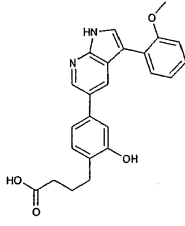
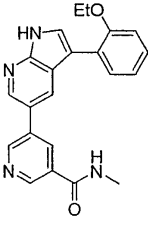
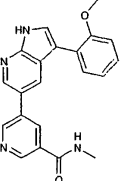
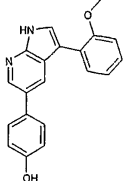
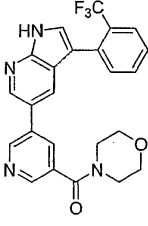
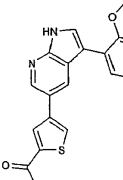
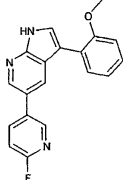
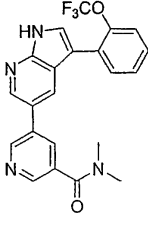
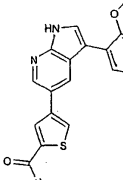
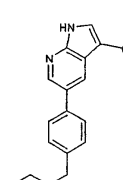
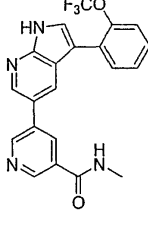
미드 (0.0756 g, 0.332 mmol; 제조법은 하기 기술함), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II)-디클로라이드 디클로로메탄 첨가체 (16.2 mg, 0.01 mmol), 아세토니트릴 (2 mL) 및 포화 NaHCO_3 수용액 (2 mL)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 N_2 로 채운 뒤, 퍼스널 케미스트리 최적화기 내에서 90°C 로 15분 동안 조사하였다. 층을 분리하고, 수용액층을 EtOAc로 3차례 추출하였다. 모은 유기층을 소금물로 처리하고, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 농축하였다. 조질 생성물을 3:1 MeOH/아세톤 (총 4 mL)에 용해하고, 50% w/w KOH(aq) 500 μL 로 1시간 동안 처리하였다. 빙초산을 첨가하여 pH 7이 되도록 하고, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 및 물에 분배하고 층을 분리한 뒤, 유기층을 물로 2차례 세척하였다. 유기층을 소금물로 처리하고, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 농축하였다. 에틸 아세테이트(10% MeOH 함유) 및 헥산의 구배를 사용한 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 분말 형태로 얻었다(57 mg, 57%).

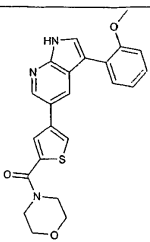
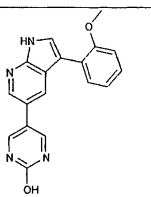
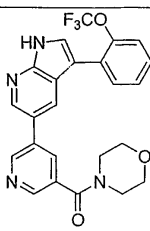
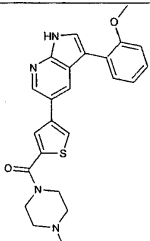
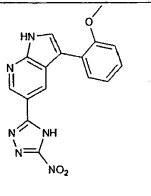
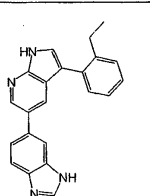
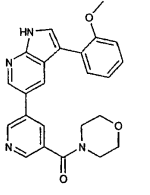
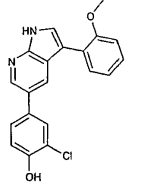
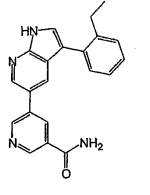
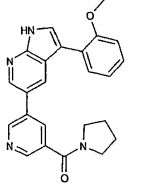
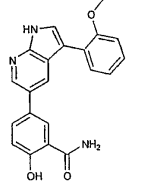
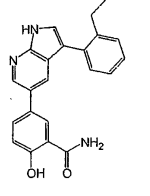
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ = 11.96 (br. s, 1H), 8.95 (d, J =2.5 Hz, 1H), 8.56(d, J =2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.24(d, J =2.0 Hz, 1H), 8.13(t, J =2.0 Hz, 1H), 7.72(d, J =3.0 Hz, 1H), 7.59(dd, J =2.0, 5.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J =1, 7.5 Hz, 1H), 7.08(d, J =7.5 Hz, 1H), 6.99(t, J =7.5 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.92(s, 3H); MS: m/z 373.1 [MH $^+$].

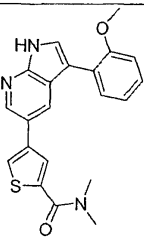
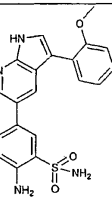
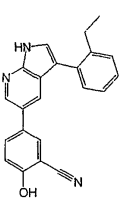
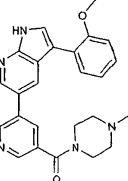
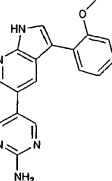
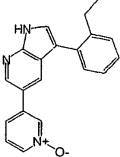
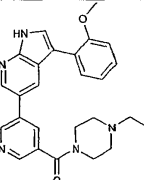
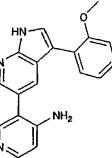
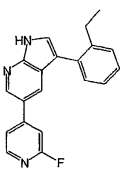
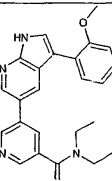
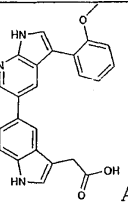
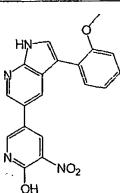
중간체의 합성: 5-브로모-N,N-디메틸-니코틴아미드: 100 mL 둥근바닥 플라스크에 5-브로모니코티노일 클로라이드 (0.531g, 2.41 mmol) 및 무수 피리딘 (5 mL)을 첨가하였다. THF (5mL, 10.0 mmol) 중 디메틸아민 2M 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 N_2 하 실온에서 6시간 동안 교반하고, 그 뒤 진공으로 농축하였다. 조질 잔류물을 EtOAc와 물에 분배하였다. 층을 분리하고 유기층을 물로 3차례 세척하고, 소금물로 처리한 뒤, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 농축하여 5-브로모-N,N-디메틸-니코틴아미드를 갈색 오일 형태로 얻었다(0.4951 g, 89%). MS: m/z 229/231 [MH $^+$].

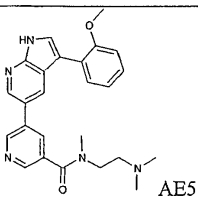
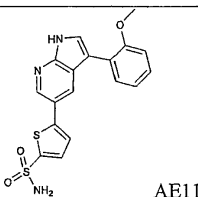
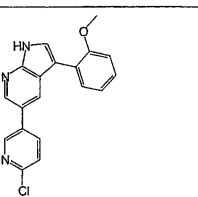
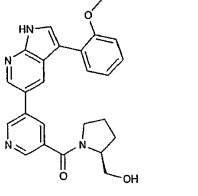
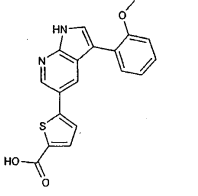
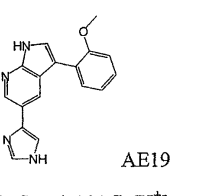
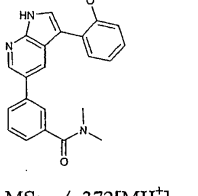
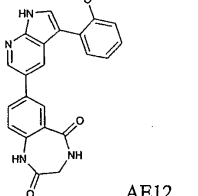
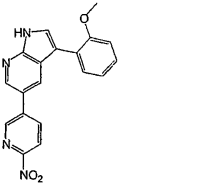
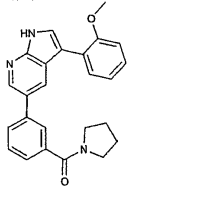
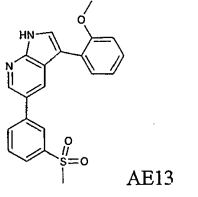
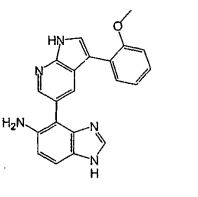
방법 2에 의해 제조된 다른 화합물(하기 화합물의 정제에는 실리카겔 크로마토그래피, 또는 질량 유인(mass triggered) 역상 HPLC 또는 둘 모두가 사용되었다):

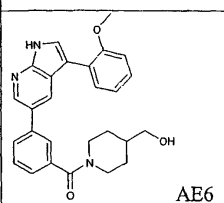
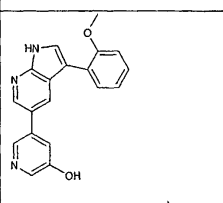
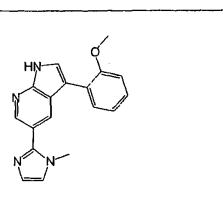
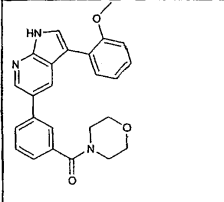
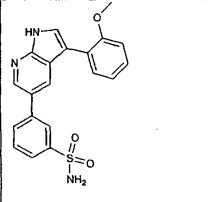
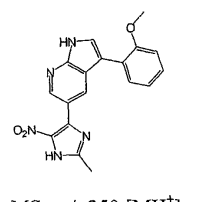
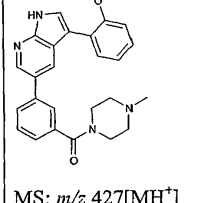
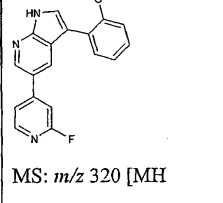
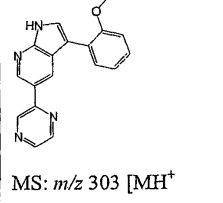
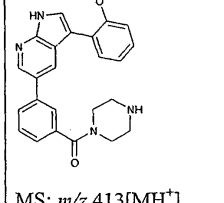
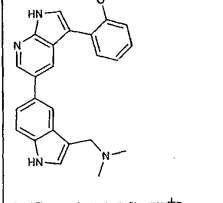
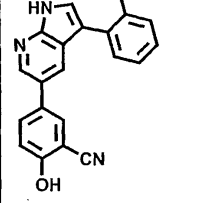
[표 2]

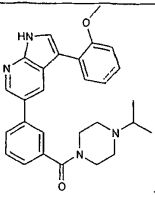
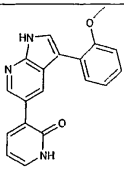
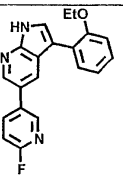
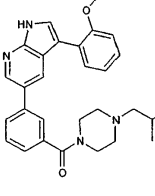
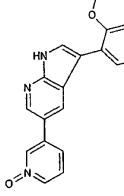
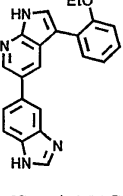
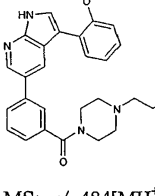
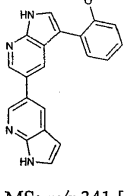
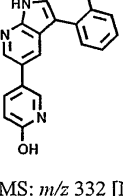
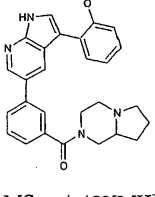
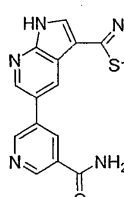
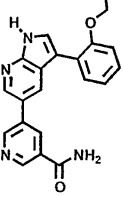
구조	구조	구조
 MS: m/z 345 [MH^+]	 MS: m/z 403 [MH^+]	 AE17 MS: m/z 373.1 ($M+H^+$)
 AE1 MS: m/z 359 [MH^+]	 MS: m/z 317 [MH^+]	 MS: m/z 453.1 ($M+H^+$)
 AE2 MS: m/z 364 [MH^+]	 MS: m/z 320 [MH^+]	 MS: m/z 427.1 ($M+H^+$)
 AE3 MS: m/z 378 [MH^+]	 MS: m/z 400 [MH^+]	 MS: m/z 413.1 ($M+H^+$)

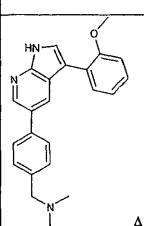
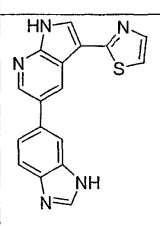
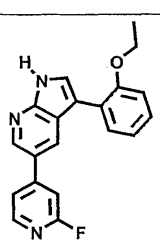
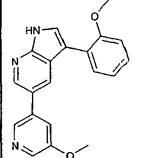
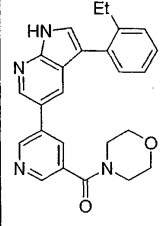
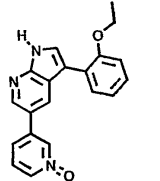
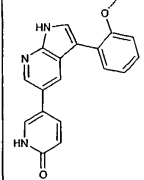
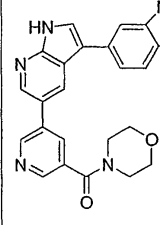
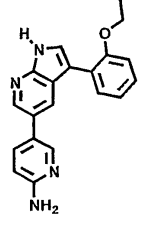
구조	구조	구조
 MS: m/z 420 $[MH^+]$	 MS: m/z 319$[MH^+]$	 MS: m/z 469.1 ($M+H^+$)
 MS: m/z 433 $[MH^+]$ AE4	 MS: m/z 337$[MH^+]$	 MS: m/z 339 $[MH^+]$
 MS: m/z 415$[MH^+]$	 MS: m/z 351$[MH^+]$	 MS: m/z 343 $[MH^+]$
 MS: m/z 399$[MH^+]$	 MS: m/z 360 $[MH^+]$	 MS: m/z 358 $[MH^+]$

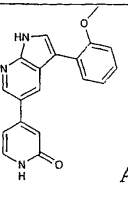
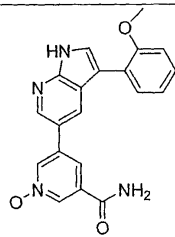
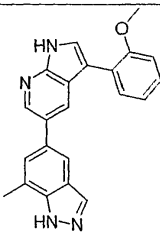
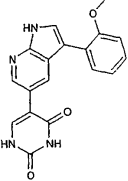
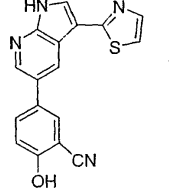
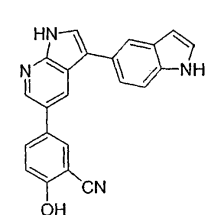
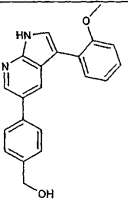
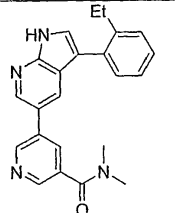
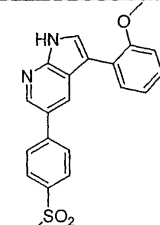
구조	구조	구조
 MS: m/z 378[MH⁺]	 MS: m/z 395 [MH⁺]	 MS: m/z 340 [MH⁺]
 MS: m/z 428[MH⁺]	 MS: m/z 318 [MH⁺]	 MS: m/z 316 [MH⁺]
 MS: m/z 442[MH⁺]	 MS: m/z 317 [MH⁺]	 AE18 MS: m/z 318 [MH⁺]
 MS: m/z 401[MH⁺]	 AE10 MS: m/z 398 [MH⁺]	 MS: m/z 363 [MH⁺]

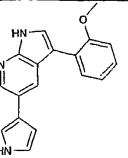
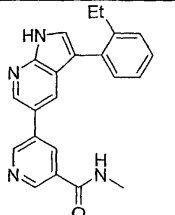
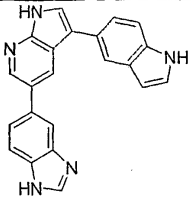
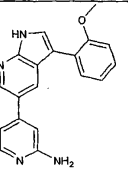
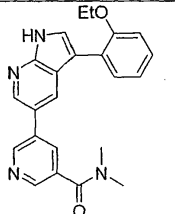
구조	구조	구조
 AE5 MS: m/z 430[MH⁺]	 AE11 MS: m/z 386 [MH⁺]	 AE18 MS: m/z 336 [MH⁺]
 AE6 MS: m/z 429[MH⁺]	 AE10 MS: m/z 351 [MH⁺]	 AE19 MS: m/z 291 [MH⁺]
 AE7 MS: m/z 372[MH⁺]	 AE12 MS: m/z 399 [MH⁺]	 AE17 MS: m/z 347 [MH⁺]
 AE8 MS: m/z 398[MH⁺]	 AE13 MS: m/z 379 [MH⁺]	 AE20 MS: m/z 356 [MH⁺]

구조	구조	구조
 AE6 MS: m/z 442[MH⁺]	 MS: m/z 318 [MH⁺]	 MS: m/z 305 [MH⁺]
 MS: m/z 414[MH⁺]	 MS: m/z 380 [MH⁺]	 MS: m/z 350 [MH⁺]
 MS: m/z 427[MH⁺]	 MS: m/z 320 [MH]	 MS: m/z 303 [MH⁺]
 MS: m/z 413[MH⁺]	 MS: m/z 397 [MH⁺]	 MS: m/z 356 [MH⁺].

구조	구조	구조
 AE7 MS: m/z 455[MH⁺]	 MS: m/z 318 [MH⁺]	 MS: m/z 334 [MH⁺].
 MS: m/z 469[MH⁺]	 MS: m/z 318 [MH⁺]	 MS: m/z 355 [MH⁺].
 MS: m/z 484[MH⁺]	 MS: m/z 341 [MH⁺]	 MS: m/z 332 [MH⁺].
 MS: m/z 453[MH⁺]	 MS: m/z 321.8 (M+H⁺)	 MS: m/z 359 [MH⁺].

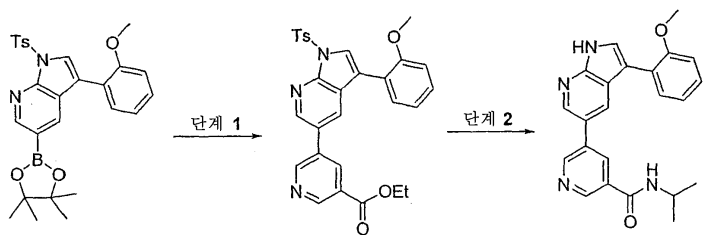
구조	구조	구조
 AE8 MS: m/z 358[MH⁺]	 * MS: m/z 318.0 (M+H⁺)	 MS: m/z 334 [MH⁺].
 MS: m/z 332[MH⁺]	 MS: m/z 413.1 (M+H⁺)	 MS: m/z 332 [MH⁺].
 MS: m/z 318[MH⁺]	 AE14 MS: m/z 424.1 (M+H⁺)	 MS: m/z 331 [MH⁺].

구조	구조	구조
 AE9 MS: m/z 318[MH⁺]	 MS: m/z 361.1 (M+H⁺)	 MS: m/z 355 [MH⁺].
 MS: m/z 335[MH⁺]	 MS: m/z 318.0 (M+H⁺)	 AE20 MS: m/z 351 [MH⁺].
 MS: m/z 331[MH⁺]	 AE15 MS: m/z 371.1 (M+H⁺)	 AE21 MS: m/z 380 [MH⁺].

구조	구조	구조
 MS: m/z 290[MH⁺]	 MS: m/z 357.1 (M+H⁺)	 AE22 MS: m/z 350 [MH⁺].
 MS: m/z 317[MH⁺]	 AE16 MS: m/z 387.1 (M+H⁺)	

* 마이크로파 140℃에서 30분 동안 스즈키 커플링을 수행하였으며, Ts 기의 제거를 위한 염기 처리가 필요하지 않았다.

방법 3:



단계 1: 5-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-니코틴산 에틸 에스테르의 합성

퍼스널 케미스트리 마이크로 반응용 20 mL 바이알에 3-(2-메톡시-페닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (0.995 g, 2.18 mmol), 5-브로모-니코틴산 에틸 에스테르 (0.645 g, 2.33 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센팔라듐(II)-디클로라이드 디클로로메탄 첨가제 (95.5 mg, 0.117 mmol), 아세토니트릴 (10 mL) 및 포화 NaHCO_3 수용액 (10 mL)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 N_2 로 채운 뒤, 퍼스널 케미스트리 최적화기 내에서 90°C 로 15분 동안 조사하였다. 층을 분리하고, 수용액층을 EtOAc로 3차례 추출하였다. 모은 유기층을 소금물로 처리하고, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 농축하였다. 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 5-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-니코틴산 에틸 에스테르를 백색 분말 형태로 얻었다(0.794 g, 69%). MS: m/z 528.1 $[\text{MH}^+]$.

단계 2: N-이소프로필-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-니코틴아미드의 합성

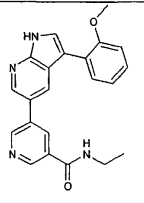
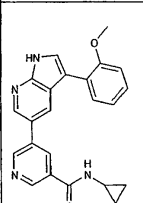
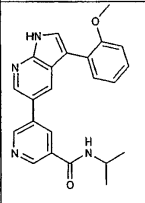
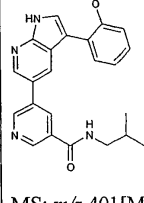
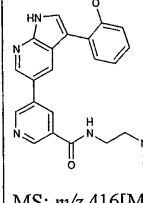
5 mL 스크류 마개형 바이알에 5-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-니코틴산 에틸 에스테르 (50.2 mg, 0.095 mmol) 및 이소프로필아민 (500 μL)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 100°C 의 가열 블록에 48시간 동안 두었다. 반응 용액을 농축하고, 잔류물을 1:1 MeOH/아세톤 (총 2 mL)에 용해한 뒤, 50% w/w KOH(aq) 100 μL 로 1시간 동안 처리하였다. 빙초산을 첨가하여 pH 7이 되도록 하고, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 및 물에 분배하고 층을 분리한 뒤, 유기층을 물로 2차례 세척하였다. 유기층을 소금물로 처리하고, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 농축하였다. 에틸 아세테이트(10% MeOH 함유) 및 헥산의 구배를 사용한 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 백색 분말 형태로 얻었다(13 mg, 35%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ = 11.96 (br. s, 1H),

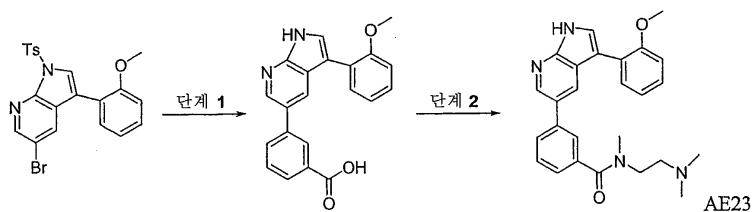
9.05 (d, J =2.5 Hz, 1H), 8.94(d, J =2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.51(d, J =8.0 Hz, 1H), 8.46(d, J =2.0 Hz, 1H), 8.30(d, J =2.0 Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.61(d, J =5.5 Hz, 1H), 7.29(dd, J =2, 7.5 Hz, 1H), 7.12(d, J =7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.11(m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.17(s, 6H); MS: m/z 387.1 $[\text{MH}^+]$.

방법 3에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 3]

구조	구조	구조
 MS: m/z 373[MH ⁺]	 MS: m/z 385[MH ⁺]	 MS: m/z 387[MH ⁺]
 MS: m/z 401[MH ⁺]	 MS: m/z 416[MH ⁺]	

방법 4:



단계 1: 3-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤조산의 합성

5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.01 g, 2.21 mmol)의 1:1 아세트니트릴/포화 NaHCO₃ 수용액 (총 20 mL)에, (3-tert-부톡시카르보닐페닐)보론산 (0.54 g, 2.43 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II)의 디클로로메탄 착체 (1:1) (0.90 g, 0.11 mmol)를 마이크로파 바이알 내에서 첨가하였다. 바이알의 마개를 닫고, N₂로 치환한 뒤, 진공 하에서 소기하고, 그 뒤 마이크로파에서 90°C로 1800 초 동안 가열하였다. 내용물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기층을 H₂O로 세척한 뒤 Na₂SO₄로 건조하였다. 용액을 실리카 겔에 흡착시키고, 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 3-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤조산 tert-부틸 에스테르를 백색 고체 형태로 얻었다(1.07 g, 87% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.17 (br s, 3H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.71 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.06 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.60 (s, 9H). MS: m/e 555.1 (M + H⁺).

3-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤조산 tert-부틸 에스테르 (1.07 g, 1.82 mmol)의 1:1 MeOH/아세톤 용액(총 40 mL)에, 50% KOH (aq) 용액 4 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 빙초산을 첨가하여 pH 6이 되도록 하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고 Na₂SO₄로 건조하였다. 내용물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 3-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤조산 tert-부틸 에스테르를 백색 고체 형태로 얻었다(1.97 g, 정량적 수율).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.34 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). MS: m/e 401.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

3-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤조산 tert-부틸 에스테르 (1.97 g, 4.92 mmol)의 아세트산 (4 mL) 용액에 히드로젠 브로마이드(아세트산 중 33 중량%) (889 μL , 4.92 mmol) 및 머캅토아세트산 (444 μL , 6.39 mmol)의 예비 혼합 용액을 적가하였다. 플라스크의 측면을 추가의 아세트산 (3 mL)로 세척하고, 반응 용액을 상온에서 10분간 교반하면, 생성물이 용액 외로 침전되기 시작하였다. 반응을 상온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 아세트산 및 디에틸 에테르로 잘 헹구어, 표제 화합물을 밝은 황색 고체 형태로 얻었다(448 mg, 67% 수율).

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.03 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 3.83 (s, 3H). MS: m/e 345.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

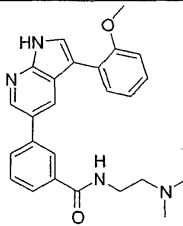
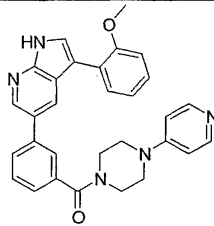
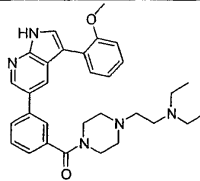
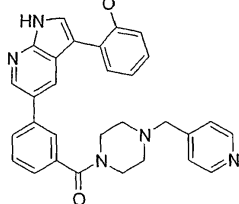
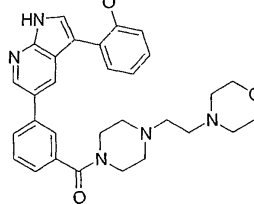
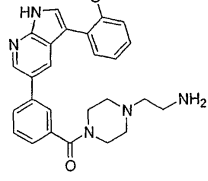
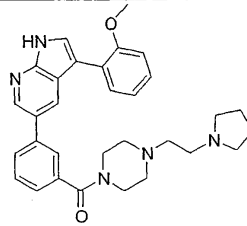
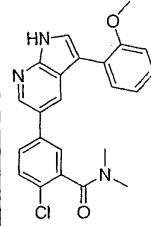
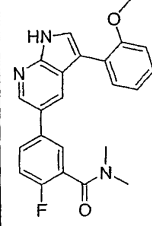
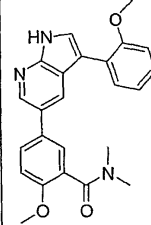
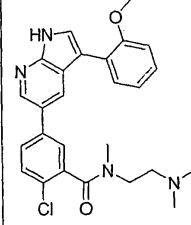
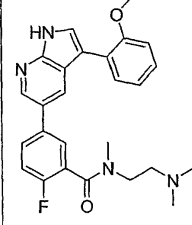
단계 2: N-(2-디메틸아미노-에틸)-3-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-5-일]-N-메틸-벤즈아미드

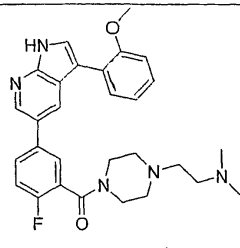
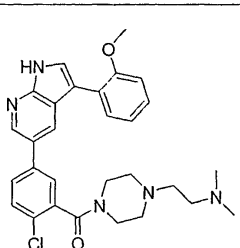
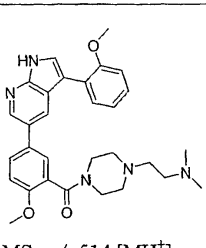
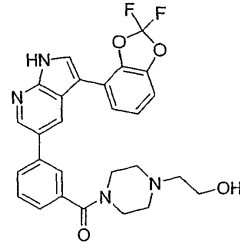
3-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤조산 (21 mg, 0.06 mmol)의 무수 DMF (1 mL) 용액에 HATU (23 mg, 0.06 mmol) 및 N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 (7.9 μL , 0.06 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 상온에서 16시간 동안 교반하고, DMSO (1 mL)로 희석한 뒤, 0.45 μm 시린지 필터로 여과하고, H_2O 및 아세트니트릴 (변경제 (modifier)로 0.1% 포름산을 포함)을 이동상으로 하는 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 깨끗한 분획을 모아 동결 건조하여, 표제 화합물을 백색 분말 형태로 얻었다(14.0 mg, 54% 수율).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.81 (bs, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, 8.5 Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.80 (br s, 2H). MS: m/e 429.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

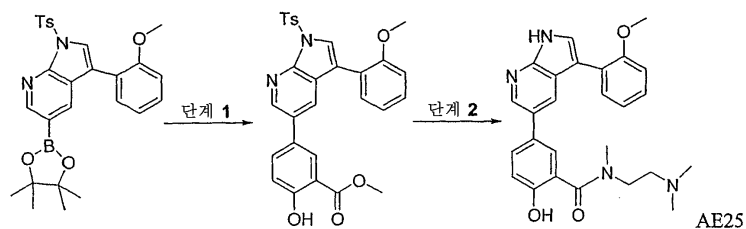
방법 4에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 4]

구조	구조	구조
 MS: m/z 415 $[MH^+]$	 MS: m/z 490 $[MH^+]$	 MS: m/z 512 $[MH^+]$
 MS: m/z 504 $[MH^+]$	 AE24 MS: m/z 526 $[MH^+]$	 MS: m/z 456 $[MH^+]$
 MS: m/z 510 $[MH^+]$	 MS: m/z 406 $[MH^+]$	 MS: m/z 390 $[MH^+]$
 MS: m/z 402 $[MH^+]$	 MS: m/z 463 $[MH^+]$	 MS: m/z 447 $[MH^+]$

구조	구조	구조
 MS: m/z 502 $[MH^+]$	 MS: m/z 518 $[MH^+]$	 MS: m/z 514 $[MH^+]$
 MS: m/z 507 $[MH^+]$		

방법 5:



단계 1: 2-하이드록시-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤조산 메틸 에스테르의 합성

마이크로파 바이알 내의 3-(2-메톡시-페닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (502 mg, 1.00 mmol)의 1.5 mL 포화 NaHCO_3 수용액 및 5.0 mL 아세토니트릴 용액에 메틸 5-브로모살리실레이트 (253 mg, 1.10 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II)의 디클로로메탄 착체 (1 : 1) (41 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 바이알의 마개를 닫고, N_2 로 치환한 뒤, 진공 하에서 소기하고, 그 뒤 마이크로파에서 90°C로 300 초 동안 가열하였다. 내용물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기층을 NaHCO_3 (aq) 및 소금물로 세척한 뒤 Na_2SO_4 로 건조하였다. 용액을 실리카 겔에 흡착시키고, 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 조해성의 백색 고체 형태로 얻었다(480 mg, 91% 수율).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.06 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 2.5, 6.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). MS: m/z 529.1 ($M + H^+$).

단계 2: N-(2-디메틸아미노-에틸)-2-하이드록시-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-메틸-벤즈아미드의 합성

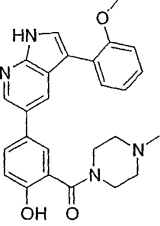
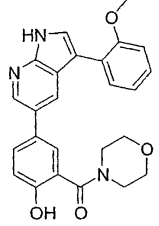
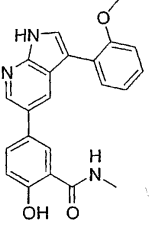
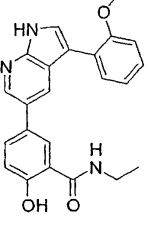
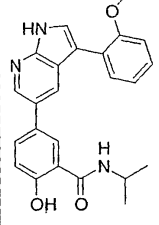
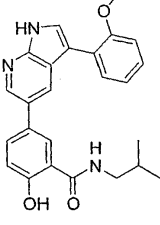
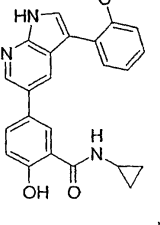
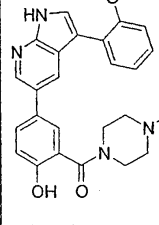
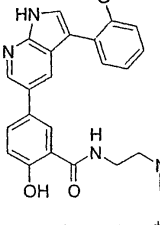
2-하이드록시-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤조산 메틸 에스테르 (52 mg, 0.10 mmol)의 피리딘 (0.5 mL) 용액에 과량의 N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 (0.5 mL)을 첨가하였다. 신틸레이션 바이알(scintillation vial)내에서, 반응을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 약 50%의 생성물이 형성되고, 약 50%의

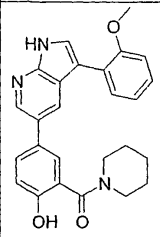
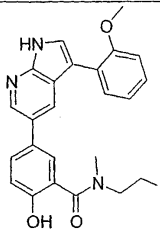
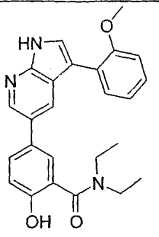
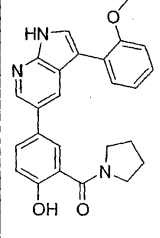
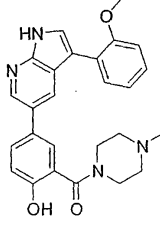
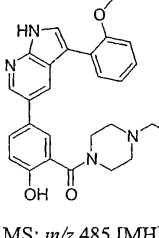
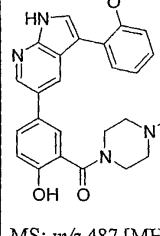
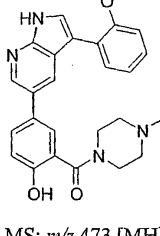
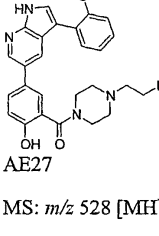
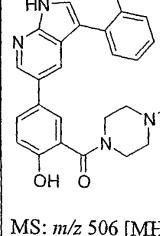
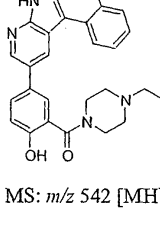
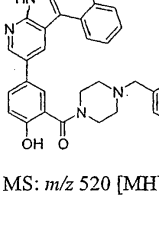
메틸 에스테르가 카르복실산으로 가수분해된 것으로 보였다. PS-카르보디이미드 수지 (244 mg, 0.29 mmol, 1.21 mmol/g의 충전 용량) 및 DMF (1 mL)를 반응 용액에 첨가하고, 70°C에서 16시간 동안 계속 가열하였다. 수지를 여과해 내고, THF 및 MeOH로 잘 행구었다. 여과액을 농축하여 황색 오일로 만들고, 1:1 MeOH/아세톤 용액 (총 4 mL)에 재용해하였다. 용액을 200 μ L의 50% KOH (aq)로 처리한 뒤, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 빙초산을 첨가하여 pH 7이 되도록 하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 H₂O로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 내용물을 MeOH에 용해하고 0.45 μ m 시린지 필터로 여과하였다. 용액을 H₂O 및 아세토니트릴 (변경제로 0.1% 포름산을 포함) 구배를 이용한 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 깨끗한 분획을 동결 건조하여, 표제 화합물을 백색 분말 형태로 얻었다(5.2 mg, 12% 수율).

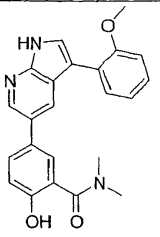
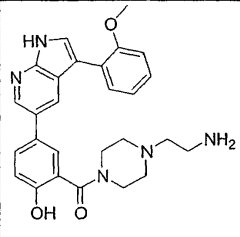
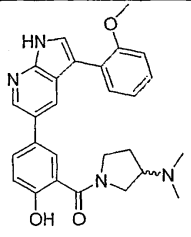
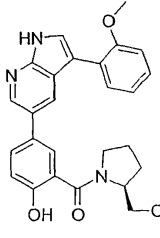
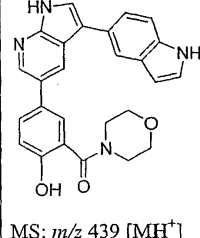
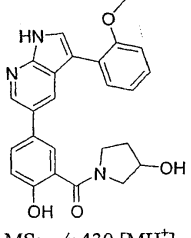
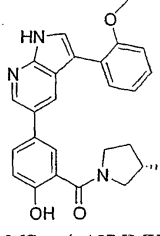
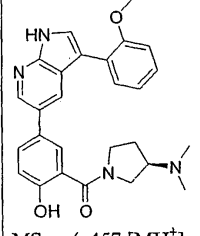
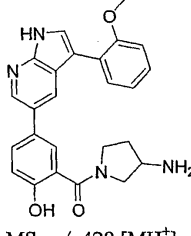
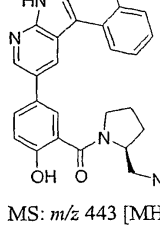
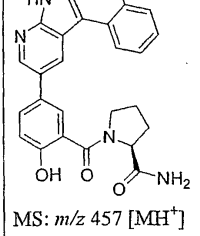
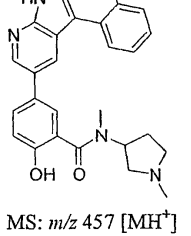
¹H NMR (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ 11.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 2.0, 6.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (br s, 3H), 2.90 (br s, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.36 (br s, 3H), 2.00 (br s, 3H). MS: *m/z* 445.1 (M + H⁺).

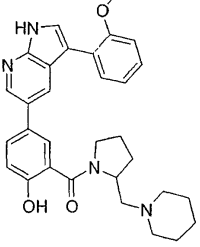
방법 5에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 5]

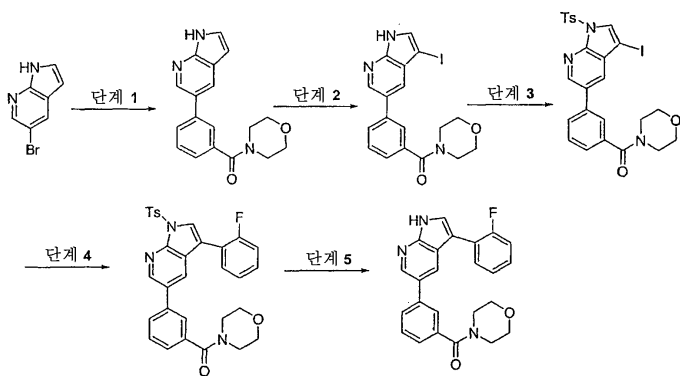
구조	구조	구조
 AE26 MS: <i>m/z</i> 443 [MH⁺]	 MS: <i>m/z</i> 430 [MH⁺]	 MS: <i>m/z</i> 374 [MH⁺]
 MS: <i>m/z</i> 388 [MH⁺]	 MS: <i>m/z</i> 402 [MH⁺]	 MS: <i>m/z</i> 416 [MH⁺]
 MS: <i>m/z</i> 400 [MH⁺]	 MS: <i>m/z</i> 457 [MH⁺]	 MS: <i>m/z</i> 431 [MH⁺]

구조	구조	구조
 MS: m/z 428 $[MH^+]$	 MS: m/z 445 $[MH^+]$	 MS: m/z 416 $[MH^+]$
 MS: m/z 414 $[MH^+]$	 MS: m/z 471 $[MH^+]$	 MS: m/z 485 $[MH^+]$
 MS: m/z 487 $[MH^+]$	 MS: m/z 473 $[MH^+]$	 AE27 MS: m/z 528 $[MH^+]$
 AE28 MS: m/z 506 $[MH^+]$	 MS: m/z 542 $[MH^+]$	 MS: m/z 520 $[MH^+]$

구조	구조	구조
 MS: m/z 388 $[MH^+]$	 MS: m/z 472 $[MH^+]$	 MS: m/z 457 $[MH^+]$
 MS: m/z 458 $[MH^+]$	 MS: m/z 439 $[MH^+]$	 MS: m/z 430 $[MH^+]$
 MS: m/z 457 $[MH^+]$	 MS: m/z 457 $[MH^+]$	 MS: m/z 429 $[MH^+]$
 MS: m/z 443 $[MH^+]$	 MS: m/z 457 $[MH^+]$	 MS: m/z 457 $[MH^+]$

구조	구조	구조
 MS: m/z 511 $[MH^+]$		

방법 6:



AE29

단계 1: (3-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노) 메탄온의 합성

5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (3 g, 15 mmol), 3-(모르폴린-4-카르보닐)페닐보론산 (4 g, 18 mmol), 중탄산나트륨 (4 g, 46 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 디옥산/물 (100 mL/20 mL) 혼합물을 110°C에서 15시간 동안 교반하였다. 그 뒤 혼합물을 얼음물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 유기층을 모으고 황산나트륨으로 건조한 뒤, 여과 및 건조 농축하였다. 조질 생성물의 실리카 겔 크로마토그래피로 (3-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온을 황색 고체 형태로 얻었다(3.86 g, 84% 수율). MS: m/z 308.1 ($M+H^+$).

