



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월14일

(11) 등록번호 10-2717594

(24) 등록일자 2024년10월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 513/14 (2006.01) **A61K 31/5025** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01) **A61P 7/08** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 513/14 (2013.01)
A61K 31/5025 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7007344
(22) 출원일자(국제) 2018년08월15일
심사청구일자 2021년08월17일
(85) 번역문제출일자 2020년03월12일
(65) 공개번호 10-2020-0054199
(43) 공개일자 2020년05월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/000128
(87) 국제공개번호 WO 2019/035864
국제공개일자 2019년02월21일
- (30) 우선권주장
PCT/CN2017/097496 2017년08월15일 중국(CN)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
Human Mutation, 2008, 30, 446-453.
WO2012151450 A1
- (73) 특허권자
아지오스 파마슈티컬스 아이엔씨.
미국, 매사추세츠주 02139, 캄브릿지, 시드니 스트리트 88
- (72) 발명자
시안체타, 지오반니
미국 01921 매사추세츠주 박스포드 헤릭 로드 82
리우, 타오
미국 02482 매사추세츠주 웨슬리 프로스트 서클 11
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

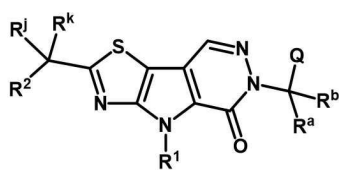
전체 청구항 수 : 총 35 항

심사관 : 변진석

(54) 발명의 명칭 혈액 장애의 치료에 사용하기 위한 피루브산 키나아제 활성화제

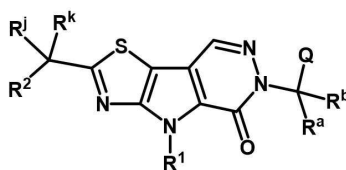
(57) 요약

피루브산염 키나제를 활성화시키는 화합물, 약학적 조성물 및 이의 사용 방법이 본원에 기술된다. 이들 화합물은 화학식 I로 표시되고:



(화학식 I)

식 중 R^1 , R^2 , R^a , R^b , R^j , R^k , 및 Q는 본원에서 정의된 바와 같다.

대표도

(화학식 I)

(52) CPC특허분류

A61P 3/10 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 7/06 (2018.01)
A61P 7/08 (2018.01)

(72) 발명자

파다이나나, 아닐, 쿠마

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 우드파크 서클 20

수이, 지후아

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 시드니 스트리트 88

카이, 첸웨이

중국 201201 상하이 푸둥 허칭 첸 칭리 로드 레인 425 넘버 66 룸 1102

쿠이, 다웨이

중국 201802 상하이 지아딩 디스트릭트 야시양 로드 #288 룸 9-1001

지, 징징

중국 200062 상하이 푸톈 디스트릭트 광푸시 로드 레인 2077 넘버 79 룸 401

(30) 우선권주장

62/673,526 2018년05월18일 미국(US)

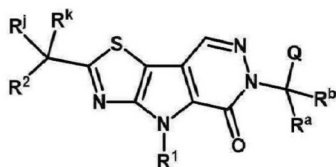
62/673,533 2018년05월18일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

다음의 구조식으로 표시되는 화합물



(화학식 I)

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 식 중

R^1 은 C_1-C_4 알킬이며;

R^2 는 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴이고;

R^2 로 표시된 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴은 각각의 치환 가능한 고리 탄소 원자에서 R^p 에 의해 치환되고, 각각의 치환 가능한 고리 질소 원자에서 R^{n6} 에 의해 치환되고; 여기서:

R^p 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 헤테로아릴, $-OR^{o6}$, $-SR^{s2}$, $-N(R^{n3})_2$, $-C(=O)N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})C(=O)R^{c4}$, $-C(=O)R^{c4}$, $-C(=O)OR^{o6}$, $-OC(=O)R^{c4}$, $-S(=O)R^{s2}$, $-S(=O)_2R^{s2}$, $-S(=O)OR^{o6}$, $-OS(=O)R^{c4}$, $-S(=O)_2OR^{o6}$, $-OS(=O)_2R^{c4}$, $-S(=O)N(R^{n3})_2$, $-S(=O)_2N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})S(=O)R^{s2}$, $-N(R^{n3})S(=O)_2R^{s2}$, $-N(R^{n3})C(=O)OR^{o6}$, $-OC(=O)N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})C(=O)N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})S(=O)N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})S(=O)_2N(R^{n3})_2$, $-N(R^{n3})S(=O)OR^{o6}$, $-N(R^{n3})S(=O)_2OR^{o6}$, $-OS(=O)N(R^{n3})_2$, 또는 $-OS(=O)_2N(R^{n3})_2$ 이거나; 또는 대안적으로, 동일하거나 인접한 탄소 원자에 부착된 R^p 의 2가지 경우는 이들이 부착되는 탄소 원자(들)와 합쳐져 임의 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고; 여기서:

R^{n3} 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 질소 보호기이고;

R^{o6} 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 산소 보호기이며;

R^{c4} 의 각각의 경우는 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

R^{s2} 의 각각의 경우는 독립적으로 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 황 보호기이며;

R^{n6} 은 수소, 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 질소 보호기이며

Q는 6원 단환 헤테로아릴이고;

Q로 표시된 6원 단환 헤테로아릴은, 허용되는 원자가에 따라 0, 1, 2 또는 3개의 R^n 으로 치환되고;

R^n 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치

환된 알킬닐, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 헤테로아릴, $-OR^{o4}$, $-SR^{s1}$, $-N(R^{n2})_2$, $-C(=O)N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})C(=O)R^{c3}$, $-C(=O)R^{c3}$, $-C(=O)OR^{o4}$, $-OC(=O)R^{c3}$, $-S(=O)R^{s1}$, $-S(=O)_2R^{s1}$, $-S(=O)OR^{o4}$, $-OS(=O)R^{c3}$, $-S(=O)_2OR^{o4}$, $-OS(=O)_2R^{c3}$, $-S(=O)N(R^{n2})_2$, $-S(=O)_2N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})S(=O)R^{s1}$, $-N(R^{n2})S(=O)_2R^{s1}$, $-N(R^{n2})C(=O)OR^{o4}$, $-OC(=O)N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})C(=O)N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})S(=O)N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})S(=O)_2N(R^{n2})_2$, $-N(R^{n2})S(=O)OR^{o4}$, $-N(R^{n2})S(=O)_2OR^{o4}$, $-OS(=O)N(R^{n2})_2$, 또는 $-OS(=O)_2N(R^{n2})_2$ 이거나; 또는 동일하거나 인접한 탄소 원자에 부착된 R^n 의 2가지 경우는 이들이 부착되는 탄소 원자와 합쳐져 임의 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고; 여기서:

R^{n2} 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 질소 보호기이고;

R^{o4} 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 산소 보호기이고;

R^{c3} 의 각각의 경우는 독립적으로 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

R^{s1} 의 각각의 경우는 독립적으로 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 황 보호기이고;

R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 또는 $-OR^{o3}$ 이고;

R^{o3} 은 수소이고;

R^j 및 R^k 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이거나, 또는 대안적으로 R^j 및 R^k 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 합쳐져 $C=O$ 를 형성할 수 있고;

상기 질소 보호기는 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트 (Fmoc), t-부틸 카르바메이트 (BOC 또는 Boc), 1-아다만틸 카르바메이트 (Adoc), 비닐 카르바메이트 (Voc), 알릴 카르바메이트 (Alloc), 2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸(SEM), p-톨루엔설포아미드(Ts), 벤젠설포아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠설포아미드(Mtr), 또는 2,4,6-트리메톡시벤젠설포아미드(Mtb)로부터 선택되며,

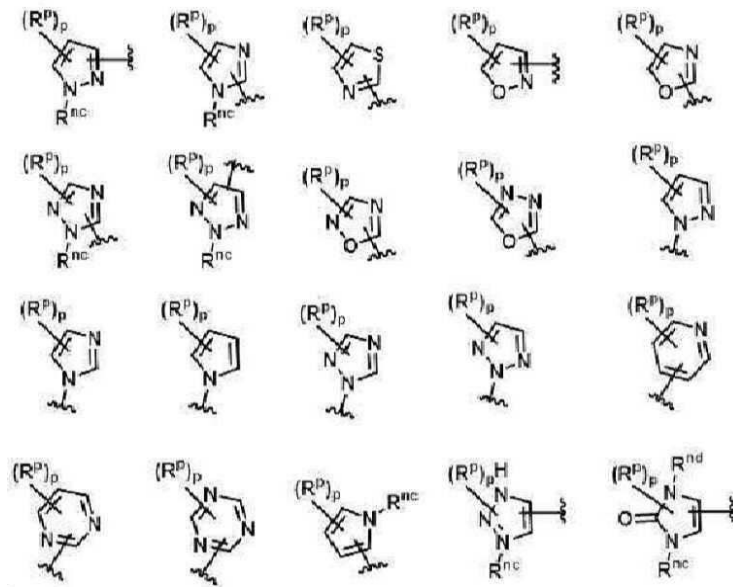
상기 산소 보호기 및 황 보호기는 독립적으로 메틸, 메톡시메틸(MOM), 메틸티오메틸(MTM), t-부틸티오메틸, (페닐다이메틸실릴)메톡시메틸(SMOM), 벤질옥시메틸(BOM), p-메톡시벤질옥시메틸(PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸(p-AOM), 테트라하이드로피라닐(THP), 메탄설포네이트(메실레이트), 벤질설포네이트, 또는 토실레이트(Ts)로부터 선택되며,

상기 각각의 임의 치환은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 아실, C_{3-6} 시클로알킬, C_{6-10} 아릴, 단환 또는 이환 헤테로아릴, 또는 단환 또는 이환 헤테로시클릴로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^2 로 표시된 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴은 다음 중 하나로부터 선택되며



식 중,

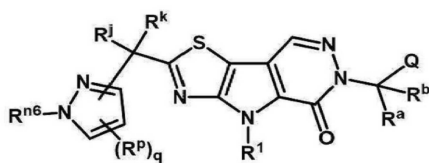
R^{nc} 및 R^{nd} 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 질소 보호기이고;

p 는 허용되는 원자수에 따라 0, 1, 2, 3 또는 4인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

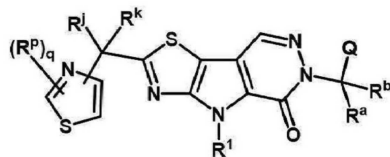
제1항에 있어서,

(a) 다음의 구조식으로 표시되는 화합물로서, 식 중, q 는 0, 1, 2, 또는 3인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이거나



(화학식 II); 또는

(b) 다음의 구조식으로 표시되는 화합물로서, 식 중, q 는 0, 1, 2, 또는 3인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인,



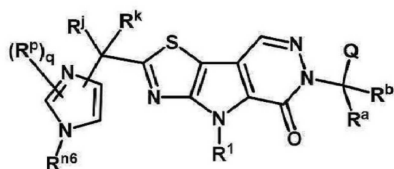
(화학식 III)

화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

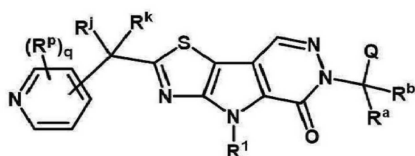
제1항에 있어서,

(a) 다음의 구조식으로 표시되는 화합물로서, 식 중, q 는 0, 1, 2, 또는 3인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이거나



(화학식 IV); 또는

(b) 다음의 구조식으로 표시되는 화합물로서, 식 중, q는 0, 1, 2, 또는 3인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인,



(화합물 V)

화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

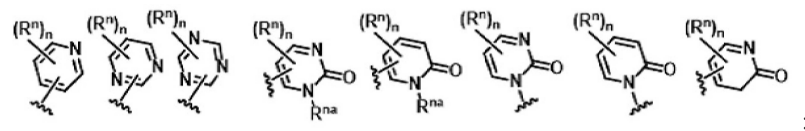
청구항 5

제1항에 있어서, R^p의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 할로젠, 임의 치환된 C₁₋₄ 알킬, -CN, -NO₂, -N₃, -OR^{o6}, -N(Rⁿ³)₂, -C(=O)N(Rⁿ³)₂, -C(=O)R^{c4}, 또는 -C(=O)OR^{o6}인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

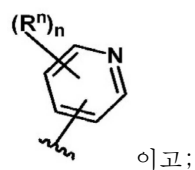
제1항에 있어서,

(a) Q로 표시된 6원 단환 헤테로아릴은 다음으로부터 선택되거나



또는

(b) Q로 표시된 6원 단환 헤테로아릴은



n은 허용되는 원자수에 따라 0, 1, 2 또는 3이며,

R^{na}는 독립적으로 수소, 임의 치환된 -C₁-C₆ 알킬 또는 질소 보호기인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제6항에 있어서, Rⁿ의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 할로젠, 임의 치환된 C₁₋₄ 알킬, -CN, -NO₂, -N₃, -OR^{o4}, -N(Rⁿ²)₂, -C(=O)N(Rⁿ²)₂, -C(=O)R^{c3}, 또는 -C(=O)OR^{o4}인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_4$ 알킬이고/거나;