단계 2: (3-(3-요오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노) 메탄온의 합성

(3-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온 (550 mg, 1.79 mmol)의 아세톤 (10 mL) 용액에 NIS (604 mg, 2.68 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분간 교반하였다. 아세톤을 감압하여 제거하고 조질 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (3-(3-요오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온 (600 mg, 77% 수율)을 얻었다. MS: m/z 434.2 ($M+H^+$).

단계 3: (3-(3-요오도-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온의 합성

(3-(3-요오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온 (600 mg, 1.38 mmol), p-톨루엔설포닐 클로라이드 (528 mg, 2.77 mmol), 수산화칼륨 (50% w/v 수용액, 0.387 mL, 3.45 mmol) 및 테트라부틸암모늄 하이드록시드 (40% w/v 수용액, 0.448 mL, 0.69 mmol)의 톨루엔 (5 mL) 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고 수용액 혼합물을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 유기층을 모으고 황산나트륨으로 건조한 뒤, 여과 및 건조 농축하였다. 조질 생성물의 실리카 겔 크로마토그래피로 (3-(3-요오도-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온을 황색 고체 형태로 얻었다 (600 mg, 74% 수율). MS: m/z 588.1 ($M+H^+$).

단계 4: (3-(3-(2-플루오로페닐)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온의 합성

(3-(3-요오도-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온 (40 mg, 0.068 mmol), 2-플루오로페닐보론산 (18 mg, 0.128 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 디클로로메탄 착체 (3.9 mg, 0.005 mmol) 및 탄산나트륨 (2M 수용액, 0.102 mL, 0.204 mmol)의 아세트ونی트릴 (1 mL) 혼합물을 90°C의 퍼스널 마이크로파 반응기 내에서 30분간 가열하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모으고, 황산나트륨으로 건조한 뒤, 여과 및 건조 농축하여 (3-(3-(2-플루오로페닐)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온의 조질 생성물을 얻었으며, 이를 추가 정제 없이 단계 5에 사용하였다.

단계 5: (3-(3-(2-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온의 합성

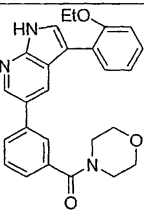
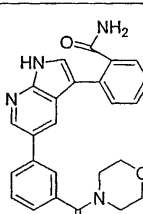
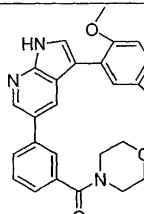
전단계의 조질 (3-(3-(2-플루오로페닐)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온을 메탄올 (1 mL)에 용해하고, 수산화칼륨 (50% w/v, 0.038 mL, 0.136 mmol)을 이 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고, 물로 희석한 뒤 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모으고, 황산나트륨으로 건조한 뒤, 여과 및 건조 농축하였다. 그 뒤 조질 생성물을 DMSO에 재용해하고, 질량 유인 역상 HPLC로 정제하여, (3-(3-(2-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온으로부터 순수한 (3-(3-(2-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온 (5.6 mg, 21% 수율)을 맑은 갈색 시럽 형태로 얻었다.

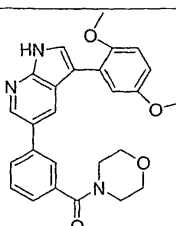
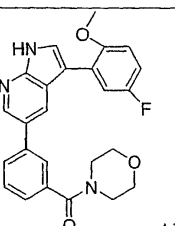
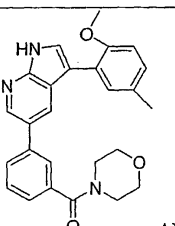
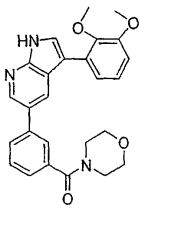
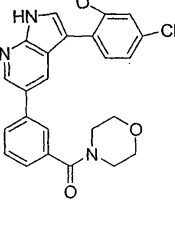
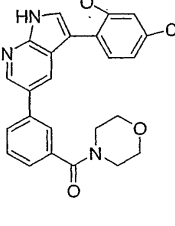
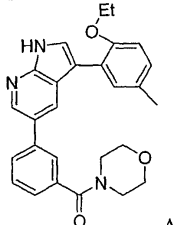
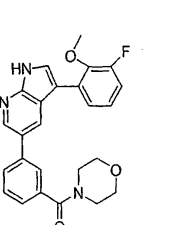
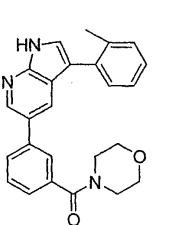
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

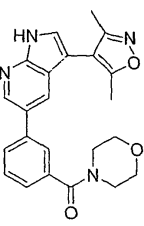
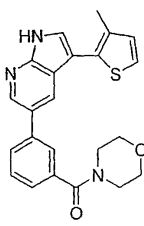
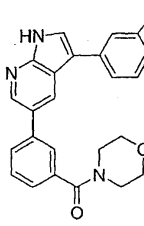
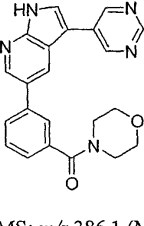
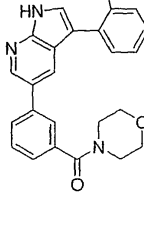
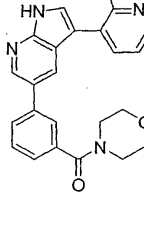
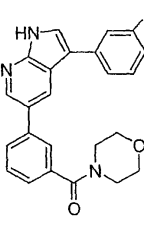
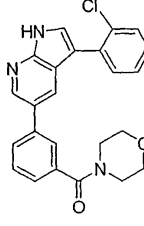
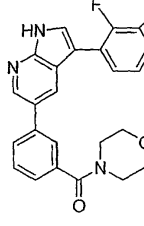
δ 3.60 (m, br, 8H), 7.33 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.84 (m, 3H), 8.28 (m, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 12.17 (s, 1H). MS: *m/z* 402.1 (M+H⁺).

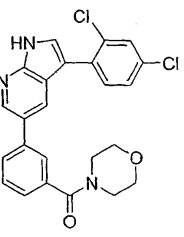
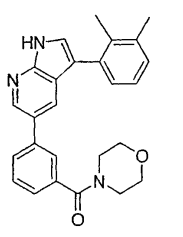
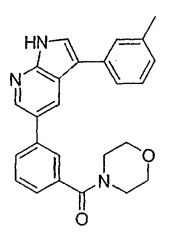
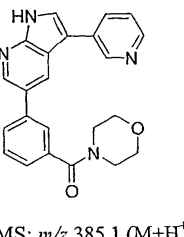
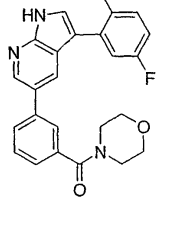
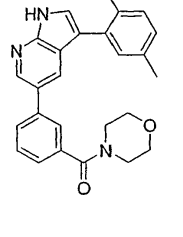
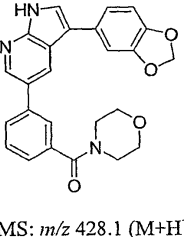
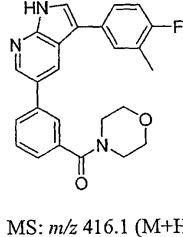
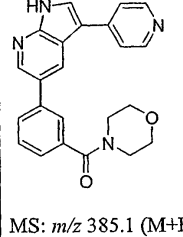
방법 6에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 6]

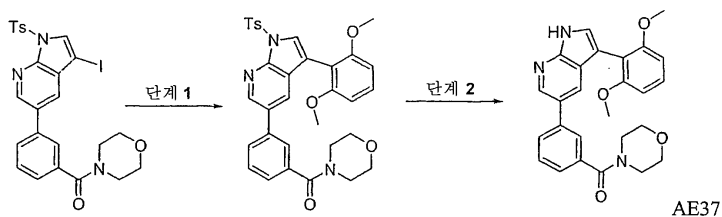
구조	구조	구조
 MS: <i>m/z</i> 428.1 (M+H⁺).	 MS: <i>m/z</i> 427.1 (M+H⁺).	 MS: <i>m/z</i> 448.1 (M+H⁺).

 MS: <i>m/z</i> 444.1 (M+H⁺).	 AE30 MS: <i>m/z</i> 432.1 (M+H⁺).	 AE31 MS: <i>m/z</i> 428.1 (M+H⁺).
 AE32 MS: <i>m/z</i> 444.1 (M+H⁺).	 AE33 MS: <i>m/z</i> 462.1 (M+H⁺).	 MS: <i>m/z</i> 448.1 (M+H⁺).
 AE34 MS: <i>m/z</i> 442.2 (M+H⁺).	 AE35 MS: <i>m/z</i> 432.1 (M+H⁺).	 MS: <i>m/z</i> 398.1 (M+H⁺).

구조	구조	구조
 MS: m/z 403.1 ($M+H^+$).	 MS: m/z 404.1 ($M+H^+$).	 MS: m/z 424.1 ($M+H^+$).
 MS: m/z 386.1 ($M+H^+$).	 AE36 MS: m/z 423.1 ($M+H^+$).	 MS: m/z 415.1 ($M+H^+$).
 MS: m/z 423.1 ($M+H^+$).	 MS: m/z 418.1 ($M+H^+$).	 MS: m/z 432.1 ($M+H^+$).

구조	구조	구조
		
MS: m/z 452.0 ($M+H^+$).	MS: m/z 412.1 ($M+H^+$).	MS: m/z 398.1 ($M+H^+$).
		
MS: m/z 385.1 ($M+H^+$).	MS: m/z 420.0 ($M+H^+$).	MS: m/z 412.1 ($M+H^+$).
		
MS: m/z 428.1 ($M+H^+$).	MS: m/z 416.1 ($M+H^+$).	MS: m/z 385.1 ($M+H^+$).

방법 7:



단계 1: (3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온의 합성

3-(3-요오도-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온 (40 mg, 0.068 mmol), 2,6-디메톡시페닐보론산 (18.6 mg, 0.102 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (3.9 mg, 0.0034 mmol) 및 탄산나트륨 (2M 수용액, 0.102 mL, 0.204 mmol)의 아세토니트릴 (1 mL) 혼합물을 120°C의 퍼스널 마이크로파 반응기 내에서 30분간 가열하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모으고, 황산나트륨으로 건조한 뒤, 여과 및 건조 농축하여 (3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온의 조질 생성물을 얻었으며, 이를 추가 정제 없이 단계 2에 사용하였다.

단계 2: (3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온의 합성

단계 1의 조질 (3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온에 메탄올 (1 mL)을 첨가하고, 생성된 용액에 수산화칼륨 (50% w/v, 0.038 mL, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고, 물로 희석한 뒤 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모으고, 황산나트륨으로 건조한 뒤, 여과 및

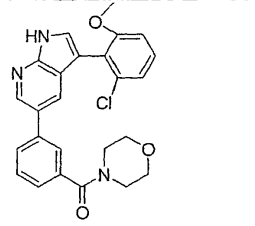
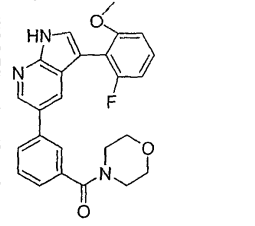
건조 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 (3-(3-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온 (7)을 얻었다(3-(3-요오도-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)(모르폴리노)메탄온)으로부터 31 % 수율).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ

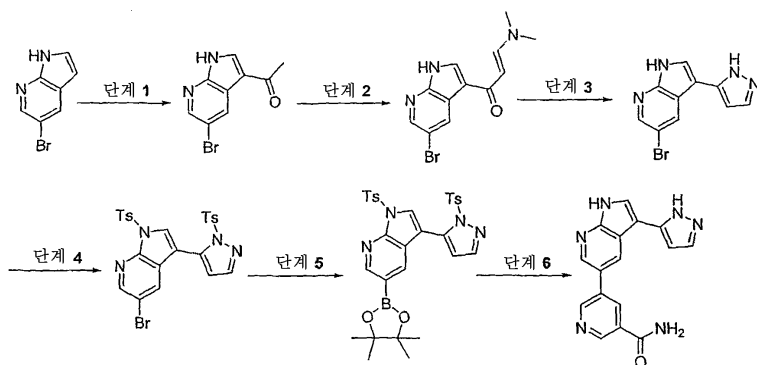
3.65 (m, br, 8H), 3.75 (s, 6H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H). MS: m/z 444.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

방법 7에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 7]

구조	구조
	
MS: m/z 448.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).	MS: m/z 432.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

방법 8:



단계 1: 1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-에탄온의 합성

N_2 하에서 무수 CH_2Cl_2 (100 mL)에 현탁된 염화알루미늄 (6.77 g, 50.75 mmol)의 교반 용액에 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (2.00 g, 10.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 상온에서 1시간 동안 교반하고, 아세틸 클로라이드 (3.61 mL, 50.75 mmol)를 적가한 뒤, 생성된 용액을 5시간 더 교반하였다. 반응 온도를 얼음조에서 0°C 로 낮추고, MeOH를 첨가하여 용액이 깨끗해 질 때까지 주의 깊게 급랭하였다. 반응을 진공 하에서 농축하였다. H_2O 를 첨가하고, 1N NaOH를 pH=4가 될 때까지 적가하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 나트륨 칼륨 타르타레이트 포화 용액으로 세척하여 잔존하는 알루미늄 염을 제거하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공 하에서 농축하였다. 내용물을 에틸 아세테이트에 재용해하고 실리카겔 베드에 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물을 주황색 고체 형태로 얻었다 (2.25 g, 93% 수율).

$^1\text{H NMR}$

(500 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.70 (br s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H). MS: m/z 238.9/240.9 ($\text{M} + \text{H}^+$).

단계 2: 1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-3-디메틸아미노-프로펜온의 합성

1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-에탄온 (2.25 g, 9.41 mmol)에 tert-부톡시비스(디메틸아미노)메탄 (5.83 mL, 28.23 mmol) (무용매)를 첨가하고, 오일조에서 100℃로 6.5시간 동안 가열 환류하였다. 반응을 냉각하고, 디에틸 에테르로 적정하였다. 고체를 여과하고 진공 하에서 건조하여, 표제 화합물을 주황색 분말 형태로 얻었다(1.93 g, 70% 수율).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.67 (d, $J=2.5$ Hz, 1H),
8.37 (s, 1H), 8.31 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J=12.0$ Hz, 1H),
2.49 (s, 6H).

단계 3: 5-브로모-3-(2H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘의 합성

마이크로파 바이알 내의 1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-3-디메틸아미노-프로펜온 (1.93 g, 6.54 mmol)의 에탄올 (5 mL) 용액에 무수 히드라진 (247 μL , 7.85 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 바이알에서 80℃로 2.5시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축하여, 표제 화합물을 붉은 갈색 분말 형태로 얻었다(1.50 g, 87% 수율).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO)
 δ 12.71 (s, 1H), 11.97 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.65 (s,
1H). MS: m/z 263.0 ($M + H^+$).

단계 4: 5-브로모-1-(톨루엔-4-설폰일)-3-[2-(톨루엔-4-설폰일)-2H-피라졸-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

5-브로모-3-(2H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.51 g, 5.75 mmol)의 톨루엔 (5 mL) 용액에 테트라부틸암모늄 하이드록시드 (H_2O 중 40 중량 %, 285 μL) 및 50% KOH (aq) 용액 (5.7 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 20분간 교반하고, para-톨루엔설폰일클로라이드 (2.17 g, 11.50 mmol)를 첨가하였다. 반응을 상온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 H_2O 로 세척한 뒤 Na_2SO_4 로 건조하였다. 내용물을 진공에서 농축하고 실리카 겔에 흡착하였다. 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 형태로 얻었다(1.73 g, 53% 수율).

$^1\text{H NMR}$ (500
MHz, d_6 -DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.49 (d,
 $J=2.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 2H),
7.41 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=3$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). MS: m/z
570.9/571.9 ($M + H^+$).

단계 5: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설폰일)-3-[2-(톨루엔-4-설폰일)-2H-피라졸-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

마이크로파 바이알 내의 5-브로모-1-(톨루엔-4-설폰일)-3-[2-(톨루엔-4-설폰일)-2H-피라졸-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.73 g, 3.02 mmol)의 DMF (7 mL) 용액에 비스(피나콜라토)디보론 (1.54 g, 6.04 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)의 디클로로메탄 착체 (1:1) (86 mg, 0.11 mmol), 및 아세트산나트륨 (0.74 g, 9.06 mmol)을 첨가하였다. 바이알의 마개를 닫고, N_2 로 치환한 뒤, 진공 하에서 소기하고, 그 뒤 마이크로파에서 140℃로 3600 초 동안 가열하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 희석하고, H_2O 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 여과한 뒤 실리카 겔에 흡착시켰다. 조질 생성물을 즉시 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 정제 후, 표제 화합물을 백색 고체 형태로 얻었다(0.72 g, 39% 수율).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.038 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.67 (m, 1H), 2.41 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 2.36 (d, $J=5.5$ Hz, 3H), 1.39 (s, 12H). MS: m/z 619.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

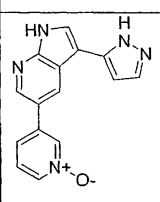
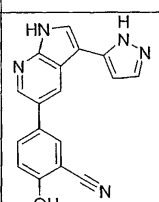
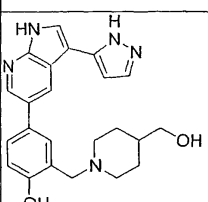
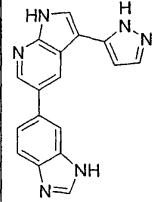
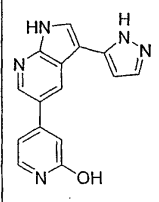
단계 6: 5-[3-(2H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-니코틴아미드의 합성

마이크로파 바이알 내의 5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-3-[2-(톨루엔-4-설폰닐)-2H-피라졸-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (56 mg, 0.09 mmol)의 1 : 1 아세트니트릴/ NaHCO_3 포화 수용액 (총 2 mL)에 5-브로모니코틴아미드 (20 mg, 0.10 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐(II)의 디클로로메탄 착체 (1 : 1) (3.7 mg, 0.004 mmol)를 첨가하였다. 바이알의 마개를 닫고, N_2 로 치환한 뒤, 진공 하에서 소기하고, 그 뒤 마이크로파에서 90°C 로 1800 초 동안 가열하였다. 내용물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하였다. 용액을 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 1 : 1 MeOH/아세톤 용액 (총 2 mL)에 재용해하고, 50% KOH (aq) 용액 200 μL 로 처리한 뒤, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 시트르산(1M)을 pH=7까지 적가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 뒤 실리카 겔에 흡착시켰다. 내용물을 에틸 아세테이트(10% MeOH 함유) 및 헥산의 구배를 사용한 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고, 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 적정하여, 표제 화합물을 베이지색 고체 형태로 얻었다(0.8 mg, 3% 수율).

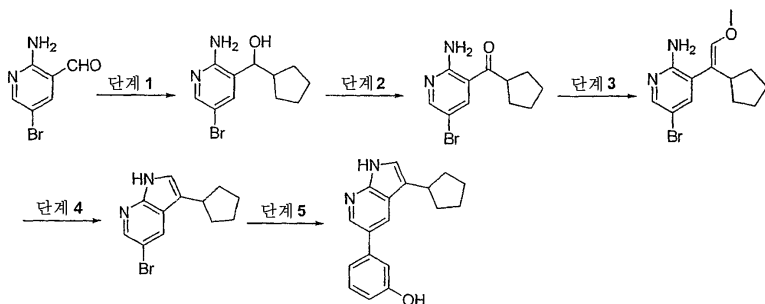
^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.67 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.5$ Hz, 1H). MS: m/z 305.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

방법 8에 의해 제조되는 다른 화합물:

【표 8】

구조	구조	구조
 MS: m/z 278.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).	 AE38 MS: m/z 302.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).	 AE39 MS: m/z 403.9 ($\text{M} + \text{H}^+$).
 MS: m/z 301.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).	 MS: m/z 278.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).	

방법 9:



단계 1 : (2-아미노-5-브로모-페닐)-사이클로펜틸-메탄올의 합성

2-아미노-5-브로모-피리딘-3-카르보알데히드 (632 mg, 3.14 mmol)의 무수 THF (20 mL) 용액에 메틸마그네슘 브로마이드의 3M 디에틸 에테르 (6.06 mL, 34.8 mmol) 용액을 -50°C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도를 실온으로 올리고 밤새 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액을 이 혼합물에 첨가하고 (15 mL), 유기층을 분리하고 수용액층을 EtOAc (3x20 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 조질 잔류물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 플래쉬 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. (2-아미노-5-브로모-페닐)-사이클로펜틸-메탄올을 황색 분말 형태로 얻었다 (425.9 mg, 50% 수율). MS: m/z 271/273 [MH^+].

단계 2: (2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-사이클로펜틸-메탄올의 합성

(2-아미노-5-브로모-페닐)-사이클로펜틸-메탄올 (425.9 mg, 1.57 mmol) 및 망간(IV) 옥사이드 (2.73g, 31.4 mmol)의 디클로로에탄 (12 mL) 혼합물을 50°C 에서 20시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 패드에 여과하고, 여과액을 증발시켜 (2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-사이클로펜틸-메탄올을 황색 분말 형태로 얻었다 (363.2 mg, 86% 수율). MS: m/z 269/271 [MH^+].

단계 3: 5-브로모-3-(1-사이클로펜틸-2-메톡시-비닐)-피리딘-2-일아민의 합성

0°C 로 냉각한 메톡시메틸트리페닐포스포늄 클로라이드 (2.03 g, 5.92 mmol)의 THF (8 mL) 현탁액에 칼륨(비스트리메틸실릴)아미드를 첨가하였다 (1.26 g, 6.32 mmol). 혼합물을 0°C 에서 30분 동안 교반하고, THF 5 mL 중의 (2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-사이클로펜틸-메탄올 (363.2 mg, 1.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 실리카겔 패드에서 여과하고, 여과액을 증발시킨 뒤 잔류물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 5-브로모-3-(1-사이클로펜틸-2-메톡시-비닐)-피리딘-2-일아민을 백색 고체 형태로 얻었다 (116.9 mg, 29% 수율). MS: m/z 297/299 [MH^+].

단계 4: 5-브로모-3-사이클로펜틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

5-브로모-3-(1-사이클로펜틸-2-메톡시-비닐)-피리딘-2-일아민 (116.9 mg, 0.39 mmol) 및 과염소산 (0.1 mL)의 디옥산 (1 mL) 혼합물을 80°C 에서 2시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 2M 탄산나트륨 (5 mL) 용액으로 세척하였다. 침전물이 형성되며, 이를 여과해 내었다. 이것을 물로 세척하고 건조하여, 생성물인 5-브로모-3-사이클로펜틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 갈색 고체 형태로 얻었다 (69.8 mg, 67% 수율). MS: m/z 265/266 [MH^+].

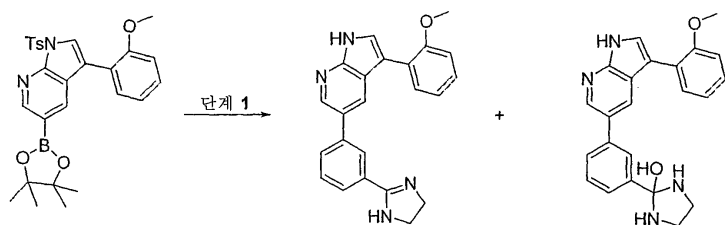
단계 5: 3-(3-사이클로펜틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페놀의 합성

5-브로모-3-사이클로펜틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (31.8 mg, 0.12 mmol), 3-하이드록시페닐보론산 (33.1 mg, 0.24 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스포노)팔라듐(II) 4.2 mg (5 mol %)의 혼합물을 바이알에 넣고, 아세트니트릴 0.8 mL 및 탄산나트륨 2M 수용액 0.8 mL을 첨가하고, 혼합물을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 150°C 로 900초 동안 조사하였다. 생성된 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액 15 mL 및 디클로로메탄 30 mL에 분배하였다. 유기층을 탄산나트륨으로 건조하고 증발시켰다. 조질물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 3-(3-사이클로펜틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페놀을 백색 분말 형태로 얻었다 (4.5 mg, 14% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.36

(s, 1H), 8.14 (d, 2H, 1H), 7.29 (t, 8Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, 7Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.79 (dd, 2Hz, 8Hz, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.37 (m, 1H). MS: *m/z* 279.1 [MH⁺].

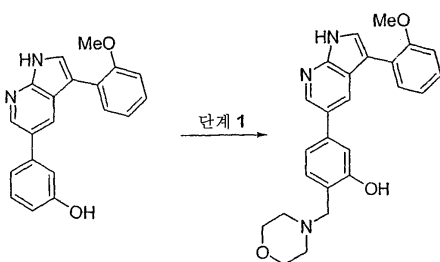
방법 10:



단계 1: 5-[3-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-페닐]-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (723-zi-26a) 및 2-{3-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페닐}-이미다졸리딘-2-올의 합성

3-(2-메톡시-페닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (43 mg, 0.085 mmol), 2-(3-요오도-페닐)-4,5-디히드로-1H-이미다졸 (34.7 mg, 0.128 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II)-디클로라이드 디클로로메탄 첨가체 (3.1 mg, 4.2 μmol)의 0.8ml 아세토니트릴/0.8ml 2N 탄산나트륨 혼합물을 퍼스널 케미스트리 최적화기에서 135℃로 20분 동안 조사하였다. 조질 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 중탄산나트륨 포화 수용액에 분배하였다. 수용액층을 디클로로메탄으로 추출하고, 모아진 유기층을 탄산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 조질 생성물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 5-[3-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-페닐]-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (11.2 mg, MS: MS: *m/z* 369.1 [MH⁺]) 및 2-{3-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페닐}-이미다졸리딘-2-올 (13.2 mg, *m/z* 387.1 [MH⁺])을 모두 녹색 고체 형태로 얻었다.

방법 11:



단계 1: 5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-모르폴린-4-일메틸-페놀의 합성

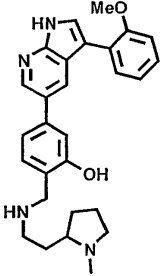
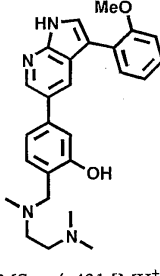
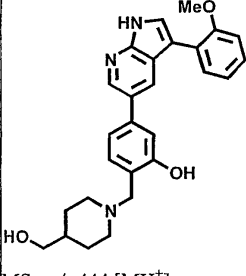
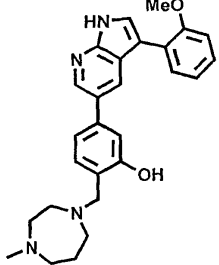
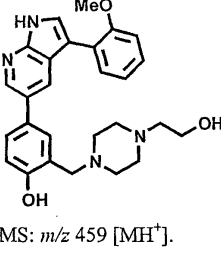
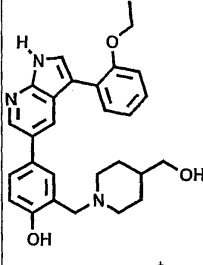
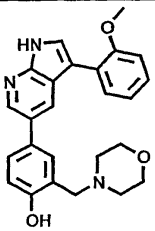
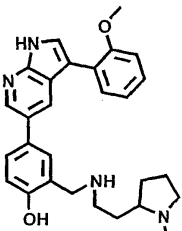
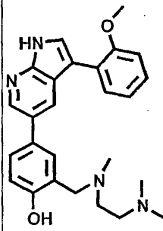
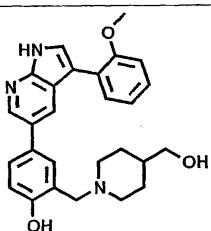
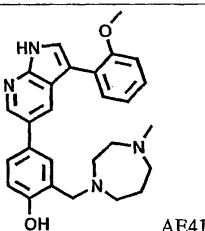
3-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀 (14.2 mg, 0.045 mmol), 모르폴린 (5.87 μl, 0.067 mmol) 및 파라포름알데히드 (2.7 mg, 0.09 mmol)의 400 μl 메탄올/톨루엔 (3:7) 혼합물을 60℃에서 1시간 동안, 그 뒤 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 연갈색 잔류물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-모르폴린-4-일메틸-페놀 (11.7 mg, 63% 수율)을 백색 고체 형태로 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (d, 1.5Hz, 1H), 8.22 (d, 1.5Hz,

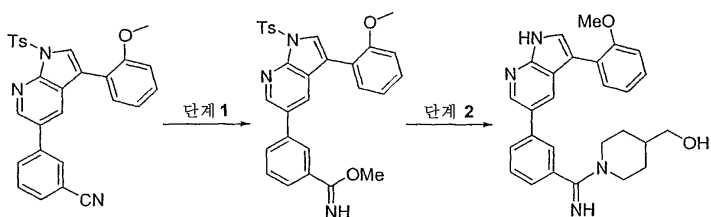
1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (dd, 1.5Hz, 7Hz, 1H), 7.37 (d, 8Hz, 1H), 7.32 (dt, 2Hz, 7.8Hz, 1H), 7.19 (dd, 2Hz, 8Hz, 1H), 7.17 (d, 1.5Hz, 1H), 7.14 (d, 8Hz, 1H), 7.06 (dt, 1Hz, 7Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (br s, 4H), 3.09 (br s, 4H). MS: *m/z* 416.1 [MH⁺].

방법 11에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 9]

구조	구조	구조
 MS: m/z 457 $[MH^+]$.	 MS: m/z 431 $[MH^+]$.	 MS: m/z 444 $[MH^+]$.
 MS: m/z 443 $[MH^+]$.	 MS: m/z 459 $[MH^+]$.	 MS: m/z 458 $[MH^+]$.
 MS: m/z 416 $[MH^+]$.	 MS: m/z 457 $[MH^+]$.	 MS: m/z 431 $[MH^+]$.
 MS: m/z 444 $[MH^+]$.	 MS: m/z 443 $[MH^+]$.	

방법 12:



단계 1: 메틸 3-(3-(2-메톡시페닐)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤즈이미데이트의 합성

3-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤조니트릴 (287.8 mg, 0.60 mmol)의 3.5mL 무수 MeOH에 HCl 기체를 폭기시켰다. 그 뒤 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하고, 에테르 (20 mL)를 첨가하였다. 침전물을 여과로 수집하고 건조하여, 추가 정제 없이 메틸 3-(3-(2-메톡시페닐)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤즈이미데이트를 얻었다.

단계 2: (1-(이미노(3-(3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)메틸)피페리딘-4-일)메탄올의 합성

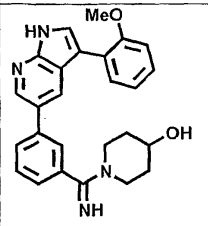
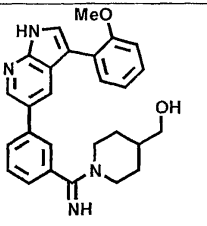
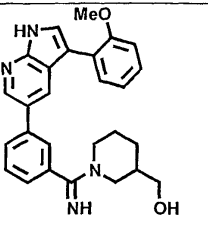
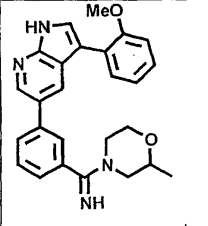
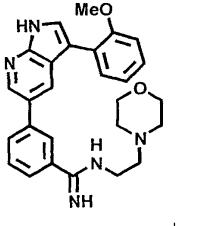
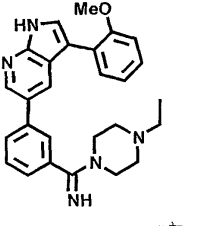
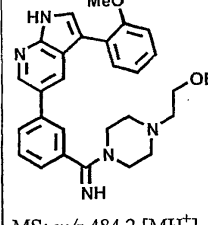
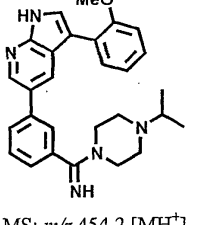
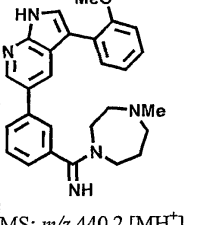
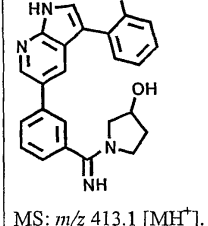
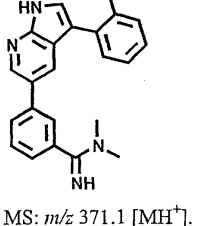
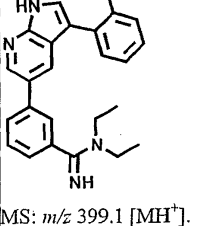
이미데이트 침전물을 MeOH에 용해하여 총 부피 15.0 mL를 만들고, 15개의 상이한 아민에의 실험을 위해 동일한 15개의 부피(각각 약 0.04 mmol)로 나누었다. 이 이미데이트 용액에 4-하이드록시메틸피페리딘 (9.9mg, 0.086mmol, 2당량) 및 트리에틸아민 (60 μ l, 0.43 mmol, 10 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 2일 막바지에, NaOH (20 mg, 0.5 mmol)의 100 μ l 수용액을 첨가하여, 각 반응 혼합물의 설포아미드를 가수분해하였다. 반응은 0℃에서 밤새 수행하였다. 용매를 제거한 후, 조질 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 5.0 mg의 [4-(이미노-{3-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페닐}-메틸)-사이클로헥실]-메탄올을 백색 고체 형태로 얻었다.

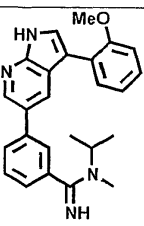
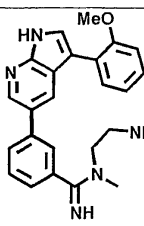
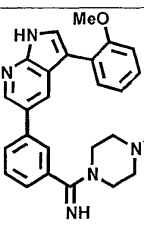
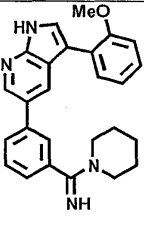
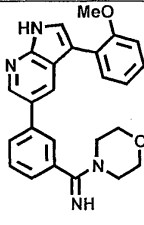
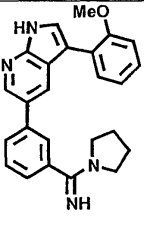
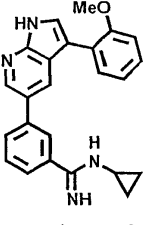
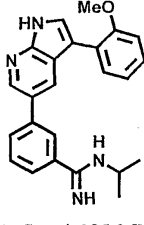
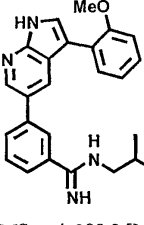
¹H-

NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (d, 2Hz, 1H), 8.33 (d, 2.5Hz, 1H), 8.00 (dt, 1.5Hz, 9Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.35 (t, 7.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.32 (dt, 1Hz, 8.3Hz, 1H), 7.12 (dd, 1Hz, 8Hz, 1H), 7.07 (dt, 1Hz, 7.3Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (d, 6.5Hz, 2H), 3.38 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.42 (m, 4H). MS: m/z 441.1 [MH^+].

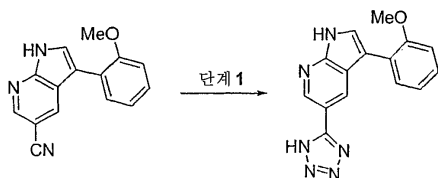
방법 12에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 10]

구조	구조	구조
 MS: m/z 427.1 $[MH^+]$.	 MS: m/z 441.1 $[MH^+]$.	 MS: m/z 441.2 $[MH^+]$.
 MS: m/z 427.1 $[MH^+]$.	 MS: m/z 456.2 $[MH^+]$.	 MS: m/z 440.2 $[MH^+]$.
 MS: m/z 484.2 $[MH^+]$.	 MS: m/z 454.2 $[MH^+]$.	 MS: m/z 440.2 $[MH^+]$.
 MS: m/z 413.1 $[MH^+]$.	 MS: m/z 371.1 $[MH^+]$.	 MS: m/z 399.1 $[MH^+]$.

구조	구조	구조
 MS: m/z 399.2 [MH ⁺].	 MS: m/z 428.2 [MH ⁺].	 MS: m/z 456.1 [MH ⁺].
 MS: m/z 411.1 [MH ⁺].	 MS: m/z 413.1 [MH ⁺].	 MS: m/z 397.2 [MH ⁺].
 MS: m/z 383.1 [MH ⁺].	 MS: m/z 385.2 [MH ⁺].	 MS: m/z 399.2 [MH ⁺].

방법 13:



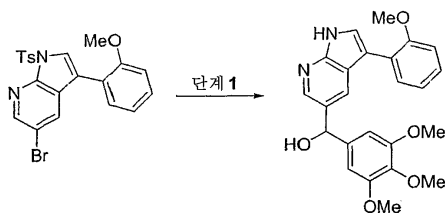
단계 1: 3-(2-메톡시-페닐)-5-(1H-테트라졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴 (24.9 mg, 0.10 mmol), 나트륨 아지드 (78 mg, 1.2 mmol) 및 염화암모늄 (64.2 mg, 1.2 mmol)의 혼합물을 바이알에 넣고 2 mL의 DMF를 첨가하였다. 혼합물을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 150℃로 900초 동안, 그 뒤 165℃로 600초 동안 조사하였다. 혼합물을 농축하고 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3-(2-메톡시-페닐)-5-(1H-테트라졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (28 mg, 95% 수율)을 황색 고체 형태로 얻었다.

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 11.95 (brs, 1H), 8.92 (d, 2Hz, 1H), 8.59 (d, 2Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (dd, 1.5Hz, 7.5Hz, 1H), 7.33 (t, 7.8Hz, 1H), 7.16 (d, 8Hz, 1H), 7.10 (t, 7.5Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). MS: m/z 293.1 [MH⁺].

방법 14:



단계 1: [3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올의 합성

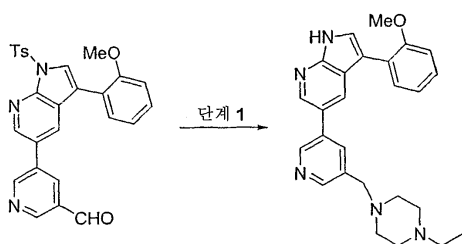
1.5M n-BuLi의 헥산 (160 μ L, 0.24 mmol) 용액을 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (91.5 mg, 0.20 mmol)의 2ml THF 용액에 -78°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반하고, 3,4,5-트리메톡시-벤즈알데히드 (94.2 mg, 0.48 mmol)의 3 mL THF 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 1 시간 동안 교반하고 0°C 에서 30분 동안 교반한 뒤, MeOH로 급랭하고, 농축하였다. 조질 잔류물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 [3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올 (32 mg, 38% 수율)을 백색 고체 형태로 얻었다. MS: m/z 420.1 $[\text{MH}^+]$.

방법 14에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 11]

구조	구조
MS: m/z 421 $[\text{MH}^+]$.	MS: m/z 332 $[\text{MH}^+]$.

방법 15:

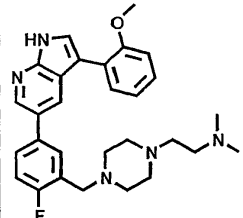
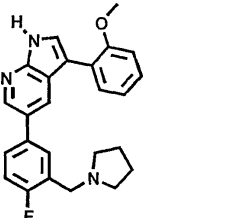
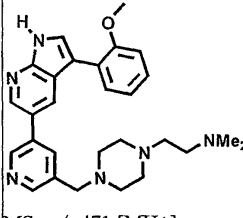
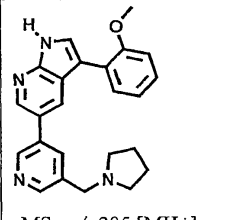
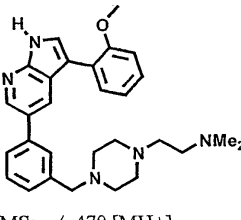
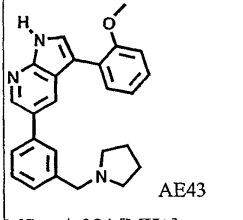


단계 1: [2-(4-{5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-피리딘-3-일}-피페라진-1-일)-에틸]-디메틸-아민의 합성

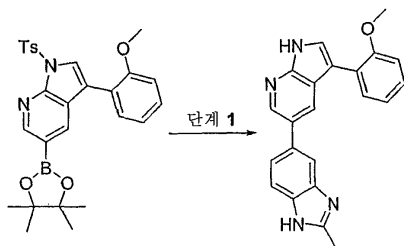
5-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-피리딘-3-카르보알데히드 (24 mg, 0.050 mmol) 및 디메틸-(2-피페라진-1-일-에틸)-아민 (10 μ L, 0.065 mmol)의 1.5 ml 디클로로에탄 용액에 3 μ L의 AcOH를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 나트륨 트리옥시아세틸보로하이드라이드 (22mg, 0.10mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 더 교반하고, 농축하였다. 그 뒤 생성된 잔류물을 2ml MeOH에 용해하고, 여기에 100 μ L의 5N NaOH를 첨가하고, 이 혼합물을 60°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 용매 혼합물 ($\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}=0.05/1/4/4$)를 사용한 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, [2-(4-{5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-피리딘-3-일}-피페라진-1-일)-에틸]-디메틸-아민 (4.70 mg, 20% 수율)을 백색 고체 형태로 얻었다. MS: m/z 471 $[\text{MH}^+]$.

방법 15에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 12]

구조	구조	구조
 MS: m/z 488 [MH⁺].	 MS: m/z 402 [MH⁺].	 MS: m/z 471 [MH⁺].
 MS: m/z 385 [MH⁺].	 MS: m/z 470 [MH⁺].	 MS: m/z 384 [MH⁺].

방법 16:

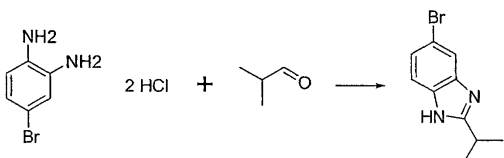


단계 1: 5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-메틸-1H-벤조이미다졸의 합성

마이크로파 바이알 내의 5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-3-[2-(톨루엔-4-설폰닐)-2H-피라졸-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (50.4 mg, 0.10 mmol)의 1:1 아세트니트릴/포화 NaHCO₃ 수용액 (총 2 mL)에 5-브로모-2-메틸-1H-벤조이미다졸 (46 mg, 0.22 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)의 디클로로메탄 착체 (1 : 1) (3.7 mg, 0.004 mmol)를 첨가하였다. 바이알의 마개를 닫고, N₂로 치환한 뒤, 진공 하에서 소기하고, 그 뒤 마이크로파에서 155℃로 1800 초 동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 용액을 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-메틸-1H-벤조이미다졸을 베이지색 고체 형태로 얻었다(10.1 mg, 28% 수율 m/e 355 (M + H⁺)).

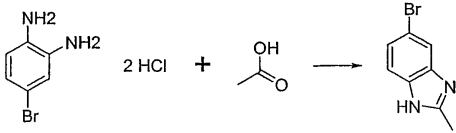
중간체 합성:

5-브로모-2-이소프로필-1H-벤조이미다졸의 합성



4-브로모-벤젠-1,2-디아민 디-HCl 염 (1 g, 3.8 mmol) 및 이소부티르알데히드 (0.71 mL, 7.7 mmol)의 10 mL 수용액 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 조질 5-브로모-2-이소프로필-1H-벤조이미다졸을 암갈색 고체 형태로 얻었으며, 이를 추가 정제 없이 바로 사용하였다. MS: m/e 239.0/241.0 [MH⁺].

5-브로모-2-메틸-1H-벤조이미다졸의 합성



4-브로모-벤젠-1,2-디아민 디-HCl 염 (2 g, 3.8 mmol) 및 아세트산 (0.87 mL, 15.2 mmol)의 10 mL 수용액 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하여 조질 5-브로모-2-메틸-1H-벤조이미다졸을 암갈색 고체 형태로 얻었으며, 이를 추가 정제 없이 바로 사용하였다. MS: m/e 239.0/241.0 [MH⁺].

방법 16에 의해 제조되는 다른 화합물:

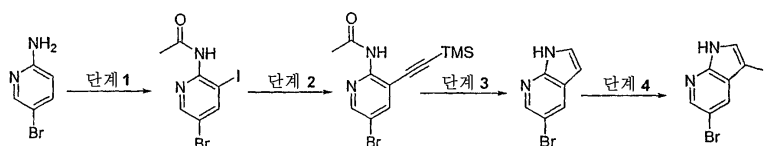
[표 13]

구조	구조	구조
MS: m/z 383 [MH⁺].	a,b MS: m/z 341 (M+H⁺).	a,b MS: m/z 342 (M+H⁺).
AE44, MS: m/z 353 (M+H⁺).		

a) 메탄올/디클로로메탄 구배로 실리카 겔 상에서 정제

b) 디클로로비스 (트리페닐포스피노)팔라듐 (II)을 촉매로 사용

방법 17:



단계 1: N-(5-브로모-3-요오도-피리딘-2-일)-아세트아미드의 합성

2-아미노-5-브로모피리딘 (12.7 g, 73.4 mmol)의 DMF (150 ml) 용액에 요오드 (14.9g, 58.7 mmol) 및 나트륨 퍼요오 테이트 (6.3 g, 29.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 20시간 동안 교반하고, 물로 희석한 뒤 에틸 아세테이

트로 추출하였다. 모아진 유기 추출물을 1M 나트륨 티오설파이트 수용액으로 2차례 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 실리카 겔 패드로 여과하였다. 용매를 증발하여 16.5 g의 갈색 고체를 얻었다. 고체를 THF (150 ml)에 용해하고 0℃로 냉각하였다. 피리딘 (6.7 ml, 71.7 mmol)을 첨가하고, 아세틸 클로라이드 (5.1 ml, 71.7 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안, 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물 (200 ml) 및 디클로로메탄(250 ml)에 분배하였다. 수용액층을 디클로로메탄으로 3차례 추출하고, 모아진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 뒤 여과하였다. 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 주황색 고체 형태로 얻었다 (7.76 g, 41% 수율).

¹H

NMR (DMSO-d₆): δ 10.17 (s, 1H), 8.55 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H); HPLC/MS m/z: 340.8, 342.8 [MH]⁺. Diacetylated material was also isolated as a light orange solid (7.0g, 33 % yield). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.78 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 2.17 (s, 6H); HPLC/MS m/z: 402.8, 404.8 [MNa]⁺.

디아세틸화 물질 (7 g, 18.27 mmol)을 디클로로메탄 (180 ml)에 용해시키고, PS-트리스아민 (26 g, 3.53 mmol/g 충전, 아르곤노트 테크놀로지스(Argonaut Technologies))으로 17시간 동안 처리하였다. 수지를 여과해 내고, 디클로로메탄으로 세척한 뒤, 용매를 증발시켜 5.95 g의 표제 화합물을 얻었으며, 이는 10%의 2-아미노-3-요오도-5-브로모피리딘으로 오염되었다.

단계 2: N-(5-브로모-3-트리메틸실라닐에틸닐-피리딘-2-일)-아세트아미드의 합성

N-(5-브로모-3-요오도-피리딘-2-일)-아세트아미드 (6.42 g, 18.83 mmol)의 디클로로메탄 (90 ml) 현탁액에 트리에틸아민 (3.15 ml, 22.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각한 뒤 디클로로비스(트리페닐포스포노)팔라듐 (II) (66 mg, 0.094 mmol) 및 구리(I) 요오다이드 (36 mg, 0.188 mmol)를 순서대로 첨가하였다. 마지막으로, 트리메틸실릴아세틸렌 (2.93 ml, 20.71 mmol)을 적가하고 얼음조를 치웠다. 실온에서 17시간 동안 교반한 뒤, 조질 혼합물을 바로 실리카 겔에 흡착시켰다. 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 주황색 고체 형태로 얻었다(4.75 g, 81 % 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.99 (s, 1H), 8.31 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 0.00 (s, 9H); HPLC/MS m/z: 311, 313 [MH]⁺.

단계 3: 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

N-(5-브로모-3-트리메틸실라닐에틸닐-피리딘-2-일)-아세트아미드 (4.75 g, 15.26 mmol)의 THF (90 ml) 용액에 테트라-n-부틸 암모늄 플루오라이드의 THF (30.5 ml, 30.5 mmol) 1 M 용액을 적가하였다. 15시간 동안 환류 교반한 뒤, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 물을 첨가하였다. 수용액층을 디클로로메탄으로 3차례 추출하고, 모아진 추출물을 바로 실리카 겔 상에 흡착하였다. 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2.29 g의 베이지색 고체를 얻었다. 에틸 아세테이트/헥산에서 재결정하여 표제 화합물을 연한 베이지색 박편 형태로 얻었다 (1.33g). 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상에서 여과액의 추가 정제를 행하여, 결정성 분말 형태의 표제 화합물을 추가로 얻었으며 (675 mg), 이를 합한 2.01 g의 수율은 67 %였다.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.89 (s, 1H), 8.24 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J= 3.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, J= 1.0, 3.0 Hz, 1H); HPLC/MS m/z: 197 [MH]⁺.

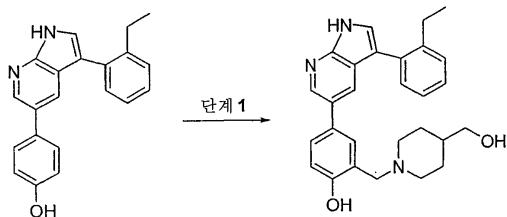
단계 4: 5-브로모-3-요오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (300 mg, 1.52 mmol)의 아세톤 (10 ml) 용액에 N-요오도숙신이미드 (377 mg, 1.67 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과해 내고, 최소량의 아세톤으로 세척하고, 진공 건조하여 표제 화합물을 크림색 고체 형태로 얻었다 (329 mg, 67 % 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ

12.36 (s, 1H), 8.30 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 2.5 Hz, 1H); HPLC/MS m/z: 323.

방법 18:



단계 1: 4-[3-(2-에틸-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-(4-하이드록시-메틸-피페리딘-1-일메틸)-페놀의 합성

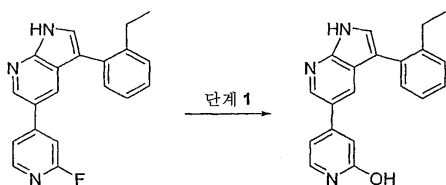
59.8 mg (0.19 mmol)의 4-[3-(2-에틸-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀을 0.6 ml의 메탄올 및 2.4 ml의 톨루엔 혼합물에 용해하였다. 11.4 mg (0.38 mmol)의 파라포름알데히드 및 32.3 mg (0.28 mmol)의 4-피페리딘메탄올을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 20시간 동안 가열하였다.

혼합물을 에틸 아세테이트 및 염화암모늄 포화 수용액에 분배하였다. 수용액층을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하고, 모아진 유기층을 소금물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조 및 증발시켰다. 조질물을 질량 유인 역상 HPLC로 정제하여, 2 mg (4 µmol, 2 % 수율)의 4-[3-(2-에틸-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-(4-하이드록시메틸-피페리딘-1-일메틸)-페놀을 베이지색 고체 형태로 얻었다.

¹H-NMR (*d*₄-methanol) δ:

8.50 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.90 (d, *J*= 2 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.26 (t, *J*= 7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.44 (d, *J*= 5.9 Hz, 2H), 3.38 (d, *J*= 12.2 Hz, 2H), 2.80 (t, *J*= 11.2 Hz, 2H), 2.68 (q, *J*= 7.3 Hz, 2H), 1.91 (d, *J*= 13.2 Hz, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.08 (t, *J*= 7.8 Hz, 3H). MS: *m/z* 442 [MH⁺].

방법 19:



4-[3-(2-에틸-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-피리딘-2-올의 합성

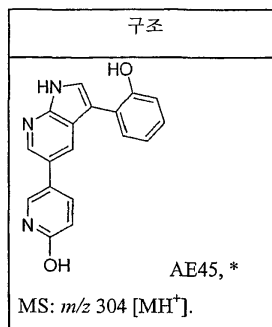
26 mg (82 µmol)의 3-(2-에틸-페닐)-5-(2-플루오로-피리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 3 ml의 1,4-디옥산, 1.5 L의 물, 및 0.5 mL의 진한 염산 수용액의 혼합물에 용해하였다. 용액을 실온에서 16시간 동안, 그 뒤 100℃에서 3시간 동안 교반하였다.

혼합물을 식힌 뒤, 에틸 아세테이트 및 중탄산나트륨 포화 수용액에 분배하였다. 수용액층을 에틸 아세테이트로 2차례 추출하고, 모아진 유기층을 순서대로 소금물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조 및 증발시켜 25 mg (79 µmol, 96 % 수율)의 4-[3-(2-에틸-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-피리딘-2-올을 얻었다.

¹H-NMR (*d*₄- 메탄올) δ: 8.52 (s,

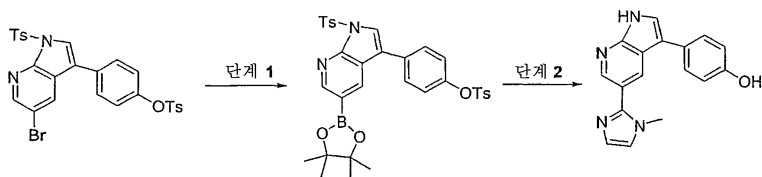
1H), 7.97 (d, *J*= 2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*= 6.3 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.69-6.71 (m, 2H), 2.59-2.63 (m, 2H), 1.02 (m, 3H). MS: *m/z* 316 [MH⁺].

[표 14]



* 진한 HCl 대신 30% HBr을 사용함.

방법 20:



단계 1: 톨루엔-4-설폰산 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-페닐 에스테르의 합성

2.82 g (9.75 mmol)의 4-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-페놀 및 3.10 g의 para-톨루엔설폰닐 클로라이드를 400 ml의 톨루엔에 45°C에서 분산시켰다. 45 ml의 KOH 50 % 수용액 및 1.5 ml의 테트라-n-부틸암모늄 하이드록시드 40 % 수용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 6시간 동안 강하게 교반하였다. 생성된 혼합물을 브롬화 나트륨의 포화 수용액 100 ml로 희석하고, 층을 분리한 뒤 수용액층을 톨루엔으로 3차례 추출하였다. 모아진 유기층을 수산화나트륨 2M 수용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 뒤 증발시켰다. 조질물을 10 % v/v의 톨루엔을 함유하는 에탄올에서 결정화하여 3.22 g (5.29 mmol, 55 % 수율)의 톨루엔-4-설폰산 4-[5-브로모-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-페닐 에스테르를 상아색 결정형 바늘 형태로 얻었다.

1.50 g (2.51 mmol)의 이 물질, 1.30 mg의 비스(피나콜라토)디보론, 680 mg의 아세트산나트륨 무수물, 및 100 mg의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-팔라듐(II)-디클로라이드 디클로로메탄 첨가체를 스미스(Smith, 등록상표) 바이알에 넣고, 바이알을 질소로 치환하였다. 15 ml의 무수 DMF를 첨가하고, 혼합물을 퍼스널 케미스트리 마이크로파 반응기에 넣고, 130°C로 1시간 동안 조사하였다. 혼합물을 감압하에서 65°C로 증발시키고 생성된 잔류물을 에테르 및 포화 브롬화 나트륨 수용액에 분배하였다. 수용액층을 에테르로 3차례 추출하고, 유기층을 모은 뒤, 황산나트륨으로 건조하고 셀라이트로 여과하였다. 여과액을 증발하고 진공 건조하였다.

잔류물을 150 ml의 에테르에 재용해하고, 생성된 현탁액을 포화 브롬화 나트륨 수용액 80 ml로 3차례 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 200 ml의 헥산과 교반하여, 베이지색 현탁액을 얻었다. 불용성 잔류물을 여과해 내고, 진공 건조하여 1.00 g (1.55 mmol, 62 %)의 톨루엔-4-설폰산 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-페닐 에스테르를 베이지색 분말 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (d_4 -메탄올): δ 9.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.89 (s, 12H).

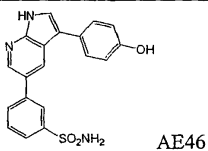
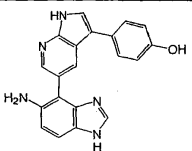
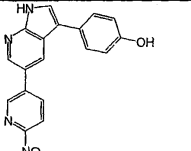
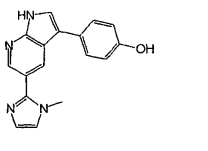
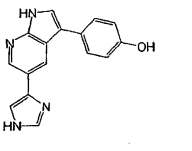
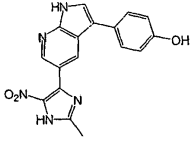
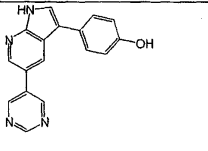
단계 2: 4-[5-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-페놀의 합성

50 mg (80 μ mol)의 톨루엔-4-설폰산 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일]-페닐 에스테르 및 7 mg의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II)-디클로라이드 디클로로메탄 첨가체를 스미스(등록상표) 바이알에 넣었다. 1 ml의 아세트니트릴, 1 ml의 탄산나트륨 2 M 수용액 및 16 μ l의 2-브로모-1-메틸-1H-이미다졸을 첨가하고, 생성된 혼합물을 퍼스널 케미스트리 마이크로파 반응기에서 165°C로 20분 동안 조사하였다. 생성된 혼합물을 2 ml의 DMSO 및 1 ml의 메탄올로 희석하고, 그 뒤 황산나트륨 및 0.45 μ m PTFE 시린지 필터로 여과하였다. 여과액을 바로 질량 유인 역상 HPLC로 정제하여, 12 mg (41 μ mol, 52 % 수율)의 4-[5-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일]-페놀을 무색 고체 형태로 얻었다.

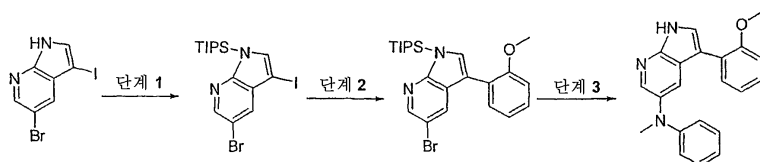
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ 11.97 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.53 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J =1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J =8.3 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.86 (d, J =8.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H); MS: m/z 291 [MH^+].

방법 20에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 15]

구조	구조	구조
 MS: m/z 366 [MH^+]	 MS: m/z 342 [MH^+]	 MS: m/z 333 [MH^+]
 MS: m/z 291 [MH^+]	 MS: m/z 277 [MH^+]	 MS: m/z 336 [MH^+]
 MS: m/z 289 [MH^+]		

방법 21:



단계 1: 5-브로모-3-요오도-1-트리이소프로필실라닐-1H-피콜로[2,3-b]피리딘의 합성

2.30 g (11.67 mmol)의 5-브로모-3-요오도-1H-피콜로[2,3-b]피리딘을 질소 하에서 90 ml의 무수 THF에 용해하였다. 과량의 수소화나트륨을 실온에서 첨가하고, 그 뒤 3 ml의 트리-iso-프로필실릴 클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하였다.

혼합물을 에틸 아세테이트 및 염화암모늄 포화 수용액에 분배하였다. 수용액층을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하고, 유기층을 모은 뒤, 소금물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 뒤 증발시켰다. 조질물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3.493 g (7.235 mmol, 62 % 수율)의 브로모-3-요오도-1-트리이소프로필실라닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 결정형 고체 형태로 얻었다.

¹H-

NMR (*d*₆-DMSO): δ 8.34 (d, *J*= 1.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 1.86 (m, 3H), 1.05 (d, *J*= 7.8 Hz, 18H).

단계 2: 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1-트리이소프로필실라닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

1.01 g (2.10 mmol)의 5-브로모-3-요오도-1-트리이소프로필실라닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 336 mg의 2-메톡시페닐보론산, 및 75 mg의 (1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센)팔라듐(II)-디클로라이드 디클로로메탄 첨가체를 스미스(등록상표) 바이알에 넣고, 15 ml의 아세토니트릴, 5 ml의 톨루엔, 및 7 ml의 중탄산나트륨 포화 수용액의 혼합물에 용해하였다. 혼합물을 65°C에서 4시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하였다. 조질물을 디클로로메탄 및 물에 분배하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 증발시켰다. 조질물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 708 mg (1.53 mmol, 73 %)의 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1-트리이소프로필실라닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 황색 오일 형태로 얻었다(약 20%의 잔류 출발 물질 및 분리 불가능한 혼합물을 함유).

¹H-NMR

(*d*₆-DMSO): δ 8.33 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (dd, *J*=1.3 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.33 (ddd, *J*= 1.9 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*= 1.0 Hz, 8.3 Hz 1H), 7.06 (dt, *J*= 1.0 Hz, 7.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.88 (m, 3H), 1.10 (d, 18H).

단계 3: [3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-메틸-페닐-아민의 합성

30 mg의 나트륨-tert-부톡시드 및 12 mg의 비스(tert-부틸포스피노)팔라듐(0)을 스미스(등록상표) 바이알에 넣고, 바이알을 질소로 치환하였다. 1 ml의 무수 1,4-디옥산 및 35 μl의 N-메틸아닐린 중의 100 mg (0.22 mmol)의 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1-트리이소프로필실라닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 첨가하고, 생성된 혼합물을 130°C에서 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고 0.4 ml의 a 1 M THF 용액의 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 2 ml의 메탄올 및 나트륨 충전된 앰버리스트(amberlyst) 강산 이온 교환 수지를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 진탕한 뒤, 조질물을 바로 실리카 겔에 흡착시키고, 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 42 mg (0.14 mmol; 64 % 수율)의 [3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-메틸-페닐-아민을 갈색 잔류물 형태로 얻었다.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): δ 11.88 (s, 1H), 8.11 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d,

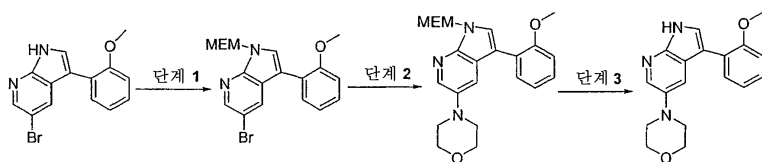
J=2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*= 1.5 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J*= 1.5 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.16 (t, *J*= 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.00 (t(d), *J*= 0.9 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.72-6.68 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.29 (s, 3H); MS: *m/z* 330 [MH⁺].

방법 21에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 16]

구조	구조
MS: m/z 316 [MH^+]	MS: m/z 298 [MH^+]

방법 22:



단계 1: 5-브로모-1-(2-메톡시-에톡시메틸)-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

질소 하에서, 755 mg (2.49 mmol)의 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 30 ml의 무수 THF에 용해하였다. 200 mg의 수소화나트륨을 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 0.5 ml의 (2-메톡시-에톡시)메틸 클로라이드를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 0.75 ml의 (2-메톡시-에톡시)메틸 클로라이드 및 과량의 수소화나트륨을 첨가하고, 반응 혼합물을 상온에서 추가로 4시간 동안 교반하였다. 250 mg의 테트라-n-부틸암모늄 요오다이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 뒤 메탄올을 첨가하여 반응을 급랭하고 염화암모늄 포화 수용액 및 디클로로메탄에 분배하였다. 수용액층을 피리딘에탄(pyridineethane)으로 추출하고, 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 뒤 증발시켰다. 조질물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 922 mg (2.36 mmol, 95 % 수율)의 5-브로모-1-(2-메톡시-에톡시메틸)-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 황색 오일 형태로 얻었다.

^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ 8.40

(d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J =1.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (dd, J =1.3 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.4 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz 1H), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.20 (s, 3H); MS: m/z 315, 317 [MH^+]-MeOC₂H₄O].

단계 2: 1-(2-메톡시-에톡시메틸)-3-(2-메톡시-페닐)-5-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

180 mg (0.5 mmol)의 5-브로모-1-(2-메톡시-에톡시메틸)-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 10 mg의 비스(벤조니트릴)팔라듐(II)-클로라이드, 11 mg의 2,5-비스-(2,6-디-iso-프로필페닐)이미다졸륨 클로라이드, 및 65 mg의 칼륨-tert-부톡시드를 스미스(등록상표) 바이알에 넣었다. 바이알을 질소로 치환하고, 3 ml의 무수 1,4-디옥산 및 70 μ l의 모르폴린을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120°C에서 14시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 실리카 겔에 흡착시킨 뒤, 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 65 mg (0.17 mmol, 33 % 수율)의 1-(2-메톡시-에톡시메틸)-3-(2-메톡시-페닐)-5-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 무색 오일 형태로 얻었다.

^1H -NMR (CDCl₃): δ 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, J =2.5 Hz,

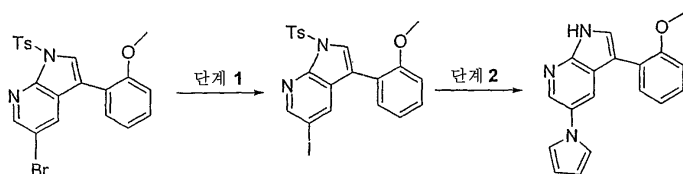
1H), 7.54 (dd, J = 1.6 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 1.6 Hz, 7.4 Hz, 9 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 1.1 Hz, 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.03 (d(m), J = 8.3 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.35 (s, 3H); MS: m/z 398 [MH^+].

단계 3: 3-(2-메톡시-페닐)-5-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

65 mg (0.17 mmol)의 1-(2-메톡시-에톡시메틸)-3-(2-메톡시-페닐)-5-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 3 ml의 에탄올 및 2 ml 물의 혼합물에 용해하였다. 500 μ l의 포름산을 첨가하고, 혼합물을 65°C에서 16시간 동안 가열한 뒤, 마이크로파 반응기에서 150°C로 40분 동안 조사하였다. 생성된 혼합물을 중탄산나트륨 및 물을 첨가하여 중화하고, 조질물을 에틸 아세테이트 및 소금물에 분배하였다. 수용액층을 에틸 아세테이트로 2차례 추출하였다. 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 증발하여, 47 mg (0.15 mmol, 94 % 수율)의 3-(2-메톡시-페닐)-5-모르폴린-4-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 얻었다.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): δ 11.58 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 1.4 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 1.5 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (dd(d), *J* = 1.5 Hz, 7.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.07 (m, 4H); MS: *m/z* 310 [MH⁺].

방법 23:



단계 1: 5-요오도-3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

337.3 mg (0.74 mmol)의 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 11.3 mg (59 μ mol)의 구리(I)-요오다이드, 및 185 mg (1.24 mmol)의 요오드화나트륨을 스미스(등록상표) 바이알에 넣고, 바이알을 질소로 치환하였다. 6 ml의 무수 톨루엔 및 14 μ l (0.13 mmol)의 N,N'-디메틸에틸렌디아민을 첨가하고, 생성된 현탁액을 120°C에서 16시간 동안 가열하였다.

혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 및 물에 분배하였다. 수용액층을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 모아진 유기층을 소금물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 뒤 증발하였다. 조질물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 261 mg (0.52 mmol, 70 % 수율)의 5-요오도-3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 무색 고체 형태로 얻었다.

단계 2: 3-(2-메톡시-페닐)-5-피롤-1-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

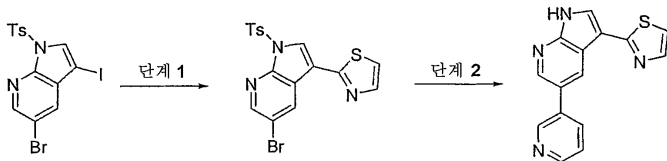
40 mg (79 μ mol)의 5-요오도-3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 30 mg (0.14 mmol)의 무수 인산칼륨 및 1.2 mg (6 μ mol)의 구리(I)-요오다이드를 스미스(등록상표) 바이알에 넣었다. 바이알을 질소로 치환하고, 1 ml의 무수 톨루엔, 6.7 μ l (95 μ mol)의 피롤, 및 2 μ l (10 μ mol)의 rac-trans-N,N'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 120°C에서 22시간 동안 가열하였다. 1.2 mg (6 μ mol)의 구리(I)-요오다이드 및 2 μ l (10 μ mol)의 rac-trans-N,N'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 20시간 동안 가열하였다.

생성된 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트에 분배시키고, 수용액층을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 모아진 유기층을 소금물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 뒤 증발하였다. 조질물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 27.9 mg (63 μ mol, 80 % 수율)의 3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-5-피롤-1-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 베이지색 고체 형태로 얻었다.

내용물을 에탄올에 용해하고, 400 μ l의 50 % 수산화칼륨 수용액을 첨가하였다. 용액을 퍼스널 케미스트리 마이크로파 반응기에서 165°C로 20분 동안 가열하였다. 조질물을 물 및 에틸 아세테이트에 분배시키고, 층을 분리하고, 수용액층을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 모아진 유기층을 소금물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 뒤 증발하여, 20 mg (70 μ mol, 87 % 수율)의 3-(2-메톡시-페닐)-5-피롤-1-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 베이지색 고체 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-CDCl}_3$): δ 10.48 (s) [1H], 8.49 (s) [1H], 8.09 (d) [1H], 7.73 (s) [1H], 7.56 (d) [1H], 7.34 (t) [1H], 7.05-7.10 (m) [4H], 7.40 (d) [2H], 3.81 (s) [3H]. MS: m/z 290 (88%) [MH^+].

방법 24:



단계 1: 2-(5-브로모-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)티아졸의 합성

5-브로모-3-요오도-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.66g, 3.48 mmol), 2-트리부틸스타닐-티오졸 (1.3 g, 1.21 mL, 3.48 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (116 mg, 0.1 mmol)의 무수 디옥산 혼합물을 환류 조건 및 질소 분위기 하에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 활성탄으로 처리한 뒤 셀라이트로 여과하였다. 여과액을 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한 뒤 에틸 아세테이트에서 재결정하여 2-(5-브로모-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)티아졸 혼합물(1.11 g, 73% 수율)을 얻었다. MS: m/z 434/436 ($\text{M} + \text{H}^+$).

단계 2: 2-(5-(피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)티아졸의 합성

2-(5-브로모-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)티아졸 (75 mg, 0.17 mmol), 피리딘-3-일보론산 (27 mg, 0.22 mmol) 1,1'-비스(디페노스피노)페로센팔라듐(II)-디클로라이드 디클로로메탄 첨가체 (6.9 mg, 0.009 mmol), 아세트니트릴 (1 mL) 및 포화 NaHCO_3 수용액 (1 mL)을 밀봉한 마이크로파 튜브에서 140°C 로 30분 동안 교반하였다. 그 뒤, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석한 뒤, 소금물로 세척하고 건조 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피를 행하여 2-(5-(피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)티아졸 (36 mg, 76% 수율)을 백색 고체 형태로 얻었다.

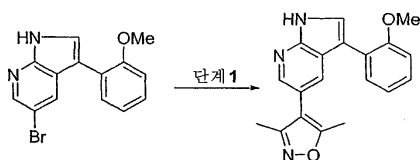
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.55 (dd, $J = 2.0, 5.0$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.89 (m, 1H), 12.37 (s, 1H). MS: m/z 279.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

방법 24에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 17]

구조	구조	구조
MS: m/z 297.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)	MS: m/z 297.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)	MS: m/z 295.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

방법 25:



단계 1: 5-(3,5-디메틸-1H-인돌-4-일)-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

스미스형 바이알 내의 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (40 mg, 0.087 mmol), 3,5-디메틸-1H-인돌-4-보론산 (16 mg, 0.114 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)의 디클로로메탄 착체 (1 : 1) (4 mg, 0.0044 mmol)에, 아세트니트릴 및 2 M 탄산나트륨 수용액의 1:1 혼합물 0.6 mL를 첨가하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 165℃로 1200초 동안 수행하였다. 반응 혼합물을 1:1 메탄올/디클로로메탄으로 희석하고, 여과한 뒤, 여과액을 실리카 겔에 흡착시켰다. MeOH/CH₂Cl₂ 구배를 이용한 실리카 겔 상의 정제를 통해 5-(3,5-디메틸-1H-인돌-4-일)-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 베이지색 결정 형태로 얻었다(20 mg, 71% 수율).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.23 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.01 (dt, *J* = 1.0, 7.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dt, *J* = 1.5, 7.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 11.9 (s, 1H). MS: *m/z* 320 (M+H⁺).

방법 25에 의해 제조되는 다른 화합물:

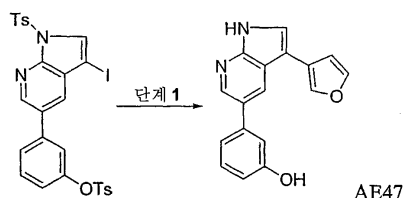
[표 18]

구조	구조
a MS: <i>m/z</i> 331 (M+H⁺).	a,b MS: <i>m/z</i> 253 (M+H⁺).

a) 디클로로비스(트리페닐포스피노)팔라듐(II)을 촉매로 사용

b) 1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-에탄올로부터 수득함

방법 26:



단계 1: 3-(3-퓨란-3-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페놀의 합성

스미스형 바이알 내의 톨루엔-4-설폰산 3-[3-요오도-1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페닐 에스테르 (50 mg, 0.077 mmol, 방법 6에 의해 제조), 퓨란-3-보론산 (11 mg, 0.1 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스피노)팔라듐(II) (3 mg, 0.0046 mmol)에 아세트니트릴 및 2 M 탄산나트륨 수용액의 1:1 혼합물 0.6 mL를 첨가하였다. 반

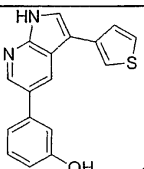
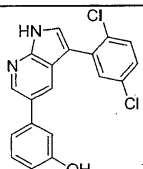
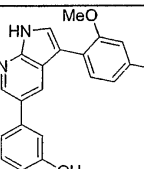
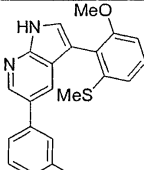
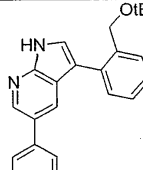
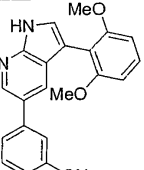
응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 165℃로 1200초 동안 수행하였다. 혼합물을 DMF (약 5 mL) 로 희석하고, 시린지 필터(0.45 마이크로미터)로 여과하였다. 여과액을 진공농축하고, DMSO에 재용해하였다. H₂O 및 아세토니트릴 (변경제로 0.1% 포름산을 포함) 구배를 사용한 역상 크로마토그래피로 정제하여, 3-(3-퓨란-3-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페놀을 회백색 고체 형태로 얻었다(6 mg, 56% 수율).

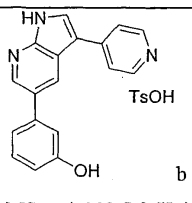
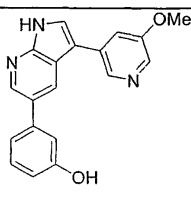
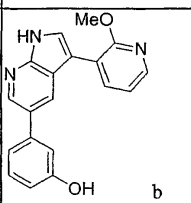
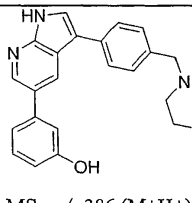
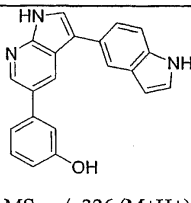
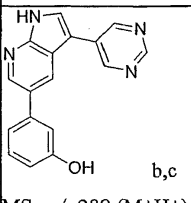
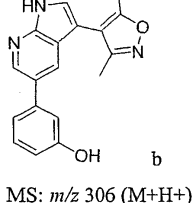
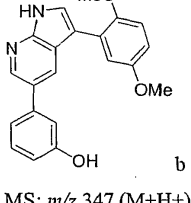
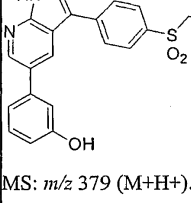
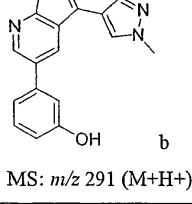
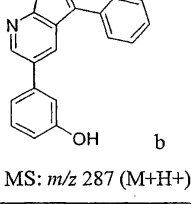
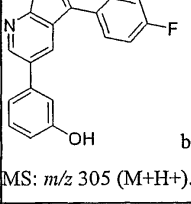
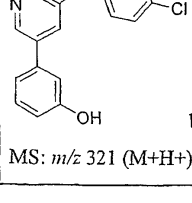
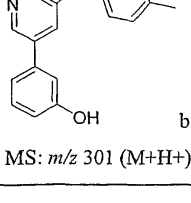
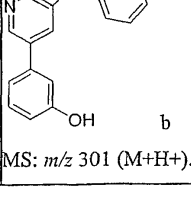
¹H NMR (500

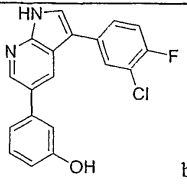
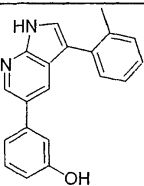
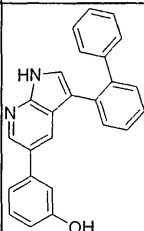
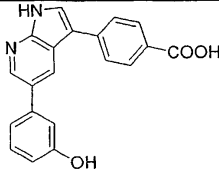
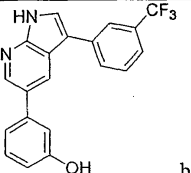
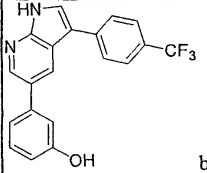
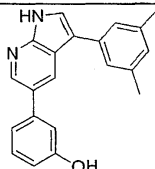
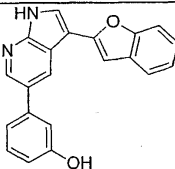
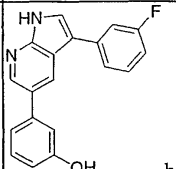
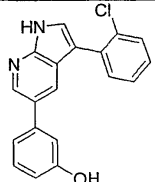
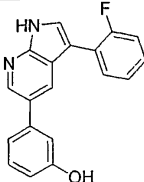
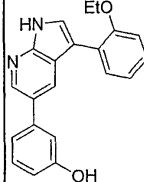
MHz, DMSO-d₆) δ 6.70 (dd, *J*=2.5, 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.07 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.67 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.41 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 9.5 (broad s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS: *m/z* 277 (M+H⁺).

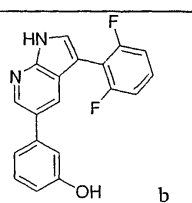
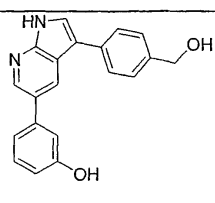
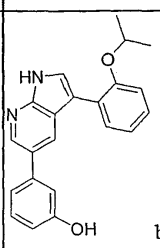
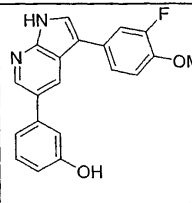
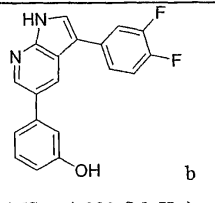
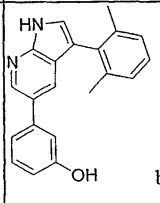
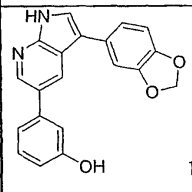
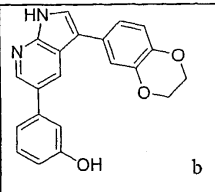
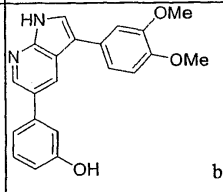
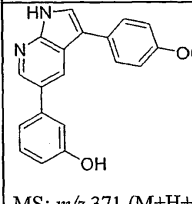
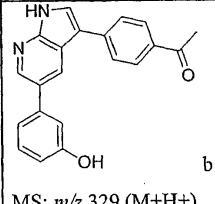
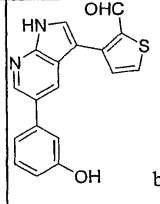
방법 26에 의해 제조되는 다른 화합물:

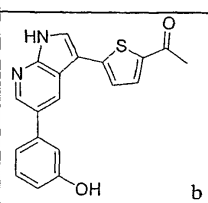
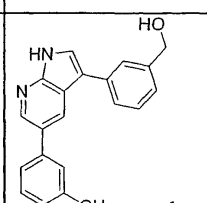
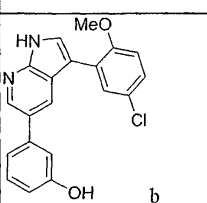
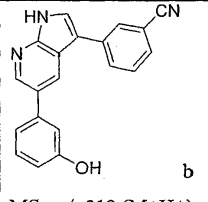
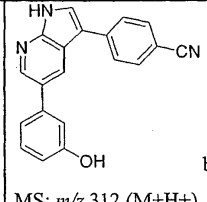
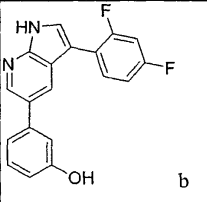
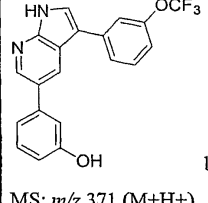
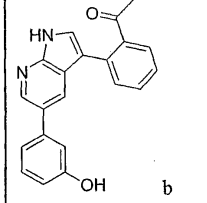
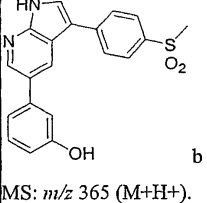
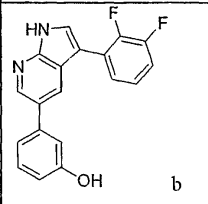
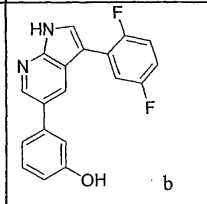
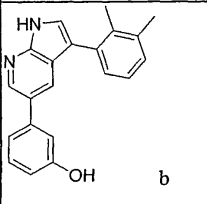
[표 19]

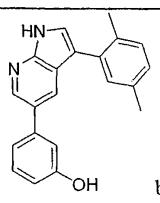
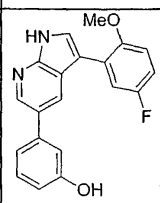
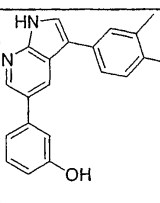
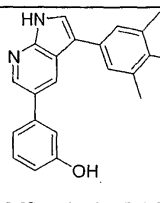
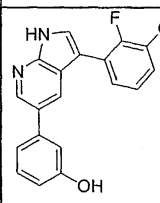
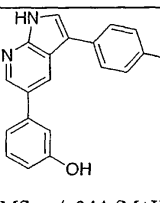
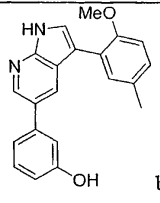
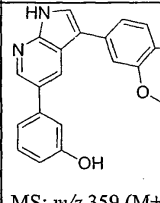
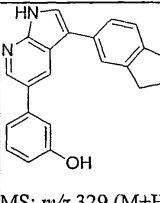
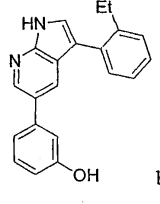
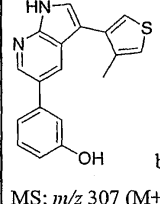
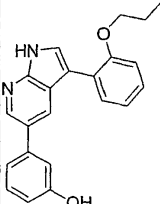
구조	구조	구조
 a MS: <i>m/z</i> 293 (M+H⁺).	 b MS: <i>m/z</i> 355 (M+H⁺).	 b MS: <i>m/z</i> 347 (M+H⁺).
 b MS: <i>m/z</i> 363 (M+H⁺).	 b MS: <i>m/z</i> 373 (M+H⁺).	 b MS: <i>m/z</i> 347 (M+H⁺).