R^j 및 R^k 는 각각 수소이고/거나;

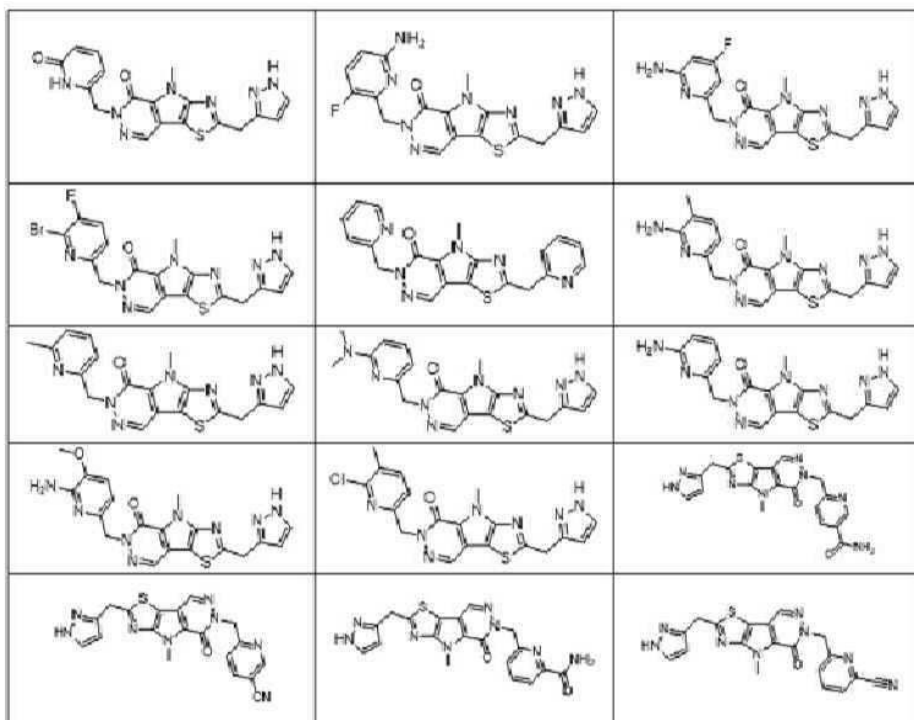
R^a 및 R^b 는 각각 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

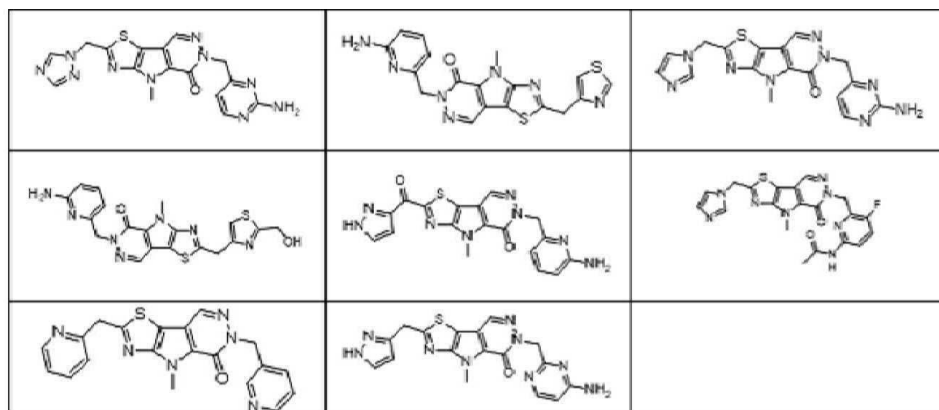
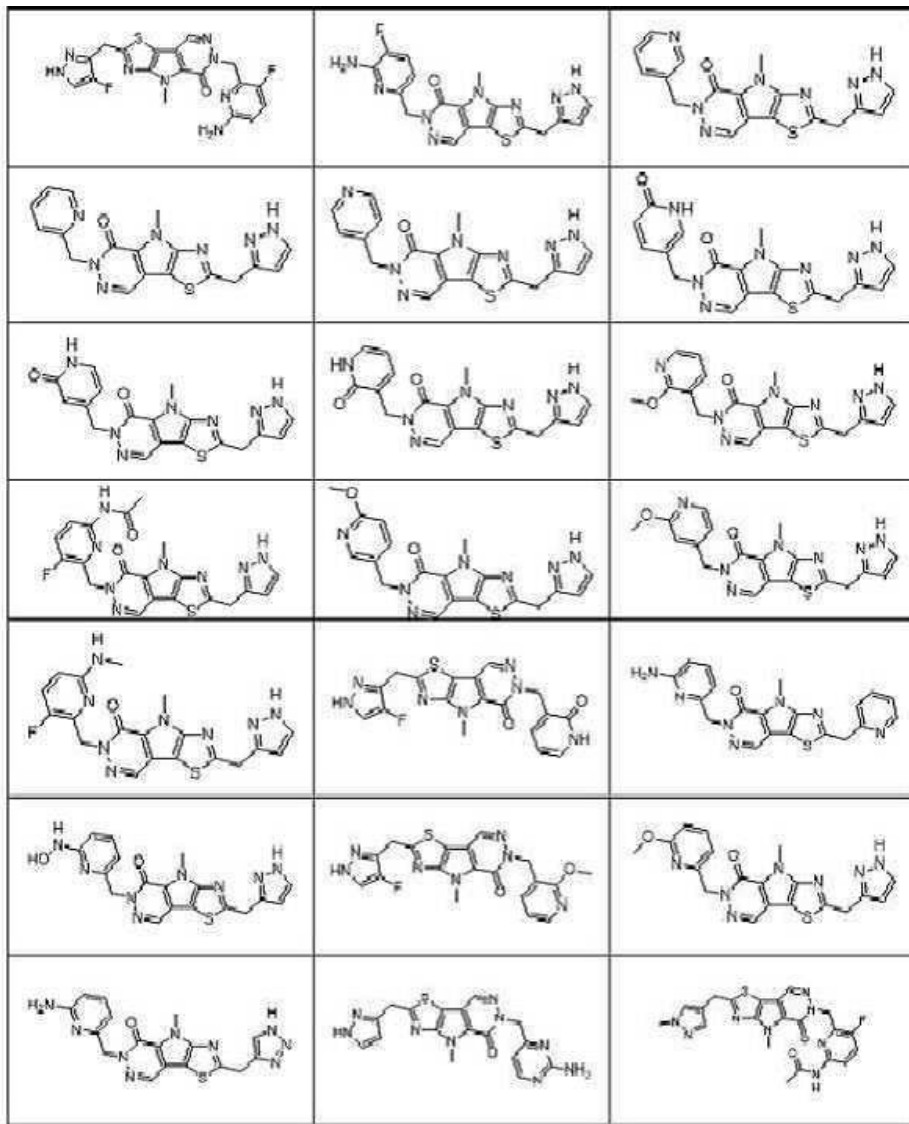
청구항 9

제3항에 있어서, q는 0 또는 1인, 화합물.

청구항 10

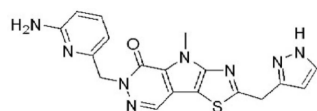
제1항에 있어서, 다음의 화합물로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.





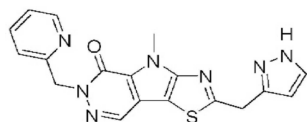
청구항 11

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



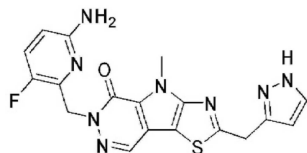
청구항 12

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



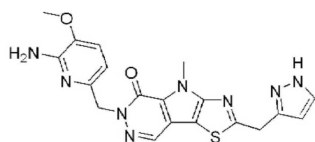
청구항 13

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



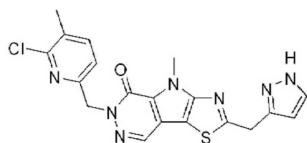
청구항 14

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



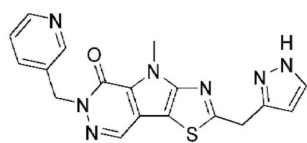
청구항 15

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



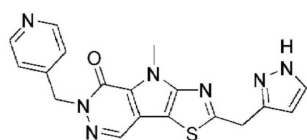
청구항 16

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



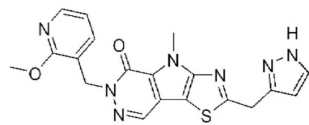
청구항 17

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



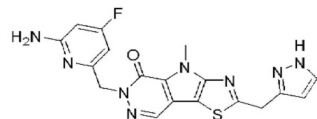
청구항 18

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



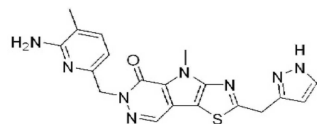
청구항 19

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



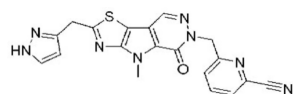
청구항 20

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



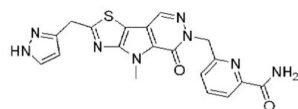
청구항 21

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



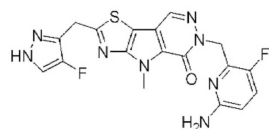
청구항 22

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



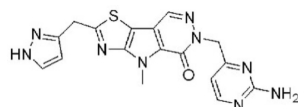
청구항 23

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



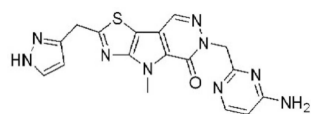
청구항 24

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



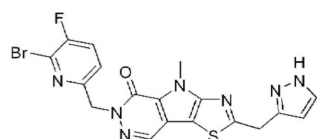
청구항 25

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



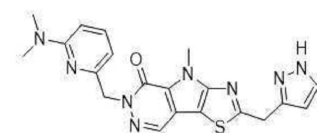
청구항 26

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



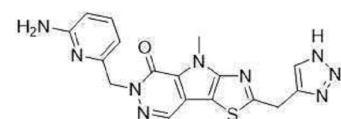
청구항 27

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



청구항 28

제10항에 있어서, 다음의 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.



청구항 29

대상체에서 빈혈증을 치료하기 위한 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물로서, 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 빈혈증은 적혈구 형성 이상 빈혈증(dyserythropoietic anemia)인, 약학적 조성물.

청구항 31

제29항에 있어서, 빈혈증은 용혈성 빈혈증, 유전적 및/또는 선천성 용혈성 빈혈증, 후천성 용혈성 빈혈증, 또는 다기관 질환의 일부로서의 빈혈증인, 약학적 조성물.

청구항 32

대상체에서 겸상 적혈구병을 치료하기 위한 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물로서, 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 33

대상체에서 피루브산 키나아제 결핍증(PKD)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물로서, 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 34

대상체에서 지중해빈혈, 유전성 구상 적혈구증, 유전성 타원 적혈구증, 무베타 지질단백혈증 또는 바센-코른츠 바이크 증후군, 겸상 적혈구병, 발작성 야간 혈색뇨, 후천성 용혈성 빈혈증, 또는 만성 질환으로 인한 빈혈증을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물로서, 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 지중해빈혈은 베타-지중해빈혈 또는 알파-지중해빈혈인, 약학적 조성물.

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 5월 18일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/673,526호 및 제62/673,533호의 우선권의 이익을 주장한다. 본 출원은 또한 2017년 8월 15일에 출원된 국제 특허 출원 제PCT/CN2017/097496호의 우선권의 이익을 주장한다. 전술한 우선 출원 각각은 그 전체가 참조로써 본원에 통합된다.

배경 기술

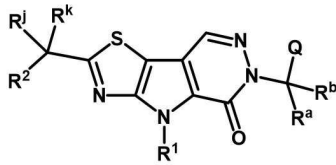
[0003] 피루브산 키나아제 결핍(PKD)은 PKLR 유전자의 열성 돌연변이에 기인한 피루브산 키나아제 R(PKR) 효소의 결핍에 의해 야기되는 적혈구의 질환이다(Wijk 등의 *Human Mutation*, 2008, 30 (3) 446-453 참조). PKR 활성화제는 PKD, 지중해 빈혈(예: 베타-지중해 빈혈), 유전성 타원적혈구증, 무베타 지질단백 혈증 또는 바센-코르츠바이크 증후군, 겸상 적혈구병, 발작성 야간 혈색뇨증, 빈혈(예: 선천성 빈혈(예: 효소병), 용혈성 빈혈(예: 유전성 및/또는 선천성 용혈성 빈혈, 후천성 용혈성 빈혈, 포스포글리세린산 키나아제 결손증에 의한 만성 용혈성 빈혈, 만성 질환 빈혈, 비-구상적혈구 용혈성 빈혈 또는 유전성 구상적혈구증))의 치료에 유익할 수 있다.