구조	구조	구조
 MS: m/z 288 (M+H+).	 MS: m/z 318 (M+H+).	 MS: m/z (M+H+).
 MS: m/z 386 (M+H+).	 MS: m/z 326 (M+H+).	 MS: m/z 289 (M+H+).
 MS: m/z 306 (M+H+).	 MS: m/z 347 (M+H+).	 MS: m/z 379 (M+H+).
 MS: m/z 291 (M+H+).	 MS: m/z 287 (M+H+).	 MS: m/z 305 (M+H+).
 MS: m/z 321 (M+H+).	 MS: m/z 301 (M+H+).	 MS: m/z 301 (M+H+).

구조	구조	구조
 b MS: m/z 339 (M+H+).	 b MS: m/z 301 (M+H+).	 b MS: m/z 363 (M+H+).
 b MS: m/z 331 (M+H+).	 b MS: m/z 355 (M+H+).	 b MS: m/z 355 (M+H+).
 b MS: m/z 315 (M+H+).	 b MS: m/z 327 (M+H+).	 b MS: m/z 305 (M+H+).
 b MS: m/z 321 (M+H+).	 b MS: m/z 305 (M+H+).	 b MS: m/z 331 (M+H+).

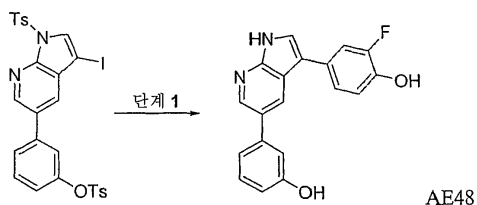
구조	구조	구조
 b MS: m/z 323 (M+H+).	 b MS: m/z 317 (M+H+).	 b MS: m/z 345 (M+H+).
 b MS: m/z 335 (M+H+).	 b MS: m/z 323 (M+H+).	 b MS: m/z 315 (M+H+).
 b MS: m/z 331 (M+H+).	 b MS: m/z 345 (M+H+).	 b MS: m/z 347 (M+H+).
 b MS: m/z 371 (M+H+).	 b MS: m/z 329 (M+H+).	 b MS: m/z 321 (M+H+).

구조	구조	구조
 MS: m/z 335 ($M+H^+$).	 MS: m/z 317 ($M+H^+$).	 MS: m/z 351 ($M+H^+$).
 MS: m/z 312 ($M+H^+$).	 MS: m/z 312 ($M+H^+$).	 MS: m/z 323 ($M+H^+$).
 MS: m/z 371 ($M+H^+$).	 MS: m/z 329 ($M+H^+$).	 MS: m/z 365 ($M+H^+$).
 MS: m/z 323 ($M+H^+$).	 MS: m/z 323 ($M+H^+$).	 MS: m/z 315 ($M+H^+$).

구조	구조	구조
 b MS: m/z 315 (M+H+).	 b MS: m/z 335 (M+H+).	 b MS: m/z 319 (M+H+).
 b MS: m/z 331 (M+H+).	 b MS: m/z 335 (M+H+).	 b MS: m/z 344 (M+H+).
 b MS: m/z 331 (M+H+).	 b MS: m/z 359 (M+H+).	 b MS: m/z 329 (M+H+).
 b MS: m/z 315 (M+H+).	 b MS: m/z 307 (M+H+).	 b MS: m/z 345 (M+H+).

- a) 10 중량% Pd/C를 촉매로 사용
- b) [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)의 디클로로메탄 첨가체(1:1)를 촉매로 사용
- c) 메탄올/디클로로메탄 구배를 사용한 실리카 겔 상의 정제

방법 27:



단계 1: 3-[3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-3-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀의 합성

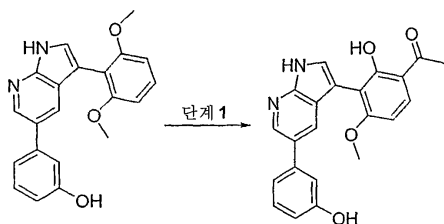
스미스형 바이알 내의 톨루엔-4-설폰산 3-[3-요오도-1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페닐 에스테르 (50 mg, 0.077 mmol), 3-플루오로-4-벤질옥시페닐 보론산 (24 mg, 0.1 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 디클로로메탄 첨가체(1:1) (3 mg, 0.0046 mmol)를 아세토니트릴 및 2 M 탄산나트륨 수용액의 1:1 혼합물 0.6 mL를 첨가하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 165℃로 1200초 동안 수행하였다. 물을 첨가하고, NH₄Cl 포화 수용액으로 pH 6이 되도록 하였다. 수용액층을 EtOAc로 3차례 추출하였

다. 조질 유기물을 농축하고, 4 mL의 (1:1) EtOH/ KOH 수용액 (50% 중량)에 용해하였다. 혼합물을 100℃에서 21시간 동안 교반하고, 물로 희석한 뒤 1N HCl로 pH 4로 산성화하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 건조하였다. 회색 고체를 1N HCl 수용액 (2 ml)에 현탁시키고, 17시간 동안 환류 교반하였다. 1N NaOH 수용액을 첨가하여 pH 4로 만들고, 혼합물을 진공 농축한 뒤 MeOH로 희석하였다. 염을 여과하고, 여과액을 실리카 겔에 흡착시켰다. 메탄올/디클로로메탄의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여, 3-[3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-3-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀을 황색 고체 형태로 얻었다 (5 mg, 20% 수율).

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 6.75 (dd, *J* = 2.5, 7.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 9.0, 10.0 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 1.5, 13.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.80 (broad s, 1H), 11.9 (s, 1H). MS: *m/e* 321 (M+H⁺).

방법 28:

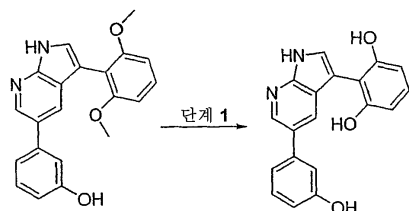


단계 1: 1-{2-하이드록시-3-[5-(3-하이드록시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-4-메톡시-페닐}-에탄올의 합성

3-[3-(2,6-디메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀 (12 mg, 0.0346 mmol)에 AcOH 중 33 중량% 브롬 용액 0.5 mL을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 교반하고, 1.2 mL 50 중량% KOH 수용액으로 처리한 뒤 추가로 실온에서 3일 동안, 그 뒤 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl 수용액으로 pH 4로 산성화한 뒤, EtOAc로 3차례 추출하였다. 추출물을 모은 뒤 실리카 겔 상에 흡착시켰다. 메탄올/디클로로메탄의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여, 1-{2-하이드록시-3-[5-(3-하이드록시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-4-메톡시-페닐}-에탄올을 백색 고체 형태로 얻었다 (2.6 mg, 20 % 수율).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.65 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.72 (dd, *J* = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H), 11.9 (s, 1H), 13.0 (s, 1H). MS: *m/z* 375 (M+H⁺).

방법 29:



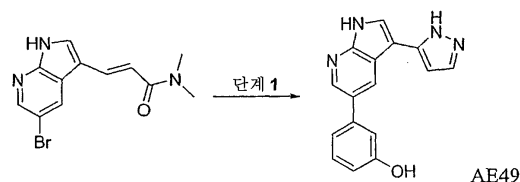
단계 1: 2-[5-(3-하이드록시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-벤젠-1,3-디올의 합성

3-[3-(2,6-디메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀 (23 mg, 0.066 mmol)의 디클로로메탄 (1 mL) 현탁액에 -78℃에서 보른 트리브로마이드 용액의 1 M 디클로로메탄 (0.23 mL, 0.23 mmol) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물의 온도를 4시간에 걸쳐 실온으로 올리고, 물로 급랭한 뒤, 중탄산나트륨 포화 수용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다.

혼합물을 EtOAc로 3차례 추출하고, 추출물을 모은 뒤, 실리카 겔에 흡착하였다. 메탄올/디클로로메탄의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여, 2-[5-(3-하이드록시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-벤젠-1,3-디올을 베이지색 고체 형태로 얻었다(17 mg, 81 % 수율).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.5, 7.5 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.10 (broad s, 2H), 9.49 (broad s, 1H), 11.7 (s, 1H). MS: m/z 319 ($M+H^+$).

방법 30:



단계 1: 3-[3-(2H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀의 합성

1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-3-디메틸아미노-프로펜온 (30 mg, 0.102 mmol)의 EtOH 현탁액에 히드라진 (5 μ L, 0.122 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하고, 진공 농축하였다. 조질물에 3-하이드록시페닐 보론산 (18 mg, 0.132 mmol) 및 디클로로비스 (트리페닐포스포노)팔라듐 (II) (4 mg, 0.006 mmol), 및 아세트니트릴, 및 2 M 탄산나트륨 수용액의 1:1 혼합물 1 mL를 첨가하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 150°C로 600초 동안 수행하였다. 반응 혼합물을 메탄올 (약 6 mL)로 희석하고, 여과한 뒤, 여과액을 실리카 겔에 흡착하였다. MeOH/ CH_2Cl_2 의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여, 베이지색 고체를 얻은 뒤, 이를 H_2O 및 아세트니트릴 (변경제로 0.1% 포름산을 포함) 구배를 사용한 역상 크로마토그래피로 정제하여, 3-[3-(2H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀을 백색 고체 형태로 얻었다(9.6 mg, 34 % 수율).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (broad s, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (broad s, 1H), 9.51 (broad s, 1H), 11.8 (broad s, 1H). MS: m/z 277 ($M+H^+$).

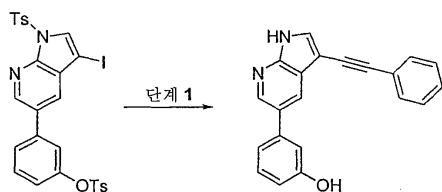
방법 30에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 20]

구조	구조
a MS: m/z 291 ($M+H^+$).	AE50, b MS: m/z 304 ($M+H^+$).

a) 메틸히드라진으로부터

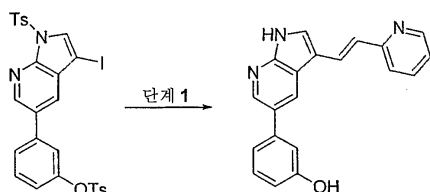
b) 구아니딘 히드로클로라이드 및 탄산나트륨으로부터

방법 31:**단계 1: 3-(3-(4-페닐에티닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페놀의 합성**

톨루엔-4-설폰산 3-[3-요오도-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페닐 에스테르 (60 mg, 0.093 mmol, 방법 6에 예시된 대로 제조)의 디클로로메탄 (0.5 mL) 용액에, 질소 분위기 하에서 트리에틸아민 (16 μ L, 0.112 mmol), 구리(I) 요오다이드 (0.6 mg, 0.00315 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스피노)팔라듐 (II) (0.9 mg, 0.00128 mmol), 및 페닐 아세틸렌 (11 μ L, 0.102 mmol)을 순서대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 실리카 겔에 바로 흡착시켰다. MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 46 mg의 회백색 고체를 얻은 뒤, 이를 2 mL의 EtOH 및 2 mL의 KOH (50 중량%) 수용액에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하고, 1N HCl 수용액으로 pH 4가 되도록 산성화하였다. 우유빛 용액을 EtOAc로 3차례 추출하고, 추출물을 모으고 실리카 겔에 흡착시켰다. MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 3-(3-(4-페닐에티닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페놀을 베이지색 고체 형태로 얻었다(12 mg, 41 % 수율).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6.77 (dd, J = 2.5, 7.5

Hz, 1H), 7.10 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.58 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.55 (s, 1H), 12.2 (broad s, 1H). MS: m/e 311 ($M+H^+$).

방법 32:**단계 1: 3-[3-(2-피리딘-2-일-비닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀의 합성**

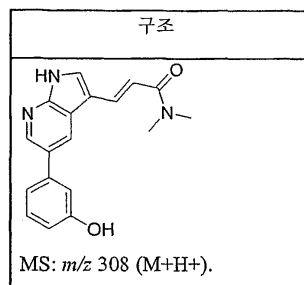
톨루엔-4-설폰산 3-[3-요오도-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페닐 에스테르 (50 mg, 0.077 mmol), 트리-ortho-톨릴포스핀 (10 mg, 0.031 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (2 mg, 0.0077 mmol)에 DMF (0.5 mL), 트리에틸아민 (32 μ L, 0.232 mmol), 및 2-비닐피리딘 (42 μ L, 0.388 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 질소로 치환하고, 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 150°C로 900초 동안 수행하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 1N HCl 수용액으로 pH 6으로 중화한 뒤, EtOAc로 3차례 추출하였다. 추출물을 모으고, 진공 하에서 농축하였다. 조질 물을 1 mL의 EtOH 및 1 mL의 KOH (50중량%) 수용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl 수용액으로 pH 7으로 중화한 뒤, 생성되는 침전물을 여과하고, 물로 세척한 뒤, 진공 건조하고 실리카 겔에 흡착시켰다. MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 3-[3-(2-피리딘-2-일-비닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀을 황색 고체 형태로 얻었다(17 mg, 35 % 수율).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6.78

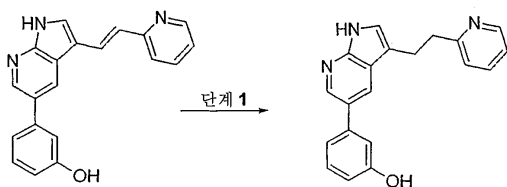
(dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.26 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.56 (s, 1H), 12.1 (s, 1H). MS: m/z 314 ($M+H^+$).

방법 32에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 21]



방법 33:

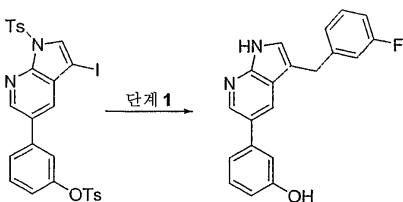


단계 1: 3-[3-(2-피리딘-2-일-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀의 합성

MeOH/CH₂Cl₂/DMF (1:1:1) 혼합물 0.9 ml 중의 3-[3-(2-피리딘-2-일-비닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀 (10 mg, 0.032 mmol) 및 10 중량% Pd/C (1.7 mg, 0.0016 mmol)을 H₂ 분위기 하에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 상에 바로 흡착시켰다. MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 3-[3-(2-피리딘-2-일-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀을 황색 고체 형태로 얻었다(6 mg, 60 % 수율).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 8.79 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.54 (broad s, 1H), 11.53 (s, 1H). MS: m/z 316 ($M+H^+$).

방법 34:



단계 1: 3-[3-(3-플루오로-벤질)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀의 합성

톨루엔-4-설폰산 3-[3-요오도-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페닐 에스테르 (50 mg, 0.077 mmol, 방법 6에 예시된 대로 제조)의 THF (2 mL) 용액에, -90°C 및 질소 분위기 하에서 tBuLi의 헵탄 용액 (1.7 M, 90 μ L)을 적가하였다. 5분 동안 교반한 뒤, 3-플루오로-벤즈알데히드 (40 μ L, 0.38 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 최대 10°C로 천천히 승온한 뒤, 염화암모늄 포화 용액으로 급랭하고 EtOAc로 3차례 추출하였다. 추출물을 모으고, 실리카 겔에 흡착시켰다. MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 26 mg의 톨루엔-4-설폰산 3-[3-(3-플루오로-페닐)-하이드록시-메틸]-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페닐 에스

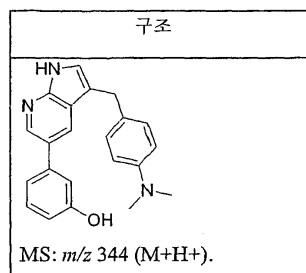
테르를 얻었다. 내용물을 질소 분위기하에서 디클로로메탄 (0.3 mL)에 용해하였다. 트리에틸실란 (24 μ L, 0.149 mmol)을 첨가하고, 보른 트리플루오라이드 에테레이트 (7 μ L, 0.149 mmol)를 적가하였다. 15시간 동안 교반한 뒤, 반응을 중탄산 나트륨 포화 용액으로 급랭하고, 디클로로메탄으로 3차례 추출하였다. 추출물을 모으고 진공 하에서 농축하였다. 조질물을 2 mL의 EtOH 및 2 mL의 KOH 수용액 (50중량%)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl 수용액으로 pH 4로 산성화하고, EtOAc로 3차례 추출하였다. 추출물을 모으고, 실리카 겔에 흡착하였다. MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 3-[3-(3-플루오로-벤질)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀을 베이지색 고체 형태로 얻었다(8 mg, 66 % 수율).

¹H NMR (500

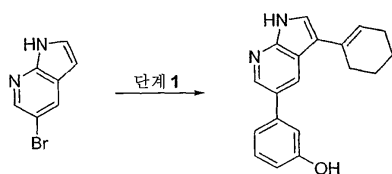
MHz, DMSO-d₆) δ 4.11 (s, 3H), 6.74 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.56 (broad s, 1H), 11.6 (s, 1H). MS: m/z 319 ($M+H^+$).

방법 34에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 22]



방법 35:



단계 1: 3-(3-사이클로헥스-1-에닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페놀의 합성

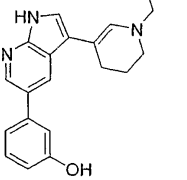
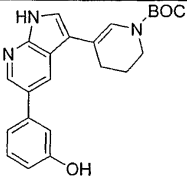
5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (100 mg, 0.507 mmol)의 MeOH (1 mL) 용액에 사이클로헥산온 (52 μ L, 1.015 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하고, 진공 하에서 농축하였다. 이 잔류물에, 3-하이드록시페닐 보론산 (91 mg, 0.66 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스포노)팔라듐 (II) (18 mg, 0.025 mmol), 및 아세트니트릴, 및 탄산나트륨 2 M 수용액 2 mL의 1:1 혼합물을 첨가하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 150°C로 600초 동안 수행하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 여과한 뒤, 여과액을 실리카 겔에 흡착하였다. MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여, 3-(3-사이클로헥스-1-에닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페놀을 회백색 고체 형태로 얻었다(12.6 mg, 12 % 수율).

¹H NMR (500 MHz,

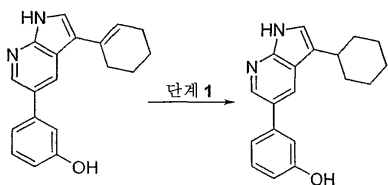
DMSO-d₆) δ 1.64 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 6.27 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.51 (broad s, 1H), 11.7 (s, 1H). MS: m/z 291 ($M+H^+$).

방법 35에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 23]

구조	구조
 MS: m/z 320 ($M+H^+$).	 MS: m/z 392 ($M+H^+$).

방법 36:



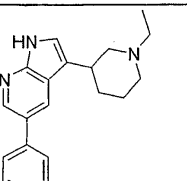
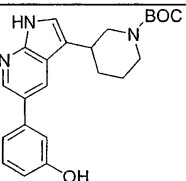
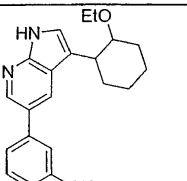
단계 1: 3-(3-사이클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페놀의 합성

3-(3-사이클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페놀 (6.7 mg, 0.023 mmol) 및 10 중량% Pd/C (3 mg)의 메탄올 (0.9 ml) 현탁액을 H_2 분위기 하에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 플러그로 여과하고, 용매를 증발시켜 3-(3-사이클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페놀을 백색 고체 형태로 얻었다(2.5 mg, 37 % 수율).

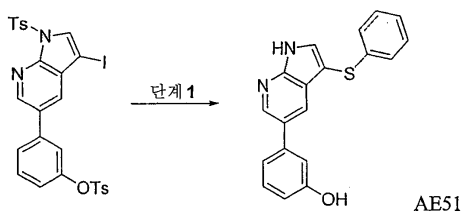
^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 1.35 (m, 1H), 1.54 (m, 4H), 1.80 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.51 (broad s, 1H), 11.7 (s, 1H). MS: m/e 293 ($M+H^+$).

방법 36에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 24]

구조	구조	구조
 MS: m/z 322 ($M+H^+$).	 MS: m/z 394 ($M+H^+$).	 MS: m/z 337 ($M+H^+$).

방법 37:



단계 1: 3-(3-페닐설파닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페놀의 합성

톨루엔-4-설폰산 3-[3-요오도-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페닐 에스테르 (50 mg, 0.077 mmol), 구리(I) 요오다이드 (1.5 mg, 0.004 mmol), 및 탄산칼슘 (16 mg, 0.155 mmol)에, 질소 분위기 하에서 이소프로판올 (0.2 mL), 벤젠티올 (8 μ L, 0.077 mmol), 및 에틸렌 글리콜 (9 μ L, 0.155 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 24시간 동안 교반하였다. 2 M KOH 수용액 및 MeOH (1 mL)의 (1:1) 혼합물을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl 수용액으로 pH 5로 산성화하고, EtOAc로 2차례 추출하였다. 추출물을 모으고, 진공 하에서 농축하였다. H₂O 및 아세토니트릴 (변경제로 0.1% 포름산을 포함) 구배를 사용한 역상 크로마토그래피로 정제하여, 3-(3-페닐설파닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페놀을 백색 고체 형태로 얻었다(4.3 mg, 17 % 수율).

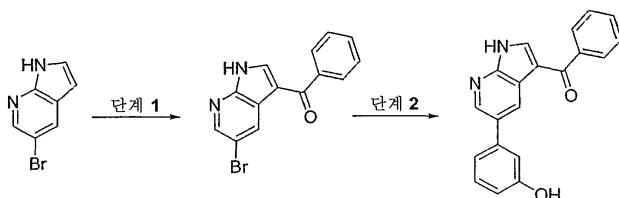
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6.74 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.23 (m, 3H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.55 (broad s, 1H), 12.4 (broad s, 1H). MS: m/z 319 (M+H⁺).

방법 37에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 25]

구조	구조
MS: m/z 397 (M+H⁺).	MS: m/z 320 (M+H⁺).

방법 38:



단계 1: (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-페닐-메탄온의 합성

AlCl₃ (338 mg, 2.54 mmol)의 디클로로메탄 (10 mL) 현탁액에 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (100 mg, 0.507 mmol)을 첨가하였다. 45분 동안 교반한 후, 벤조일 클로라이드 (0.3 mL, 2.54 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 뒤, 0°C에서 MeOH로 급랭하였다. 혼합물을 진공 농축하고, 1N HCl 수용액을 첨가하여 pH를 4로 한 뒤, 수용

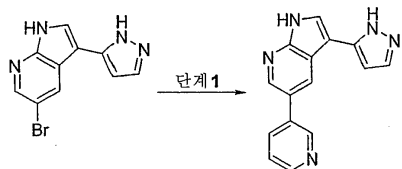
액층을 EtOAc로 2차례 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고, 여과한 뒤 실리카 겔에 흡착시켰다. EtOAc/헥산 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여, (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-페닐-메탄을 흰색 고체 형태로 얻었다(61 mg, 40 % 수율).

단계 2: [5-(3-하이드록시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-페닐-메탄의 합성

스미스형 바이알 내의 (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-페닐-메탄 (50 mg, 0.167 mmol), 3-하이드록시페닐 보론산 (30 mg, 0.217 mmol), 및 디클로로비스(트리페닐포스피노)팔라듐 (II) (6 mg, 0.0083 mmol)에 아세토니트릴 및 2 M 탄산나트륨 수용액의 1:1 혼합물 1 mL를 첨가하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 150°C로 1200초 동안 수행하였다. 혼합물을 DMF (약 5 mL)로 희석하고, 실리카 플러그로 여과하였다. 여과액을 실리카 겔 상에 흡착시켰다. MeOH/디클로로메탄의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여, [5-(3-하이드록시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-페닐-메탄을 황색 고체 형태로 얻었다(37 mg, 71 % 수율).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.80 (dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.65 (broad s, 1H). MS: m/z 315 ($\text{M} + \text{H}^+$).

방법 39:



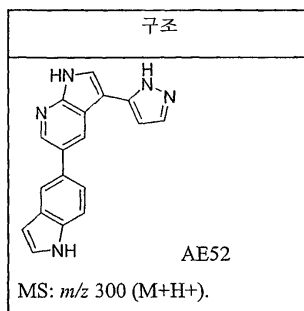
단계 1: 3-(2H-피라졸-3-일)-5-피리딘-3-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

스미스형 바이알 내의 5-브로모-3-(2H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (30 mg, 0.114 mmol), 3-피리딜 보론산 피나콜 에스테르 (30 mg, 0.148 mmol), 및 디클로로비스(트리페닐-포스피노)팔라듐 (II) (4 mg, 0.0057 mmol)에 아세토니트릴 및 2 M 탄산나트륨 수용액의 1:1 혼합물 1 mL를 첨가하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 150°C로 900초 동안 수행하였다. 혼합물을 DMF (약 5 mL)로 희석하고, 실리카 플러그로 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. H_2O 및 아세토니트릴 (변경제로 0.1% 포름산을 포함) 구배를 사용한 역상 크로마토그래피로 정제하여, 3-(2H-피라졸-3-일)-5-피리딘-3-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 포르메이트 염을 흰색 고체 형태로 얻었다(4.5 mg, 13 % 수율).

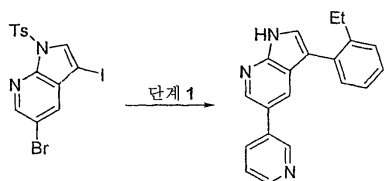
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.61 (broad s, 1H), 6.73 (broad s, 1H), 7.53 (dd, $J = 5.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.71 (broad s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.18 (broad s, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.68 (broad s, 1H), 8.98 (broad s, 1H), 12.0 (broad s, 1H), 12.7 (broad s, 1H). MS: m/z 262 ($\text{M} + \text{H}^+$).

방법 39에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 26]



방법 40:



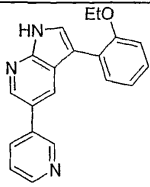
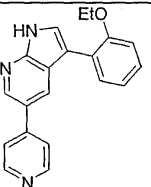
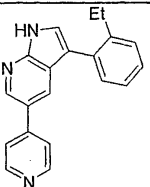
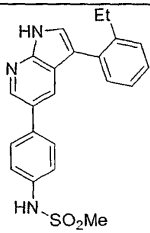
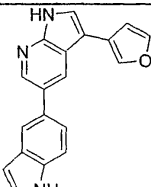
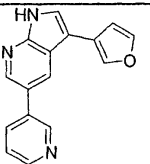
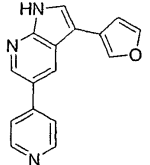
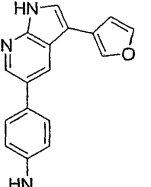
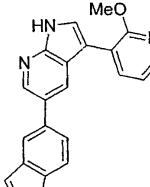
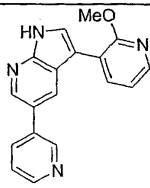
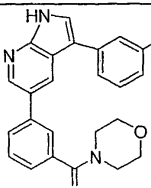
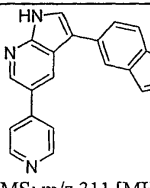
단계 1: 3-(2-에틸-페닐)-5-피리딘-3-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

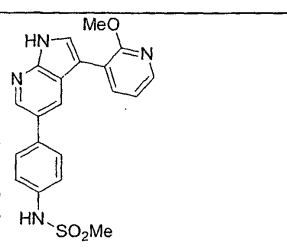
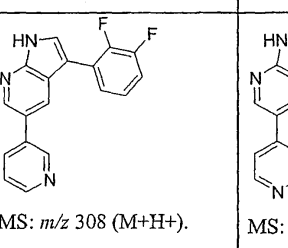
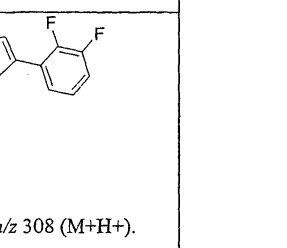
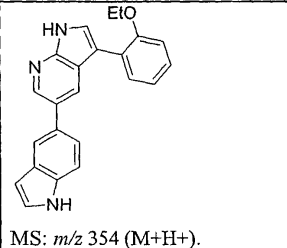
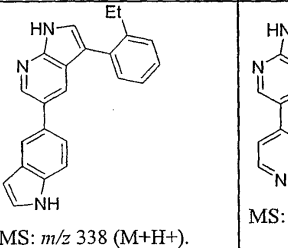
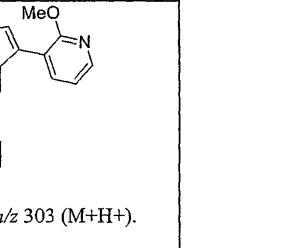
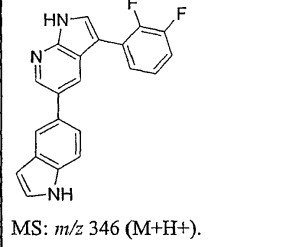
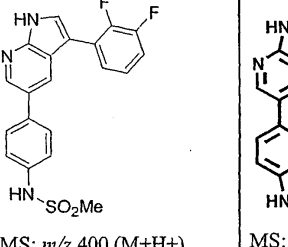
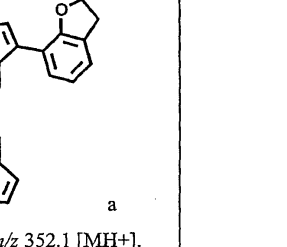
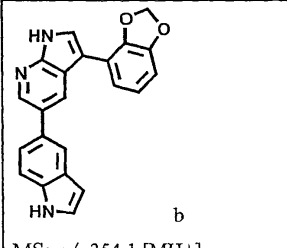
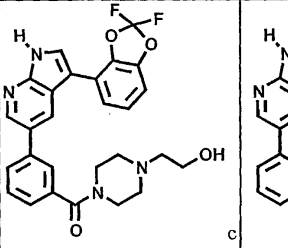
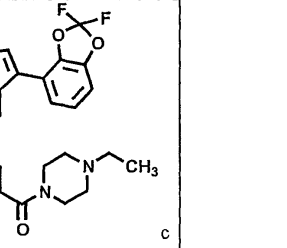
스미스형 바이알 내의 5-브로모-3-요오도-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (15 mg, 0.0314 mmol, 방법 1에 기재된 대로 제조), 2-에틸페닐 보론산 (5.2 mg, 0.034 mmol), 및 디클로로비스(트리페닐포스피노)팔라듐(II) (1.3 mg, 0.0002 mmol)에, 아세트니트릴 및 2 M 탄산나트륨 수용액의 1:1 혼합물 0.5 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 3-피리딜 보론산 피나콜 에스테르 (8.4 mg, 0.041 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐-포스피노)팔라듐(II) (1.3 mg, 0.0002 mmol)을 첨가한 뒤, 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 150°C로 900 초 동안 수행하였다. 혼합물을 DMF (약 2 mL)로 희석하고, 실리카 플러그로 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. H₂O 및 아세트니트릴 (변경제로 0.1% 포름산을 포함) 구배를 사용한 역상 크로마토그래피로 정제하여, 3-(2-에틸-페닐)-5-피리딘-3-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 고체 형태로 얻었다(5.8 mg, 61 % 수율).

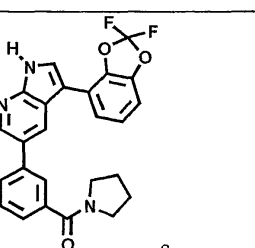
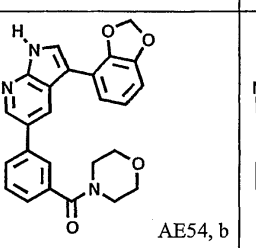
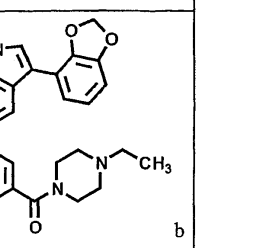
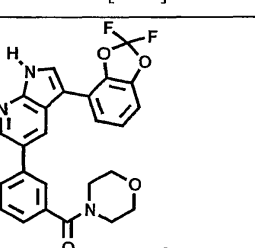
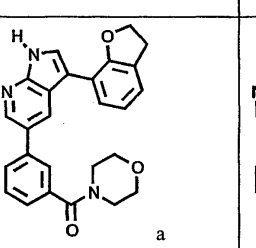
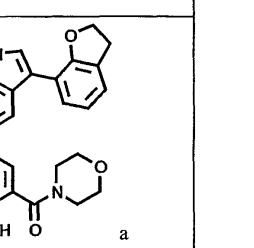
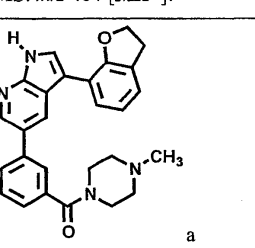
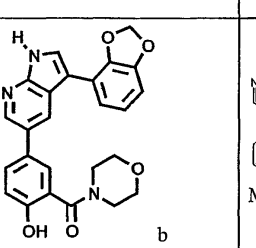
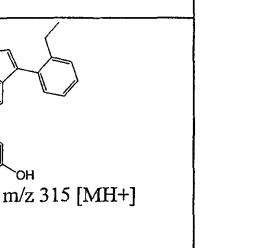
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.66 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 5.5, 8.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 12.0 (s, 1H). MS: m/z 300 ($M+H^+$).

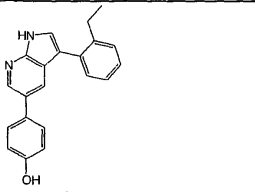
방법 40에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 27]

구조	구조	구조
 MS: m/z 316 ($M+H^+$).	 MS: m/z 316 ($M+H^+$).	 MS: m/z 300 ($M+H^+$).
 MS: m/z 392 ($M+H^+$).	 MS: m/z 300 ($M+H^+$).	 MS: m/z 262 ($M+H^+$).
 MS: m/z 262 ($M+H^+$).	 MS: m/z 354 ($M+H^+$). AE53	 MS: m/z 341 ($M+H^+$).
 MS: m/z 303 ($M+H^+$).	 MS: m/z 468 [MH^+]	 MS: m/z 311 [MH^+]

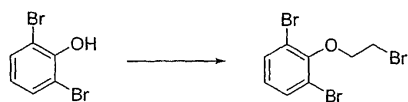
구조	구조	구조
 MS: m/z 395 (M+H+).	 MS: m/z 308 (M+H+).	 MS: m/z 308 (M+H+).
 MS: m/z 354 (M+H+).	 MS: m/z 338 (M+H+).	 MS: m/z 303 (M+H+).
 MS: m/z 346 (M+H+).	 MS: m/z 400 (M+H+).	 MS: m/z 352.1 [MH+].
 MS: m/z 354.1 [MH+].	 MS: m/z 507 [MH+].	 MS: m/z 491 [MH+].

구조	구조	구조
 c MS: m/z 448 [MH⁺].	 AE54, b MS: m/z 428 [MH⁺].	 b MS: m/z 455 [MH⁺].
 c MS: m/z 464 [MH⁺].	 a MS: m/z 426 [MH⁺].	 a MS: m/z 442 [MH⁺].
 a MS: m/z 439 [MH⁺].	 b MS: m/z 444 [MH⁺].	 b MS: m/z 315 [MH⁺].

구조	구조	구조
 MS: m/z 315 [MH⁺]		

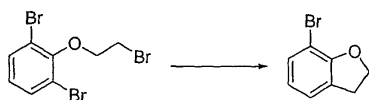
a,b,c 2,3-디히드로-벤조퓨란-7-보론산, 벤조[1,3]디옥솔-4-보론산 및 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-4-보론산은 하기 기술하는 합성법에 따라 제조되었다.

1,3-디브로모-2-(2-(2-브로모-에톡시)-벤젠)의 합성



1,2-디브로모에탄 (5.0ml, 58mmol)을 수산화나트륨 (2.5g, 63mmol) 및 2,6-디브로모페놀 (14.5g, 57.6mmol)의 45 ml 수용액에 첨가하였다. 혼합물을 환류조건 하에서 20시간 동안 교반하고, 에테르로 추출하였다. 모아진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 무색 오일을 얻었다. 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 1,3-디브로모-2-(2-(2-브로모-에톡시)-벤젠 (11.55g, 57% 수율)을 무색 오일 형태로 얻었다.

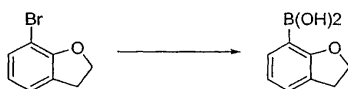
7-브로모-2,3-디히드로-벤조퓨란의 합성



2.5M n-BuLi (13.0ml, 32.5mmol) 용액을 1,3-디브로모-2-(2-브로모-에톡시)-벤젠 (11.5, 32.0mmol)의 115ml THF 및 28ml 헥산 용액에 -78°C 에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응을 -78°C 에서 30분 동안 계속 진행하고, 0°C 로 승온하였다. 혼합물을 물(100ml)에 붓고, 수용액층을 에테르로 추출하였다. 모아진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과 및 농축하여 연황색 오일을 얻었다. 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 7-브로모-2,3-디히드로-벤조퓨란을 무색 바늘 형태로 얻었다(5.00g, 78%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27(dd, 1H, 8Hz, 1H), 7.20 (dd, 1H, 7.5Hz, 1H), 6.75 (t, 7.8Hz, 1H), 4.59 (t, 9Hz, 2H), 3.28 (t, 8.8Hz, 2H).

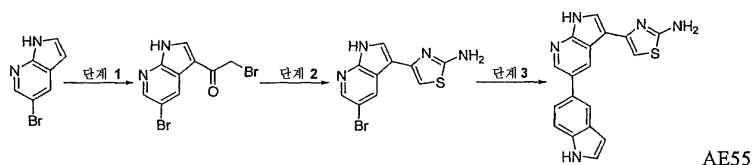
2,3-디히드로-벤조퓨란-7-보론산의 합성



1.7M t-BuLi (6.5ml, 11.1mmol)의 펜탄 용액에 7-브로모-2,3-디히드로-벤조퓨란 (2.00g, 10.1mmol)의 THF 용액 15ml를 -78°C 에서 15분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반하고, 트리메틸 보레이트(1.34ml, 12.0mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 천천히 0°C 로 승온하고, 물 (100ml)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수용액층을 에테르로 추출하였다. 모아진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과 및 농축하여 백색 점착성 잔류물을 얻었다. 조질 생성물을 물 및 20% EtOAc의 헥산 용액으로 세척하여, 2,3-디히드로-벤조퓨란-7-보론산 (1.48g, 90% 수율)을 백색 고체 형태로 얻었다.

이와 유사하게, 벤조[1,3]디옥솔-4-보론산 및 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-4-보론산을 제조하였다.

방법 41:



단계 1: 2-브로모-1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-에탄온의 합성

AlCl_3 (338 mg, 2.54 mmol)의 디클로로메탄 (10 mL) 현탁액에 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (100 mg, 0.507 mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 뒤, 브로모아세틸 클로라이드 (0.21 mL, 2.54 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 뒤, 0°C 에서 MeOH로 급랭하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 pH를 7로 한 뒤, 수용액층을 EtOAc로 2차례 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고, 실리카 겔 플러그로 여과하였다. 용매를 건조 증발하여 2-브로모-1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-에탄온을 연황색 고체 형태로 얻었다(160 mg, 정량적).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 4.70 (s, 2H), 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 12.9 (s, 1H). MS: m/z 316 ($\text{M} + \text{H}^+$).