발명의 내용

[0004] 화학식 (I), (II), (III), (IV), 및 (V)("화학식 (I)~(V)"로 본원에서 통칭함)의 화합물로서, 피루브산 키나아

제 R(PKR), 야생형 및/또는 돌연변이체 효소(예컨대 본원에 기술된 것들)를 활성화시키는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된다.

[0005] 일 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며



[0006]

(화학식 I)

[0007]

식 중 R¹, R², R^a, R^b, R^j, R^k, 및 Q는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0008]

일 구현예에서, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 표 1 또는 도 1의 화합물로부터 선택된다.

[0009]

화학식 (I)-(V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 또한 제공된다.

[0010]

추가로, 본 개시는 대상체에서 빈혈증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (1) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 빈혈증은 I, II, III 또는 IV형 선천성 적혈구 형성 이상 빈혈증과 같은 적혈구 형성 이상 빈혈증이다.

[0011]

추가로, 본 개시는 대상체에서 겸상 적혈구병을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 (1) 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0012]

추가로, 본 개시는 대상체에서 용혈성 빈혈증(예를 들어, 포스포글리세레이트 키나아제 결핍에 기인하는 만성 용혈성 빈혈증(Blood Cells Mol Dis, 2011; 46(3):206 참조)을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 (1) 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 용혈성 빈혈증은 유전적 및/또는 선천성 용혈성 빈혈증, 후천성 용혈성 빈혈증, 또는 다기관 질환의 일부로서의 빈혈증이다. 특정 구현예에서, 용혈성 빈혈증은 선천성 빈혈증이다. 특정 구현예에서, 용혈성 빈혈은 유전성이다(예를 들어, 비구상 적혈구 용혈성 빈혈증 또는 유전성 구상 적혈구 증).

[0013]

추가로, 본 개시는 대상체에서 지중해빈혈(예: 베타-지중해빈혈), 유전성 구상 적혈구증, 유전성 타원 적혈구증, 무베타 지질단백혈증(또는 바센-코른츠바이크 증후군), 발작성 야간 혈색뇨, 후천성 용혈성 빈혈증(예: 유전성 빈혈증(예: 효소병)), 겸상 적혈구병, 또는 만성 질환으로 인한 빈혈증을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 (1) 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 후천성 용혈성 빈혈증은 선천성 빈혈증을 포함한다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 지중해빈혈을 치료하기 위한 것이다. 특정 구현예에서, 지중해빈혈은 베타-지중해빈혈이다.

[0014]

추가로, 본 개시는 대상체에서 피루브산 키나아제 결핍증(PKD)을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 (1) 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, PKD는 PKR의 결핍이다. 특정 구현예에서, PKR의 결핍은 피루브산 키나아제 R 돌연변이와 관련이 있다.

[0015]

본원에 기술된 화합물 및 약학적 조성물은 야생형과 비교해 더 낮은 활성을 갖는 PKR의 활성화제이며, 따라서 본 개시의 방법에 유용하다. 특정 구현예에서, PKR은 야생형이다. 특정 구현예에서, PKR은 돌연변이체이다. PKR

[0016]

의 이러한 돌연변이는 효소 활성(촉매 효율), 효소의 조절 특성(과당 2인산(FBP)/ATP에 의한 조절), 및/또는 효소의 열안정성에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 돌연변이의 예는 Valentini 등의 문헌[JBC 2002]에 기술되어 있다. 본원에 기술된 화합물에 의해 활성화되는 돌연변이체의 일부 예는 G332S, G364D, T384M, R479H, R479K, R486W, R532W, K410E, R510Q, 및 R490W를 포함한다. 이론에 구속됨이 없이, 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 FBP 비반응성 PKR 돌연변이체를 활성화시키거나, 안정성이 감소된 돌연변이체에게 열 안정성을 회복시키거나, 손상된 돌연변이체에게 촉매 효율을 회복시킴으로써 PKR 돌연변이체의 활성화에 영향을 미친다. PKR 돌연변이에 대한 본 화합물의 활성화 활동은 실시예에 기재된 방법에 따라 시험할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 또한 야생형 PKR의 활성화제이다.

[0017] 일 구현예에서, 본 개시는 적혈구 세포에서 PKR의 활성화가 필요한 대상체에서 이를 활성화시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (1) 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, PKR은 야생형이다. 특정 구현예에서, PKR은 돌연변이체이다.

[0018] 일 구현예에서, 돌연변이체 PKR은 G332S, G364D, T384M, K410E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q, 및 R490W로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 돌연변이체 PKR은 A468V, A495V, I90N, T408I, 및 Q421K, 및 R498H로부터 선택된다. 특정 구현예에서, PKR은 R532W, K410E, 또는 R510Q이다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 본 발명의 예시적인 화합물의 구조를 나열한 것이다.

도 2는 실시예 1~10에 사용된 예시적인 중간체의 합성을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 하기 설명에 제시되거나 도면에 도시된 구성 요소의 구성 및 배치의 상세한 내용은 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 구현예는 다양한 방식으로 실시되거나 수행될 수 있다. 본원에서 사용되는 구절 및 용어는 설명을 목적으로 하는 것이며, 제한적인 것으로 간주되어서는 안 된다.

[0021] 정의

[0022] 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으므로, 거울상 이성질체 및/또는 부분 입체 이성질체와 같은 다양한 입체 이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물은 개별 거울상 이성질체, 입체 이성질체 또는 기하학적 이성질체의 형태이거나, 하나 이상의 입체 이성질체가 풍부한 혼합물 및 라세미 혼합물을 포함하는 입체 이성질체의 혼합물 형태일 수 있다. 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 키랄 염의 형성과 결정화를 포함하여, 당업자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 이성질체를 분리하거나; 비대칭 합성에 의해 바람직한 이성질체를 제조할 수 있다. 예를 들어, Jacques 등, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen 등, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)을 참조한다.

[0023] 본원에 기술된 화합물은 다수의 호변이성질체 형태로 기술될 수 있으며, 이러한 경우, 단일 호변이성질체 형태로만 기술되더라도 본원에 기술된 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 명시적으로 포함한다(예: 고리 시스템의 알킬화가 다수의 부위에서 알킬화를 초래할 수 있고; 이러한 모든 반응 생성물이 명시적으로 포함됨). 이러한 화합물의 모든 이성질체 형태가 명시적으로 포함된다. 화합물의 호변이성질체가 방향족인 경우, 이러한 화합물은 방향족이다. 마찬가지로, 치환기의 호변이성질체가 헤테로아릴인 경우, 이러한 치환기는 헤테로아릴이다.

[0024] 용어 "알킬(alkyl)"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소기의 라디칼(C_{1-10} 알킬)을 지칭한다. C_{1-6} 알킬기의 예는, 메틸 (C_1), 에틸 (C_2), 프로필 (C_3) (예: *n*-프로필, 이소프로필), 부틸 (C_4) (예: *n*-부틸, *tert*-부틸, 2차-부틸, *iso*-부틸), 펜틸 (C_5) (예: *n*-펜틸, 3-펜타닐, 아밀, 네오펜틸, 3-메틸-2-부타닐, 3차 아밀), 및 헥실 (C_6) (예: *n*-헥실)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬기의 각각의 경우는 독립적으로 치환되지 않거나("미치환 알킬") 하나 이상의 치환기(예: F와 같은 할로젠)로 치환된다("치환

된 알킬"). 특정 구현예에서, 알킬기는 미치환된 $-C_{1-10}$ 알킬이다. 특정 구현예에서, 알킬기는 치환된 $-C_{1-10}$ 알킬이다.

[0025] 용어 "할로알킬(haloalkyl)"은 수소 원자 중 하나 이상이 할로젠(예: 플루오로, 브로모, 클로로, 또는 요오드)에 의해 독립적으로 치환되는, 치환된 알킬기를 지칭하며, 모든 수소가 할로로 치환된 알킬 모이어티(예: , 퍼플루오로알킬)를 포함한다. 일부 구현예에서, 할로알킬 모이어티는 1개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₈ 할로알킬").

[0026] 용어 "알콕시(alkoxy)" 또는 "알콕실(alkoxyl)"은 -O-알킬 라디칼을 지칭한다. 예: 1 내지 6개의 탄소 원자를 가짐.

[0027] 용어 "아릴옥시(aryloxy)" 는 -O-아릴 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예에서, 아릴옥시기는 페녹시(phenoxy)이다.

[0028] 용어 "알케닐(alkenyl)"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의) 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다. 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 (2-부테닐에서와 같이) 내부 또는 (1-부테닐에서와 같이) 말단에 있을 수 있다. $-C_{2-4}$ 알케닐기의 예는 에테닐(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄), 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 헥세닐(C₆), 헵테닐(C₇), 옥테닐(C₈), 옥타트리에닐(C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알케닐기의 각각의 경우는 독립적으로, 치환되지 않거나("미치환 알케닐") 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 알케닐"). 특정 구현예에서, 알케닐기는 미치환된 $-C_{2-10}$ 알케닐이다. 특정 구현예에서, 알케닐기는 치환된 $-C_{2-10}$ 알케닐이다. 알케닐기에서, C=C 이중 결합은 (E)- 또는 (Z)- 이중 결합일 수 있다.

[0029] 용어 "알키닐(alkynyl)"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의) 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다("C₂₋₁₀ 알키닐"). 알키닐기의 예는 에티닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄), 2-부티닐(C₄), 펜티닐(C₅), 헥시닐(C₆), 헵티닐(C₇), 옥티닐(C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알키닐기의 각각의 경우는 독립적으로, 치환되지 않거나("미치환 알키닐") 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 알키닐"). 특정 구현예에서, 알키닐기는 미치환된 $-C_{2-10}$ 알키닐이다. 특정 구현예에서, 알키닐기는 치환된 $-C_{2-10}$ 알키닐이다.

[0030] 용어 "카르보시클릴(carbocyclyl)" 또는 "카르보시클릭(carbocyclic)"은 비-방향족 고리 시스템에서 3 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖고("C₃₋₁₄ 카르보시클릴") 헤테로원자를 갖지 않는 비-방향족 단환, 이환, 또는 삼환 또는 다환 탄화수소 고리 시스템의 라디칼을 지칭한다. 카르보시클릴기는 완전히 포화된 고리 시스템(예: 시클로알킬) 및 부분적으로 포화된 고리 시스템을 포함한다. 일부 구현예에서, 카르보시클릴기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C₃₋₁₀ 카르보시클릴").

[0031] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "시클로알킬(cycloalkyl)"은 표시된 수의 고리 및 탄소 원자를 포함하는 3 내지 14개의 탄소를 갖는 포화된 단환, 이환, 삼환, 또는 다환 탄화수소기를 포함한다(예를 들어, C₃-C₁₄ 단환, C₄-C₁₄ 이환, C₅-C₁₄ 삼환, 또는 C₆-C₁₄ 다환 시클로알킬). 일부 구현예에서, "시클로알킬"은 단환 시클로알킬이다. 단환 시클로알킬기의 예는 시클로펜틸(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로프로필(C₃) 시클로부틸(C₄), 시클로헵틸(C₇) 및 시클로옥틸(C₈)을 포함한다. 일부 구현예에서, "시클로알킬"은 이환 시클로알킬이다. 이환 시클로알킬의 예는 바이시클로[1.1.0]부탄(C₄), 바이시클로[1.1.1]

[0032] 펜탄(C₅), 스피로[2.2]펜탄(C₅), 바이시클로[2.1.0]펜탄(C₅), 바이시클로[2.1.1]헥산(C₆), 바이시클로[3.3.3]운데칸(C₁₁), 데카하이드로나프탈렌(C₁₀), 바이시클로[4.3.2]운데칸(C₁₁), 스피로[5.5]운데칸(C₁₁) 및 바이시클로[4.3.3]도데칸(C₁₂)을 포함한다. 일부 구현예에서, "시클로알킬"은 삼환 시클로알킬이다. 삼환 시클로알킬의 예는 아다만틴(C₁₂)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 시클로알킬기의 각각의 경우는 독립적으로, 치환되지 않거나("미치환 시클로알킬") 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 시클로알킬"). 특정 구현예에서, 시클로알킬기는 미치환된 C₃₋₁₄ 시클로알킬이다. 특정 구현예에서, 시클로알킬기는 치환된 C₃₋₁₄ 시클로알킬이다.

[0033]

용어 "헤테로시클릴(heterocyclyl)" 또는 "헤테로시클릭(heterocyclic)"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3-원 내지 14-원 비-방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("3-14원 헤테로시클릴"). 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 헤테로시클릴기에서, 부착점은, 허용되는 원자들에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴기는 단환("단환 헤테로시클릴") 또는 다환(예: 이환 시스템("이환 헤테로시클릴") 또는 삼환 시스템("삼환 헤테로시클릴")과 같은 축합되거나 결합된 고리 시스템 또는 스피로 고리 시스템)일 수 있고, 포화되거나, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 포함할 수 있다. 헤테로시클릴 다환 고리 시스템은 1개 또는 2개의 고리 모두에서 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 또한 "헤테로시클릴"은, 위에서 정의된 바와 같이 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 카보시클릴기와 융합되고, 부착점이 카르보시클릴 고리 또는 헤테로시클릴 고리 상에 있는 고리 시스템을 포함하거나; 위에서 정의된 바와 같이 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합되고, 부착점이 헤테로시클릴 고리 상에 있는 고리 시스템을 포함하며, 이러한 경우에, 고리 원(ring member)의 개수가 헤테로시클릴 고리 시스템에서 고리 원의 개수를 연속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로시클릴의 각각의 경우는 독립적으로, 치환되지 않거나("미치환 헤테로시클릴") 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 헤테로시클릴"). 특정 구현예에서, 헤테로시클릴기는 미치환된 3-14원 헤테로시클릴이다. 특정 구현예에서, 헤테로시클릴기는 치환된 3-14원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-10원 비-방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5-10원 헤테로시클릴"). 예시적인 헤테로시클릴기는 아지리디닐, 옥시라닐, 티이라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 테트라하이드로푸라닐, 다이하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 다이하이드로티오페닐, 피롤리디닐, 다이하이드로피롤릴, 피롤릴-2,5-다인, 다이옥솔라닐, 옥사티올라닐, 다이티올라닐, 트리아졸리닐, 옥사다이아졸리닐, 티아다이아졸리닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 다이하이드로피리디닐, 티아닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 다이티아닐, 다이옥사닐, 트라아지나닐, 아제파닐, 옥세파닐, 티에파닐, 아조카닐, 옥세카닐, 티오카닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 다이하이드로벤조푸라닐, 다이하이드로벤조티에닐, 테트라하이드로벤조티에닐, 테트라하이드로벤조푸라닐, 테트라하이드로인돌릴, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 데카하이드로이소퀴놀리닐, 옥타하이드로크로메닐, 옥타하이드로이소크로메닐, 데카하이드로나프티리디닐, 데카하이드로-1,8-나프티리디닐, 옥타하이드로피롤로[3,2-b]피롤, 인돌리닐, 프탈리미딜, 나프탈리미딜, 크로마닐, 크로메닐, 1H-벤조[e][1,4]다이아제피닐, 1,4,5,7-테트라하이드로피라노[3,4-b]피롤릴, 5,6-다이하이드로-4H-푸로[3,2-b]피롤릴, 6,7-다이하이드로-5H-푸로-b]피라닐, 5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피라닐, 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 2,3-다이하이드로푸로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로푸로[3,2-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[3,2-b]피리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,6-나프티리디닐 등을 포함한다.

[0034]

용어 "아릴(aryl)"은 6-14개의 고리 탄소 원자를 갖고(예: 환상 어레이로 공유된 6, 10, 또는 14 δ 개의 전자를 갖고), 방향족 고리 시스템으로 제공된 헤테로원자는 갖지 않는 단환 또는 다환(예: 이환 또는 삼환) $4n+2$ 방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭한다("C₆₋₁₄ 아릴"). 일부 구현예에서, 아릴기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C₆ 아릴"; 예를 들어, 페닐). 일부 구현예에서, 아릴기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C₁₀ 아릴"; 예를 들어, 1-나프틸 및 2-나프틸과 같은 나프틸). 일부 구현예에서, 아릴기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C₁₄ 아릴"; 예를 들어, 안트라실). 또한 "아릴"은, 위에서 정의된 바와 같이 아릴 고리가 하나 이상의 카보시클릴 또는 헤테로시클릴기와 융합되고, 라디칼 또는 부착점이 아릴 고리 상에 있는 고리 시스템을 포함하며, 이러한 경우에, 탄소 원자의 개수가 아릴 고리 시스템에서 탄소 원자의 개수를 연속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 아릴기의 각각의 경우는 독립적으로, 치환되지 않거나("미치환 아릴") 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 아릴"). 특정 구현예에서, 아릴기는 미치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다. 특정 구현예에서, 아릴기는 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다.

[0035]

용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 고리 탄소 원자 및 방향족 고리 시스템으로 제공된 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-14원 단환 또는 다환(예: 이환, 삼환) $4n+2$ 방향족 고리 시스템(예: 환상 어레이로 공유된 6개의 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5-14원 헤테로아릴"). 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 1-6개의 헤테로원자를 포함하는 8-12원 이환 헤테로아릴일 수 있다. "5 또는 6원 단환 헤테로아릴" 또는 "5원 또는 6원 단환 헤테로아릴"은 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 단환의 비축합된 $4n+2$ 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 예시적인 단환 5원

또는 6원 헤테로아릴기는 피롤릴, 푸라닐, 티오펜릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐 및 테트라지닐을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 라디칼의 호변이성질체가 헤테로아릴인 경우, 이 라디칼은 헤테로아릴이다. 용어 "호변이성질체(tautomer 또는 tautomeric)"는 수소 원자의 적어도 하나의 정상적인 이동과 원자가의 적어도 하나의 변화(예를 들어, 단일 결합에서 이중 결합으로, 삼중 결합에서 단일 결합으로의 변화, 또는 그 반대의 변화)로 생성되는 2개 이상의 상호 전환이 가능한 화합물/치환체를 지칭한다. 호변이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매 및 pH를 포함하는 여러 인자에 따라 달라진다. 호변이성화(즉, 호변이성질체 쌍을 제공하는 반응)는 산 또는 염기에 의해 촉매화될 수 있다. 예시적인 호변이성화는 케토에서-에놀로, 아미드에서-이미드로, 락탐에서-락티드로, 에나민에서-이민으로, 및 에나민에서-다른 에나민으로의 호변이성화를 포함한다.

[0036] 용어 "포화(saturated)"는 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는 모이어티, 즉 단일 결합만을 함유하는 모이어티를 지칭한다.

[0037] 용어 "임의 치환된(optionally substituted)"은 치환된 것 또는 치환되지 않은 것을 지칭한다. 일반적으로, 용어 "치환된(substituted)"은 기 상에 존재하는 적어도 하나의 수소가 허용 가능한 치환기, 예를 들어, 치환 시 안정한 화합물(재배열(rearrangement), 환화(cyclization), 제거(elimination) 또는 기타 반응 등에 의한 형질변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물)을 생성하는 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, "치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환 가능한 위치에서 치환기(예: C₁₋₆ 알킬, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 아실, C₃₋₆ 시클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 단환 또는 이환 헤테로아릴, 및 단환 또는 이환 헤테로시클릴)를 가지며, 임의의 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 치환될 때, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기와 치환을 포함하는 것으로 고려되며, 안정한 화합물의 형성을 유도하는 본원에 기술된 치환기 중 어느 하나를 포함한다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 모든 이러한 조합을 고려한다. 본 발명의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자수를 만족시키고 안정적인 모이어티를 형성하는 본원에 기술된 바와 같은 임의의 적절한 치환기를 가질 수 있다. 본 발명은 본원에 기술된 예시적인 치환기에 의해 어떤 방식으로든 제한되도록 의도되지 않는다.

[0038] A "치환 가능한 고리 탄소 원자"는 아릴/헤테로아릴/카르보시클릴/헤테로시클릴 고리 상의 탄소 원자를 지칭하며, 탄소 원자 상에는 위에 정의된 바와 같은 허용 가능한 치환기와 치환되는 적어도 하나의 수소가 존재한다. A "치환가능한 고리 질소 원자"는 헤테로아릴-

[0039] 헤테로시클릴 고리 상의 질소 원자를 지칭하며, 질소 원자 상에는 허용 가능한 치환기와 치환되는 적어도 하나의 수소가 존재한다.

[0040] 달리 명시되지 않는 한, "치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환 가능 위치에서 치환기를 가지며, 임의의 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 치환되는 경우, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기와 치환을 포함하는 것으로 고려되며, 안정한 화합물의 형성을 유도하는 본원에 기술된 치환기 중 어느 하나를 포함한다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 모든 이러한 조합을 고려한다. 본 발명의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자수를 만족시키고 안정적인 모이어티를 형성하는 본원에 기술된 바와 같은 임의의 적절한 치환기를 가질 수 있다. 본 발명은 본원에 기술된 예시적인 치환기에 의해 어떤 방식으로든 제한되도록 의도되지 않는다.

[0041] 용어 "할로(halo)" 또는 "할로젠(halogen)"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.

[0042] 용어 "아실(acyl)"은 일반 화학식 $-C(=O)R^{X1}$, $-C(=O)OR^{X1}$, $-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}$, $-C(=O)SR^{X1}$, $-C(=O)N(R^{X1})_2$, $-C(=S)R^{X1}$, $-C(=S)N(R^{X1})_2$, 및 $-C(=S)S(R^{X1})$, $-C(=NR^{X1})R^{X1}$, $-C(=NR^{X1})OR^{X1}$, $-C(=NR^{X1})SR^{X1}$, 및 $-C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$ 를 갖는 기를 지칭하며, 식 중, R^{X1}은 원자가가 허용되는 경우, 수소; 할로젠; 치환되거나 미치환된 히드록실기; 치환되거나 미치환된 티올; 치환되거나 미치환된 아미노; 치환되거나 미치환된 아실, 환상 또는 비환상, 분지형 또는 비분지형 C₁₋₁₀ 알킬; 환상 또는 비환상, 치환되거나 미치환된, 분지형 또는 비분지형 C₂₋₁₀ 알케닐; 치환되거나 미치환된 C₂₋₁₀ 알키닐; 치환되거나 미치환된 C₆₋₁₂ 아릴; 치환되거나 미치환된 헤테로아릴이다. 예시적인 아실 기는 알데히드(-CHO), 카르복실산(-CO₂H), 케톤, 아실 할라이드, 에스테르, 아미드, 이민, 카보네이트, 카바메

이트 및 우레아를 포함한다.

[0043] 특정 구현예에서, 질소 원자 상에, 산소 원자 상에 또는 황 원자 상에 존재하는 치환기는 각각 질소 보호기, 산소 보호기 또는 황 보호기이다. 질소, 산소 및 황 보호기는 당업계에서 잘 알려져 있으며, 본원에 참조로서 통합된 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에서 상세히 기술된 것들을 포함한다. 예를 들어, 질소 보호기는 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트 (Fmoc), t-부틸 카르바메이트 (BOC 또는 Boc), 1-아다만틸 카르바메이트 (Adoc), 비닐 카르바메이트 (Voc), 알릴 카르바메이트 (Alloc), 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEM), p-톨루엔설포아미드(Ts), 벤젠설포아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠설포아미드(Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠설포아미드(Mtb), 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, N'-p-톨루엔설포닐아미노아실 유도체 등을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 예시적인 산소 보호기는 메틸,

[0044] 메톡시메틸(MOM), 메틸티오메틸(MTM), t-부틸티오메틸, (페닐다이메틸실릴)메톡시메틸(SMOM), 벤질옥시메틸(BOM), p-메톡시벤질옥시메틸(PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸(p-AOM), 테트라하이드로피라닐(THP), 메탄설포네이트(메실레이트), 벤질설포네이트, 및 토실레이트(Ts)를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0045] 용어 "이탈기(leaving group)"에는 합성 유기 화학업계에서의 통상적인 의미가 부여되며, 이는 친핵체(nucleophile)에 의해 변위될 수 있는 원자 또는 기를 지칭한다. 적절한 이탈기의 예는 할로젠(예컨대, F, Cl, Br, 또는 I(요오드)), 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 알칸설포닐옥시, 아렌설포닐옥시, 알킬-카르보닐옥시(예: 아세톡시), 설포산 에스테르, 예컨대 톨루엔설포네이트(토실레이트, -OTs), 메탄설포네이트(메실레이트, -OMs), p-브로모벤젠설포닐옥시(브로실레이트, -OBs), -OS(=O)₂(CF₂)₃CF₃ (노나플레이트, -ONf), 오텐트리플루오로메탄설포네이트(트리플레이트, -OTf) 등을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0046] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 믿을 만한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간과 하등 동물의 조직과 접촉한 상태로 사용하는 데 적합하고, 타당한 이익/위험 비율에 적합한 염들을 지칭한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Berge 등은 본원에 참조로서 통합된 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에서 약학적으로 허용 가능한 염에 대해 상세히 기술하고 있다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 적절한 무기 및 유기산과 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 비독성의 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산을 사용해 형성된 아미노기의 염; 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 구연산, 숙신산, 또는 말론산과 같은 유기산을 사용해 형성된 아미노기의 염; 또는 이온 교환과 같은 당업계에 공지된 다른 방법을 사용함으로써 형성된 아미노기의 염이다. 기타 약학적으로 허용 가능한 염은, 아디핀산염, 알긴산염, 아스코르브산염, 아스파르트산염, 벤젠설포산염, 벤조산염, 중황산염, 붕산염, 부티르산염, 캄페산염, 캄페설포산염, 구연산염, 시클로펜탄프로피온산염, 다이글루콘산염, 도데실황산염, 에탄황산염, 포름산염, 푸마르산염, 글루코헵톤산염, 글리세로인산염, 글루콘산염, 헤미황산염, 헵타논산염, 헥사논산염, 요오드화수소산염, 2-히드록시-에탄황산염, 락토비온산염, 락트산염, 라우린산염, 라우릴황산염, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메탄황산염, 2-나프탈렌황산염, 니코틴산염, 질산염, 올레산염, 옥살산염, 팔미트산염, 파모산염, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 인산염, 피크르산염, 피발산염, 프로피온산염, 스테아르산염, 숙신산염, 황산염, 타르타르산염, 티오시안산염, p-톨루엔황산염, 운데카논산염, 발레르산염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄, 및 N⁺(C₁₋₄ 알킬)₄⁻ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약학적으로 허용 가능한 염은, 적절한 경우, 무독성 암모늄, 사차 암모늄, 및 할라이드, 수산화물, 카르복실산염, 황산염, 인산염, 질산염, 저급 알킬 황산염, 및 아릴 황산염과 같은 반대이온을 사용해 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0047] 용어 "조성물(composition)" 및 "제형(formulation)"은 상호 교환적으로 사용된다.