단계 2: 4-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-티아졸-2-일아민의 합성

연황색 고체인 2-브로모-1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-에탄온 (80 mg, 0.251 mmol) 및 티오우레아 (21 mg, 0.276 mmol)의 EtOH (1 mL) 용액을 80℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, MeOH로 세척한 뒤 진공 건조하여 4-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-티아졸-2-일아민 히드로브로마이드 염을 베이지색 고체 형태로 얻었다(66 mg, 70 % 수율).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ

7.11 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.39 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 12.4 (s, 1H). MS: *m/z* 295 (M+H⁺).

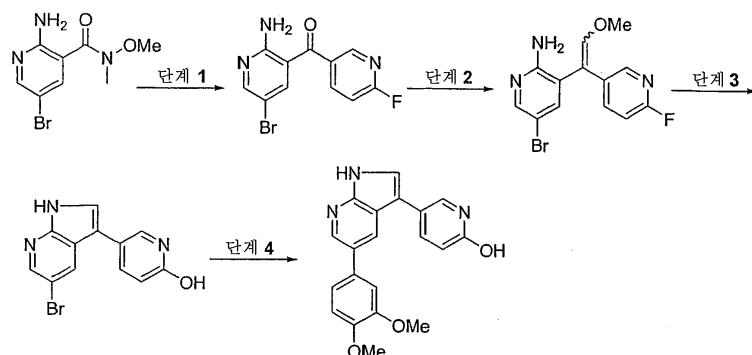
단계 3: 4-[5-(1H-인돌-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-티아졸-2-일아민의 합성

스미스형 바이알 내의 4-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-티아졸-2-일아민 히드로브로마이드 염 (20 mg, 0.053 mmol), 5-인돌릴 보론산 (13 mg, 0.08 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)의 디클로로메탄 착체 (1:1) (2 mg, 0.0026 mmol)에 아세토니트릴 및 2 M 탄산나트륨 수용액의 1:1 혼합물 0.5 mL를 첨가하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 150℃로 1200초 동안 수행하였다. 혼합물을 DMF (약 3 mL)로 희석하고, 실리카 플러그로 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. H₂O 및 아세토니트릴 (변경제로 0.1% 포름산을 포함) 구배를 사용한 역상 크로마토그래피로 정제하여, 4-[5-(1H-인돌-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-티아졸-2-일아민을 회백색 고체 형태로 얻었다(8.5 mg, 42 % 수율).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

d₆) δ 6.44 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 11.0 (s, 1H), 11.7 (s, 1H). MS: *m/z* 332 (M+H⁺).

방법 42:



단계 1: (2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온의 합성

5-브로모-2-플루오로피리딘 (5.6 ml, 54.2 mmol)의 THF (50 ml) 용액에 0℃ 및 질소 하에서 이소프로필마그네슘 클로라이드의 2M THF 용액 (27 ml)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 얼음조를 치우고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 실온 및 질소 하에서 캐뉼러로 2-아미노-5-브로모-N-메톡시-N-메틸-니코틴아미드 히드로클로라이드 (3.0 g, 11.5 mmol)의 THF (50 ml) 용액에 30분에 걸쳐 적가하였다. 3시간 동안 교반한 뒤, 반응을 0℃에서 염화암모늄 (50 ml) 포화 수용액을 첨가하여 급랭하고, 혼합물을 실온에서 추가로 20분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 (3차례) 추출하였다. 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 메탄올(약 60 ml)에서 결정화하여 표제 화합물을 담황색 결정 형태로 얻었다(1.48 g, 49 % 수율).

¹H NMR (DMSO-

d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.23 (dt, *J* = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (broad s, 2H), 7.36 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H); MS: *m/z* 295.9, 297.9 [MH]⁺.

단계 2: 5-브로모-3-[1-(6-플루오로-피리딘-3-일)-2-메톡시-비닐]-피리딘-2-일아민의 합성

(메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (1.16 g, 3.38 mmol)의 THF (4 ml) 현탁액에, 0℃ 및 질소 하에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 THF (3.4 ml, 3.4 mmol) 1M 용액을 적가하였다. 생성된 담적색 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하여 일라이드 시약을 생성하였다. (2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온 (400 mg, 1.35 mmol)의 THF (6 ml) 용액에 tert-부틸마그네슘 클로라이드의 1M THF 용액 (1.35 ml)을 0℃ 및 질소 하에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하고, 일라이드 시약을 5분 후 적가하였다. 반응 혼합물을 45분 후 실온으로 승온하고, 0℃에서 염화암모늄 포화 수용액(50ml)으로 급랭하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 강하게 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 (3차례) 추출하였다. 모아진 유기층을 소금물로 세척하고, 실리카 겔 상에 바로 흡착시켰다. 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상의 정제로 표제 화합물 (단일 이성질체)을 어두운 발포체 형태로 얻었다 (220 mg, 50% 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.15 (d, J=

2.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.78 (dt, J= 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J= 3.0, 8.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.73 (broad s, 2H), 3.80 (s, 3H); MS: m/z 324, 326 [MH]⁺.

단계 3: 5-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피리딘-2-올의 합성

스미스형 바이알 내의 5-브로모-3-[1-(6-플루오로-피리딘-3-일)-2-메톡시-비닐]-피리딘-2-일아민 (220 mg, 0.678 mmol)의 1,4-디옥산 (3 ml) 용액에 0.3 ml의 70 % 과염소산 수용액을 첨가하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 150℃로 300초 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH 7로 중화하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척한 뒤 진공 건조하여 표제 화합물을 베이지색 고체 형태로 얻었다(152 mg, 77 % 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.1 (broad s,

1H), 11.7 (broad s, 1H), 8.32 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J= 2.5, 11.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 6.43 (d, J= 11.5 Hz, 1H); MS: m/z 290 [MH]⁺.

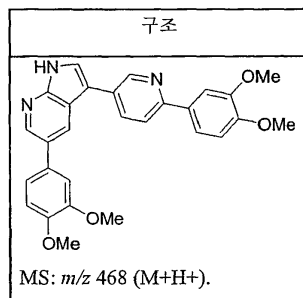
단계 4: 5-[5-(3,4-디메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-피리딘-2-올의 합성

스미스형 바이알 내의 5-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피리딘-2-올, 3,4-디메톡시페닐 보론산 (1.3 당량) 및 디클로로비스(트리페닐포스포노)팔라듐 (II) (6 mol %)에 아세토니트릴, 물, 및 탄산나트륨 2M 수용액의 3:2:1 혼합물을 첨가하여, 출발 물질의 총 농도를 0.10M가 되도록 하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 165℃로 1200초 동안 수행하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여, 5-[5-(3,4-디메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-피리딘-2-올을 회백색 고체 형태로 얻었다(34 % 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.86 (broad s, 1H), 11.67 (broad s, 1H), 8.52 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J= 2.5, 10 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.29 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J= 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); MS: m/z 348.1 [MH]⁺.

방법 42에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 28]



a) 하기 방법들 중 하나에 의해 제조된 5-브로모-3-(6-클로로-피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터

5-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피리딘-2-올로부터 5-브로모-3-(6-클로로-피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성



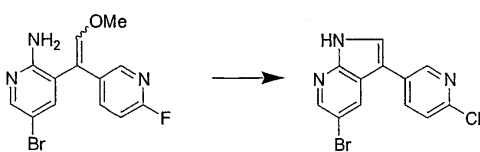
마개를 한 바이알 내에서, 5-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피리딘-2-올 (152 mg, 0.524 mmol)을 2 ml의 인 옥사이클로라이드와 함께 가열하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하고, 얼음에 부은 뒤 1N 수산화나트륨 수용액으로 pH 4로 중화하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척한 뒤, 진공 건조하였다. 생성된 고체를 메탄올 중에서 30분 동안 가열하고, 냉각 여과한 뒤, 메탄올로 세척하고 진공 건조하여 표제 화합물을 베이지색 고체 형태로 얻었다(117 mg, 72 % 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.4 (broad s, 1H), 8.80 (d, J= 2.5 Hz, 1H),

8.53 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.23 (dd, J= 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H),

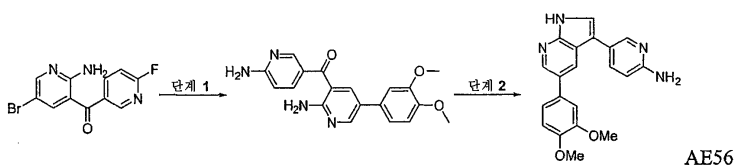
7.54 (d, J= 7.5 Hz, 1H); MS: m/z 307.9, 309.9 [MH]⁺.

5-브로모-3-[1-(6-플루오로-피리딘-3-일)-2-메톡시-비닐]-피리딘-2-일아민로부터 5-브로모-3-(6-클로로-피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성



5-브로모-3-[1-(6-플루오로-피리딘-3-일)-2-메톡시-비닐]-피리딘-2-일아민 (375 mg, 1.16 mmol)을 1,4-디옥산 (5 ml) 중 4 M HCl 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 밀봉 튜브 내에서 110℃로 16시간 동안 교반하고, 얼음에 부은 뒤 1N 수산화나트륨 수용액으로 pH 6으로 중화하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척한 뒤, 진공 건조하여 333 mg의 베이지색 고체를 얻었다. 마개를 한 바이알 내에서 이 고체를 2 ml의 인 옥사이클로라이드와 함께 가열하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하고, 얼음에 부은 뒤 1N 수산화나트륨 수용액으로 pH 2-3으로 중화하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척한 뒤, 진공 건조하였다. 메탄올 및 디클로로메탄의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여, 표제 화합물을 베이지색 고체 형태로 얻었다(241 mg, 67 % 수율).

방법 43:



단계 1: [2-아미노-5-(3,4-디메톡시-페닐)-피리딘-3-일]-(6-아미노-피리딘-3-일)-메탄온의 합성

(2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온 (120 mg, 0.405 mmol), 염화암모늄 (5 당량), 및 트리에틸 아민 (5 당량) 의 무수 에탄올 (0.2 M) 용액을 스미스형 바이알에 밀봉하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 200℃로 25분 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 생성되는 황색 침전물을 여과하고 물로 세척한 뒤 진공 건조하였다. 조질 생성물을 3,4-디메톡시페닐 보론산 (1.3 당량), 6 mol %의 디클로로비스(트리페닐포스포노) 팔라듐 (II) 및 아세트니트릴, 물, 및 탄산나트륨 2M 수용액의 3:2:1 혼합물과 혼합하였다(0.11 M). 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 165℃로 1200초 동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 [2-아미노-5-(3,4-디메톡시-페닐)-피리딘-3-일]-(6-아미노-피리딘-3-일)-메탄온을 황색 고체 형태로 얻었다(37 mg, 31 % 수율).

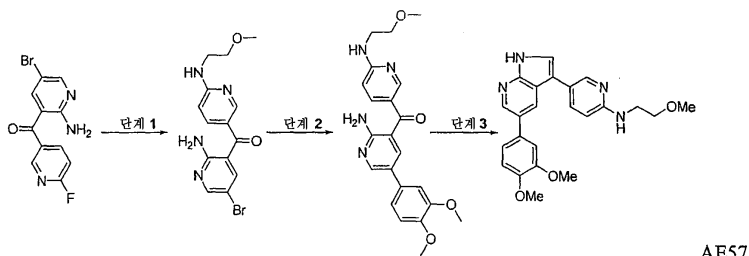
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8.50 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.06 (m, 3H), 6.98 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.92 (broad s, 2H), 6.50 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). HPLC/MS *m/z*: 351 [MH⁺].

단계 2: 5-[5-(3,4-디메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일]-피리딘-2-일아민의 합성

(메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (166 mg, 0.485 mmol)의 THF (1 ml) 현탁액에, 0℃ 및 질소 하에서 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드(97 mg, 0.485 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, [2-아미노-5-(3,4-디메톡시-페닐)-피리딘-3-일]-(6-아미노-피리딘-3-일)-메탄온 (34 mg, 0.097 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 습윤 메탄올로 급랭한 뒤 진공 농축하였다. 조질물을 2 ml의 1,4-디옥산으로 희석하고, 0.1 ml의 70 % 과염소산 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 80℃에서 19시간 동안 교반하고, THF/메탄올 (1:1)로 희석한 뒤 2.0 g의 PS-트리스아민 (아르고노트 테크놀로지스, 사용된 산 당량당 4 당량)으로 30분 동안 처리하였다. 수지를 여과하고, THF/MeOH (1:1)로 세척하였다. 메탄올/디클로로메탄의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 5-[5-(3,4-디메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일]-피리딘-2-일아민을 황색 고체 형태로 얻었다(9.7 mg, 29 % 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11.8 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.31 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=2.0, 10.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=2.0, 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.90 (broad s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). HPLC/MS *m/z*: 347.1 [MH⁺].

방법 44:



단계 1: (2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-[6-(2-메톡시-에틸아미노)-피리딘-3-일]-메탄온의 합성

(2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온, 2-메톡시에틸아민 (1 당량) 및 트리에틸아민 (1.2 당량)의 무수 EtOH (0.17 M) 용액을 스미스형 바이알에 밀봉하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 160℃로 900초 동안 수행하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 생성되는 침전물을 여과하고 물로 세척한 뒤 진공 건조하여 (2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-[6-(2-메톡시-에틸아미노)-피리딘-3-일]-메탄온을 황색 고체 형태로 얻었다(86 % 수율).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.28 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=2.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.64 (broad s, 1H), 7.12 (broad s, 2H), 6.59 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H); HPLC/MS m/z : 351, 353 $[\text{MH}]^+$.

단계 2: [2-아미노-5-(3,4-디메톡시-페닐)-피리딘-3-일]-[6-(2-메톡시-에틸아미노)-피리딘-3-일]-메탄온의 합성

스미스형 바이알 내의 (2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-[6-(2-메톡시-에틸아미노)-피리딘-3-일]-메탄온, 3,4-디메톡시페닐보론산 (1.3 당량) 및 디클로로비스 (트리페닐포스포노)팔라듐 (II) (6 mol %)에 아세트니트릴, 물, 및 탄산나트륨 2M 수용액의 3:2:1 혼합물을 첨가하여, 출발 물질의 총 농도를 0.10M가 되도록 하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 165°C로 1200초 동안 수행하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. MeOH/ CH_2Cl_2 의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 정제하여, [2-아미노-5-(3,4-디메톡시-페닐)-피리딘-3-일]-[6-(2-메톡시-에틸아미노)-피리딘-3-일]-메탄온 을 황색 고체 형태로 얻었다(74 % 수율).

^1H NMR (DMSO- d_6):
 δ 8.49 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.58 (broad s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.98 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.50 (broad t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H); HPLC/MS m/z : 409.2 $[\text{MH}]^+$.

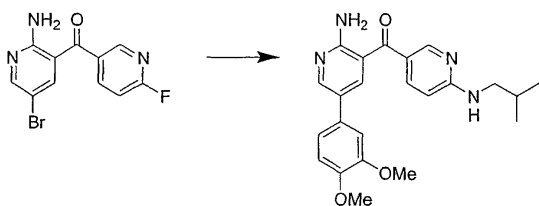
단계 3: {5-[5-(3,4-디메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-피리딘-2-일}-(2-메톡시-에틸)-아민의 합성

(메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (7-10 당량)의 THF (0.45 M) 현탁액에, 0°C 및 질소 하에서 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (포스포늄 클로라이드에 대해 1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 생성된 혼합물을 THF (0.1-0.2 M)에 용해된 [2-아미노-5-(3,4-디메톡시-페닐)-피리딘-3-일]-[6-(2-메톡시-에틸아미노)-피리딘-3-일]-메탄온에 한꺼번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 내지 16시간 동안 교반하고, 메탄올로 희석한 뒤 실리카 겔에 흡착시켰다. 메탄올/디클로로메탄의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상응하는 비닐 에테르를 얻었고, 이를 다음 반응에 사용하였다.

비닐 에테르를 1,4-디옥산 (0.1 M)에 용해하고, 2.6 당량의 70 % 과염소산 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 80 내지 100°C로 19 내지 24시간 동안 교반하고, THF/MeOH (1:1)로 희석한 뒤, PS-트리스아민 (아르고노트 테크놀로지스, 사용된 산 당량당 10 당량)으로 30분 동안 처리하였다. 수지를 여과하고, THF/MeOH (1:1)로 세척하였다. 메탄올/디클로로메탄의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, {5-[5-(3,4-디메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-피리딘-2-일}-(2-메톡시-에틸)-아민을 백색 고체 형태로 얻었다(65 % 수율).

^1H -NMR δ 11.8 (s, 1H), 8.51 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=2.5, 9.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=2.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (m, 4H), 3.28 (s, 3H). HPLC/MS m/z : 405.2 $[\text{MH}]^+$.

하기의 1단계 합성법이 일부 경우에 사용되었다.



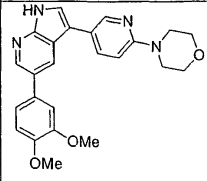
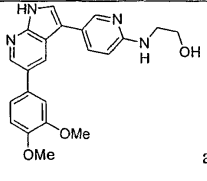
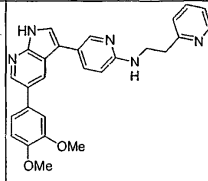
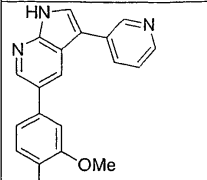
(2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온, 1.1 당량의 이소부틸아민 및 1.2 당량 (또는 염 형태의 아민에 대해 2.3 당량)의 트리에틸 아민 용액을 무수 에탄올에 용해하고(출발 물질의 총 농도: 0.22 M), 스미스

형 바이알에 밀봉하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 150℃로 900초 동안 수행하였다. 용매를 증발시키고, 조질물을 1.3 당량의 3,4-디메톡시페닐보론산, 6 mol %의 디클로로비스(트리페닐포스피노) 팔라듐(II) 및 아세트니트릴, 물, 및 탄산나트륨 2M 수용액의 3:2:1 혼합물과 혼합하였다(출발 물질의 총 농도: 0.18 M). 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 165℃로 1200초 동안 수행하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 [2-아미노-5-(3,4-디메톡시-페닐)-피리딘-3-일]-(6-이소부틸아미노-피리딘-3-일)-메탄올을 황색 고체 형태로 얻었다(71 % 수율).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.49 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.57 (broad s, 1H), 7.14 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=2.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.03 (broad s, 2H), 6.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.15 (broad s, 2H), 1.83 (m, 1H), 0.89 (d, $J=6.5$ Hz, 6H); HPLC/MS m/z : 407.2 [MH] $^+$.

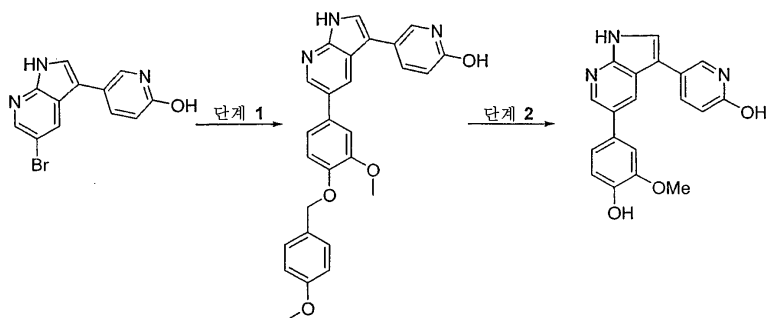
방법 44에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 29]

구조	구조	구조
		
MS: m/z 417 (M+H $^+$).	MS: m/z 391 (M+H $^+$).	MS: m/z 452 (M+H $^+$).
		
MS: m/z 332 (M+H $^+$).		

a) 1단계 합성법에 의해 합성된 화합물

방법 45:



단계 1: 5-{5-[3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}-피리딘-2-올의 합성

스미스형 바이알 내의 5-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피리딘-2-올, 4-(4-메톡시페닐메톡시)-3-메톡시페닐보론산 (1.3 당량), 및 6 mol %의 디클로로비스(트리페닐포스피노)팔라듐(II)에, 아세트니트릴, 물, 및 탄산나트륨

2M 수용액의 3:2:1 혼합물을 첨가하였다(0.10 M). 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 165℃로 1200초 동안 수행하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 5-(5-[3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피리딘-2-올을 황갈색 고체 형태로 얻었다(46 % 수율).

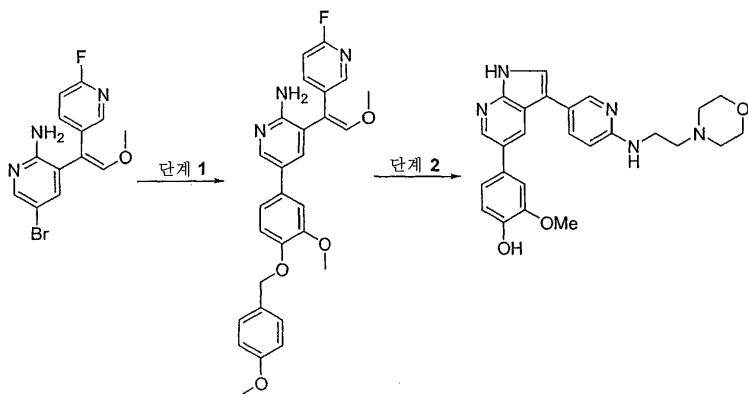
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.86 (broad s, 1H), 11.67 (broad s, 1H), 8.51 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (dd, J=2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.44 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); HPLC/MS m/z: 454.1 [MH]⁺.

단계 2: 5-(5-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-올의 합성

5-(5-[3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피리딘-2-올 (25 mg, 0.055 mmol)의 1.5 ml의 디클로로메탄 현탁액에 78 mg의 PS-티오페놀 수지(아르고노트 테크놀로지스, 1.41 mmol g⁻¹) 및 TFA (0.3 ml)를 첨가하였다. 맑은 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 수지를 여과해 내고, 에틸 아세테이트 및 메탄올로 세척하였다. 여과액을 증발시키고 잔류물을 2 ml의 에틸 아세테이트 및 중탄산나트륨 포화 수용액에 녹였다. 생성되는 침전물을 여과하고 물 및 에틸 아세테이트로 세척한 뒤 진공 건조하여 5-(5-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-올을 연한 베이지색 고체 형태로 얻었다(15 mg, 80 % 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.83 (broad s, 1H), 11.67 (broad s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.49 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=3.0, 9.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); HPLC/MS m/z: 334.1 [MH]⁺.

방법 46:



단계 1: 3-[1-(6-플루오로-피리딘-3-일)-2-메톡시-비닐]-5-[3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-피리딘-2-일아민의 합성

5-브로모-3-[1-(6-플루오로-피리딘-3-일)-2-메톡시-비닐]-피리딘-2-일아민을 방법 20, 단계 1과 같이 처리하여 3-[1-(6-플루오로-피리딘-3-일)-2-메톡시-비닐]-5-[3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-피리딘-2-일아민을 황색 고체 형태로 얻었다(70% 수율).

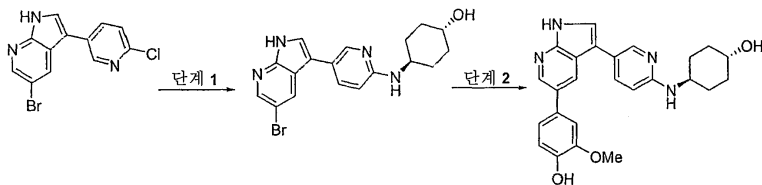
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.27 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.83 (dt, J=2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.53 (broad s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); HPLC/MS m/z: 488.2 [MH]⁺.

단계 2: 2-메톡시-4-{3-[6-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-페놀의 합성

3-[1-(6-플루오로-피리딘-3-일)-2-메톡시-비닐]-5-[3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-피리딘-2-일아민 (50 mg, 0.102 mmol) 및 2-모르폴린-4-일-에틸아민 (0.6 ml, 4.59 mmol)의 무수 N-메틸피롤리돈 (0.5 ml) 용액을 스미스형 바이알에 밀봉하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 250℃로 1200초 동안 수행하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(20 ml)으로 희석하고, 생성되는 침전물을 여과해 내고, 염화암모늄 포화 수용액 및 물로 세척하고, 진공 건조하였다. 고체를 스미스형 바이알에 넣고 디옥산 (1 ml)로 용해하였다. 과염소산 수용액 (70 %, 0.1 ml)을 첨가하고, 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 150℃로 300초 동안 수행하였다. 혼합물을 (1:1) THF/메탄올 (10 ml)로 희석하고, 2.0 g의 PS-트리스아민 (아르고노트 테크놀로지스, 3.53 mmol g⁻¹)으로 1 시간 동안 처리하였다. 수지를 여과해 내고, (1:1) THF/메탄올로 세척하고, 여과액을 증발하여 75 mg의 어두운 오일을 얻었다. 질량 유인 역상 HPLC로 정제하여, 2-메톡시-4-{3-[6-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-페놀을 보풀이 있는 회백색 고체 형태로 얻었다(10.7 mg, 21 % 수율, 0.75 당량 포르메이트 염).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.70 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.42 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 0.75H, formate), 7.71 (dd, J= 2.5, 9.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J= 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J= 9.5 Hz, 1H), 6.32 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (t, J= 4.5 Hz, 4H), 3.33 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.36 (broad s, 4H); HPLC/MS m/z: 446.2 [MH]⁺.

방법 47:



단계 1: trans-4-[5-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피리딘-2-일아미노]-사이클로헥산올의 합성

5-브로모-3-(6-클로로-피리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (100 mg, 0.324 mmol), trans 4-아미노사이클로헥산올 (485 mg, 4.21 mmol), 및 트리에틸 아민 히드로클로라이드 (134 mg, 0.974 mmol)의 무수 N-메틸피롤리돈 (1 ml) 용액을 스미스형 바이알에 밀봉하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 250℃로 1 시간 동안 수행하였다. 혼합물을 물(40 ml)로 희석하고, 생성되는 침전물을 여과해 내고, 물로 세척하고, 진공 건조하였다. 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 trans-4-[5-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피리딘-2-일아미노]-사이클로헥산올을 백색 고체 형태로 얻었다(82 mg, 66 % 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.00 (s, 1H), 8.32 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 8.21-8.32 (m, 2H), 7.75 (d, J= 11.5, 1H), 7.67 (dt, J= 2.5, 9.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.22 (m, 4H); HPLC/MS m/z: 387.0, 389.1 [MH]⁺.

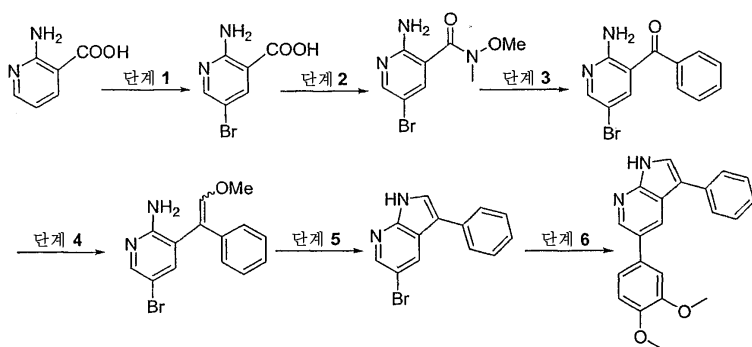
단계 2: trans-4-{3-[6-(4-하이드록시-사이클로헥실아미노)-피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-2-메톡시-페놀의 합성

스미스형 바이알 내의 trans-4-[5-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피리딘-2-일아미노]-사이클로헥산올 (52 mg, 0.134 mmol), 4-(4-메톡시페닐메톡시)-3-메톡시페닐보론산 (65 mg, 0.174 mmol), 및 디클로로비스(트리페닐포스피노)팔라듐(II)(6 mg, 6 mol %)에 0.9 ml의 아세트니트릴, 물, 및 탄산나트륨 2M 수용액의 3:2:1 혼합물을 첨가하였다. 반응을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 165℃로 1200초 동안 수행하였다. 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 실리카겔 상에 흡착시켰다. 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로

정제하여 57 mg의 어두운 발포체를 얻었다. 어두운 발포체를 디클로로메탄 (3 ml)에 용해하고, PS-티오페놀 수지 (150 mg, 아르코노트 테크놀로지스, 1.41 mmol/g 충전)를 첨가하고, TFA (0.6 ml)를 첨가하였다. 맑은 현탁액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 수지를 여과해 내고, 에틸 아세테이트 및 메탄올로 세척하였다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 처리하여 염기성 pH가 되게 하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 trans-4-{3-[6-(4-하이드록시-사이클로헥실아미노)-피리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-2-메톡시-페놀을 백색 고체 형태로 얻었다(18 mg, 41 % 수율).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11.75 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.47 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=2.5, 9.0$, 1H), 7.66 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=2.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.21 (m, 4H); HPLC/MS m/z : 431.2 $[\text{MH}]^+$.

방법 48:



단계 1 : 2-아미노-5-브로모니코틴산의 합성

25.00 g (0.181 mol)의 2-아미노니코틴산을 100 ml의 빙초산에 분산시켰다. 이 현탁액에, 50 ml의 빙초산 중 12.0 ml (0.23 mol)의 브롬 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과해 내고, 100 ml의 빙초산으로 여과액이 무색이 될 때까지 여러 차례 세척하였다. 조질물을 흡인하여 건조하고 끓는 메탄올에서 결정화하여 38.63 g (0.178 mol, 98 % 수율)의 2-아미노-5-브로모니코틴산을 옅은 녹색 내지 회백색 결정형 바늘 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 8.45 [1H] d, 8.34 [1H] d.; MS: m/z 217 $[\text{MH}]^+$.

단계 2: N-메톡시-N-메틸-1-아미노-5-브로모니코틴아미드의 합성

a) 유리 염기로서 단리

2-아미노-5-브로모니코틴산 (4.000 g, 18.43 mmol), N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (4.550 g, 46.6 mmol) 및 PyBOP (1-벤조트리아졸릴옥시-트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트) (15.00 g, 28.82 mmol)을 질소 치환한 플라스크에 넣었다. 150 ml의 아세토니트릴 및 25 ml의 디-이소프로필에틸아민에 첨가하고, 혼합물을 95°C에서 20시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 200 ml의 클로로포름 및 100 ml의 10 % 시트르산 수용액에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 100 ml의 1 M 수산화나트륨 수용액으로 세척한 뒤, 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 증발시키고 조질물을 에틸 아세테이트와 헥산의 비선형 구배를 사용한 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 2.193 g (8.436 mmol, 46 % 수율)의 N-메톡시-N-메틸-2-아미노-5-브로모니코틴아미드를 회백색 고체 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 8.10 [1H] d, 7.71 [1H] d, 6.35 [2H] s, 3.55 [3H] s, 3.24 [3H] s.; MS: m/z 260 $[\text{MH}]^+$.

b) 염산염으로서 단리

질소 치환한 플라스크에서 3.00 g (30.76 mmol)의 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 및 3.53 g (16.27 mmol)의 2-아미노-5-브로모니코틴산을 350 ml의 디클로로메탄, 및 30 ml의 N-메틸모르폴린 혼합물에 용해하였다. 12.70 g (24.40 mmol)의 PyBOP (1-벤조트리아졸릴옥시-트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 150 ml의 2 M 수산화나트륨 수용액으로 세척하고, 100 ml의 10 % 시트르산 수용액으로 2차례 세척한 뒤 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 증발시키고, 생성 오일을 300 ml의 에테르에 용해하였다. 형성된 침전물을 여과하여 제거하였다. 맑은 여과액을 그 부피의 약 절반으로 농축시키고, 30-60 ml의 디클로로메탄으로 희석하였다. 생성된 용액을 강하게 교반하고, 생성된 침전물의 형성이 종료할 때까지 히드로젠 클로라이드의 1 M 무수 에테르 용액을 첨가하였다. 침전물을 여과해 내고, 에테르로 세척한 뒤 흡인 건조하여, 3.15 g (12.04 mmol, 74 % 수율)의 N-메톡시-N-메틸-2-아미노-5-브로모니코틴아미드 히드로클로라이드를 회백색 내지 베이지-갈색 분말 형태로 얻었다.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 8.24 [1H] d, 7.97 [1H] d, 3.56 [3H] s, 3.26 [3H] s. MS:

m/z 260 [MH⁺]

염산염은 에틸 아세테이트 및 2 M 수산화나트륨 수용액에 분배시키고, 수용액층을 에틸 아세테이트로 3차례 세척하고, 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 뒤 증발시키고, 잔류물을 진공 하에서 건조하면 유리 염기로 편리하게 전환될 수 있다.

단계 3: (2-아미노-5-브로모-3-피리딜)-페닐케톤

1.00 g (3.38 mmol)의 N-메톡시-N-메틸-2-아미노-5-브로모니코틴아미드 히드로클로라이드를 질소 하에서 50 ml의 무수 THF에 현탁시켰다. 현탁액을 -50℃로 냉각하고, 페닐마그네슘 브로마이드의 1.0 M 에테르 용액 13.5 ml를 재빨리 첨가하여 주황색 용액을 만들었다. 혼합물을 교반하고, 천천히 실온으로 승온하였다. 생성된 황색-주황색 용액을 75 ml의 10 % 시트르산 수용액 및 200 ml의 에틸 아세테이트에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 75 ml의 10 % 시트르산 수용액 및 75 ml의 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 증발하여, 985 mg의 황색 결정형 고체를 얻었다.

¹H-

NMR (d₆-DMSO) δ: 8.34 [1H] d, 7.72 [2H] s, 7.70 [1H] d, 7.65 [1H] t(m), 7.63 [2H] d(m),

7.56 [2H] t(m). MS: m/z 277 [MH⁺].

단계 4: 5-브로모-3-(2-메톡시-1-페닐비닐)-2-피리딜아민의 합성

2.600 g (8.77 mmol)의 N-메톡시-N-메틸-2-아미노-5-브로모니코틴아미드 히드로클로라이드를 질소 하에서 50 ml의 무수 THF에 현탁시켰다. 현탁액을 -50℃로 냉각하고, 페닐마그네슘 브로마이드의 1.0 M 에테르 용액 32 ml를 재빨리 첨가하여 주황색 용액을 만들었다. 혼합물을 교반하고, 천천히 실온으로 승온하였다. 1.5시간 뒤, 생성된 황색-주황색 용액을 50 ml의 10 % 시트르산 수용액 및 400 ml의 에틸 아세테이트에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 50 ml의 포화 브롬화나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 증발하여, 2.676 g의 (2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-페닐-메탄온을 황색 고체 형태로 얻었다. 단리된 고체를 질소 하에서 50 ml의 무수 THF에 용해하고, 실온에서 다음과 같이 얻은 용액에 첨가하였다: 0℃에서, 3.836 g (19.23 mmol)의 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드를 질소 하에서 100 ml의 무수 THF에 용해하였다. 0℃에서, 7.214 g (21.04 mmol)의 메톡시메틸트리페닐포스포늄 클로라이드를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 75분 동안 교반하였다.

(2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-페닐-메탄온을 상기 용액에 첨가한 뒤, 생성된 혼합물을 실온에서 75분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액으로 급랭하고, 100 ml의 물 및 250 ml의 에틸 아세테이트에 분배하였다. 수용액층을 각각 100 ml의 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 증발시켰다. 조질물을 에틸 아세테이트/헥산의 비선형 구배를 사용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 1.718 g (5.630 mmol, 64 % (2단계에 걸친 수율))의 5-브로모-3-(2-메톡시-1-페닐비닐)-2-피리딜아민을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) (E)-이성질체 δ : 8.00 [1H] d, 7.44 [1H] d, 7.34 [2H] d(m), 7.29 [2H] t(m), 7.18 [1H] t(m), 6.51 [1H] s, 5.50 [2H] s, 3.78 [3H] s; (Z)-isomer δ : 7.97 [1H] d, 7.28 [1H] d, 7.27 [2H] t(m), 7.17 [1H] t(m), 7.14 [1H] d(m), 6.95 [1H] s, 5.60 [2H] s, 3.73 [3H] s. MS: m/z 305 [MH^+].

단계 5: 5-브로모-3-페닐피롤로[2,3-b]피리딘

1.093 g (3.582 mmol)의 5-브로모-3-(2-메톡시-1-페닐비닐)-2-피리딜아민을 60 ml의 무수 1,4-디옥산에 용해하였다. 800 μl 의 70 % 과염소산 수용액을 첨가하고, 혼합물을 100°C로 13시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 3 ml의 트리에틸아민을 첨가한 뒤 혼합물을 증발 건조시켰다. 생성된 조질물을 뜨거운 에탄올에서 결정화하여 763 mg (2.79 mmol, 78 % 수율)의 5-브로모-3-페닐피롤로[2,3-b]피리딘을 베이지-갈색 내지 갈색 결정형 고체 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 12.19 [1H] s, 8.44 [1H] d, 8.34 [1H] d, 7.97 [1H] d, 7.72 [2H] d(m), 7.45 [2H] t, 7.27 [1H] t(m). MS: m/z 273 [MH^+].

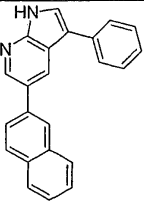
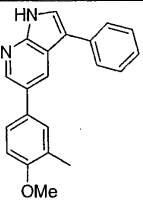
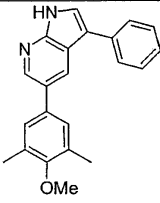
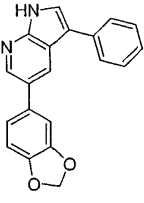
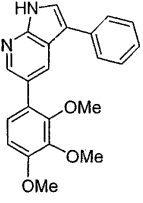
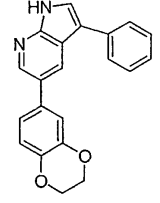
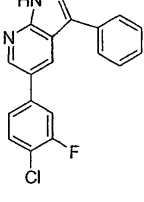
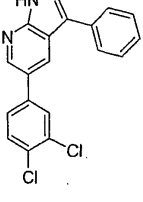
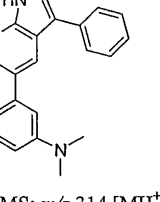
단계 6: 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-페닐메틸피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

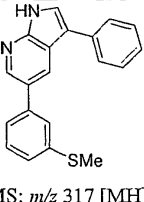
바이알을 50 mg (0.18 mmol)의 5-브로모-3-페닐피롤로[2,3-b]피리딘, 43 mg (0.24 mmol)의 3,4-디메톡시페닐보론산 및 6.5 mg (9.3 μmol , 5 mol %)의 디클로로비스(트리페닐포스피노)팔라듐(II)로 채웠다. 이 혼합물에 1 ml의 아세토니트릴 및 1 ml의 2 M 탄산나트륨 수용액을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 온도를 165°C로 맞추어 20분간 조사하였다. 생성된 혼합물을 75 ml의 디클로로메탄 및 20 ml의 중탄산나트륨 수용액에 분배하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 증발시켰다. 수득한 잔류물을 아세토니트릴 및 에탄올의 뜨거운 혼합물에서 결정화하여 20 mg (61 μmol , 34 % 수율)의 5-(3,4-디메톡시페닐)-3-페닐메틸피롤로[2,3-b]피리딘을 무색 결정형 고체 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 11.97 [1H] s, 8.55 [1H] d, 8.38 [1H] d, 7.90 [1H] d, 7.79 [2H] d, 7.45 [2H] t, 7.30 [1H] d, 7.26 [2H] t(m), 7.06 [1H] d, 3.87 [3H] s, 3.81 [3H] s. MS, m/z : 331 [MH^+].

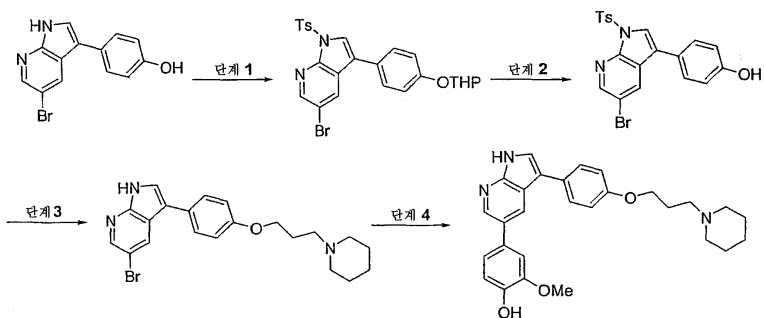
방법 48에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 30]

구조	구조	구조
 MS: m/z 321 $[MH^+]$	 MS: m/z 315 $[MH^+]$	 MS: m/z 329 $[MH^+]$
 MS: m/z 315 $[MH^+]$	 MS: m/z 361 $[MH^+]$	 MS: m/z 329 $[MH^+]$
 MS: m/z 323 $[MH^+]$	 MS: m/z 339 $[MH^+]$	 MS: m/z 314 $[MH^+]$

구조	구조	구조
 MS: m/z 317 $[MH^+]$		

방법 49:



단계 1: 5-브로모-3-[4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-페닐]-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

1.092 g (3.77 mmol)의 5-브로모-3-[4-하이드록시페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 및 200 mg의 para-톨루엔설폰산을 180 ml의 디클로로메탄에 용해하였다. 10 ml의 디히드로-1H-피란을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 가열 환류하였다. 혼합물을 실온으로 식히고 과량의 트리에틸아민을 첨가하였다. 혼합물을 증발시키고, 2.50 g (13.11 mmol)의 para-톨루엔설폰일 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 150 ml의 THF에 용해하고, 생성된 용액을 0°C로 냉각하였다. 과량의

수소화나트륨 분말을 더 이상의 수소 기체 형성이 일어나지 않을 때까지 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 0℃를 냉각하고 추가로 2.5 g (13.11 mmol)의 para-톨루엔설포닐 클로라이드와 추가의 수소화나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액으로 급랭하고, 500 ml의 에테르 및 물에 분배하였다. 유기층을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 3차례 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 증발시켰다. 조질 생성물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 1.163 g (2.21 mmol, 58 % 수율)의 5-브로모-3-[4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-페닐]-1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 옅은 황색 또는 분홍색 고체 형태로 얻었다.