[0048] 투여가 고려되는 "대상체(subject)"는 인간(즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성으로서, 예를 들어, 소아 대상체(예: 유아, 소아 또는 청소년) 또는 성인 대상체(예: 청소년, 중년의 성인 또는 노년의 성인)) 또는 비인간 동물을 지칭한다. 특정 구현예에서, 비인간 동물은 포유류(예: 영장류(예: 시노물구스 원숭이 또는 붉은털 원숭이), 상업적으로 관련된 포유동물(예: 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 또는 개), 또는 조류(예: 상업적으로 관련된 조류, 예컨대 닭, 오리, 거위 또는 칠면조)이다. 특정 구현예에서, 비인간 동물은 어류, 파충류 또는 양서류

류이다. 비인간 동물은 임의의 발달 단계에 있는 수컷 또는 암컷일 수 있다. 비인간 동물은 유전자이식 동물 또는 유전자 조작된 동물일 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 환자이다. 용어 "환자"는 질환의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 지칭한다. 특정 구현예에서, 용어 "환자"는 질환의 치료를 필요로 하는 18세를 넘긴 인간 성인이다. 특정 구현예에서, 용어 "환자"는 질환의 치료를 필요로 하는 18세 이하의 인간 소아이다. 특정 구현예에서, 환자는 정기적으로 수혈을 받지 않는다(예를 들어, 12개월 이내의 기간에 4회 이하의 수혈 에피소드를 가짐). 특정 구현예에서, 환자는 정기적으로 수혈을 받는다(예를 들어, 12개월 이내의 기간에 적어도 4회의 수혈 에피소드를 가짐). 특정 구현예에서, 대상체는 비장절제술(splenectomy)을 받았다. 특정 구현예에서, 대상체는 비장절제술을 받았고 정기적으로 수혈을 받는다. 특정 구현예에서, 대상체는 비장절제술을 받았고 정기적으로 수혈을 받지 않는다.

[0049] 용어 "투여(administer, administering 또는 administration)"는 대상체에게 또는 대상체 내에 본원에 기술된 화합물 또는 이의 조성물을 이식, 흡수, 섭취, 주입, 흡입 또는 달리 도입하는 것을 지칭한다.

[0050] 용어 "치료(treatment, treat 및 treating)"는 본원에 기술된 질환을 역전 또는 완화시키거나, 질환의 발병을 지연시키거나, 질환의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료는 질환의 하나 이상의 징후 또는 증상이 발생하였거나 관찰된 후에 투여될 수 있다(치료적 치료). 다른 구현예에서, 치료는 질환의 징후나 증상이 없을 때 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상 발병 전에 (예를 들어, 증상의 이력에 비추어 및/또는 병원균에 대한 노출을 고려하여) 취약한 대상체에게 투여될 수 있다(예방적 치료). 치료는 증상이 해결된 후에도, 예를 들어, 재발을 지연시키거나 예방하기 위해 계속될 수 있다. 특정 구현예에서, 치료는 일정 기간 동안 질환의 적어도 하나의 증상의 발생을 지연시키는 것을 포함한다.

[0051] 용어 "병태(condition)", "질환(disease)" 및 "장애(disorder)"는 상호 교환적으로 사용된다.

[0052] 본원에 기술된 화합물의 "유효량(effective amount)"은 원하는 생물학적 반응을 유도하기에 충분한 양을 지칭한다. 본원에 기술된 화합물의 유효량은, 원하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료되는 병태, 투여 방식, 및 대상체의 연령 및 건강과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 특정 구현예에서, 유효량은 치료적으로 유효한 양이다. 특정 구현예에서, 유효량은 베이스라인 대비 Hb 농도가 ≥ 1.5 g/dL 증가한 대상체의 헤모글로빈 반응을 생성하는 것이다. 대상체의 베이스라인 Hb 농도는 화합물로 치료하기 전에 이용 가능한 모든 Hb 농도의 평균이다. 특정 구현예에서, 유효량은 베이스라인 대비 Hb 농도가 ≥ 1.0 g/dL 증가한 대상체의 헤모글로빈 반응을 생성하는 것이다. 특정 구현예에서, 유효량은 베이스라인 대비 Hb 농도가 ≥ 2.0 g/dL 증가한 대상체의 헤모글로빈 반응을 생성하는 것이다. 특정 구현예에서, 유효량은 본원에 기술된 화합물의 1회 투약량의 양이다. 특정 구현예에서, 유효량은 본원에 기술된 화합물의 다회 투약량을 합친 양이다. 특정 구현예에서, 유효량은 치료적 유효량이다.

[0053] 본원에 기술된 화합물의 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 병태의 치료에 치료적 이점을 제공하거나, 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화하는 데 충분한 양이다. 치료적으로 유효한 양의 화합물은 병태의 치료에 치료적 이점을 제공하는 치료제 한 가지의 양 또는 다른 요법과 조합된 양을 의미한다. 용어 "치료적으로 유효한 양"은 전체 치료를 개선하고, 병태의 증상, 징후 또는 원인을 감소시키거나 회피하고/하거나, 또 다른 치료제의 치료 효능을 강화시키는 양을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 치료적으로 유효한 양은 야생형 또는 돌연변이체 PKR의 측정 가능한 활성화를 유발하기에 충분한 양이다. 특정 구현예에서, 치료적 유효량은 2,3-다이포스포글리세레이트 및/또는 ATP 수준을 조절하는 것이 필요한 혈액에서 이를 조절하거나; 피루브산 키나아제 결핍증(PKD), 용혈성 빈혈증(예를 들어, 만성 용혈성 빈혈증, 유전성 비구상 적혈구 빈혈증), 겸상 적혈구병, 지중해빈혈(예를 들어, 베타-지중해빈혈), 유전적 구상 적혈구증, 유전적 타원 적혈구증, 무베타 지질단백혈증(또는 바센-코른츠바이크 증후군), 발작성 야간 혈색뇨, 후천성 용혈성 빈혈증(예를 들어, 선천성 빈혈증(예: 효소증)), 만성 질환으로 인한 빈혈증을 치료하거나; 2,3-다이포스포글리세레이트 수준 증가와 연관된 질환 또는 병태(예: 간 질환)를 치료하기에 충분한 양이다. 특정 구현예에서, 치료적 유효량은 야생형 또는 돌연변이체 PKR의 측정 가능한 활성화를 유도하거나; 2,3-다이포스포글리세레이트 수준을 조절하는 것이 필요한 혈액에서 이를 조절하거나; 피루브산 키나아제 결핍증(PKD), 용혈성 빈혈증(예를 들어, 만성 용혈성 빈혈증, 유전성 비구상 적혈구 빈혈증), 겸상 적혈구병, 지중해빈혈(예를 들어, 베타-지중해빈혈), 유전적 구상 적혈구증, 유전적 타원 적혈구증, 무베타 지질단백혈증(또는 바센-코른츠바이크 증후군), 발작성 야간 혈색뇨, 후천성 용혈성 빈혈증(예를 들어, 선천성 빈혈증(예: 효소증)), 만성 질환으로 인한 빈혈증을 치료하거나; 2,3-다이포스포글리세레이트 수준 증가와 연관된 질환 또는 병태(예: 간 질환)를 치료하기에 충분한 양이다. 일 양태에서, 치료적 유효량은 대상체의 헤모글로빈 반응, 즉 베이스라인 대비 ≥ 1.0 g/dL (예컨대, ≥ 1.5 g/dL 또는 ≥ 2.0 g/dL)의 헤모글로빈 농도 증가를 생성하는 데 필요한 양이다. 대상체의 베이스라인 Hb

농도는 본원에서 기술된 화합물로 치료하기 전에 적어도 2주(예를 들어, 3주, 4주, 5주, 또는 6주) 이내의 모든 이용 가능한 Hb 농도의 평균이다. 특정 양태에서, 치료적 유효량은 환자의 수혈 부담을 감소시키는 데 필요한 양이다. 일 양태에서, 치료적 유효량은 제공된 화합물의 0.01~100 mg/kg(체중)/일, 예를 들어, 0.1 ~100 mg/kg(체중)/일이다. 특정 구현예에서, 치료적 유효량은 환자의 수혈 부담을 감소시키기 위한 것이다.

[0054] 본원에서 사용되는 바와 같이, 수혈 부담의 감소는 적어도 5주의 치료 기간 이내에 수혈된 RBC 단위의 수가 적어도 20% 감소됨을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 수혈 부담의 감소는 적어도 5주의 치료 기간 이내에 수혈된 RBC 단위의 수가 $\geq 33\%$ 감소됨을 의미한다. 특정 구현예에서, 수혈 부담의 감소는 적어도 10주(예를 들어, 적어도 20주 또는 적어도 24주)의 치료 기간 후에 관찰된다.

[0055] 본원에서 사용되는 바와 같이, 겸상 적혈구병(SCD), 헤모글로빈 SS병, 및 겸상 적혈구 빈혈증은 상호 교환적으로 사용된다. 겸상 적혈구병(SCD)은 일단의 유전성 적혈구 질환을 기술하는 것이다. 특정 구현예에서, SCD를 가진 대상체의 적혈구 세포는 헤모글로빈 S 또는 겸상 헤모글로빈으로 불리는 비정상적인 헤모글로빈을 갖는다. 특정 구현예에서, SCD를 가진 사람은 신체가 헤모글로빈 S를 생성하게 하는 적어도 하나의 비정상적인 유전자를 갖는다. 특정 구현예에서, SCD를 가진 사람은 2개의 헤모글로빈 S 유전자, 즉 헤모글로빈 SS를 갖는다.

[0056] 지중해빈혈(thalassemia)은 신체가 비정상적인 형태의 헤모글로빈을 만드는 유전적 혈액 장애이다. 특정 구현예에서, 비정상적인 형태의 헤모글로빈은 알파 또는 베타 글로빈의 결핍을 초래한다. 특정 구현예에서, 이러한 장애는 많은 수의 적혈구를 파괴시키고, 이는 빈혈증으로 이어진다. 특정 구현예에서, 지중해빈혈은 알파-지중해빈혈이다. 특정 구현예에서, 지중해빈혈은 베타-지중해빈혈이다.

[0057] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "활성화제(activator)"는 야생형 피루브산 키나아제 R(wt PKR)의 활성을 (측정 가능하게) 증가시키거나, 야생형 피루브산 키나아제 R(wt PKR) 활성을 wt PKR의 기저 활성 수준보다 큰 수준까지 증가시키는 제제; 또는 돌연변이체 피루브산 키나아제 R(mPKR)의 활성을 (측정 가능하게) 증가시키거나, 돌연변이체 피루브산 키나아제 R(mPKR) 활성을 돌연변이체 PKR의 기저 활성 수준보다 큰 수준까지, 예를 들어, 야생형 PKR 활성의 20%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%인 수준까지 증가시키는 제제를 의미한다.

[0058] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "충진된 적혈구 세포(packed red blood cell)" 또는 PRBC는 전혈 유닛으로부터 원심분리에 의해서 만들어지거나 대부분의 혈장을 제거함으로써 만들어진 적혈구 세포를 지칭한다. 특정 구현예에서, PRBC 유닛은 적어도 약 95%의 적혈구용적률을 갖는다. 특정 구현예에서, PRBC 유닛은 적어도 약 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10%의 적혈구용적률을 갖는다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같은 방법을 지칭하는 용어 "생체 외(ex vivo)"는 상기 방법이 유기체 외부에서 일어남을 의미한다. 예를 들어, 세포(예: 적혈구 세포), 조직이나 혈액(적어도 적혈구 세포, 혈장 및 헤모글로빈을 함유하는 혈액)을 유기체로부터 추출하여, 선택적으로는 인위적으로 제어된 조건(예: 온도) 하에서, 본원에 제공된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물과 접촉시킬 수 있다.

[0060] 본원에 사용된 바와 같은 방법을 지칭하는 용어 "시험관 내(in vitro)"는 상기 방법이 유기체 외부에서 일어나고 인위적인 환경 내에 포함됨을 의미한다. 예를 들어, 세포(예: 적혈구 세포), 조직 또는 혈액(적어도 적혈구 세포, 혈장 및 헤모글로빈을 함유하는 혈액)을 유기체로부터 추출하여, 한정된 인위적인 환경(예: 배양 시스템)에서, 예컨대 시험관 내, 배양물 내, 플라스크 내, 마이크로타이터 플레이트 내, 페트리 접시 위 등에서, 본원에 제공된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물과 접촉시킬 수 있다.

[0061] 화합물

[0062] 본원에 기술된 것들과 같은 야생형 PKR 및/또는 돌연변이체 PKR을 활성화시키는 화합물 및 조성물이 본원에 기술된다. 일 구현예에서, 화학식 (I)-(V)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 (I)-(V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0063] 본 발명의 제1 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물



[0064]

[0065] (화학식 I)

[0066] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되며, 식 중

[0067] R^1 은 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 할로알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 아릴, $-OR^{01}$, $-C(=O)R^{c1}$, 또는 질소 보호기이고, 여기서:

[0068] R^{01} 은 수소, 임의 치환된 알킬, 또는 산소 보호기이고;

[0069] R^{c1} 은 임의 치환된 알킬 또는 $-N(R^{cn})_2$ 이며, 여기서, R^{cn} 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, 또는 질소 보호기이며;

[0070] R^2 및 Q는 각각 독립적으로 임의 치환된 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴이고;

[0071] R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, 임의 치환된 알킬, $-OR^{03}$, $-N(R^{n1})_2$, $-C(=O)N(R^{n1})_2$, 또는 $-C(=O)R^{c2}$ 이거나, 대안적으로, R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 합쳐져 임의 치환된 시클로알킬 또는 임의 치환된 헤테로시클릴을 형성할 수 있고, 여기서:

[0072] R^{n1} 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0073] R^{03} 은 수소, 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 산소 보호기이고;

[0074] R^{c2} 는 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이며;

[0075] R^j 및 R^k 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^{07}$, $-N(R^{n5})_2$, $-N(R^{n5})C(=O)R^{c5}$, $-C(=O)N(R^{n5})_2$, $-C(=O)R^{c5}$, $-C(=O)OR^{07}$, $-SR^{js}$, $-S(=O)_2R^{js}$, $-S(=O)R^{js}$, 또는 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이거나, 대안적으로 R^j 및 R^k 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 합쳐져 $C=O$, 임의 치환된 C_1-C_6 단환 시클로알킬 고리, 또는 임의 치환된 C_3-C_6 단환 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고, 여기서:

[0076] R^{n5} 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OR^{08}$, 또는 질소 보호기이고, 여기서 R^{08} 은 수소, 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 산소 보호기이고;

[0077] R^{07} 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 산소 보호기이고;

[0078] R^{c5} 의 각각의 경우는 독립적으로 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이며;

[0079] R^{js} 의 각각의 경우는 독립적으로 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 임의 치환된 C_6-12 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 또는 황 보호기이다.

[0080] 본 발명의 제2 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중 R^2 로 표시된 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴은 각각의 치환 가능한 고리 탄소 원자에서 R^p 에 의해 임의 치환되고, 각각의 치환 가능한 고리 질소 원자에서 R^{n6} 에 의해 임의 치환되고; 여기서:

[0081] R^p 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 헤테로아릴, $-\text{OR}^{o6}$, $-\text{SR}^{s2}$, $-\text{N}(\text{R}^{n3})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{n3})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{n3})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{c4}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{c4}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{o6}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{c4}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{s2}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{s2}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{OR}^{o6}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{c4}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{o6}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{c4}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{n3})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{n3})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{n3})\text{S}(=\text{O})\text{R}^{s2}$, $-\text{N}(\text{R}^{n3})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{s2}$, $-\text{N}(\text{R}^{n3})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{o6}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{n3})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{n3})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{n3})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{n3})\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{n3})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{n3})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{n3})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{n3})\text{S}(=\text{O})\text{OR}^{o6}$, $-\text{N}(\text{R}^{n3})\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{o6}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{n3})_2$, or $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{n3})_2$ 이거나, 대안적으로, 동일하거나 인접한 탄소 원자에 부착된 R^p 의 2가지 경우는 이들이 부착되는 탄소 원자(들)와 합쳐져 임의 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고; 여기서:

[0082] R^{n3} 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의 치환된 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0083] R^{o6} 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의 치환된 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 산소 보호기이며;

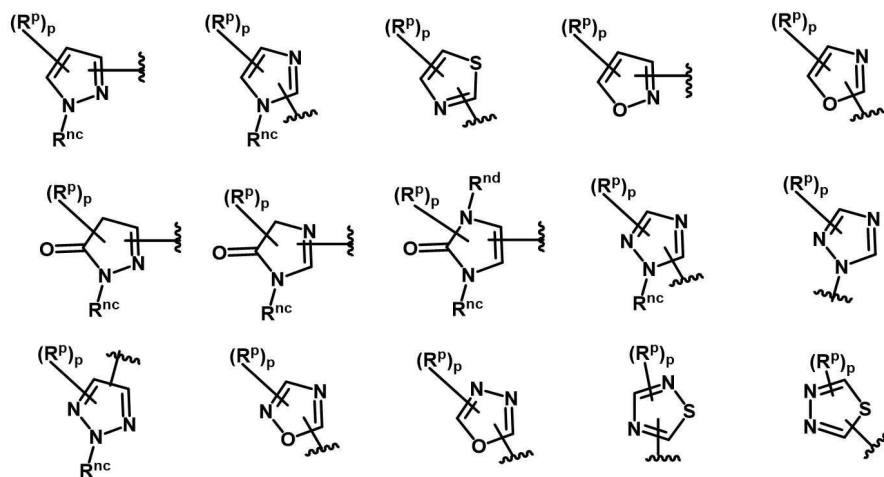
[0084] R^{c4} 의 각각의 경우는 임의 치환된 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

[0085] R^{s2} 의 각각의 경우는 독립적으로 임의 치환된 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 황 보호기이며;

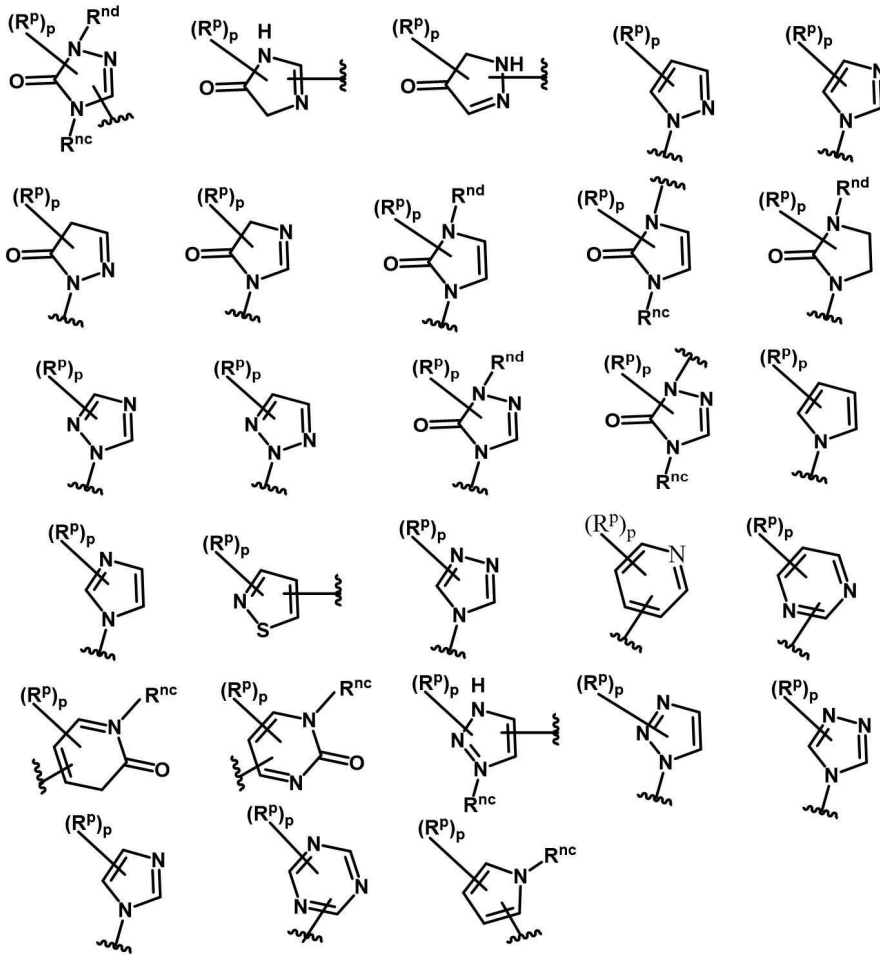
[0086] R^{n6} 은 수소, 임의 치환된 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 질소 보호기이며;

[0087] 나머지 변수는 제1 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0088] 본 발명의 제3 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, R^2 로 표시되는 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴은 다음 중 하나로부터 선택되고:



[0089]



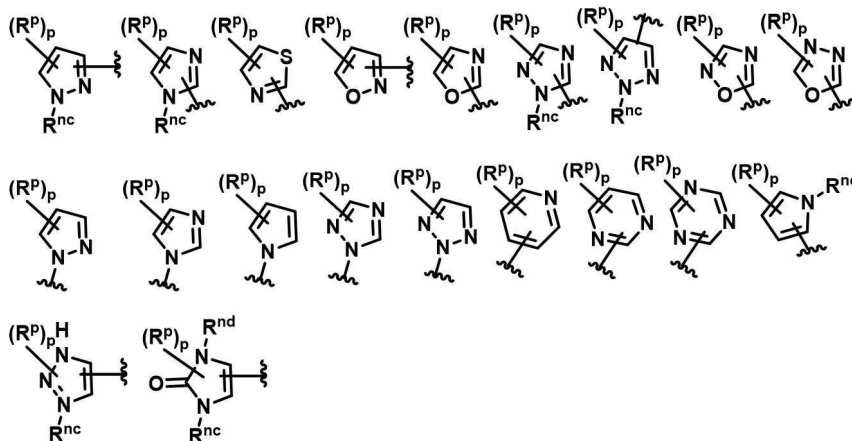
식 중,

R^{nc} 및 R^{nd} 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 질소 보호기이고;

p 는 허용되는 원자가가 따라 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

나머지 변수는 제1 또는 제2 구현예에서 정의된 바와 같다.

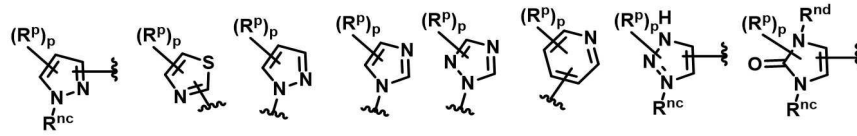
본 발명의 제4 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, R^2 로 표시되는 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴은 다음 중 하나로부터 선택되고:



나머지 변수는 제1, 제2 또는 제3 구현예에서 정의된 바와 같다.

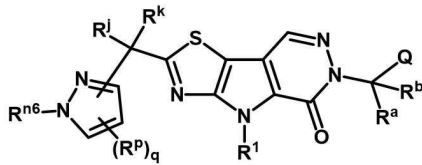
본 발명의 제5 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며,

식 중, R^2 로 표시되는 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴은 다음 중 하나로부터 선택되고:



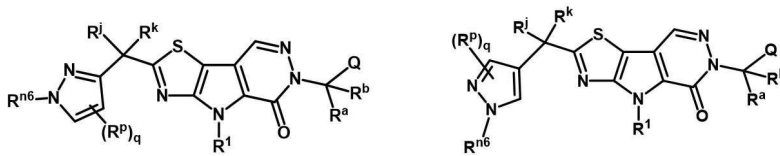
나머지 변수는 제1, 제2, 제3 또는 제4 구현예에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 제6 구현예에서, 화학식 (II)로 표시되는 화합물



(화학식 II)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, q는 0, 1, 2 또는 3이고; 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5 구현예에서 정의된 바와 같다. 특정 구현예에서, 다음의 화학식 중 하나에 의해 표시되는 화합물

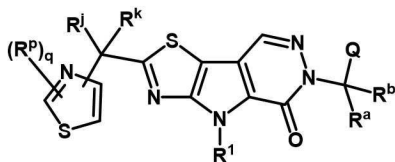


(화학식 II-a)

(화학식 II-b)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

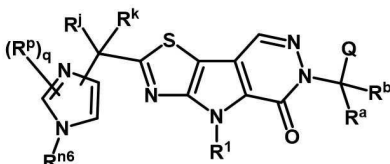
본 발명의 제7 구현예에서, 화학식 (III)으로 표시되는 화합물



(화학식 III)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, q는 0, 1, 2 또는 3이고; 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 또는 제6 구현예에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 제8 구현예에서, 화학식 (IV)로 표시되는 화합물



(화학식 IV)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, q는 0, 1, 2 또는 3이고; 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6 또는 제7 구현예에서 정의된 바와 같다.