¹H-NMR

(d₆-DMSO) δ: 8.53 [1H] d, 8.46 [1H] d, 8.20 [1H] s, 8.03 [2H] d(m), 7.71 [2H] d(m), 7.43 [2H] d, 7.14 [2H] d(m), 5.54 [1H] t, 3.78 [1H] m, 3.57 [1H] m, 2.35 [3H] s, 1.95-1.74 [2H] (m), 1.68-1.52 [4H] (m). MS, m/z: 527 [MH⁺].

단계 2: 4-[5-브로모-1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-페놀의 합성

575 g (1.09 mmol)의 5-브로모-3-[4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-페닐]-1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 250 ml의 디클로로메탄에 용해하였다. 이 용액에, 2.50 g (3.53 mmol)의 PS-티오펜올 (아르고노트 테크놀로지스) 및 염산의 2 M 에테르 용액 1.5 ml를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 수지를 여과해 내고, 디클로로메탄으로 철저히 세척하였다. 여과액을 증발시켜 389 mg (877 μmol, 81 %)의 4-[5-브로모-1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-페놀을 옅은 황색 고체 형태로 얻었다.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 9.67 [1H] s, 8.52 [1H] d, 8.43 [1H]

d, 8.11 [1H] s, 8.03 [2H] d, 7.58 [2H] d(m), 7.43 [2H] d, 6.89 [2H] d(m), 2.35 [3H] s. MS, m/z: 443 [MH⁺].

단계 3: 5-브로모-3-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 히드로클로라이드의 합성

200 mg (0.45 mmol)의 4-[5-브로모-1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-페놀 및 1.20 g (2.80 mmol)의 PS-트리페닐포스핀 (2.33 mmol g⁻¹, 아르고노트 테크놀로지스)을 30 ml의 무수 톨루엔에 용해하였다. 325 mg (2.27 mmol)의 3-(1-피페리딘)프로판올 및 300 μl (1.52 mmol)의 디-이소프로필아조디카르복실레이트를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 72 시간 동안 교반하였다.

수지를 여과해 내고, 디클로로메탄 및 에테르로 반복하여 세척하였다. 여과액을 모아 증발시켰다. 잔류한 베이지색 오일을 20 ml의 메탄올에 과량의 수산화칼륨과 함께 용해하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 디클로로메탄 및 중탄산나트륨 포화 수용액에 분배하였다. 층을 분리하고, 수용액층을 디클로로메탄으로 2차례 추출하였다. 모아진 유기층을 황산나트륨에 건조하고 증발시켰다. 조질물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용하여 아민 관능화 실리카겔(ISCO RediSep® 아민 컬럼) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 단리된 물질을 75 ml의 에테르에 현탁하고 불용물을 여과해 내었다. 깨끗한 여과액에 염산의 2M 에테르 용액 과량을 첨가하였다. 침전물을 여과해 내고, 진공 건조하여 133 mg (0.30 mmol, 66 % 수율)의 5-브로모-3-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 히드로클로라이드를 황색 고체 형태로 얻었다.

¹H-NMR (d₆-

DMSO) δ: 12.17 [1H] (d), 10.68 [1H] s,br, 8.39 [1H] d, 8.33 [1H] d, 7.87 [1H] d, 7.65 [2H] d, 7.03 [2H] d, 4.10 [2H] t, 8.46 [2H] d, 3.18 [2H] m, 2.89 [2H] m, 2.24 [2H] m, 1.89-1.76 [4H] (m), 1.71 [1H] m, 1.39 [1H] m. MS, m/z: 414 [MH⁺].

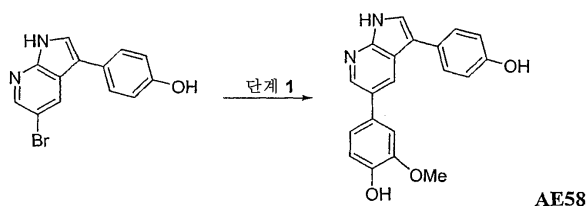
단계 4: 2-메톡시-4-{3-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-페놀의 합성

100 mg (0.24 mmol)의 5-브로모-3-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 히드로클로라이드, 120 mg (0.33 mmol)의 2-[3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란 및 10 mg (5 mol %)의 디클로로비스(트리페닐포스피노)팔라듐(II)을 바이알에 넣고, 1.5 ml의 아세트니트릴 및 1.5 ml의 2 M 탄산나트륨 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 165℃로 1200 초 동안 조사하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄 및 중탄산나트륨 포화 수용액에 분배하였다. 수용액층을 디클로로메

탄으로 3차례 추출하고, 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 뒤 증발시켰다. 조질 생성물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용하여 아민 관능화 실리카겔(ISCO RediSep® 아민 컬럼) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 중간체를 30 ml의 디클로로메탄에 용해하고, 750 mg (1.06 mmol)의 PS-티오펜올 (아르고노트 테크놀로지스)를 첨가하였다. 여기에 1.5 ml의 트리플루오로아세트산을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과해내고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과액을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 뒤 증발시켰다. 잔류물을 20 ml의 디클로로메탄으로 분말화하고 흡인 건조하여 9 mg (20 μ mol, 8 % 수율)의 2-메톡시-4-{3-[4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-페놀을 베이지색 분말 형태로 얻었다.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ : 11.83 [1H] d, 9.06 [1H] s, 8.50 [1H] d, 8.28 [1H] d, 7.76 [1H], 7.67 [2H] d(m), 7.25 [1H] d, 7.12 [1H] dd, 7.01 [2H] d(m), 6.88 [1H] d, 4.02 [2H] t, 3.87 [3H] s, 2.39 [2H] t, 2.34 [4H] (m),br, 1.88 [2H] t, 1.50 [4H] qui, 1.38 [2H] (m). MS, m/z: 458 [MH⁺].

방법 50:

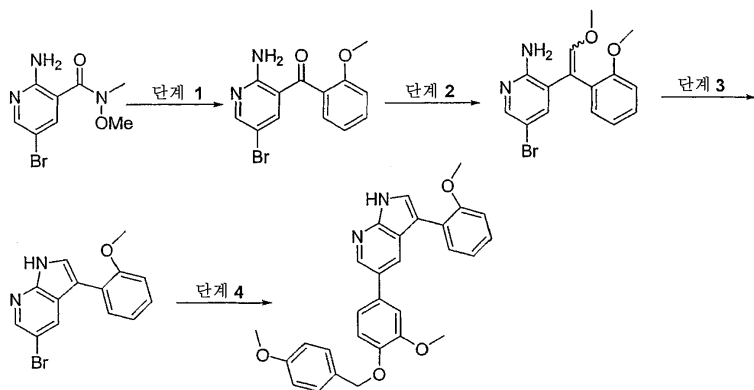


단계 1: 4-{5-[3-메톡시-4-하이드록시-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피라진-3-일}-페놀의 합성

145 mg (0.44 mmol)의 5-브로모-3-[4-하이드록시페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 240 mg (0.65 mmol)의 2-[3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란 및 25 mg (8 mol %)의 디클로로비스(트리페닐포스포노) 팔라듐(II)을 바이알에 넣고, 1.5 ml의 아세토니트릴 및 1.5 ml의 2 M 탄산나트륨 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 165°C로 1200초 동안 조사하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄 및 중탄산나트륨 포화 수용액에 분배하였다. 수용액층을 디클로로메탄으로 2차례 추출하고, 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 뒤 증발시켰다. 조질 생성물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 중간체를 70 ml의 디클로로메탄에 용해하고, 2.00 g (2.82 mmol)의 PS-티오펜올 (아르고노트 테크놀로지스)를 첨가하였다. 여기에 1 ml의 트리플루오로아세트산을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 수지를 여과해내고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과액을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척하였다. 층을 분리하고, 수용액층을 에틸 아세테이트로 2차례 추출하였다. 유기층을 모두 모아 황산나트륨으로 건조한 뒤 증발시켰다. 잔류물을 아세토니트릴에서 가열하고, 실온으로 냉각한 뒤 상청액을 제거하였다. 잔류물을 진공 건조하여 72 mg (0.22 mmol, 50 % 수율)의 4-{5-[3-메톡시-4-하이드록시-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피라진-3-일}-페놀을 베이지색 분말 형태로 얻었다.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ : 11.77 [1H] d, 9.37 [1H] s,br, 9.06 [1H] s,br, 8.49 [1H] d, 8.27 [1H] d, 7.69 [1H] d, 7.56 [2H] d(m), 7.25 [1H] d, 7.12 [1H] dd, 6.88 [1H] d, 6.86 [2H] d(m), 3.87 [3H] s. MS, m/z: 333 [MH⁺].

방법 51:



단계 1: 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

불꽃 건조한 100 ml 둥근바닥 플라스크에 2-아미노-5-브로모-N-메톡시-N-메틸-니코틴아미드 (661 mg, 2.54 mmol) 및 무수 THF (15 ml)를 첨가하였다. 용액을 질소 하에서 -55℃에서 5분 동안 교반하고, 2-메톡시페닐 마그네슘 브로마이드의 0.5 M THF 용액 (18 ml, 9.0 mmol)을 3분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 2시간에 걸쳐 실온으로 승온하고, 1 M 시트르산 (25 ml)으로 급랭하였다. 에틸 아세테이트 (50 ml)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수용액 분획을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하고, 모아진 유기 분획을 소금물로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 여과한 뒤 농축하여 점착성 황색 고체를 얻었다. 에탄올에서 재결정하여 619.5 mg (79 %)의 (2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-(2-메톡시-페닐)-메탄올을 황색 바늘 형태로 얻었다. MS m/z: 308 [MH]⁺.

단계 2: 5-브로모-3-[2-메톡시-1-(2-메톡시-페닐)-비닐]-피리딘-2-일아민의 합성

불꽃 건조한 50 ml 둥근바닥 플라스크에 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (832 mg, 39.2 mmol) 및 무수 THF (10 ml)를 첨가하였다. 슬러리를 질소 하에서 0℃로 5분 동안 냉각하고, (메톡시메틸)트리페닐포스폰늄 클로라이드 (1.53 g, 4.47 mmol)를 첨가하였다. 생성되는 적색-주황색 용액을 실온에서 45분 동안 교반하고, (2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-(2-메톡시-페닐)-메탄올 (601 mg, 1.95 mmol, 10 ml THF) 용액을 한꺼번에 첨가하였다. 반응을 질소 하에서 4시간 동안 교반하고, 염화암모늄 포화 수용액 (25 ml)으로 급랭하였다. 에틸 아세테이트 (100 ml)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수용액 분획을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하고, 모아진 유기 분획을 소금물로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 여과한 뒤 농축하여 갈색의 점착성 오일을 얻었다. 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 554 mg (84 %)의 5-브로모-3-[2-메톡시-1-(2-메톡시-페닐)-비닐]-피리딘-2-일아민을 E- 및 Z-이성질체 혼합물의 형태로 얻었다.

단계 3: 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

50 ml 둥근바닥 플라스크를 403 mg의 5-브로모-3-[2-메톡시-1-(4-메톡시-페닐)-비닐]-피리딘-2-일아민 (1.2 mmol; E- 및 Z- 이성질체의 혼합), 1,4-디옥산 (5 ml), 및 70 % 과염소산 수용액 (250 μl)으로 채웠다. 플라스크에 환류 응축기 및 질소 주입 어댑터를 장착하고, 오일조에서 100℃로 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 15ml의 중탄산나트륨 수용액 및 에틸 아세테이트 (20 ml)로 처리하였다. 층을 분리하고, 수용액 분획을 에틸 아세테이트로 2차례 추출하였다. 모아진 유기 분획을 소금물로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 여과한 뒤 농축하였다. 잔류물을 에테르로 분말화하여 300mg (82 %)의 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 황갈색 분말 형태로 얻었다.

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ = 12.16 (br. s, 1H), 8.36

(d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (t, 1H),

3.88 (s, 3H); MS m/z: 303 [MH]⁺.

단계 4: 5-[3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘의 합성

2-[3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란을 다음과 같이 제조하였다. 불꽃 건조한 50 ml 둥근바닥 플라스크에 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페놀 (1.00 g, 4.00 mmol) 및 무수 DMF (20 ml)를 첨가하였다. 수소화나트륨 (251 mg, 6.29 mmol; 광유 중 60 % 분산액)을 3차례로

나누어 첨가하고, 현탁액을 질소 하에서 30분 동안 교반하였다. para-메톡시 벤질 클로라이드 (655 μ l, 3.62 mmol) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (10 mg, 0.03 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 얼음조에서 냉각하고, 50 ml의 1 M 시트르산 및 100 ml 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수용액층을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 모아진 유기 분획을 소금물로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 여과한 뒤 농축하여 황갈색 분말을 얻었다. 디에틸 에테르로 분말화하여 1.34g (91 %)의 2-[3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란을 황갈색 분말 형태로 얻었다.

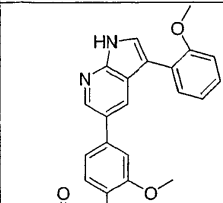
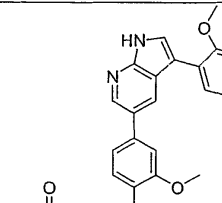
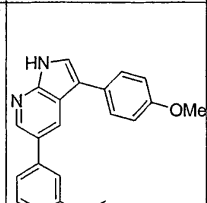
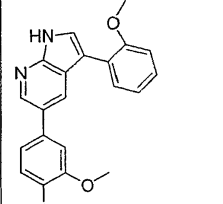
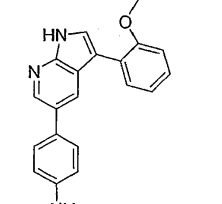
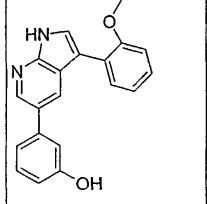
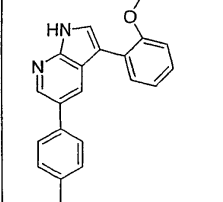
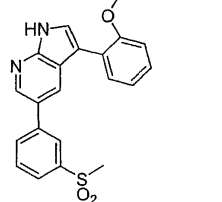
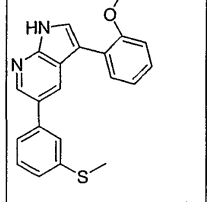
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7.35 (m, 2 H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.89(m, 3H), 5.11(s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.33 (s, 12H); MS m/z: 393 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

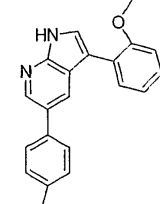
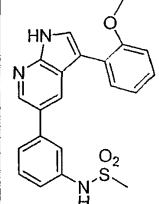
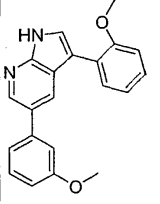
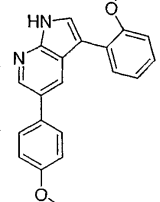
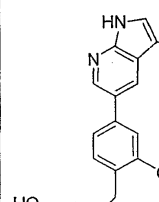
퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 바이알(2-5 ml 크기)에 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (98 mg, 0.33 mmol), 2-[3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란 (148 mg, 0.400 mmol), 6.5 mg (9.3 μ mol, 5 mol %)의 디클로로비스(트리페닐포스피노)팔라듐(II), 1 ml의 아세트니트릴 및 1 ml의 2 M 수용액의 탄산나트륨을 채웠다. 바이알을 밀봉, 소기하고 질소를 3차례 치환한 뒤, 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 온도를 150°C로 맞추고 30분 동안 조사하였다. 에틸 아세테이트 (50 ml)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수용액 분획을 에틸 아세테이트로 추출하고, 모아진 유기 분획을 소금물로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 여과한 뒤 농축하였다. 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 75 mg (50 %)의 5-[3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 연황색 고체 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 12.12 (br.s, 1H), 8.51 (d, 1 H), 8.11 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.25(d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); MS m/z: 467 $[\text{MH}]^+$.

방법 51에 의해 제조되는 다른 화합물:

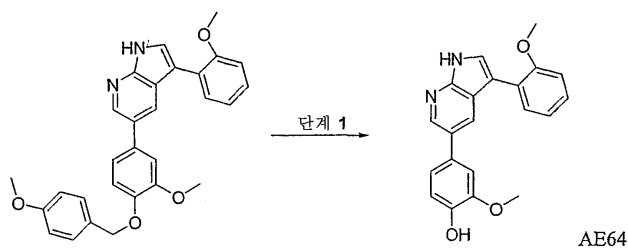
[표 31]

구조	구조	구조
 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nn(COCCN)c3</chem> AE59 MS: m/z 404 [MH] ⁺ .	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nn(COCCCC(=O)O)c3</chem> AE60 MS: m/z 433 [MH] ⁺ .	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nn(COCCCC(=O)O)c3</chem> AE62 MS: m/z 361 [MH] ⁺ .
 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nn(COCCCC(=O)O)c3</chem> AE61 MS: m/z 361 [MH] ⁺ .	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nn(COCCCC(=O)O)c3</chem> AE63 MS: M/Z 394 [MH] ⁺ .	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nn(COCCCC(=O)O)c3</chem> AE64 MS: M/Z 317 [MH] ⁺ .
 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nn(COCCCC(=O)O)c3</chem> AE65 MS: m/z 358 [MH] ⁺ .	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nn(COCCCC(=O)O)c3</chem> AE66 MS: M/Z 379 [MH] ⁺ .	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nn(COCCCC(=O)O)c3</chem> AE67 MS: M/Z 347 [MH] ⁺ .

구조	구조	구조
 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nn(COCCCC(=O)O)c3</chem> AE68 MS: m/z 344 [MH] ⁺ .	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nn(COCCCC(=O)O)c3</chem> AE69 MS: M/Z 394 [MH] ⁺ .	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nn(COCCCC(=O)O)c3</chem> AE70 MS: M/Z 331 [MH] ⁺ .
 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nn(COCCCC(=O)O)c3</chem> AE71 MS: m/z 331 [MH] ⁺ .	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nn(COCCCC(=O)O)c3</chem> AE72 MS: M/Z 403 [MH] ⁺ .	

* 7-브로모-4,5-디히드로-3H-벤조[b]옥세핀-2-온으로부터 수득(베이어-빌리거(Baeyer-Villiger) 반응을 통해 수득)

방법 52:



단계 1: 2-메톡시-4-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀의 합성

50 ml 둥근바닥 플라스크에 5-[3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (48 mg, 0.10 mmol), 메틸렌 클로라이드 (2.5 ml) 및 396 mg (0.28 mmol) PS-티오페놀 (1.41 mmol g^{-1} ; 아르코노트 테크놀로지스)를 첨가하였다. 트리플루오로아세트산 (500 μl)을 첨가하고, 현탁액을 레도 셰이커에서 1시간 동안 진탕하였다. 황색 반응 혼합물을 여과하고, 수지를 디클로로메탄 및 에테르로 3차례 세척한 뒤, 디클로로메탄으로 2차례 세척하였다. 모아진 여과액을 농축하여 황색 잔류물을 얻었으며, 이를 에틸 아세테이트 및 중탄산나트륨 포화 수용액에 분배하였다. 층을 분리하고, 수용액층을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 모아진 유기 분획을 소금물로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)하고, 여과한 뒤 농축하였다. 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 31 mg (86 %)의 2-메톡시-4-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-페놀을 연황색 분말 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ =

11.87 (br.s, 1 H), 9.04 (br.s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); MS m/z : 347 $[\text{MH}]^+$.

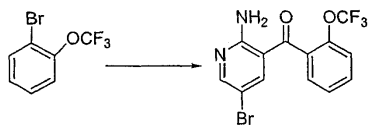
방법 52에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 32]

구조	구조	구조
MS: m/z 347 $[\text{MH}]^+$.	MS: m/z 363 $[\text{MH}]^+$.	MS: m/z 400 $[\text{MH}]^+$.
MS: m/z 317 $[\text{MH}]^+$.	MS: m/z 334 $[\text{MH}]^+$.	

* 이 경우 필요한 (2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)(2-(트리플루오로메톡시)페닐)메탄온 및 (2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)(2-(메틸티오)페닐)메탄온은 하기 도시한 방법에 의해 제조하였다.

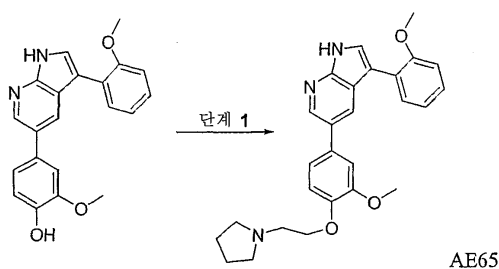
(2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-메탄온의 합성



불꽃 건조한 100 ml 둥근바닥 플라스크에 1-브로모-2-(트리플루오로메톡시)벤젠 (2.39 g, 9.9 mmol)을 첨가하였다. 플라스크에 고무 스텝을 장착하고, 질소를 치환한 뒤 무수 무수 THF (20 ml)를 채웠다. 용액을 -78℃에서 10분 동안 냉각하고, n-부틸 리튬의 2.5 M 헥산 용액 (3.9 ml, 9.8 mmol)을 3분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 질소 하에서 -78℃에서 40분 동안 교반하고, 739 mg (2.84 mmol)의 2-아미노-5-브로모-N-메톡시-N-메틸-니코틴아미드의 5 ml THF 용액을 3분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 적색 용액을 실온에서 5시간에 걸쳐 승온하고, 반응을 10 ml 염화암모늄 포화 수용액으로 급랭하였다. 에틸 아세테이트 (50 ml)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수용액 분획을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하고, 모아진 유기 분획을 소금물로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 여과한 뒤 농축하였다. 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 530 mg (52 %)의 (2-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-메탄온을 황색-주황색 고체 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 8.29 (d, 1 H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.42 (m, 3H), 1.79(br. s, 2H); MS m/z: 361 $[\text{MH}]^+$.

방법 53:



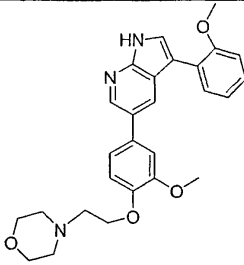
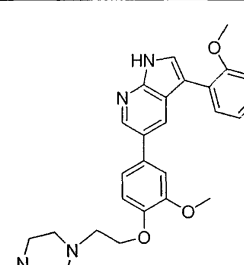
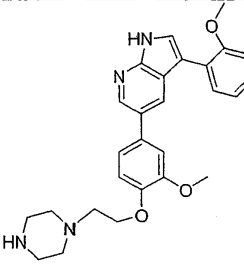
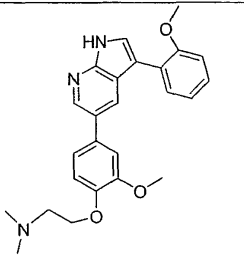
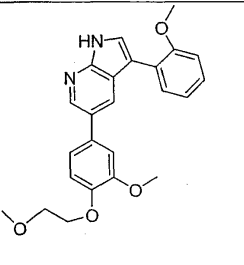
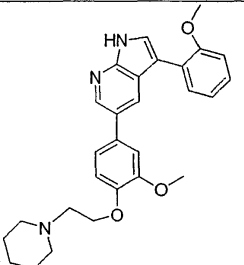
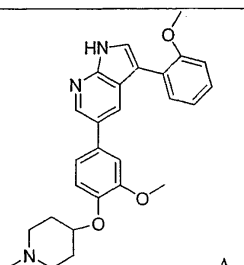
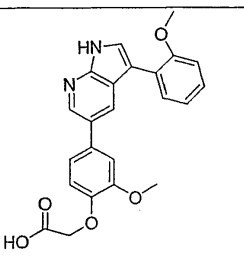
단계 1: 3-(2-메톡시-페닐)-5-[3-메톡시-4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

8 ml 보로실리케이트 반응 바이알에 150 mg (0.350 mmol)의 PS-트리페닐포스핀 (2.33 mmol g^{-1} ; 아르코노트 테크놀로지스) 및 무수 메틸렌 클로라이드 (5 ml)을 첨가하였다. 바이알에 고무 스텝을 장착하고, 현탁액을 5분 동안 얼음조(0℃)에서 교반하였다. 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (68 μL , 0.35 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 20분에 걸쳐 승온하였다. 이 반응 바이알에 2-피롤리딘-1-일-에탄올 (54 mg, 0.47 mmol) 및 2-메톡시-4-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페놀 (60 mg, 0.17 mmol)을 첨가하고, 현탁액을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 황색 반응 혼합물을 여과하고, 수지를 DCM 및 에테르로 3차례 세척한 뒤, DCM으로 2차례 세척하였다. 모아진 여과액을 농축하여 황색 잔류물을 얻었으며, 이를 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용하여 아민 관능화 실리카겔(ISCO RediSep® 아민 컬럼) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 12 mg (8 %)의 3-(2-메톡시-페닐)-5-[3-메톡시-4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 황색 분말 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ = 11.87 (br.s, 1 H), 8.51 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.55 (m, 4H), 1.69 (m, 4H); MS m/z: 444 $[\text{MH}]^+$.

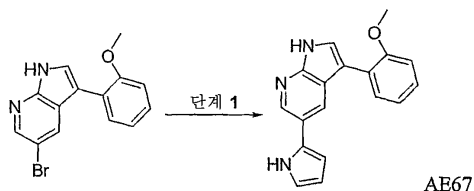
방법 53에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 33]

구조	구조	구조
 MS: m/z 460 $[MH]^+$.	 MS: m/z 473 $[MH]^+$.	 MS: m/z 459 $[MH]^+$.
 MS: m/z 418 $[MH]^+$.	 MS: m/z 405 $[MH]^+$.	 MS: m/z 458 $[MH]^+$.
 E66 MS: m/z 444 $[MH]^+$.	 A MS: m/z 405 $[MH]^+$.	

상기 표에서의 화합물의 정제는 역상 HPLC(C18; 5-95 % 구배 용매 A: 5 % ACN 함유 0.1 % 포름산 수용액, 용매 B: ACN 중 0.1 % 포름산, 질량 유인 수집)

방법 54:



단계 1: 3-(2-메톡시-페닐)-5-(1H-피롤-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

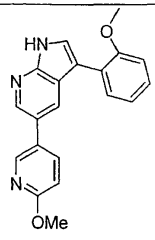
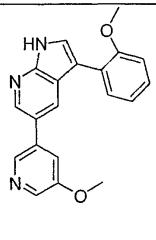
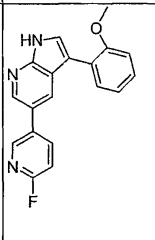
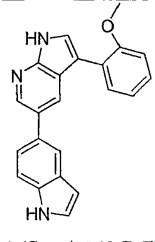
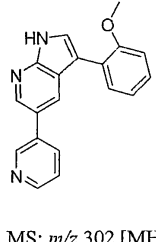
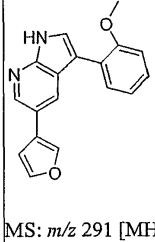
퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 바이알(2-5 ml 크기)에 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (96 mg, 0.32 mmol), 1-N-(BOC)피롤-2-보르산 (103 mg, 0.487 mmol) 및 12 mg (5 mol %)의 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 첨가제, 1 ml의 아세토니트릴 및 1 ml의 2 M 탄산나트륨 수용액을 첨가하였다. 바이알을 밀봉, 소기하고 질소를 3차례 치환한 뒤, 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 온도

를 150℃로 맞추고 15분 동안 조사하였다. 에틸 아세테이트 (50 ml)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수용액 분획을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하고, 모아진 유기 분획을 소금물로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 여과한 뒤 농축하였다. 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 28.1 mg (30 %)의 3-(2-메톡시-페닐)-5-(1H-피롤-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 황갈색 고체 형태로 얻었다.

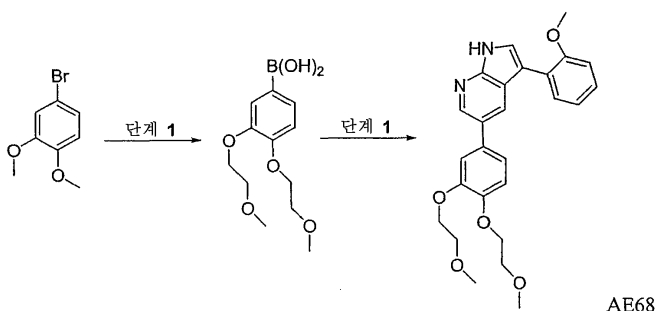
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ = 11.78 (br.s, 1H), 11.32 (br. s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 3.82 (s, 3H); MS m/z : 290 $[\text{MH}]^+$.

방법 54에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 34]

구조	구조	구조
 MS: m/z 332 $[\text{MH}]^+$.	 MS: m/z 332 $[\text{MH}]^+$.	 MS: m/z 320 $[\text{MH}]^+$.
 MS: m/z 340 $[\text{MH}]^+$.	 MS: m/z 302 $[\text{MH}]^+$.	 MS: m/z 291 $[\text{MH}]^+$.

방법 55:



단계 1: 3,4-비스(2-메톡시에톡시)페닐보론산의 합성

6.51 g (0.0300 mol)의 4-브로모베라트를 50 ml의 디클로로메탄에 용해하였다. 이 현탁액에 37.6 g (0.150 mol)의 보론 트리브로마이드를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성되는 갈색 오일을 에틸 아세테이트로 용해하고, 실리카 겔 패드로 여과하였다. 여과액을 농축하여 5.45 g의 4-브로모카테콜을 연갈색 오일 형태로 얻었다.

이 오일 1.89 g (10.0 mmol)을 50 ml의 무수 DMF에 용해하고, 576 mg (24.0 mmol)의 수소화나트륨을 첨가하였다. 이 생성 용액에 5.56 g (40.0 mmol)의 브로모에틸 메틸 에테르를 0℃에서 25분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 5 ml의 물을 첨가하여 반응을 급랭하였다. 용매를 제거한 뒤, 흑색 오일성 잔류물을 셀라이트에 흡착하고, 생성된 고체를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 농축하여 3,4-비스(2-메톡시에톡시)브로모벤젠을 황색을 띠는 고체 형태로 얻었다.

고체를 무수 THF에 용해하고, 생성된 용액을 -78℃로 냉각하였다. 이 용액에 n-부틸 리튬의 2.5M 헥산 용액 4.8 ml를 -78℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 2.77 ml (12 mmol)의 트리-이소-프로필 보레이트를 첨가하였다. 반응을 -78℃에서 추가 30분 동안 교반하고, 2시간에 걸쳐 0℃로 승온하였다. 혼합물을 -20℃로 냉각하고 10 ml의 2 N 염산 수용액을 혼합물에 첨가하였다. 20분 동안 교반한 뒤, 반응 혼합물을 분별 깔때기에 옮기고 100 ml의 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 농축하여, 2.85 g의 갈색 오일을 얻었다. 오일을 에테르로 분말화하여 625 mg (2.44 mmol; 총 수율 8%)의 3,4-비스(2-메톡시에톡시)페닐보론산을 무색 분말 형태로 얻었다.

¹H-NMR (d₄- 메탄올) δ: 7.36

[2H] m, 7.23 [2H] m, 6.98 [1H] d (7.5 Hz), 6.94 [1H] d (8.5 Hz), 4.16 [4H] m, 3.75 [4H] m, 3.43 [3H] s, 3.42 [3H] s. MS m/z: 271.1 [MH⁺], 293.1[MNa⁺].

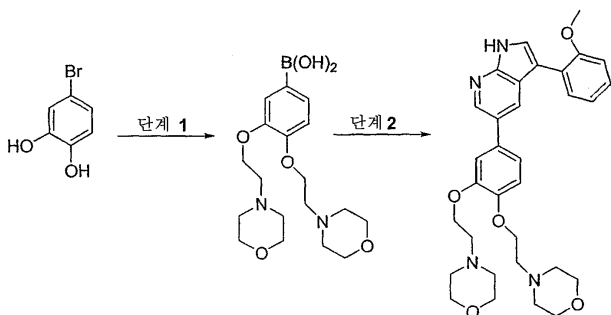
단계 2: 5-[3,4-비스-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

바이알을 81.0 mg (0.300 mmol)의 3,4-비스(2-메톡시에톡시)페닐보론산, 60.6 mg (0.200 mmol)의 5-브로모-3-(2-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 및 8.3 mg (5 mol %)의 비스(트리페닐포스피노)팔라듐(II)-디클로라이드로 채웠다. 1.5 ml의 아세토니트릴 및 1.5 ml의 탄산나트륨 2 M 수용액을 첨가하고, 혼합물을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 150℃로 15분 동안 조사하였다. 혼합물을 15 ml의 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 농축하였다. 암갈색 잔류물(187 mg)을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 57 mg의 5-[3,4-비스-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 무색 분말 형태로 얻었다.

¹H-NMR (d₄- 메탄올) δ: 8.41 [1H] d (2.0 Hz), 8.17

[1H] d (2.0 Hz), 7.63 [1H] s, 7.56 [1H] dd (1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.30 [1H] m, 7.26 [1H] d (2.5 Hz), 7.20 [1H] dd (2.3 Hz, 8.3 Hz), 7.11 [1H] d (8 Hz), 7.08 [1H] d (8.5 Hz), 7.05 [1H] dt (1 Hz, 7.5 Hz) 4.24 [2H] m, 4.19 [2H] m, 3.77 [4H] m, 3.44 [3H] s, 3.43 [3H] s. MS m/z: 449.2 [MH⁺], 471.1[MNa⁺].

방법 56:



단계 1: 3,4-비스(2-모르폴리노에톡시)페닐보론산의 합성

864 mg (36.0 mmol)의 수소화나트륨을 900 mg (5.0 mmol)의 4-브로모카테콜 및 3.72g (20.0mmol)의 2-클로로에틸 모르폴린 히드로클로라이드의 50 ml 무수 DMF 현탁액에 0℃에서 25분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 5 ml 물을 첨가하여 반응을 급랭하였다. 용매를 제거하고, 흑색 오일성 잔류물을 셀라이트에 흡착하고, 생성된 고체를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 농축하여 0.75 g (1.81 mmol; 36 % 수율)의 3,4-비스(2-모르폴리노에톡시)브로모벤젠을 조해성 황색 고체 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.42 [1H] d (2.0 Hz), 8.18 [1H] d (1.5 Hz), 7.64 [1H] s, 7.56 [1H] dd (1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.30 [1H] dt (1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.25 [1H] d (2.5 Hz), 7.19 [1H] dd (2.5 Hz, 8.5 Hz), 7.12 [1H] d (8.5 Hz), 7.08 [1H] d (8.5 Hz), 7.05 [1H] dt (1 Hz, 7.5 Hz) 4.25 [2H] t (5.75 Hz), 4.20 [2H] t (5.5 Hz), 3.72 [8H] m, 2.84 [4H] m, 2.66 [8H] m. MS: 559.2 [MH^+].

n-부틸리튬 2.5 M 헥산 용액 2.4 ml를 -78°C 에서 2.08 g (5.0 mmol) 3,4-비스(2-모르폴리노에톡시)브로모벤젠의 THF 용액에 10분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반하고, 1.39 ml (6.0 mmol)의 트리-n-이소프로필 보레이트를 첨가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 추가 30분 동안 교반하고, 2시간에 걸쳐 0°C 로 승온하였다. 혼합물을 -20°C 로 냉각하고 5 ml의 2 N 염산 수용액을 첨가하였다. 20분 동안 교반한 뒤, 반응 혼합물을 분별 깔때기에 옮기고 100 ml의 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 농축하여 갈색 오일을 얻었다. 오일을 에테르로 분말화하여 925 mg의 매우 조해성인 암갈색 오일을 얻었으며, 이는 LC/MS로 약 50% 순수하였고, 이를 추가 정제 없이 바로 사용하였다.

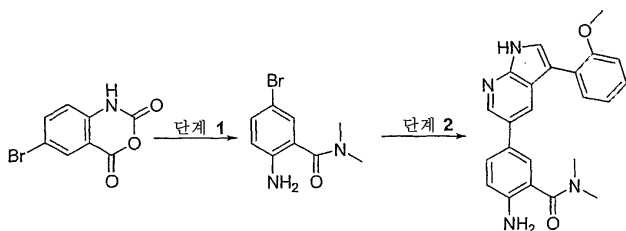
단계 2: 5-[3,4-비스-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘의 합성

바이알을 228 mg (약 0.3 mmol의 순수 보론산)의 조질 보론산, 60.6 mg (0.20 mmol)의 5-브로모-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 및 8.3 mg (5 mol %)의 디클로로비스(트리페닐포스피노)팔라듐(II)으로 채웠다. 1.5 ml의 아세토니트릴 및 1.5 ml의 2 M 탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응기에서 150°C 로 15분 동안 조사하였다. 생성된 혼합물을 15 ml의 에틸 아세테이트로 3차례 추출하고, 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 농축하였다. 생성된 암갈색 잔류물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 9.4 mg (16 μmol ; 8 % 수율)의 5-[3,4-비스-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 연황색 고체 형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (d_4 -

메탄올) δ : 8.42 [1H] d (2.0 Hz), 8.18 [1H] d (1.5 Hz), 7.64 [1H] s, 7.56 [1H] dd (1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.30 [1H] dt (1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.25 [1H] d (2.5 Hz), 7.19 [1H] dd (2.5 Hz, 8.5 Hz), 7.12 [1H] d (8.5 Hz), 7.08 [1H] d (8.5 Hz), 7.05 [1H] dt (1 Hz, 7.5 Hz) 4.25 [2H] t (5.75 Hz), 4.20 [2H] t (5.5 Hz), 3.72 [8H] m, 2.84 [4H] m, 2.66 [8H] m. MS m/z : 559.2 [MH^+].

방법 57:



단계 1 : 2-아미노-5-브로모-N,N-디메틸-벤즈아미드의 합성

15 ml의 고압 유리 바이알(테플론 스크류 마개 장착) 내에 5-브로모이소토크 무수물 (0.401 g, 1.66 mmol), DMAP (20 mg, 0.16 mmol), 및 디메틸아민 (2 M THF; 5.0 mL, 10.0 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 70°C 에서 8시간 동안 오일조에 두고, 진공 하에서 농축하였다. 조질 생성물을 EtOAc에 용해하고, 물로 2차례 및 소금물로 세척하였다. 유기층을 건조(Na_2SO_4)하고, 여과한 뒤 농축하여 0.428 g의 2-아미노-5-브로모-N,N-디메틸-벤즈아미드를 분홍색 고체 형태로 얻었으며, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다.

$^1\text{H-NMR}$

(500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7.19 (dd, $J=2.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.31 (br. s, 2H), 2.89 (br. s, 6H). MS: m/z 198/200 [C=O^+].

단계 2: 2-아미노-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N,N-디메틸-벤즈아미드의 합성

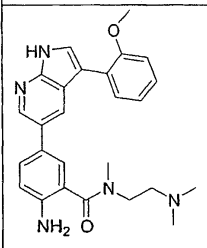
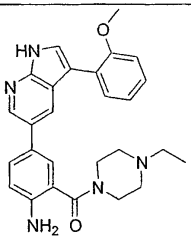
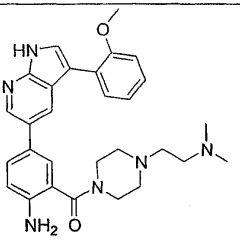
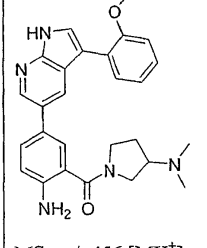
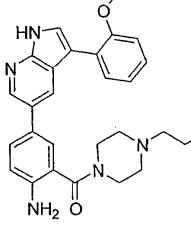
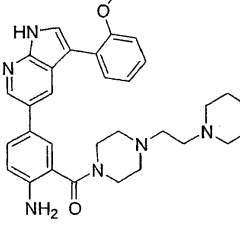
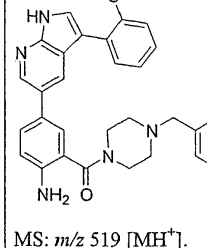
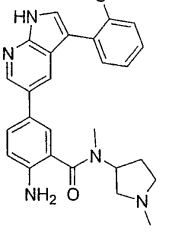
5 mL 퍼스널 케미스트리(등록상표) 마이크로파 반응 바이알에 3-(2-메톡시-페닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (0.167 g, 0.331 mmol), 2-아미노-5-브로모-N,N-디메틸-벤즈아미드 (0.088 g, 0.364 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센팔라듐(II)-디클로라이드 디클로로메탄 첨가체 (14 mg, 0.017 mmol), 아세트니트릴 (5 mL) 및 NaHCO_3 포화 수용액(5 mL)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 N_2 로 채운 뒤, 퍼스널 케미스트리 최적화기 내에서 90°C 로 5분 동안 조사하였다. 층을 분리하고, 수용액층을 EtOAc로 3차례 추출하였다. 모은 유기층을 소금물로 처리하고, 건조(Na_2SO_4), 여과한 뒤 실리카 겔에 흡착하였다. 조질물을 EtOAc(10% MeOH 함유) 및 헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 정제된 물질을 MeOH/아세톤 용액 (5 mL)에 용해하고, 200 μL 의 50% KOH 용액을 첨가하고, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 1 M 시트르산으로 pH=5가 될 때까지 급랭하였다. 급랭한 반응 혼합물을 EtOAc 및 물에 분배하고, 층을 분리하고, 수용액층을 EtOAc로 2차례 추출하였다. 모아진 유기층을 소금물로 처리하고, 건조(Na_2SO_4), 여과한 뒤 실리카 겔에 흡착하였다. 내용물을 EtOAc(10% MeOH 함유) 및 헥산의 구배를 사용한 아미노 실리카 상에서 정제하여, 표제 화합물을 연황색 분말 형태로 얻었다(13.5 mg, 11% 수율).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -

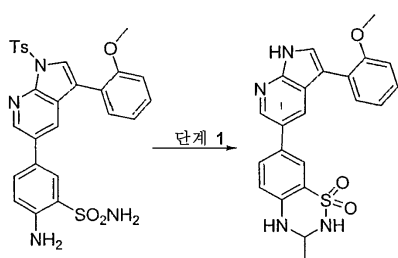
DMSO) δ =11.80 (br. s, 1H), 8.42 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J =2.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J =1.5, 6.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J =2.0, 6.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J =7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J =7.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J =9.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.95 (s, 6H). MS: m/z 387.1 [MH^+].

방법 57에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 35]

구조	구조	구조
 MS: m/z 444 $[MH^+]$.	 MS: m/z 456 $[MH^+]$.	 MS: m/z 499 $[MH^+]$.
 MS: m/z 456 $[MH^+]$.	 MS: m/z 486 $[MH^+]$.	 MS: m/z 541 $[MH^+]$.
 MS: m/z 519 $[MH^+]$.	 MS: m/z 556 $[MH^+]$.	

방법 58:



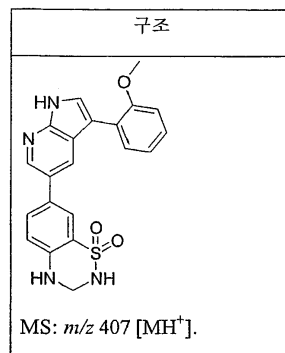
단계 1: 7-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-3-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,2,4]티아디아진 1,1-디옥시드의 합성

8 mL 스크류 마개 바이알에 2-아미노-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤젠설포나미드 (0.0492 g, 0.090 mmol), 아세트알데히드 (200 μ L, 3.54 mmol), 및 아세토니트릴 (700 μ L)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 90°C의 가열 블럭에 1시간 동안 두었다. 반응 용액을 진공 하에서 농축하고, THF (1 mL)에 용해한 뒤, 생성된 용액에 500 μ L의 50% w/w KOH 수용액을 첨가하였다. 2시간 뒤, 반응을 빙초산으로 급랭하고 진공 농축하여 갈색 잔류물을 얻었다. 에틸 아세테이트 및 헥산 (0-100% 구배)을 SiO_2 겔 상에 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 황색 분말 형태로 얻었다(23.3 mg, 61 %).

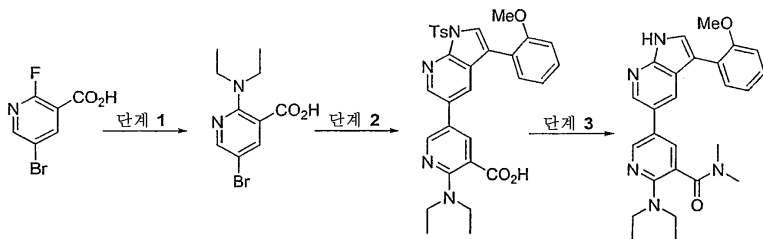
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ = 11.88 (br.s, 1H), 8.44 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.04(d, J =2.0 Hz, 1H), 7.71(m, 2H), 7.68(dd, J =2.5, 8.6 Hz, 1H), 7.59(dd, J =2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.54(br.d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.26(br.s, 1H), 7.12(dd, J =8.5, 1Hz, 1H), 7.05(t, J =7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J =9.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.81(s, 3H), 1.44(d, J =5.5.0 Hz, 3H). MS: m/z 421.1 [MH^+].

방법 58에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 36]



방법 59:



단계 1 : 5-브로모-2-디에틸아미노-니코틴산의 합성

880 mg (4.00 mmol)의 5-브로모-2-플루오로니코틴산을 3 ml의 아세토니트릴에 용해하였다. 1.0 ml (9.7 mmol)의 디에틸아민을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 생성된 갈색 오일을 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z 273 [MH^+].

단계 2: 2-디에틸아미노-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-니코틴산의 합성

230 mg (0.45 mmol)의 3-(2-메톡시-페닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 137 mg (0.50 mmol)의 5-브로모-2-디에틸아미노-니코틴산 및 16 mg (23 μmol)의 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II)-디클로라이드 디클로로메탄 첨가체를 2.5 ml의 아세토니트릴 및 2 ml의 탄산나트륨 2 M 수용액 혼합물에 용해하였다. 반응 혼합물을 100°C로 1.5시간 동안 가열하였다.

생성된 혼합물을 소금물 및 에틸 아세테이트에 분배하고, 수용액층을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 모아진 유기층을 소금물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 뒤 증발시켰다. 조질물을 에틸 아세테이트, 및 1 % v/v의 35 % w/w 암모니아 수용액을 함유하는 에틸 아세테이트, 디클로로메탄 및 메탄올 (4:4:1)의 용매 혼합물의 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 150 mg의 2-디에틸아미노-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-니코틴산을 갈색 고체 형태로 얻었다. MS: m/z 571 [MH^+].

단계 3: 2-디에틸아미노-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N,N-디메틸-니코틴아미드의 합성

40 mg (0.07 mmol)의 2-디에틸아미노-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-니코틴산을 1.5 ml의 디클로로메탄에 용해하였다. 40 mg (0.11 mmol)의 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 55 μ l (0.11 mmol)의 디메틸아민 2 M THF 용액, 및 1 ml의 DMF를 첨가하고 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 완전히 증발시켰다.

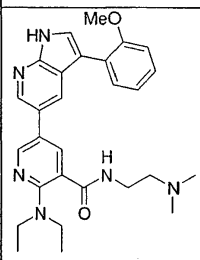
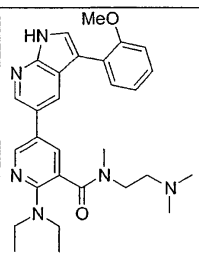
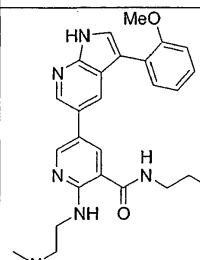
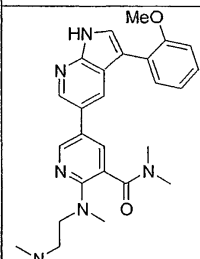
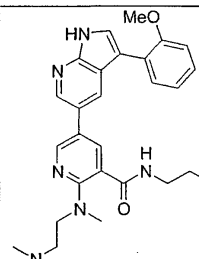
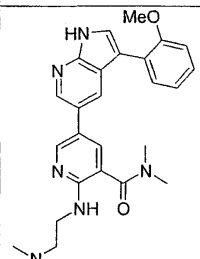
잔류물을 메탄올 및 DMSO 혼합물에 용해하고, 1.1 ml의 2 M 수산화나트륨 수용액을 24시간에 걸쳐 3차례로 나누어 첨가하였다. 상온에서 48시간 동안 교반한 뒤, 혼합물을 증발시키고 잔류물을 빙초산으로 산성화하고, 생성 물질을 질량 유인 역상 HPLC로 정제하여, 6.8 mg (14 μ mol; 20 % 수율)의 2-디에틸아미노-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N,N-디메틸-니코틴아미드를 갈색 고체 형태로 얻었다.

¹H-

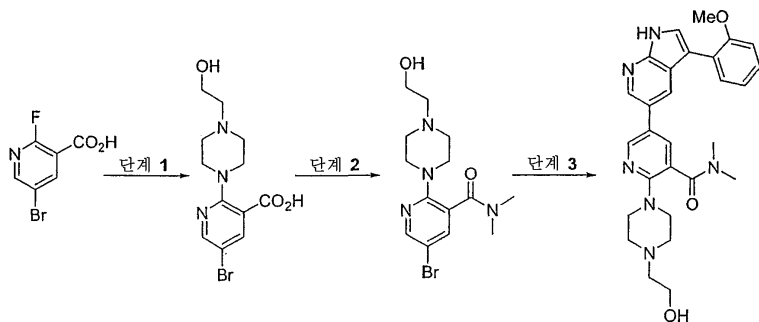
NMR (*d*₆-DMSO): δ 11.94 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.29 (ddd, 1H), 7.13 (d(d), 1H), 7.05 (dd(d), 1H), 3.83 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.10 (t, 6H). MS: *m/z* 444 [*MH*⁺].

방법 59에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 37]

구조	구조	구조
 MS: <i>m/z</i> 487 [<i>MH</i>⁺].	 MS: <i>m/z</i> 501 [<i>MH</i>⁺].	 MS: <i>m/z</i> 502 [<i>MH</i>⁺].
 MS: <i>m/z</i> 473 [<i>MH</i>⁺].	 MS: <i>m/z</i> 516 [<i>MH</i>⁺].	 MS: <i>m/z</i> 459 [<i>MH</i>⁺].

방법 60:



단계 1: 5-브로모-2-[4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일]-니코틴산의 합성

500 mg (4.00 mmol)의 5-브로모-2-플루오로니코틴산을 3 ml의 아세토니트릴에 용해하였다. 620 μ l의 1-(2-하이드록시-에틸)피페라진을 첨가하고, 생성 혼합물을 70°C에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 35 % w/w 암모니아 수용액을 함유하는 에틸 아세테이트 및 물에 분배하여 pH를 약 12로 조정하였다. 수용액층을 에틸 아세테이트로 2차례 추출하였다. 수용액층을 동결 건조하여 베이지색 잔류물을 얻었다.

잔류물을 디클로로메탄, 아세토니트릴 및 메탄올 혼합물로 용해하고, 과량의 MP-이소시아네이트 수지 (아르고노트 테크놀로지스®)로 처리하였다. 수지를 여과해 내고, 여과액을 증발시켜 632 mg (1.91 mmol; 84 % 수율)의 5-브로모-2-[4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일]-니코틴산을 베이지색, 부분적 결정성 잔류물 형태로 얻었다. MS: m/z 330 $[MH^+]$.

단계 2: 5-브로모-2-[4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일]-N,N-디메틸-니코틴아미드의 합성

630 mg (1.90 mmol)의 5-브로모-2-[4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일]-니코틴산을 50 ml의 디클로로메탄에 현탁시켰다. 6 ml의 디메틸아민 2 M THF 용액 및 850 mg (1.63 mmol)의 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트를 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 모아, 황산나트륨으로 건조하고 증발하여, 트리스(피롤리딘)포스포아미데이트를 오염 물질로 함유하는 조질 5-브로모-2-[4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일]-N,N-디메틸-니코틴아미드를 연갈색 오일 형태로 얻었다. MS: m/z 357 $[MH^+]$.

단계 3: 2-[4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일]-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N,N-디메틸-니코틴아미드

50 mg (99 μ mol)의 3-(2-메톡시-페닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 단계 2에서 얻은 215 mg의 조질 5-브로모-2-[4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일]-N,N-디메틸-니코틴아미드 및 5 mg (6 μ mol)의 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센팔라듐(II)- 디클로라이드 디클로로메탄 첨가체를 3 ml의 아세토니트릴 및 2 ml의 중탄산나트륨 포화 수용액에 용해하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 4시간 동안 가열하였다.

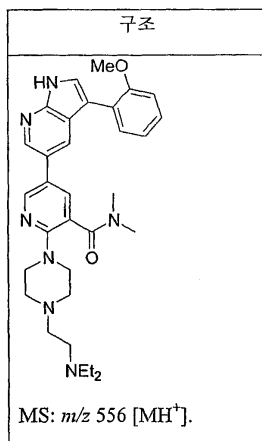
생성된 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트에 분배하고, 수용액층을 에틸 아세테이트로 2차례 추출하였다. 모아진 유기층을 소금물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 뒤 증발시켰다. 조질물을 메탄올에 용해하고, 400 μ l의 50 % w/v 수산화칼륨 수용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 3시간 동안 두었다. 조질 용액을 질량 유인 역상 HPLC로 정제하여, 14.7 mg (29 μ mol; 29 % 수율)의 2-[4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일]-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N,N-디메틸-니코틴아미드를 무색 고체 형태로 얻었다.

^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ 11.93 (s,

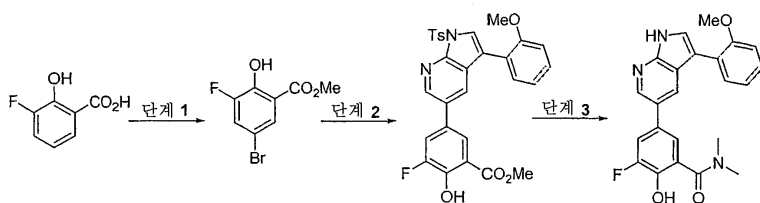
1H), 8.59 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.29 (ddd, 1H), 7.12 (d(d), 1H), 7.05 (dd(d), 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.4-3.3 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.58 (m, 4H), 2.54-2.46 (m, 2H) MS: m/z 501 $[MH^+]$.

방법 60에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 38]



방법 61:



단계 1 : 5-브로모-3-플루오로-2-하이드록시벤조산 메틸 에스테르의 합성

5.00 g (32 mmol)의 3-플루오로살리실산을 50 ml의 빙초산에 현탁시켰다. 2.2 ml의 브롬을 첨가하고, 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 500 ml의 물로 희석하고, 침전물을 여과해 내고, 흡인 건조하여 9.394 g의 5-브로모-3-플루오로-2-하이드록시벤조산을 상아색 고체 형태로 얻었다.

4.08 g (최대 13.9 mmol)의 조질물을 70 ml의 톨루엔 및 30 ml의 메탄올 혼합물에 용해하였다. 9 ml의 트리메틸실릴 디아조메탄 2 M 용액을 혼합물이 황색이 유지될 때까지 첨가하였다. 200 μ l의 빙초산을 혼합물이 무색이 될 때까지 첨가하고, 용매를 증발시켜 3.037 g (12.20 mmol; 양 단계를 통틀어 88 %)의 5-브로모-3-플루오로-2-하이드록시벤조산 메틸 에스테르를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -

DMSO): δ 10.57 (s, br., 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.67 (d(d), 1H), 3.90 (s, 3H).

단계 2: 3-플루오로-2-하이드록시-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤조산 메틸 에스테르의 합성

600 mg (1.19 mmol)의 3-(2-메톡시-페닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 509 mg (2.04 mmol)의 5-브로모-3-플루오로-2-하이드록시벤조산 메틸 에스테르 및 43 mg (60 μ mol)의 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센팔라듐(II)-디클로라이드 디클로로메탄 첨가체를 10 ml의 톨루엔 및 10 ml의 중탄산나트륨 포화 수용액의 혼합물에 용해하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 2.5시간, 그 뒤 90°C에서 추가 1.5 시간 동안 가열하였다.

조질물을 디클로로메탄 및 중탄산나트륨 포화 수용액에 분배하였다. 수용액층을 디클로로메탄으로 3차례 추출하고, 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 증발시켰다. 조질물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 구배를 사용하여 실리카 겔 상에

서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 427 mg (0.79 mmol; 66 % 수율)의 3-플루오로-2-하이드록시-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤조산 메틸 에스테르를 얻었다. MS: m/z 547 $[MH^+]$.

단계 3: 3-플루오로-2-하이드록시-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N,N-디메틸-벤즈아미드의 합성

22 mg (40 μ mol)의 3-플루오로-2-하이드록시-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-벤조산 메틸 에스테르를 2 ml의 디메틸아민의 2 M THF 용액에 용해하였다. 용액을 밀폐된 바이알에서 24 시간 동안 100°C로 가열한 뒤 농축하였다. 잔류물을 2 ml의 메탄올에 용해하고, 350 μ l의 50 % w/v 수산화칼륨 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 1시간 동안 두고, 빙초산을 첨가하여 중화시켰다. 조질물을 질량 유인 역상 HPLC로 정제하여, 6.0 mg (14 μ mol; 37 % 수율)의 3-플루오로-2-하이드록시-5-[3-(2-메톡시-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N,N-디메틸-벤즈아미드를 상아색 고체 형태로 얻었다.

^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ 11.91

(s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.87 (s, 3H). MS: m/z 406 $[MH^+]$.

방법 61에 의해 제조되는 다른 화합물:

[표 39]

구조	구조	구조

구조	구조	구조

생물학적 분석법:

당업자에게 공지된 키나제 분석법을 사용하여 본 발명의 화합물 및 조성물의 저해 활성을 분석할 수 있다. 키나제 분석법은 하기 실시예들을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

이들 실시예의 첫번째는 Abl T315I 돌연변이 형태의 키나제 도메인 ("Abl T315I KD")을 사용하지만, 키나제 분석법은, 예를 들어 전체 단백질, 키나제 단백질 또는 이들의 일부분 (예를 들어, Abl Y393F)을 비롯하여 다양한 형태의 돌연변이 및 야생형 효소를 사용할 수 있다. 상기 분석법에 사용되는 키나제는 또한 인산화 상태가 다양할 수 있다. c-Abl 실시예에서, 영(O) 인산화 상태의 돌연변이 키나제를 사용할 수 있다.

c-Abl 피루베이트 키나제/락테이트 데하이드로게나제 커플링된(coupled) 효소 분석법

c-Abl 피루베이트 키나제 (PK)/락테이트 데하이드로게나제 (LDH) 커플링된 분석법에서는, 기질 펩티드의 단백질 키나제의존성 인산화를 NADH의 산화와 커플링시켰다. NADH의 NAD^+ 로의 산화는 340 nm에서의 흡광도 감소를 관측함으로써 측정하였다.

재료: Abl 기질 펩티드 = EAIYAAPFAKKK-OH (미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 바이오펩티드(Biopeptide)); βNADH (시그마(Sigma) Cat#N-8129, FW=709.4); 2 M MgCl_2 ; 1 M HEPES 완충액, pH 7.5; 포스포에놀피루베이트 (PEP) (시그마 Cat#P-7002, FW=234); 락테이트 데하이드로게나제 (LDH) (워팅톤 바이오케미칼(Worthington Biochemical) Cat#2756); 피루베이트 키나제 (PK) (시그마 Cat#P-9136); ATP (시그마 Cat#A-3377, FW=551); 그라이너(Greiner) 384-웰(well) UV 스타 플레이트(star plate); 및 정제된 비인산화 T315I Abl 키나제 도메인.

모액: 매일 새로 제조되는 10 mM NADH (miliQH_2O 중의 7.09 mg/ml); -20°C 에서 보관된 10 mM Abl 기질 펩티드 (miliQH_2O 중의 13.4 mg/ml); 100 mM HEPES 완충액, pH 7.5 (5 ml 1 M 모액 + 45 ml miliQH_2O); 100 mM MgCl_2 (5 ml 2 M MgCl_2 + 95 ml dH_2O); -20°C 에서 보관된 100 mM PEP (dH_2O 중의 23.4 mg/ml); -20°C 에서 보관된 10 mM ATP (dH_2O 중의 5.51 mg/ml) (매일 총 10 ml miliQH_2O 에 희석된 $50\ \mu\text{l} = 50\ \mu\text{M}$ ATP 작용 모액); 액체 질소에서 플래쉬-동결되고 -80°C 에서 보관된 1000 U/ml PK (U/mg은 로트(lot)에 따라 다르다); 및 액체 질소에서 플래쉬-동결되고 -80°C 에서 보관된 1000 U/ml LDH (U/mg은 로트에 따라 다르다).

384-웰 포맷에 대한 표준 분석법 셋업(setup) ($50\ \mu\text{l}$ 반응액): 300 μM NADH; 10 mM MgCl_2 ; 2 mM PEP; 45 U/ml PK; 60 U/ml LDH; 200 μM Abl 기질 펩티드; 2.5 μl 시험 화합물 (DMSO 중); 2 $\mu\text{g/ml}$ Abl 키나제 도메인; 10 μM ATP; 100 mM HEPES 완충액. 양성 대조군은 시험 화합물 없이 DMSO를 함유하였다. 음성 대조군은 5 μl 의 0.5 M EDTA (분석법 중에서 50 mM)를 함유하였다. c-Abl T315I 돌연변이주의 탈인산화 형태를 생화학적 스크리닝 분석법에 사용하였다. 키나제 반응은 ATP를 첨가하여 $t = 0$ 시간에 개시하였다.

활성은 340 nm에서의 흡광도 분광법에 의해 NADH의 시간-의존성 손실에 따라 측정하였다. 그다음 생성된 진행 곡선의 선형 부분을 선형 회귀로 분석하여 최상 정합 직선의 기울기로서 보고되는, 흡광도 단위/시간으로 활성을 획득하였다 (몰/단위 시간은 340 nm에서 NADH에 대한 몰 흡광 계수, $6250\ \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 을 사용하여 계산할 수 있다).

데이타는 하기 방정식을 사용하여 평가하였다 (Zhang, et al., 1999 *J Biomol Screening* 4(2) 67-73):

$$Z' = 1 - [3 * (\sigma_+ + \sigma_-) / |\mu_+ - \mu_-|]$$

상기 식에서, μ 는 평균을 나타내고, σ 는 표준 편차를 나타낸다. 아래첨자는 양성 대조군 또는 음성 대조군을 지칭한다. 적절히 수행된 스크리닝 분석법에서의 Z' 점수는 0.50 이상이어야 한다. 전형적인 역치 $= \mu_+ - 3 * \sigma_+$. 상기 역치 미만으로 떨어지는 수치는 모두 "성공(hit)"으로 표기하였다.

투여량 반응은 하기 방정식을 사용하여 분석하였다:

$$y = \min + \{(\max - \min)/(1 + 10^{[\text{화합물}] - \log IC_{50}})\}$$

상기 식에서, y는 관찰된 초기 기울기이고, max는 저해제의 부재하의 기울기이며, min은 다량의 저해제에서의 기울기이고, IC₅₀은 관찰된 전체 진폭(진폭 = max - min)의 절반에 상응하는 [화합물]이다.

Abl KD의 조절, 활성화 또는 저해를 측정하기 위해, 시험 화합물을 다양한 범위의 농도로 상기 분석법에 첨가하였다. 저해제는 마이크로몰 범위, 나노몰 범위, 또는 예를 들어 나노몰 미만 범위의 IC₅₀으로 Abl KD 활성을 저해할 수 있다.

추가 키나제 분석법

c-Abl PK/LDH 커플링된 분석법 (상기) 이외에, 균질 발광-기재 저해제 스크리닝 분석법을 (다른 것들 중에서) c-Abl, MET, AurA, 및 PDK1 키나제에 맞게 변형시켰다. 이들 분석법 각각은 키나제 활성을 정량하기 위해 ATP 고갈 분석법 (Kinase-Glo™, 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 프로메가 코퍼레이션(Promega Corporation)을 사용하였다. 상기 Kinase-Glo™ 포맷은 내열성 루시페라제를 사용하여 키나제 반응 이후에 용액중에 남아있는 ATP로부터의 발광 신호를 생성시킨다. 상기 발광 신호는 키나제 활성의 양과 반비례적으로 관련되어 있다.

cAbl 발광-기재 효소 분석법

재료: Abl 기질 펩티드 = EAIYAAPFAKKK-OH (미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 바이오펩티드), ATP (시그마 Cat# A-3377, FW=551), HEPES 완충액, pH 7.5, 소 혈청 알부민 (BSA) (로슈(Roche) 92423420), MgCl₂, 스타우로스포린 (Staurosporine) (스트렙토마이세스(Streptomyces) 종. 시그마 Cat#85660-1MG), 백색 코스타(코스타) 384-웰 평저 플레이트 (VWR Cat#29444-088), Abl 키나제 (이하 참조), Kinase-Glo™ (프로메가 Cat#V6712).

모액: -20 °C에 보관된 10 mM Abl 기질 펩티드 (miliQH₂O 중의 13.4 mg/ml); 100 mM HEPES 완충액, pH 7.5 (5 ml 1 M 모액 + 45 ml miliQH₂O); -20°C에 보관된 10 mM ATP (dH₂O 중의 5.51 mg/ml) (매일 총 10 ml miliQH₂O에 희석된 50 µl = 50µM ATP 작용 모액); 1% BSA (100 ml 0.1 M HEPES 중의 1 g BSA, pH 7.5, -20 °C에서 보관), 100 mM MgCl₂; 200 µM 스타우로스포린, 2X Kinase-Glo™ 시약 (새로 제조되거나 -20 °C에서 보관됨).

384-웰 포맷에 대한 표준 분석법 셋업 (20 µl 키나제 반응액, 40 µl 검출 반응액): 10 mM MgCl₂; 100 µM Abl 기질 펩티드; 0.1 % BSA; 1 µl 시험 화합물 (DMSO 중); 0.4 µg/ml Abl 키나제 도메인; 10 µM ATP; 100 mM HEPES 완충액. 양성 대조군은 시험 화합물 없이 DMSO를 함유하였다. 음성 대조군은 10 µM의 스타우로스포린을 함유하였다. 키나제 반응은 ATP를 첨가하여 t = 0 시간에 개시하였다. 키나제 반응물은 21 °C에서 30분간 항온처리한 후, 20 µl의 Kinase-Glo™ 시약을 각 웰에 첨가하여 키나제 반응을 켜칭(quenching)시키고 발광 반응을 개시하였다. 21 °C에서 20분 항온처리 후에, 발광을 플레이트-관독 발광분석기에서 측정하였다.

MET 발광-기재 효소 분석법

재료: Poly Glu-Tyr (4:1) 기질 (시그마 Cat# P-0275), ATP (시그마 Cat#A- 3377, FW=551), HEPES 완충액, pH 7.5, 소 혈청 알부민 (BSA) (로슈 92423420), MgCl₂, 스타우로스포린 (스트렙토마이세스 종. 시그마 Cat#85660-1MG), 백색 코스타 384-웰 평저 플레이트 (VWR Cat#29444-088). MET 키나제 (이하 참조), Kinase-Glo™ (프로메가 Cat#V6712).

모액: -20 °C에서 보관된 수중 10 mg/ml poly Glu-Tyr; 100 mM HEPES 완충액, pH 7.5 (5 ml 1 M 모액 + 45 ml miliQH₂O); -20 °C에서 보관된 10 mM ATP (dH₂O 중의 5.51 mg/ml) (매일 총 10 ml miliQH₂O에 희석된 50 µl = 50 µM ATP 작용 모액); 1 % BSA (100 ml 0.1 M HEPES 중의 1 g BSA, pH 7.5, -20 °C에서 보관), 100 mM MgCl₂; 200 µM 스타우로스포린, 2X Kinase-Glo™ 시약 (새로 제조되거나 -20 °C에서 보관됨).

384-웰 포맷에 대한 표준 분석법 셋업 (20 µl 키나제 반응액, 40 µl 검출 반응액): 10 mM MgCl₂; 0.3 mg/ml poly Glu-Tyr; 0.1 % BSA; 1 µl 시험 화합물 (DMSO 중); 0.4 µg/ml MET 키나제; 10 µM ATP; 100 mM HEPES 완충액. 양성 대

조균은 시험 화합물 없이 DMSO를 함유하였다. 음성 대조균은 10 μ M의 스타우로스포린을 함유하였다. 키나제 반응은 ATP를 첨가하여 t = 0 시간에 개시하였다. 키나제 반응물은 21 $^{\circ}$ C에서 60분간 항온처리한 후, 20 μ l의 Kinase-Glo™ 시약을 각 웰에 첨가하여 키나제 반응을 켄칭(quenching)시키고 발광 반응을 개시하였다. 21 $^{\circ}$ C에서 20분 항온처리 후에, 발광을 플레이트-판독 발광분석기에서 측정하였다.

AurA 발광-기재 효소 분석법

재료: 캄프티드(Kemptide) 펩티드 기질 = LRRASLG (미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 바이오펩티드(Biopeptide)), ATP (시그마 Cat#A-3377, FW=551), HEPES 완충액, pH 7.5, 10 % Brij 35 (칼비오캠(Calbiochem) Cat#203728), MgCl₂, 스타우로스포린 (스트렙토마이세스 중, 시그마 Cat#85660-1MG), 백색 코스타 384-웰 평저 플레이트 (VWR Cat#29444-088), 자가인산화된 AurA 키나제 (이하 참조), Kinase-Glo™ (프로메가 Cat#V6712).

모액: -20 $^{\circ}$ C에 보관된 10 mM 캄프티드 펩티드 (수중 7.72 mg/ml); 100 mM HEPES 완충액 + 0.015 % Brij 35, pH 7.5 (5 ml 1 M HEPES 모액 + 75 μ l 10 % Brij 35 + 45 ml miliQH₂O); -20 $^{\circ}$ C에 보관된 10 mM ATP (dH₂O 중의 5.51 mg/ml) (매일 총 10 ml miliQH₂O에 희석된 50 μ l = 50 μ M ATP 작용 모액); 100 mM MgCl₂; 200 μ M 스타우로스포린, 2X Kinase-Glo™ 시약 (새로 제조되거나 -20 $^{\circ}$ C에서 보관됨).

AurA 자가인산화 반응: ATP 및 MgCl₂를 각각 10 mM 및 100 mM의 최종 농도로 1 내지 5 mg/ml의 AurA에 첨가하였다. 자가인산화 반응을 2 내지 3시간 동안 21 $^{\circ}$ C에서 항온처리하였다. 상기 반응을 50 mM 최종 농도로 EDTA를 첨가하여 중단시키고, 시료를 액체 질소로 플래쉬 동결시킨 후, -80 $^{\circ}$ C에서 보관하였다.

384-웰 포맷에 대한 표준 분석법 셋업 (20 μ l 키나제 반응액, 40 μ l 검출 반응액): 10 mM MgCl₂; 0.2 mM 캄프티드 펩티드; 1 μ l 시험 화합물 (DMSO 중); 0.3 μ g/ml 자가인산화된 AurA 키나제; 10 μ M ATP; 100 mM HEPES + 0.015 % Brij 완충액. 양성 대조균은 시험 화합물 없이 DMSO를 함유하였다. 음성 대조균은 5 μ M의 스타우로스포린을 함유하였다. 키나제 반응은 ATP를 첨가하여 t = 0 시간에 개시하였다. 키나제 반응물은 21 $^{\circ}$ C에서 45분간 항온처리한 후, 20 μ l의 Kinase-Glo™ 시약을 각 웰에 첨가하여 키나제 반응을 켄칭시키고 발광 반응을 개시하였다. 21 $^{\circ}$ C에서 20분 항온처리 후에, 발광을 플레이트-판독 발광분석기에서 측정하였다.

PDK1 발광-기재 효소 분석법

재료: PDKtide 펩티드 기질 = KTFCTGPEYLAPEVRREPRILSEEEQEMFRDFDYIADWC (업스테이트(Upstate) Cat# 12-401), ATP (시그마 Cat#A-3377, FW=551), HEPES 완충액, pH 7.5, 10% Brij 35 (칼비오캠 Cat#203728), MgCl₂, 스타우로스포린 (스트렙토마이세스 중, 시그마 Cat#85660-1MG), 백색 코스타 384-웰 평저 플레이트 (VWR Cat# 29444-088), PDK1 키나제 (이하 참조), Kinase-Glo™ (프로메가 Cat#V6712).

모액: -20 $^{\circ}$ C에서 보관된 1 mM PDKtide 기질 (200 μ l 중 1 mg, 업스테이트에 의해 제공됨); 100 mM HEPES 완충액, pH 7.5 (5 ml 1 M HEPES 모액 + 45 ml miliQH₂O); -20 $^{\circ}$ C에서 보관된 10 mM ATP (dH₂O 중의 5.51 mg/ml) (매일 총 10 ml miliQH₂O에 희석된 25 μ l = 25 μ M ATP 작용 모액); 100 mM MgCl₂; 2 내지 8 $^{\circ}$ C에서 보관된 10 % Brij 35; 200 μ M 스타우로스포린, 2X Kinase-Glo™ 시약 (새로 제조되거나 -20 $^{\circ}$ C에서 보관됨).

384-웰 포맷에 대한 표준 분석법 셋업 (20 μ l 키나제 반응액, 40 μ l 검출 반응액): 10 mM MgCl₂; 0.01 mM PDKtide; 1 μ l 시험 화합물 (DMSO 중); 0.1 μ g/ml PDK1 키나제; 5 μ M ATP; 10 mM MgCl₂; 100 mM HEPES + 0.01 % Brij 완충액. 양성 대조균은 시험 화합물 없이 DMSO를 함유하였다. 음성 대조균은 10 μ M의 스타우로스포린을 함유하였다. 키나제 반응은 ATP를 첨가하여 t = 0 시간에 개시하였다. 키나제 반응물은 21 $^{\circ}$ C에서 40분간 항온처리한 후, 20 μ l의 Kinase-Glo™ 시약을 각 웰에 첨가하여 키나제 반응을 켄칭시키고 발광 반응을 개시하였다. 21 $^{\circ}$ C에서 20분 항온처리 후에, 발광을 플레이트-판독 발광분석기에서 측정하였다.

공동-발현 플라스미드의 제조

람다 포스포타제 공동-발현 플라스미드를 다음과 같이 구성하였다.

오로라 키나제의 개방-판독틀을 하기 프라이머들을 사용하여 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)에 의해 호모 사피엔스(*Homo sapiens*) (인간) HepG2 cDNA 라이브러리 (ATCC HB-8065)로부터 증폭시켰다.

전방향 프라이머: TCAAAAAAGAGGCAGTGGGCTTTG

역방향 프라이머: CTGAATTGCTGTGATCCAGG.

PCR 산물 (예상된 795 염기쌍)을 하기와 같이 겔 정제하였다. PCR 산물을 TAE 완충액 중의 1 % 아가로스 겔상에서 전기영동시켜 정제하고 적절한 크기의 밴드(band)를 겔로부터 절제하여 표준 겔 추출 키트를 사용하여 용리시켰다. 용리된 DNA를 실온에서 토포이소머라제로 5분간 pSB2-TOPO에 연결시켰다. 벡터 pSB2-TOPO는 서열 CATAATGGGCCATCATCATCATCACGGT GGTTCATATGTCCTT 이 NdeI 부위에 삽입되어 있고 서열 AAGGGGGATCCTAAACTGCAGAGATCC 가 BamHI 부위에 삽입되어 있는, pET26b의 토포이소머라제-활성화된, 변형 버전물 (미국 위스콘신주 매디슨 소재의 노바젠(Novagen))이다. 샤인-델가노(Shine-Dalgarno) 서열로부터 "원래" NdeI 부위, 중단 부위 및 "원래" BamHI 부위에 이르는 생성된 플라스미드의 서열은 다음과 같다:

AAGGAGGAGATATACATAATGGGCCATCATCATCATCACGGTGGTCATATG
TCCCTT [ORF] AAGGGGGATCCTAAACTGCAGAGATCC.

상기 벡터를 사용하여 발현된 오로라 키나제는 N-말단에 첨가된 14개의 아미노산 (MetGlyHisHisHisHisHisHisGlyGlyHisMetSerLeu) 및 C-말단에 첨가된 4개의 아미노산 (GluGlyGlySer)을 갖는다.

그다음 람다 박테리오파지로부터의 포스파타제 유전자를 상기 플라스미드에 삽입하여 포스파타제 공동-발현 플라스미드를 생성시켰다 (Matsui T, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, **284**:798-807). 포스파타제 유전자를 하기 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 사용하여 주형 람다 박테리오파지 DNA (HinDIII 분해, 뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs))로부터 PCR을 사용하여 증폭시켰다:

전방향 프라이머 (PPfor): GCAGAGATCCGAATTCGAGCTC

CGTCGACGGATGGAGTGAAGAGATGCGC

역방향 프라이머 (PPrev): GGTGGTGGTGCTCGAGTGCGGCCGCAA

GCTTTCATCATGCGCCTTCTCCTGTAC.

PCR 산물 (예상된 744 염기쌍)을 겔 정제하였다. 정제된 DNA 및 비-공동-발현 플라스미드 DNA를 그다음 SacI 및 XhoI 제한효소로 분해하였다. 분해된 플라스미드 및 PCR 산물 둘다를 그다음 겔 정제하고, T4 DNA 리가제로 16 °C에서 8시간 동안 함께 연결시켰으며, 표준 절차를 사용하여 Top 10 세포를 형질전환시켰다. 상기 공동-발현 플라스미드 중의 포스파타제 유전자의 존재를 서열분석하여 확인하였다. 여기서 수행한 표준 분자생물학 프로토콜에 대해서는, 예를 들어 문헌 [Sambrook et al, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, 2001] 및 문헌 [Ausubel et al, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates and Wiley Interscience, NY, 1989]에 기재된 기술을 참조한다.

이러한 공동-발현 플라스미드는 lac 프로모터의 제어하에 있는 오로라 키나제 및 람다 포스파타제 유전자를 둘다 함유하며, 각각은 고유한 리보솜 결합 부위를 갖는다. 표적 유전자 하류에 있는 다중 클로닝 부위의 중간에 포스파타제를 클로닝함으로써, 포스파타제를 다른 플라스미드로 서브클로닝할 때 제한부위를 편리하게 이용할 수 있다. 이들 부위는 키나제와 포스파타제 사이의 SacI, SalI 및 EcoRI, 및 포스파타제의 하류에 있는 HinDIII, NotI 및 XhoI을 포함한다.

단백질 키나제 발현

c-Abl의 개방-판독틀을 하기 프라이머들을 사용하여 PCR에 의해, 시판되는 키트(인비트로진(Invitrogen))를 사용하여 새로 수확한 마우스 간으로부터 제조된 무스 무스쿨루스(*Mus musculus*) (마우스) cDNA 라이브러리로부터 증폭시켰다.

전방향 프라이머: GACAAGTGGGAAATGGAGC

역방향 프라이머: CGCCTCGTTTCCCCAGCTC.

PCR 산물 (예상된 846 염기쌍)을 PCR 클린업(cleanup) 키트 (퀴아진(Qiagen))를 사용하여 PCR 반응 혼합물로부터 정제하였다. 정제된 DNA를 실온에서 토포이소머라제로 5분간 pSGX3-TOPO에 연결시켰다. 벡터 pSGX3-TOPO는 서열 CATATGTCCCTT가 NdeI 부위에 삽입되어 있고 서열 AAGGGCATCATCACCATCACCCTGATCC가 BamHI 부위에 삽입되어 있는, pET26b의 토포이소머라제-활성화된, 변형 버전물 (미국 위스콘신주 매디슨 소재의 노바젠)이다. 샤인-텔가노 서열로부터 중단 부위 및 BamHI 부위에 이르는 생성된 플라스미드의 서열은 다음과 같다:

AAGGAGGA GATATACATATGTC CCTT[ORF]AAGGGCATCAT
CACCATCACCCTGATCC.

상기 벡터를 사용하여 발현된 c-Abl 키나제는 N-말단에 첨가된 3개의 아미노산 (MetSerLeu) 및 C-말단에 첨가된 8개의 아미노산 (GluGlyHisHisHisHisHisHis)을 갖는다.

그다음 실시예 1의 오로라 공동-발현 플라스미드로부터 포스파타제를 상기 플라스미드로 서브클로닝하여 c-Abl/포스파타제 공동-발현 플라스미드를 생성시켰다. 오로라 공동-발현 플라스미드 및 Abl 비-공동-발현 플라스미드 둘다를 제한효소 EcoRI 및 NotI로 3시간 분해하였다. DNA 단편을 겔 정제하고, 오로라 플라스미드로부터의 포스파타제 유전자를 분해된 c-Abl 플라스미드와 16 °C에서 8시간 동안 연결하였으며, Top 10 세포를 형질전환시켰다. 생성된 구조물 중의 상기 포스파타제 유전자의 존재를 제한효소 분해 분석에 의해 확인하였다.