또는 헤테로시클로알킬을 형성하고; 여기서:

[0126] Rⁿ²의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의 치환된 -C₁-C₆ 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0127] R⁰⁴의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의 치환된 -C₁-C₆ 알킬, 또는 산소 보호기이고;

[0128] R^{C3}의 각각의 경우는 독립적으로 임의 치환된 -C₁-C₆ 알킬이고;

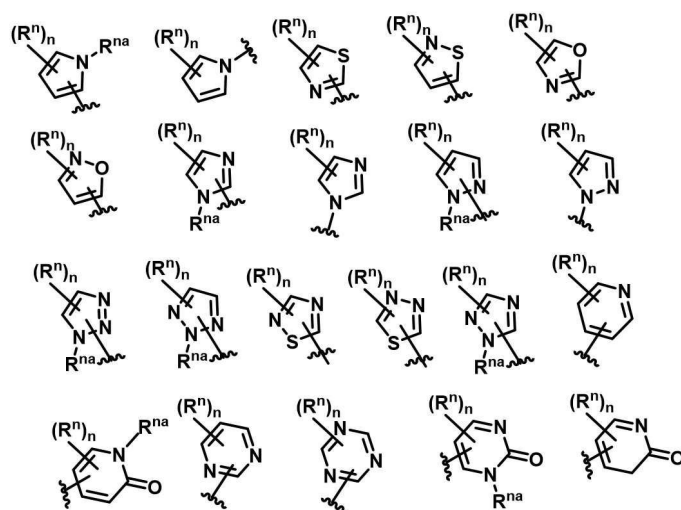
[0129] R^{s1}의 각각의 경우는 독립적으로 임의 치환된 -C₁-C₆ 알킬, 또는 황 보호기이고;

[0130] n은 허용되는 원자가가 따라 0, 1, 2 또는 3이며;

[0131] R^{na} , R^{nb} 및 R^{nd} 의 각각은 독립적으로 수소, 임의 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 질소 보호기이고,

[0132] 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10 또는 제11 구현예에 정의된 바와 같다.

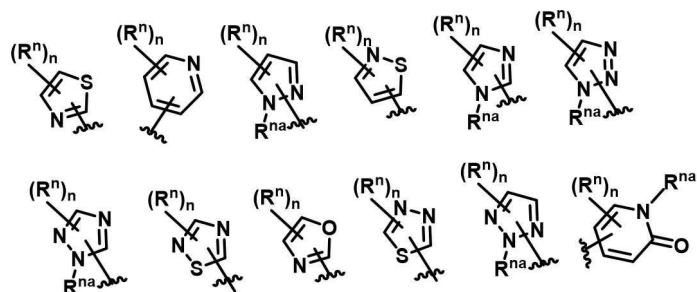
[0133] 본 발명의 제13 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, 0로 표시되는 5원 또는 6원 단화 헤테로아릴은 다음으로부터 선택되고:



[0134]

[0135] 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11 또는 제12 구현예에 정의된 바와 같다.

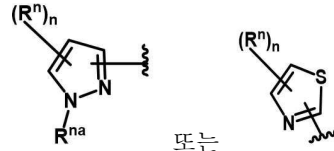
[0136] 본 발명의 제14 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, 0로 표시되는 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴은 다음으로부터 선택되고:

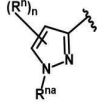


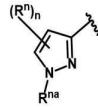
[0137]


[0138] 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12 또는 제13 구현예에 정의된 바와 같다.

[0139] 본 발명의 제15 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로




로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, Q는  이고; 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13 또는 제14 구현예에서 정의된 바와 같다. 추가 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제

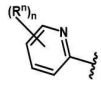


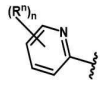
공되며, 식 중, Q는  이고; 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13 또는 제14 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0140] 본 발명의 제16 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로



로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, Q는  이고; 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13 또는 제14 구현예에서 정의된 바와 같다. 추가 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, Q는



 이고; 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13 또는 제14 구현예에서 정의된 바와 같다. 특정 구현예에서, R²와 Q는 동일하다. 특정 구현예에서, R²와 Q는 상이하다.

[0141] 본 발명의 제17 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, R^{na}는 수소 또는 -C₁₋₄ 알킬이고; 나머지 변수는 제12, 제13, 제14, 또는 제15 구현예와 같다.

[0142] 본 발명의 제17 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, R^{nb}는 수소 또는 -C₁₋₄ 알킬이고; 나머지 변수는 제12, 제13, 제14, 또는 제15 구현예와 같다.

[0143] 본 발명의 제17 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, Rnd는 수소 또는 -C₁₋₄ 알킬이고; 나머지 변수는 제12, 제13, 제14, 또는 제15 구현예와 같다.

[0144] 본 발명의 제18 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV) 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, Rⁿ은 독립적으로 수소, 할로젠, 임의 치환된 C₁₋₄ 알킬, -CN, -NO₂, -N₃, -OR^{o4}, -N(Rⁿ²)₂, -C(=O)N(Rⁿ²)₂, -C(=O)R^{c3}, 또는 -C(=O)OR^{o4} 이고; 나머지 변수는 제12, 제13, 제14, 제15, 제16 또는 제17 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0145] 본 발명의 제19 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, R¹은 수소 또는 -C₁₋₄ 알킬이고; 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17 또는 제18 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0146] 본 발명의 제20 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, R¹은 메틸이고; 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18 또는 제19 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0147] 본 발명의 제21 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로

로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, R^j 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-OR^{07}$, 또는 $-C_1-C_4$ 알킬이거나; 대안적으로, R^j 및 R^k 는 서로 결합되어 $=O$ 를 형성하고, 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19 또는 제20 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0148] 본 발명의 제22 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, R^j 및 R^k 는 각각 수소이고; 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20 또는 제21 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0149] 본 발명의 제23 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, R^a 및 R^b 는 각각 수소이고; 나머지 변수는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21 또는 제22 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0150] 본 발명의 제24 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, q 는 0 또는 1이고; 나머지 변수는 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22 또는 제23 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0151] 본 발명의 제25 구현예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중, n 은 0 또는 1이고; 나머지 변수는 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23 또는 제24 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0152] 일 구현예에서, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물로부터 선택된다.

[0153] 본원에 기술된 화합물은 야생형과 비교해 더 낮은 활성을 갖는 PKR 돌연변이체의 활성화제로서 유용하며, 따라서 본 발명의 방법에 유용하다. PKR의 이러한 돌연변이는 효소 활성(촉매 효율), 효소의 조절 특성(과당 2인산(FBP)/ATP에 의한 조절), 및/또는 효소의 열안정성에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 돌연변이의 예는 Valentini 등의 문헌[JBC 2002]에 기술되어 있다. 본원에 기술된 화합물에 의해 활성화되는 돌연변이체의 일부 예는 G332S, G364D, T384M, R479H, R479K, R486W, R532W, K410E, R510Q, 및 R490W를 포함한다. 이론에 구속됨이 없이, 본원에 기술된 화합물은 FBP 비반응성 PKR 돌연변이체를 활성화시키거나, 안정성이 감소된 돌연변이체에게 열 안정성을 회복시키거나, 손상된 돌연변이체에게 촉매 효율을 회복시킴으로써 PKR 돌연변이체의 활성화에 영향을 미친다. PKR 돌연변이에 대한 본 화합물의 활성화 활동은 실시예 11~17에 기술된 방법에 따라 시험할 수 있다. 본원에 기술된 화합물은 야생형 PKR의 활성화제로서도 유용하다.

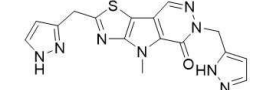
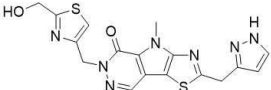
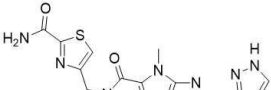
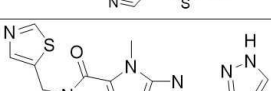
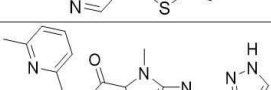
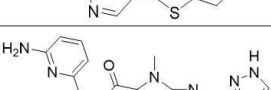
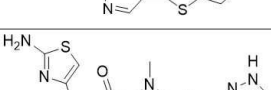
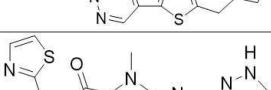
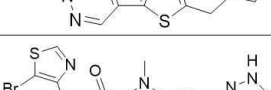
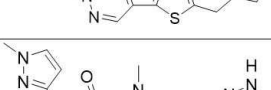
[0154] 일 구현예에서, 적혈구 세포의 수명을 연장시키기 위해, 본원에 기술된 화합물, 조성물 또는 약학적 조성물이 전혈 또는 체외에서 충전된 적혈구에 직접 첨가되거나, 환자에게 직접 (예를 들어, i.p., i.v., i.m., 경구, 흡입(에어로졸화된 전달), 경피, 설하 및 기타 전달 경로에 의해) 제공된다. 이론에 구속됨이 없이, 본원에 기술된 화합물은 RBC의 수명을 연장시키므로, 혈액의 2,3-DPG 및/또는 ATP의 수준에 영향을 미쳐, 저장된 혈액의 노화에 길항한다. 2,3-DPG 농도 수치의 감소는 산소-헤모글로빈 해리 곡선의 역방향 이동을 유도하고, 알로스테릭 평형(allosteric equilibrium)을 R 또는 산화 상태로 변화시키므로, 2,3-DPG 고갈로 인한 산소 친화도 증가에 의해 겸상 적혈구화의 원인이 되는 세포내 중합화를 치료적으로 억제하여, 보다 가용성인 옥시-헤모글로빈(oxy-hemoglobin)을 안정화시킨다. 따라서, 일 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 및 약학적 조성물은 항겸상세포 생성제(antisickling agent)로서 유용하다. 또 다른 구현예에서, 2,3-다이포스포글리세레이트를 조절하기 위해, 본원에 기술된 화합물, 조성물 또는 약학적 조성물이 전혈 또는 체외에서 충전된 적혈구에 직접 첨가되거나, 환자에게 직접 (예를 들어, i.p., i.v., i.m., 경구, 흡입(에어로졸화된 전달), 경피, 설하 및 기타 전달 경로에 의해) 제공된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 조성물 또는 약학적 조성물은 ATP의 수준을 증가시키고 반응성 산소 종으로부터 세포를 보호하는 데 도움을 줄 수 있다(Mol Cell. 2012 Oct 26; 48(2): 158-167 참조).

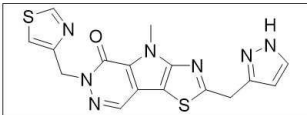
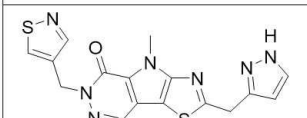
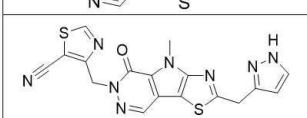
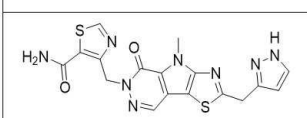
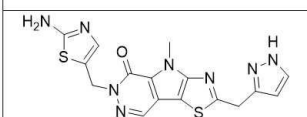
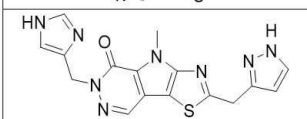
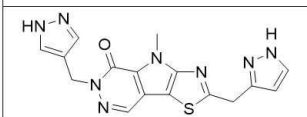
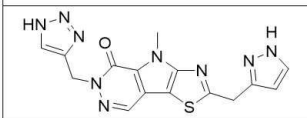
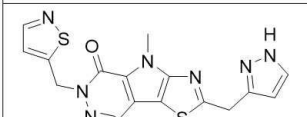
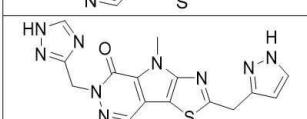
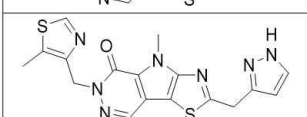
[0155] 표 1에서, 본원에 기술된 화합물은 야생형 PKR, PKR K410E 또는 PKR 510Q의 AC_{50} 을 가질 수 있다. "A"는 AC_{50} 이 $0.300 \mu M$ 미만임을 나타내고; "B"는 AC_{50} 이 $0.301 \mu M$ 내지 $0.800 \mu M$ 임을 나타내고; "C"는 AC_{50} 이 $0.800 \mu M$ 을

초과함을 나타낸다. 특정 화합물에 대한 야생형 PKR의 AC₅₀은 세포 기반 ATP 분석에서 추가로 결정하였다. "AA"는 AC₅₀이 1 μM 이하임을 나타내고, "BB"는 AC₅₀이 1 μM을 초과함을 나타낸다.