이러한 플라스미드는 c-Abl 및 람다 포스파타제의 공동-발현을 코딩한다. 이는 다른 표적 단백질을 이러한 포스파타제 공동-발현 플라스미드로 서브클로닝하는데 사용할 수 있는, 표적 유전자의 상류에 있는 2개의 고유한 제한부위, XbaI 및 NdeI의 추가 이점을 갖는다.

Abl 플라스미드를 퀵 체인지(Quick Change) 돌연변이유발 키트 (스트라타진(Stratagen))를 사용하여 제조사의 제안된 절차에 따라 하기 올리고뉴클레오티드를 사용하여 변형시켜 Abl T315I에 대한 플라스미드를 제조하였다:

Mm05582dS4 5'-CCACCATTCTACATAATCATTGAGTTCATGACCTATGGG-3'
Mm05582dA4 5'-CCCATAGGTCATGAACCTCAATGATTATGTAGAATGGTGG-3'.

포스파타제 공동-발현 플라스미드로부터의 단백질을 하기와 같이 정제하였다. 비-공동-발현 플라스미드로 화학적 컴피턴트(competent) BL21(DE3)코돈+ RIL (스트라타진) 세포를 형질전환시키고, 공동-발현 플라스미드로 BL21(DE3) pSA0145 (람다 파지의 용해성 유전자를 발현시키고 동결 및 해동시 용해되는 균주 (Crabtree S, Cronan JE Jr. *J Bacteriol* 1984 Apr;158(1):354-6))를 형질전환시켰으며, 카나마이신이 포함된 LB 한천을 함유하는 페트리 접시에서 평판배양하였다. 단리된 단일 콜로니를 중간-로그 기까지 키우고 15 % 글리세롤을 함유하는 LB에서 -80 °C에서 보관하였다. 이러한 글리세롤 모액을 카나마이신이 포함된 LB 한천 플레이트상에 도말하고, 단일 콜로니를 사용하여 카나마이신 및 클로람페니콜이 포함된 LB의 10 ml 배양액에 접종하였으며, 이를 하룻밤 동안 30 °C에서 진탕하여 항온배양하였다. 이 배양물을 사용하여 카나마이신 및 클로람페니콜이 포함된 500 ml LB를 함유하는 2 L 플라스크에 접종하고, 이를 37°C에서 중간-로그 기까지 키웠으며 IPTG를 0.5 mM 최종 농도가 되도록 첨가하여 유도하였다. 유도 후, 플라스크를 21 °C에서 18시간 동안 진탕하여 항온배양하였다.

c-Abl T315I KD (키나제 도메인)를 다음과 같이 정제하였다. 세포를 원심분리하여 수거하고, 물은 크랙킹(cracking) 완충액 (50 mM Tris HCl, pH 7.5, 500 mM KCl, 0.1 % 트윈(Tween) 20, 20 mM 이미다졸)에서 음파처리하여 용해시켰으며, 원심분리하여 세포 파편들을 제거하였다. 가용성 분획물을 니켈이 충전된 IMAC 칼럼 (스웨덴 옅살라 소재의 파마시아(Pharmacia))상에서 정제하고, 50 mM Tris, pH 7.8, 500 mM NaCl, 10 mM 메티오닌, 10 % 글리세롤 중의 20 mM 내지 500 mM 이미다졸의 구배로 천연 조건하에서 용리시켰다. 그다음 단백질을 GF5 완충액 (10 mM HEPES, pH 7.5, 10 mM 메티오닌, 500 mM NaCl, 5 mM DTT, 및 10 % 글리세롤)중에서 평형된 슈퍼덱스(Superdex) 75 분취용 등급 칼럼을 사용하여 겔 여과에 의해 정제하였다. 정제된 c-Abl T315I KD 키나제 도메인을 함유하는 분획물을 모았다. 수득된 단백질은 SDS 폴리아크릴아미드 겔상의 전기영동으로 평가시 98% 순수하였다. 정제된 단백질을 질량 분광학적으로 분석한 결과, 상기 단백질이 우세하게 단일 인산화되어 있음을 확인하였다. 그다음 상기 단백질을 하기 조건하에 새우 알칼리성 포스파타제 (캐나다 벌링톤 소재의 MBI 퍼멘타스(MBI Fermentas))로 탈인산화시켰다: 100 U 새우 알칼리성 포스파타제/c-Abl T315I KD의 mg, 100 mM MgCl₂, 및 250 mM 추가의 NaCl. 반응을 23 °C에서 하룻밤 동안 수행하였다. 상

기 단백질은 질량 분광학적으로 분석시 비인산화된 것으로 결정되었다. 임의의 침전물을 회전시켜 제거하고 가용성 분획물을 GF4 완충액 (10 mM HEPES, pH 7.5, 10 mM 메티오닌, 150 mM NaCl, 5 mM DTT, 및 10 % 글리세롤)으로 평형된 수퍼텍스(Superdex) 75 분취용 등급 칼럼을 사용하여 겔 여과에 의해 반응물로부터 분리시켰다. .

Met의 정제:

인간 Met의 키나제 도메인을 발현하는 12 L Sf9 곤충 세포 배양물의 절반으로부터 생산된 세포 펠렛(pellet)을 원 배양물 1 L 당 대략 40 ml 부피로, 50 mM Tris-HCl pH 7.7 및 250 mM NaCl을 함유하는 완충액에 재현탁시켰다. 로슈 컴플리트(Complete), 무-EDTA 프로테아제 저해제 콕테일(cocktail) (Cat# 1873580)의 한 정제를 원 배양물 1 L당 첨가하였다. 이 현탁액을 1시간 동안 4 °C에서 교반하였다. 4 °C에서 30분간 39,800 x g에서 원심분리하여 침전물을 제거하였다. 상청액을 500 ml 비이커에 따르고, 50 mM Tris-HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 10 % 글리세롤, 10 mM 이미다졸, 및 10 mM 메티오닌에서 미리-평형된 퀴아젠 Ni-NTA 아가로스 (Cat# 30250)의 50 % 슬러리 10 ml를 첨가하였으며, 4 °C에서 30분간 교반하였다. 시료를 그다음 4 °C에서 적하(drip) 칼럼에 붓고 50 mM Tris-HCl pH 7.8, 500 mM NaCl, 10 % 글리세롤, 10 mM 이미다졸, 및 10 mM 메티오닌의 10 칼럼 부피들로 세척하였다. 단백질을 각각 50 mM, 200 mM, 및 500 mM 이미다졸을 함유하는 동일한 완충액의 2 칼럼 부피들에 의해 단계적 구배를 사용하여 순차적으로 용리시켰다. 6x 히스티딘 태그(tag)를 4 °C에서 50 mM Tris-HCl pH 7.8, 500 mM NaCl, 10 % 글리세롤, 10 mM 이미다졸, 및 10 mM 메티오닌 중에서 투석하면서 단백질 1 mg당 40 유닛의 TEV 프로테아제 (인비트로진 Cat# 10127017)를 사용하여 하룻밤 동안 절단시켰다. 시료를 니켈로 충전되고 50 mM Tris-HCl pH 7.8, 500 mM NaCl, 10 % 글리세롤, 10 mM 이미다졸, 및 10 mM 메티오닌 중에서 평형화된 파마시아 5 ml IMAC 칼럼 (Cat# 17-0409-01)을 통과시켜 6x 히스티딘 태그를 제거하였다. 절단된 단백질을 저 친화도로 니켈 칼럼에 결합시키고 단계적 구배로 용리시켰다. 단계적 구배는 15 % 및 그다음 80 %의 B-면 (A-면 = 50 mM Tris-HCl pH 7.8, 500 mM NaCl, 10 % 글리세롤, 10 mM 이미다졸, 및 10 mM 메티오닌; B-면 = 50 mM Tris-HCl pH 7.8, 500 mM NaCl, 10 % 글리세롤, 500 mM 이미다졸, 및 10 mM 메티오닌)으로 각각 4 칼럼 부피로 수행하였다. Met 단백질은 제1 단계 (15 %)에서 용리되었지만, 비-절단된 Met 및 절단된 히스티딘 태그는 80 % 분획에서 용리되었다. SDS-PAGE 겔 분석법으로 절단된 Met의 존재를 확인한 후에, 15 % 분획을 수거하였고; 50 mM Tris-HCl pH 8.5, 150 mM NaCl, 10 % 글리세롤 및 5 mM DTT에서 평형된 아머삼 바이오사이언시스 하이로드(Amersham Biosciences HiLoad) 16/60 수퍼텍스(Superdex) 200 프랩 등급((prep grade) (Cat# 17-1069-01)상에서 겔 여과 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하였다. 가장 깨끗한 분획을 합치고 아미콘(Amicon) 울트라-15 10,000 Da MWCO 원심분리 필터 장치 (Cat# UFC901024)에서 원심분리하여 약 10.4 mg/ml로 농축시켰다.

AurA의 정제:

인간 오로라-2를 발현하는 배양 세포 6 L로부터 생산된 Sf9 곤충 세포 펠렛 (약 18 g)을 50 mM 인산나트륨 pH 8.0, 500 mM NaCl, 10 % 글리세롤, 0.2 % n-옥틸-β-D-글루코피라노시드 (BOG) 및 3 mM β-머캅토에탄올 (BME)에 재현탁시켰다. 로슈 컴플리트, 무-EDTA 프로테아제 저해제 콕테일 (Cat# 1873580)의 한 정제 및 85 유닛의 벤조나제 (노바젠 Cat#70746-3)를 원 배양물 1 L당 첨가하였다. 펠렛을 원 배양물 1 L당 약 50 ml에서 재현탁시킨 후, 얼음상에서 2회 30 내지 45초 버스트(burst) (100 % 가동 사이클(duty cycle))로 음파처리하였다. 원심분리하여 침전물을 제거하고 상청액을 0.8 μm 주사기 필터에 통과시킨 후, 5 ml Ni²⁺ 하이트랩(HiTrap) 칼럼 (파마시아)상에 로딩시켰다. 칼럼을 50 mM 인산나트륨 pH 8.0, 500 mM NaCl, 10 % 글리세롤, 3 mM BME의 6 칼럼 부피들로 세척하였다. 단백질을 500 mM 이미다졸을 함유하는 동일한 완충액의 선형 구배를 사용하여 용리시켰다. 용리액 (24 ml)을 50 mM 인산나트륨 pH 8.0, 500 mM NaCl, 10 % 글리세롤, 3 mM BME 및 10,000 유닛의 TEV (인비트로진 Cat# 10127-017)를 함유하는 완충액 중에서 4 °C에서 하룻밤 동안 절단시켰다. 단백질을 전술한 제2 니켈 친화성 칼럼을 통과시키고; 관통액을 수거하였다. 절단된 단백질 분획을 합치고 회전 농축기를 사용하여 농축시켰다. 50 mM 인산나트륨 (pH 8.0), 250 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.1 mM AMP-PNP 또는 ATP 완충액, 및 5 mM DTT 중에서 S75 사이징(sizing) 칼럼상에서 겔 여과 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하였다. 가장 깨끗한 분획을 합치고 대략 8-11 mg/ml로 농축시켰으며, 120 μl 액적으로 액체 질소상에서 플래쉬 동결시키고 -80 °C에서 보관하거나, 4 °C에서 보관하였다.

PDK1의 정제:

인간 PDK1을 발현하는 Sf9 곤충 세포 6 L로부터 생산된 세포 펠렛을 원 배양물 1 L 당 대략 40 mL 부피로 50 mM Tris-HCl pH 7.7 및 250 mM NaCl을 함유하는 완충액중에 재현탁시켰다. 로슈 컴플리트, 무-EDTA 프로테아제 저해제 콕테일 (Cat# 1873580)의 한 정제 및 85 유닛의 벤조나제 (노바젠 Cat#70746-3)를 원 배양물 1 L당 첨가하였다. 현탁액을 4 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 4 °C에서 30분간 39,000 x g에서 원심분리하여 침전물을 제거하였다. 상청액을 500 mL 비이커에 따르고 50 mM Tris-HCl pH 7.8, 500 mM NaCl, 10 % 글리세롤, 10 mM 이미다졸, 및 10 mM 메티오닌

으로 미리-평형된 퀴아젠 Ni-NTA 아가로스 (Cat# 30250)의 50 % 슬러리 10 ml를 첨가하였으며, 4 °C에서 30분간 교반하였다. 시료를 그다음 4 °C에서 적하 칼럼에 붓고 50 mM Tris-HCl pH 7.8, 500 mM NaCl, 10 % 글리세롤, 10 mM 이미다졸, 및 10 mM 메티오닌의 10 칼럼 부피들로 세척하였다. 단백질을 각각 50 mM 및 500 mM 이미다졸을 함유하는 동일한 완충액의 2 칼럼 부피들에 의해 단계적 구배를 사용하여 순차적으로 용리시켰다. 6x 히스티딘 태그를 4 °C에서 50 mM Tris-HCl pH 7.8, 500 mM NaCl, 10 % 글리세롤, 10 mM 이미다졸, 및 10 mM 메티오닌 중에서 투석하면서 단백질 1 mg당 40 유닛의 TEV 프로테아제 (인비트로진 Cat# 10127017)를 사용하여 하룻밤 동안 절단시켰다. 시료를 니켈로 충전되고 50 mM Tris-HCl pH 7.8, 500 mM NaCl, 10 % 글리세롤, 10 mM 이미다졸, 및 10 mM 메티오닌 중에서 평형화된 파마시아 5 ml IMAC 칼럼 (Cat# 17-0409-01)을 통과시켜 6x 히스티딘 태그를 제거하였다. 절단된 단백질은 관통액에서 용리되었지만, 비-절단된 단백질 및 His-tag는 Ni-칼럼에 결합된 채로 잔존하였다. 절단된 단백질 분획을 합치고 회전 농축기를 사용하여 농축시켰다. 25 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 및 5 mM DTT에서 평형된 아머삼 바이오사이언시스 하이로드 16/60 수퍼텍스 200 프랩 등급 (Cat# 17-1069-01)상에서 겔 여과 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하였다. 가장 깨끗한 분획을 합치고 아미콘 울트라-15 10,000 Da MWCO 원심분리 필터 장치 (Cat# UFC901024)에서 원심분리하여 약 15 mg/ml로 농축시켰다.

세포 분석법:

MV4-11 및 THP 세포를 10 % 소 태아 혈청 (FBS) 및 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 이스코베(Iscove) 변형된 둘베코(Dulbecco) 배지에서 유지하였고, Ba/F3 세포는 10 % FBS, 페니실린/스트렙토마이신 및 5 ng/ml의 재조합 마우스 IL-3이 보충된 RPMI 1640에서 유지하였다.

세포 생존 시험:

화합물들을 하기 분석법에서 이중으로 시험하였다.

96-웰 XTT 분석법: 세포들을 96-웰 플레이트상의 다양한 농도의 화합물(이중)을 함유하는 성장 배지에서 37 °C에서 72 시간 동안 성장시켰다. 출발 세포수는 웰당 5000-8000 세포이었고, 부피는 120 µl이었다. 72시간의 항온배양 후에, 40 µl의 XTT 표지 혼합물 (나트륨 3'-[1-(페닐아미노카르보닐)-3,4-테트라졸륨]-비스-(4-메톡시-6-니트로)벤젠 설펜산 수화물 및 전자-커플링제:PMS (N-메틸 디벤조피라진 메틸 설펜이트)의 50:1 용액)을 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 37 °C에서 추가로 2 내지 6시간 항온배양한 후에, 650 nm에서 보정된 배경으로 405 nm에서 판독하는 흡광도를 분광광도계로 측정하였다.

384-웰 알라마블루(AlamarBlue) 분석법: 90 µl의 세포 현탁액을 DMSO 중의 0.5 µl의 화합물 또는 DMSO 단독으로 미리 코팅된 384-웰 플레이트의 각 웰에서 평판배양하였다. 출발 세포수는 웰당 4000 세포이었다. 72-시간 항온배양 후에, 10 µl의 알라마블루 용액 (PBS 중의 440 µM 리사주린(resazurin))을 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 37 °C에서 추가로 2-시간 항온배양한 후에, TECAN 플레이트 판독 형광측정기(fluorometer)를 사용하여 535 nm에서 여기하고 591 nm에서 발광하는 형광을 측정하였다.

BCR-ABL 포스포-ELISA 분석법

하기 표는 BCR-ABL 포스포-ELISA ("P-ELISA") 분석법에서 전형적으로 사용되었던 시약들을 나타낸 것이다.

[표 40]

BCR-ABC 포스포-ELISA(pELISA) 전형적 시약 목록		
상세 내역	공급처	카탈로그 번호
RPMI 1640	인비트로진	11875-135
10 % 소 태아 혈청, 특징화됨, 열 불활성화	VWR	16777-014
인간 혈장, 항응고제 = EDTA	바이오레클라메이션 인크.(Bioreclamation Inc.)	HMPLEDTA
c-AbI (Ab-3) 모노클로날 항체	VWR	80001-286
재조합 마우스 인터류킨-3	케미콘(Chemicon)	IL015
접착성 플레이트 밀봉제		

두경 TC를 갖는 96웰 PP 325 μ l 환저 플레이트	톰슨 인스트루먼트 캄파니(Thompson Instrument Co.)	932465
96웰 닝크 맥시소브(Nunc Maxisorb) 플레이트 (색채 계 분석법의 경우)	피셔 사이언티픽(Fisher Scientific)	12-565-136
96웰 백색 평저 플레이트 (발광 분석법의 경우)	매트릭스(Matrix)	4923
용해 완충액 성분들		
Tris-Cl pH 7.4 (20 mM)		
NP-40 (1 %)		
ETDA (5 mM)		
인산나트륨 (NaPP; 5 mM)		
NaF (5 mM)		
NaCl (150 mM)		
프로테아제 저해제 콕테일	시그마	P2714
PMSF (1 mM)		
바나드산나트륨 (NaVO ₄ ; 2 mM)		
PBS, 빙냉		
항-포스포티로신 (4G10 TM), HRP 컨쥬게이트 (conjugate) 또는 비컨쥬게이트	업스테이트	16-105 또는 05-321
염소 항-마우스 IgG, HRP 컨쥬게이트 (비컨쥬게이트 4G10을 사용하는 경우)	업스테이트	12-349
BD OptEIA 시약 세트 B	BD 바이오사이언시즈(BD Biosciences)	550534
코팅 완충액 (0.1 M 탄산나트륨, pH 9.5)		
분석용 희석제		
세척용 완충액 (0.05 % 트윈/PBS)		
중단용 용액 (2 N 황산)		
기질 시약 A&B		
수퍼시그널 ELISA 피코(Supersignal ELISA Pico) 화학발광 기질 (기질 시약 A&B 대신 사용될 수 있음)	피어스(Pierce)	37070

세포 (WT BCR-ABL, 다른 키나제, 또는 BCR-ABL의 T3151, Y253F, 또는 다른 돌연변이형으로 형질감염된 Ba/F₃ 세포)를 분석하기 전 1/2주 이상 동안 IL-2의 부재하에서 성장시켰다. 분석하기 전날에, 세포의 분석 시간에 세포가 로그 기에 있도록 세포에 새 배지를 공급하였다. 1/2주 이상 동안 IL-3의 부재하에 성장된 Ba/F₃ 세포는 96-웰 플레이트의 각 웰이 대략 200,000 세포를 함유하도록 RPMI 1640에 재현탁시켰다. 세포를 일련의 희석 농도의 시험 화합물을 함유하는 96-웰 플레이트에 분배시켰다. 세포를 전형적으로 5 % CO₂, 37 °C에서 60 내지 120분간 시험 화합물의 존재 또는 부재하에 항온배양하였다. 항온배양은 10 % FCS 또는 50 % 인간 혈장과 같은 다른 첨가제의 존재 또는 부재하에 수행하였다. 화합물을 항온처리한 후에, 용해 완충액을 첨가하고 10 내지 15분간 항온처리하였으며, 용해물을 원심분리하여 제거하였다.

ELISA 플레이트를 제조하기 위해, 시판중인 항-ABL 항체 (예를 들어, Ab-3, 칼바이오킴 OP20)를 코팅 완충액 (0.1 M 탄산나트륨, pH 9.5) 중의 0.125 μ g/ml의 농도로 제조하고, 플레이트당 10 ml (12.5 μ l 100 μ g/ml Ab/10 ml)에서 평판배양하였다. 고 결합 다중-웰 플레이트에서, 코팅 완충액 중의 100 μ l Ab를 각 웰에 첨가하고, 각 플레이트를 플레이트 밀봉제로 덮었으며, 4 °C에서 하룻밤 동안 항온처리하였다.

과량의 항체를 제거하고, ELISA 플레이트를 200 μ l의 세척용 완충액 (PBS 중의 0.05 % 트윈, pH 7.4)으로 3-4회 세척하였다. 150 μ l의 용해물 (상기 참조)을 ELISA 플레이트로 옮겼다. 플레이트를 밀봉시키고 실온에서 2시간 동안 항온처리하였다. 검출 항체 (예를 들어, HRP 컨쥬게이트된 항-pTyr 또는 비컨쥬게이트된 α -p-Y 4G10, 업스테이트)를 분석용 희석제에서 제조하였다. 항체를 분석용 희석제에서 1:1000 (모액 = 2 μ g/ μ l, 100 μ l 중의 200 μ g; f.c. = 2 μ g/ml)으로 희석하고 플레이트당 10 ml의 희석된 항체를 첨가하였다. 용해물을 ELISA 플레이트로부터 제거하고, 웰을 웰당 200 μ l의 세척

용 완충액으로 4회 세척하였다. 100 μ l의 검출 항체를 각 웰에 첨가하고; 플레이트를 덮고, 1시간 동안 실온 (21 $^{\circ}$ C)에서 항온처리하였다. 과량의 검출 항체를 ELISA 플레이트로부터 제거하고, 웰을 웰당 200 μ l의 세척용 완충액으로 4회 세척하였다.

필요에 따라, (즉, 비컨쥬게이트된 항-pTyr 항체의 경우) 제2 항체 (염소 항-토끼 HRP)를 분석용 완충액 중에서 1:3000으로 희석하고 (10 ml 희석제당 3.33 μ l), 플레이트당 10 ml의 희석 항체로 첨가하였다. 과량의 제2 항체를 ELISA 플레이트로부터 제거하고, 플레이트를 웰당 200 μ l의 세척용 완충액으로 4회 세척하였다.

기질 시약 A 및 기질 시약 B (피어스 Cat#37070 수퍼시그널 ELISA 피코 화학발광 기질)를 사용하기 직전에 첨가하였다 (플레이트당 10 ml 생성액). 100 μ l 기질을 웰당 첨가하고, 1분간 혼합하였으며, 화학발광 신호를 발광분석기로 측정하였다.

선별한 화합물에 대한 분석 결과:

Abl_T315의 생물학적 분석:

$IC_{50} < 0.05 \mu M$: AE1, AE2, AE3, AE4, AE5, AE6, AE7, AE8, AE9, AE10, AE11, AE12, AE13, AE14, AE15, AE16, AE17, AE18, AE19, AE20, AE21, AE22, AE23, AE24, AE25, AE27, AE28, AE29, AE30, AE31, AE32, AE33, AE34, AE35, AE37, AE40, AE41, AE42, AE43, AE44, AE47, AE48, AE49, AE50, AE52, AE55, AE58, AE59, AE60, AE61, AE64, AE62, AE63, AE65, AE66, AE67 및 AE68.

$0.05 \mu M < IC_{50} < 0.2 \mu M$: AE26, AE36, AE38, AE39, AE45, AE46, AE51, AE53 및 AE54.

Abl_T315 p-ELISA 세포 분석:

$IC_{50} < 0.1 \mu M$: AE1, AE3, AE5, AE6, AE7, AE14, AE20, AE25, AE26, AE30, AE31, AE37, AE41, AE42, AE44, AE54, AE55, AE58 및 AE64.

$0.1 \mu M < IC_{50} < 1 \mu M$: AE2, AE4, AE9, AE11, AE13, AE15, AE16, AE18, AE19, AE22, AE29, AE32, AE34, AE35, AE48, AE49, AE52, AE61, AE62 및 AE63.

AurA의 생물학적 분석:

$IC_{50} < 0.5 \mu M$: AE6, AE7, AE15, AE30, AE31, AE32, AE34, AE35, AE47, AE51, AE52, AE53, AE54, AE55 및 AE60.

$0.5 \mu M < IC_{50} < 5 \mu M$: AE1, AE11, AE13, AE33, AE59, AE62, AE67, AE68.

Met의 생물학적 분석:

$IC_{50} < 1 \mu M$: AE8, AE14, AE40, AE42, AE43, AE48, AE53, AE56 및 AE66.

$1 \mu M < IC_{50} < 5 \mu M$: AE22, AE26, AE41, AE46, AE52, AE57, AE58 및 AE65.

PKD1의 생물학적 분석:

$IC_{50} < 1 \mu M$: AE50, AE55 및 AE58.

$1 \mu M < IC_{50} < 5 \mu M$: AE2, AE3, AE9, AE10, AE11, AE20, AE21, AE38, AE44, AE45, AE46, AE48, AE49, AE52, AE53, AE59, AE60, AE61, AE63 및 AE64.

도면의 간단한 설명

도 1은 ABL 엑손 1a에 따르는 야생형 ABL 서열을 도시한다.

도면

도면1

```

MLEICLKLVGCKSKKGLSSSSSCYLEEALQRPVASFEPQGLSEAARWNS
1
KENLLAGPSENDPNLFVALYDFVASGDNTLSITKGEKLRVLGYNHNGEWC
51
EAQTKNGQGWWPSNYITPVNSLEKHSWYHGPVSRNAEYLLSSGINGSFL
101
VRESESSPGQRSISLRYEGRVYHYRINTASDGKLYVSSESFRNTLAEVLH
151
HHSTVADGLITTLHYPAPKRKNKPTVYGVSPNYDKWEMERTDITMKHKLGG
201
GQYGEVYEGVWKKYSLTAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQ
251
LLGVCTREPPFYIITEFMTYGNLLDYLRECNRQEVNAVVLVLYMATQISSA
301
MEYLEKKNFIHRDLAARNCLVGENHLVKVADFGLSRLMTGDTYTAHAGAK
351
FPIKWTAPESLAYNKFSIKSDVWAFGVLLWEIATYGMSPYPGIDLSQVYE
401
LLEKDYRMERPEGCEPKVYELMRACWQWNPSPDRPSFAEIHQAFETMFQES
451
SISDEVEKELGKQGVRGAVSTLLQAPELPTKTRTSRRAAEHRDITDVPPEM
501
PHSKGQGESDPLDHEPAVSPLLPRKERGPPEGGLNEDERLLPKDKKTNLF
551
SALIKKKKKTAPTPPKRSSSFREMDGQPERRGAGEEGRDISNGALAFTP
601
LDTADPAKSPKPSNGAGVPNGALRESGGSGFRSPHLWKKSSTLTSSRLAT
651
GEEEGGGSSSKRFLRSCSASCVPHGAKDTEWRSVTLPRDLQSTGRQFDSS
701
TFGGHKSEKPAIPRKRAGENRSDQVTRGTVTPPRLVKKNEEADEVFKD
751
IMESSPGSSPPNLTTPKPLRRQVTVPASGLPHKEEAEGSALGTPAAAE
801
VTPTSKAGSGAPGGTSKGAESRVRHKKHSESPGRDKGKLSRLKPAPP
851
PPPAASAGKAGGKPSQSPSQEAAGEAVLGAKTKATSLVDAVNSDAAKPSQ
901
PGEGLKKPVLPAIPKPSAKPSGTPISAPVPSTLPSASSALAGDQPSST
951
AFIPLISTRVSLRKTRQPPERIASGAITKGVVLDSTEALCLAISRNSEQM
1001
ASHSAVLEAGKNLYTFCVSYVDSIQQMRNKFQAFREAINKLENNLRELQIC
1051
PATAGSGPAATQDFSKLLSSVKEISDIVQR
1101
1130

```

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> SGX Pharmaceuticals, Inc.

Arnold, William D.

Bounaud, Pierre

Gosberg, Andreas

Li, Zhe

McDonald, Ian

Steensma, Ruo W.

Wilson, Mark E.

<120> Pyrrolo-Pyridine Kinase Modulators

<130> 022132-004510US

<140> US 11/192,341

<141> 2005-07-27

<150> 60/683,510

<151> 2005-05-19

<150> 60/591,888

<151> 2004-07-27

<150> 60/591,887

<151> 2004-07-27

<160> 23

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic construct - Abl substrate peptide

<400> 1

Glu Ala Ile Tyr Ala Ala Pro Phe Ala Lys Lys Lys

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic construct - Kemptide peptide substrate

<400> 2

Leu Arg Arg Ala Ser Leu Gly

1 5

<210> 3

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic construct - PDKtide peptide substrate

<400> 3

Lys Thr Phe Cys Gly Thr Pro Glu Tyr Leu Ala Pro Glu Val Arg Arg
1 5 10
15

Glu Pro Arg Ile Leu Ser Glu Glu Glu Gln Glu Met Phe Arg Asp Phe
20 25 30

Asp Tyr Ile Ala Asp Trp Cys
35

<210> 4

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Forward primer

<400> 4

tcaaaaaaga ggcagtgggc ttg 24

<210> 5

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Reverse primer

<400> 5

ctgaatttgc tgtgatccag g 21

<210> 6

<211> 46

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic construct - sequence inserted into NdeI site of vector
pSB2-TOPO

<400> 6
cataatgggc catcatcatc atcatcacgg tggatcatatg tccctt 46

<210> 7
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic construct - sequence inserted into BamHI site of vector pSB2-TOPO

<400> 7
aagggggatc ctaaactgca gagatcc 27

<210> 8
<211> 60
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic construct - portion of resulting plasmid sequence upstream of ORF

<400> 8
aaggaggaga tatacataat gggccatcat catcatcatc acggtgggtca tatgtccctt 60

<210> 9
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic construct - portion of resulting plasmid sequence downstream of ORF

<400> 9
aagggggatc ctaaactgca gagatcc 27

<210> 10
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic construct - amino acids added to N-terminus of expressed Aurora kinase

<400> 10

Met Gly His His His His His His Gly Gly His Met Ser Leu
1 5 10

<210> 11

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic construct - amino acids added to C-terminus of expressed Aurora kinase

<400> 11

Glu Gly Gly Ser
1

<210> 12

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Forward primer - PPfor

<400> 12

gcagagatcc gaattcgagc tccgtcgacg gatggagtga aagagatgcg c 51

<210> 13

<211> 55

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Reverse primer - PPrev

<400> 13

ggtggtggtg ctcgagtgcg gccgcaagct ttcacatcatgc gccttctccc tgtac 55

<210> 14

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Forward primer

<400> 14
gacaagtggg aaatggagc 19

<210> 15
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Reverse primer

<400> 15
cgcctcgttt ccccagctc 19

<210> 16
<211> 12
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic construct - sequence inserted into NdeI site of vector
pSGX3-TOPO

<400> 16
catatgtccc tt 12

<210> 17
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic construct - sequence inserted into BamHI site of vector
pSGX3-TOPO

<400> 17
aaggcatca tcaccatcac cactgatcc 29

<210> 18
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic construct - portion of resulting plasmid sequence upstream of ORF

<400> 18
aaggaggaga tatacatatg tccctt 26

<210> 19
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic construct - portion of resulting plasmid sequence downstream of ORF

<400> 19
 aagggcacatca tcaccatcac cactgatcc 29

<210> 20
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic construct - amino acids added to C-terminus of expressed c-ABL

<400> 20
 Glu Gly His His His His His His
 1 5

<210> 21
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic construct - Mm05582dS4 oligonucleotide used to modify ABL plasmid

<400> 21
 ccaccattct acataatcat tgagttcatg acctatggg 39

<210> 22
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic construct - Mm05582dA4 oligonucleotide used to modify ABL plasmid

<400> 22
 cccataggtc atgaactcaa tgattatgta gaatggtgg 39

<210> 23
 <211> 1130
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 23

Met Leu Glu Ile Cys Leu Lys Leu Val Gly Cys Lys Ser Lys Lys Gly
 1 5 10
 15

Leu Ser Ser Ser Ser Ser Cys Tyr Leu Glu Glu Ala Leu Gln Arg Pro
 20 25 30

Val Ala Ser Asp Phe Glu Pro Gln Gly Leu Ser Glu Ala Ala Arg Trp
 35 40 45

Asn Ser Lys Glu Asn Leu Leu Ala Gly Pro Ser Glu Asn Asp Pro Asn
 50 55 60

Leu Phe Val Ala Leu Tyr Asp Phe Val Ala Ser Gly Asp Asn Thr Leu
 65 70 75
 80

Ser Ile Thr Lys Gly Glu Lys Leu Arg Val Leu Gly Tyr Asn His Asn
 85 90
 95

Gly Glu Trp Cys Glu Ala Gln Thr Lys Asn Gly Gln Gly Trp Val Pro
 100 105 110

Ser Asn Tyr Ile Thr Pro Val Asn Ser Leu Glu Lys His Ser Trp Tyr
 115 120 125

His Gly Pro Val Ser Arg Asn Ala Ala Glu Tyr Leu Leu Ser Ser Gly
 130 135 140

Ile Asn Gly Ser Phe Leu Val Arg Glu Ser Glu Ser Ser Pro Gly Gln
 145 150 155
 160

Arg Ser Ile Ser Leu Arg Tyr Glu Gly Arg Val Tyr His Tyr Arg Ile
 165 170
 175

Asn Thr Ala Ser Asp Gly Lys Leu Tyr Val Ser Ser Glu Ser Arg Phe
 180 185 190

Asn Thr Leu Ala Glu Leu Val His His His Ser Thr Val Ala Asp Gly
 195 200 205

Leu Ile Thr Thr Leu His Tyr Pro Ala Pro Lys Arg Asn Lys Pro Thr
 210 215 220

Val Tyr Gly Val Ser Pro Asn Tyr Asp Lys Trp Glu Met Glu Arg Thr
 225 230 235
 240

Asp Ile Thr Met Lys His Lys Leu Gly Gly Gly Gln Tyr Gly Glu Val
 245 250
 255

Tyr Glu Gly Val Trp Lys Lys Tyr Ser Leu Thr Val Ala Val Lys Thr
 260 265 270

Leu Lys Glu Asp Thr Met Glu Val Glu Glu Phe Leu Lys Glu Ala Ala
 275 280 285

Val Met Lys Glu Ile Lys His Pro Asn Leu Val Gln Leu Leu Gly Val
 290 295 300

Cys Thr Arg Glu Pro Pro Phe Tyr Ile Ile Thr Glu Phe Met Thr Tyr
 305 310 315
 320

Gly Asn Leu Leu Asp Tyr Leu Arg Glu Cys Asn Arg Gln Glu Val Asn
 325 330
 335

Ala Val Val Leu Leu Tyr Met Ala Thr Gln Ile Ser Ser Ala Met Glu
 340 345 350

Tyr Leu Glu Lys Lys Asn Phe Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn
 355 360 365

Cys Leu Val Gly Glu Asn His Leu Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu
 370 375 380

Ser Arg Leu Met Thr Gly Asp Thr Tyr Thr Ala His Ala Gly Ala Lys
 385 390 395
 400

Phe Pro Ile Lys Trp Thr Ala Pro Glu Ser Leu Ala Tyr Asn Lys Phe
 405 410
 415

Ser Ile Lys Ser Asp Val Trp Ala Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
 420 425 430

Ala Thr Tyr Gly Met Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Asp Leu Ser Gln Val
 435 440 445

Tyr Glu Leu Leu Glu Lys Asp Tyr Arg Met Glu Arg Pro Glu Gly Cys
 450 455 460

Pro Glu Lys Val Tyr Glu Leu Met Arg Ala Cys Trp Gln Trp Asn Pro
 465 470 475
 480

Ser Asp Arg Pro Ser Phe Ala Glu Ile His Gln Ala Phe Glu Thr Met		
	485	490
495		
Phe Gln Glu Ser Ser Ile Ser Asp Glu Val Glu Lys Glu Leu Gly Lys		
	500	505
		510
Gln Gly Val Arg Gly Ala Val Ser Thr Leu Leu Gln Ala Pro Glu Leu		
	515	520
		525
Pro Thr Lys Thr Arg Thr Ser Arg Arg Ala Ala Glu His Arg Asp Thr		
	530	535
		540
Thr Asp Val Pro Glu Met Pro His Ser Lys Gly Gln Gly Glu Ser Asp		
545	550	555
	560	
Pro Leu Asp His Glu Pro Ala Val Ser Pro Leu Leu Pro Arg Lys Glu		
	565	570
	575	
Arg Gly Pro Pro Glu Gly Gly Leu Asn Glu Asp Glu Arg Leu Leu Pro		
	580	585
		590
Lys Asp Lys Lys Thr Asn Leu Phe Ser Ala Leu Ile Lys Lys Lys Lys		
	595	600
		605
Lys Thr Ala Pro Thr Pro Pro Lys Arg Ser Ser Ser Phe Arg Glu Met		
	610	615
		620
Asp Gly Gln Pro Glu Arg Arg Gly Ala Gly Glu Glu Glu Gly Arg Asp		
625	630	635
	640	
Ile Ser Asn Gly Ala Leu Ala Phe Thr Pro Leu Asp Thr Ala Asp Pro		
	645	650
655		

Ala Lys Ser Pro Lys Pro Ser Asn Gly Ala Gly Val Pro Asn Gly Ala	660	665	670
Leu Arg Glu Ser Gly Gly Ser Gly Phe Arg Ser Pro His Leu Trp Lys	675	680	685
Lys Ser Ser Thr Leu Thr Ser Ser Arg Leu Ala Thr Gly Glu Glu Glu	690	695	700
Gly Gly Gly Ser Ser Ser Lys Arg Phe Leu Arg Ser Cys Ser Ala Ser	705	710	715
	720		
Cys Val Pro His Gly Ala Lys Asp Thr Glu Trp Arg Ser Val Thr Leu	725	730	
	735		
Pro Arg Asp Leu Gln Ser Thr Gly Arg Gln Phe Asp Ser Ser Thr Phe	740	745	750
Gly Gly His Lys Ser Glu Lys Pro Ala Leu Pro Arg Lys Arg Ala Gly	755	760	765
Glu Asn Arg Ser Asp Gln Val Thr Arg Gly Thr Val Thr Pro Pro Pro	770	775	780
Arg Leu Val Lys Lys Asn Glu Glu Ala Ala Asp Glu Val Phe Lys Asp	785	790	795
	800		
Ile Met Glu Ser Ser Pro Gly Ser Ser Pro Pro Asn Leu Thr Pro Lys	805	810	
	815		
Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ala Pro Ala Ser Gly Leu Pro His	820	825	830

Lys Glu Glu Ala Glu Lys Gly Ser Ala Leu Gly Thr Pro Ala Ala Ala
835 840 845

Glu Pro Val Thr Pro Thr Ser Lys Ala Gly Ser Gly Ala Pro Gly Gly
850 855 860

Thr Ser Lys Gly Pro Ala Glu Glu Ser Arg Val Arg Arg His Lys His
865 870 875
880

Ser Ser Glu Ser Pro Gly Arg Asp Lys Gly Lys Leu Ser Arg Leu Lys
885 890
895

Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Ala Ala Ser Ala Gly Lys Ala Gly Gly
900 905 910

Lys Pro Ser Gln Ser Pro Ser Gln Glu Ala Ala Gly Glu Ala Val Leu
915 920 925

Gly Ala Lys Thr Lys Ala Thr Ser Leu Val Asp Ala Val Asn Ser Asp
930 935 940

Ala Ala Lys Pro Ser Gln Pro Gly Glu Gly Leu Lys Lys Pro Val Leu
945 950 955
960

Pro Ala Thr Pro Lys Pro Gln Ser Ala Lys Pro Ser Gly Thr Pro Ile
965 970
975

Ser Pro Ala Pro Val Pro Ser Thr Leu Pro Ser Ala Ser Ser Ala Leu
980 985 990

Ala Gly Asp Gln Pro Ser Ser Thr Ala Phe Ile Pro Leu Ile Ser Thr
995 1000 1005

Arg Val Ser Leu Arg Lys Thr	Arg Gln Pro Pro Glu	Arg Ile Ala	
1010	1015		1020
Ser Gly Ala Ile Thr Lys Gly	Val Val Leu Asp Ser	Thr Glu Ala	
1025	1030		1035
Leu Cys Leu Ala Ile Ser Arg	Asn Ser Glu Gln Met	Ala Ser His	
1040	1045		1050
Ser Ala Val Leu Glu Ala Gly	Lys Asn Leu Tyr Thr	Phe Cys Val	
1055	1060		1065
Ser Tyr Val Asp Ser Ile Gln	Gln Met Arg Asn Lys	Phe Ala Phe	
1070	1075		1080
Arg Glu Ala Ile Asn Lys Leu	Glu Asn Asn Leu Arg	Glu Leu Gln	
1085	1090		1095
Ile Cys Pro Ala Thr Ala Gly	Ser Gly Pro Ala Ala	Thr Gln Asp	
1100	1105		1110
Phe Ser Lys Leu Leu Ser Ser	Val Lys Glu Ile Ser	Asp Ile Val	
1115	1120		1125
Gln Arg			
1130			

60610674v1

14