[표 1]

예시적인 화합물에 의한 야생형 및 돌연변이체 PKR의 활성화

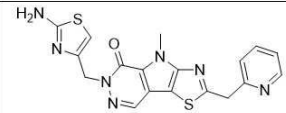
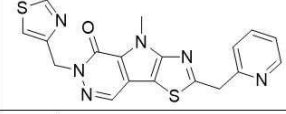
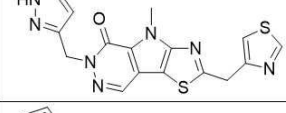
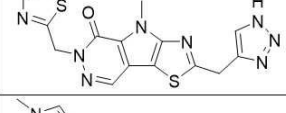
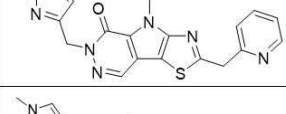
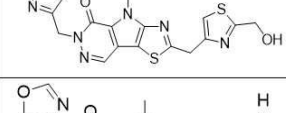
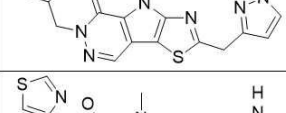
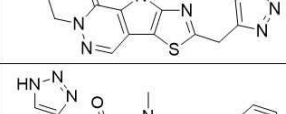
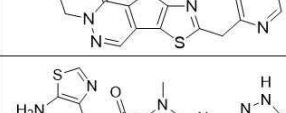
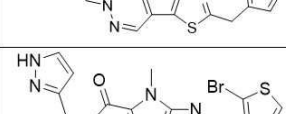
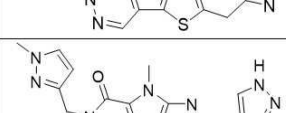
화합물	PKR WT AC ₅₀	PKR K410E AC ₅₀	PK R510Q AC ₅₀	세포 기반 ATP 분석 AC ₅₀
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA

	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA

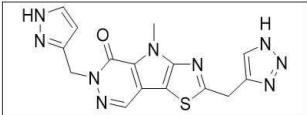
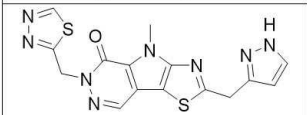
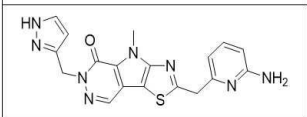
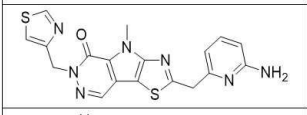
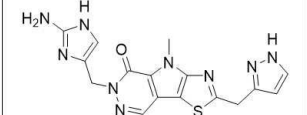
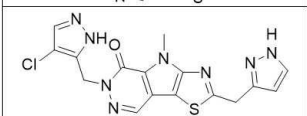
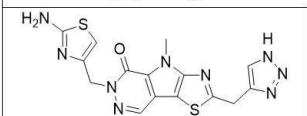
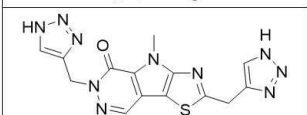
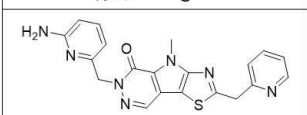
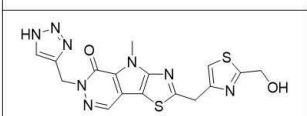
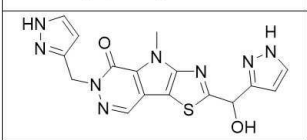
[0158]

	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	C	C	C	BB
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA

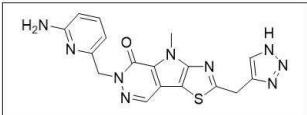
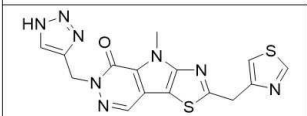
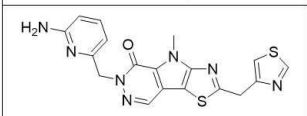
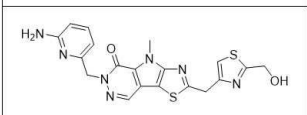
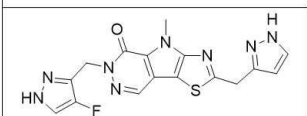
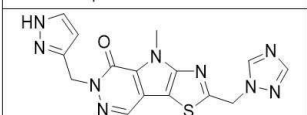
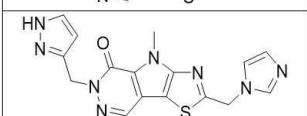
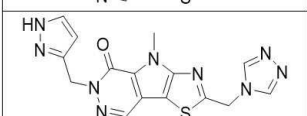
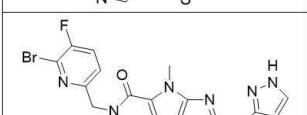
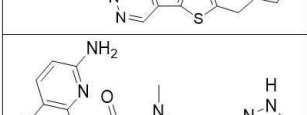
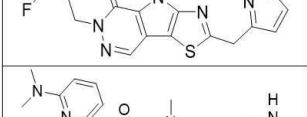
[0159]

	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	B	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA

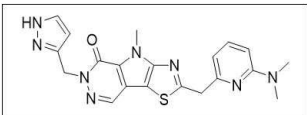
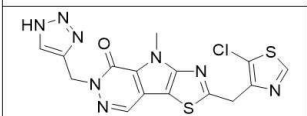
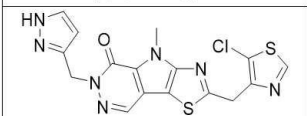
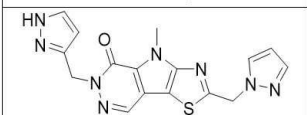
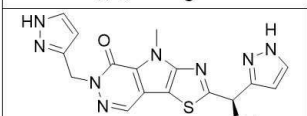
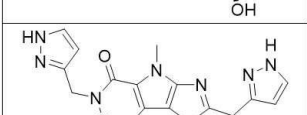
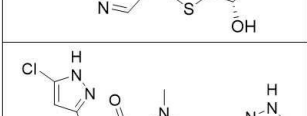
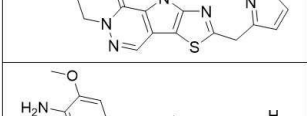
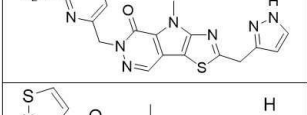
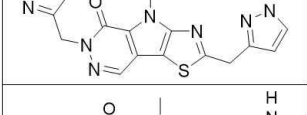
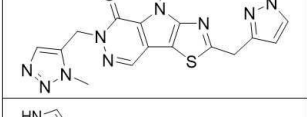
[0160]

	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA

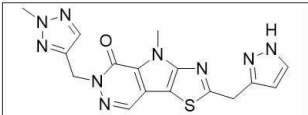
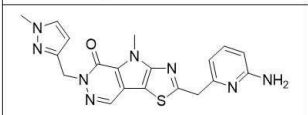
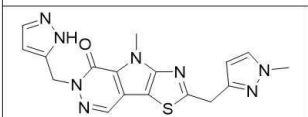
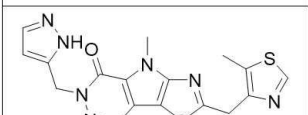
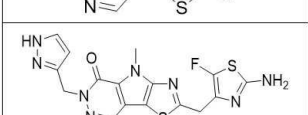
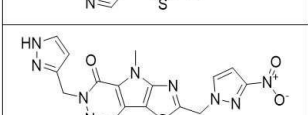
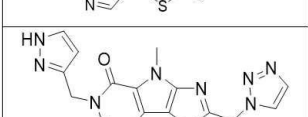
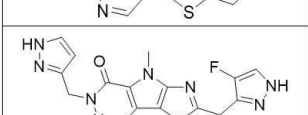
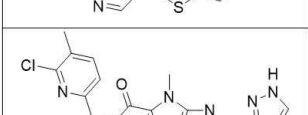
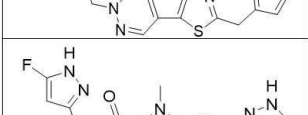
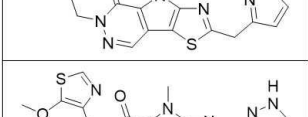
[0161]

	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	B	AA
	C	C	C	BB
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA

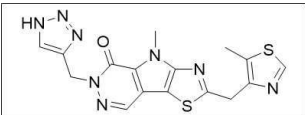
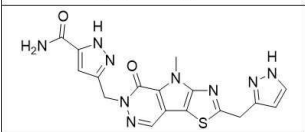
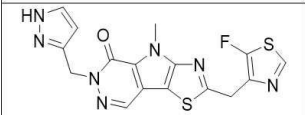
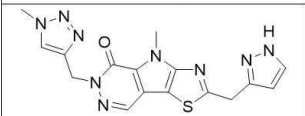
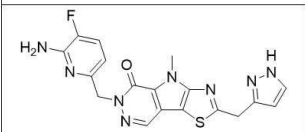
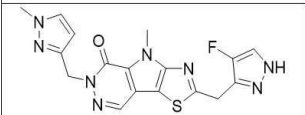
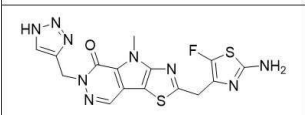
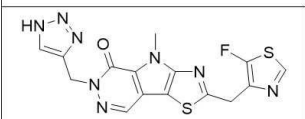
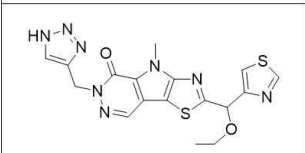
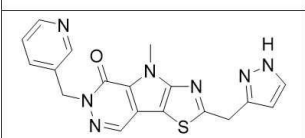
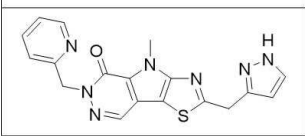
[0162]

	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	C	C	C	BB
	A	A	A	AA

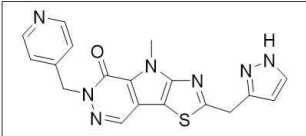
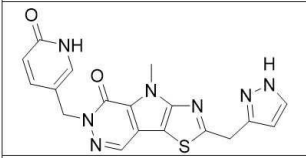
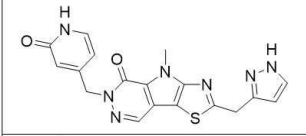
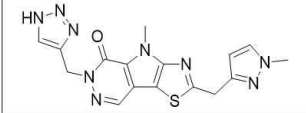
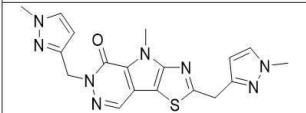
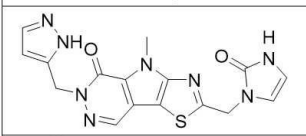
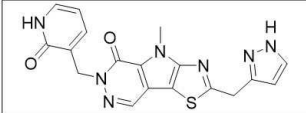
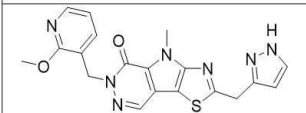
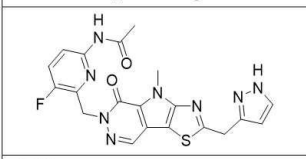
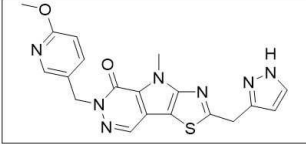
[0163]

	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA

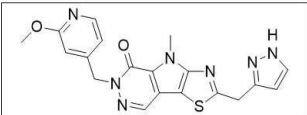
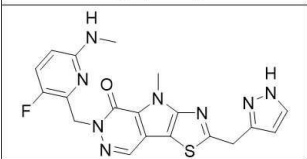
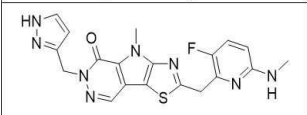
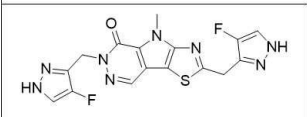
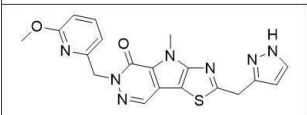
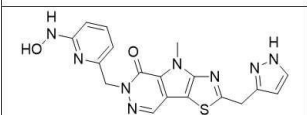
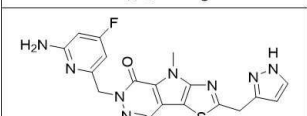
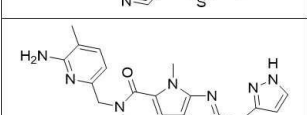
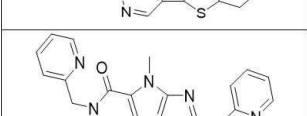
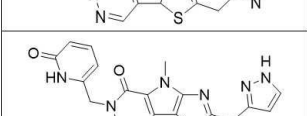
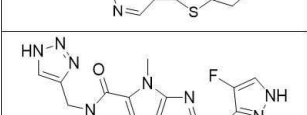
[0164]

	A	A	A	AA
	B	B	C	BB
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	C	C	C	BB
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA

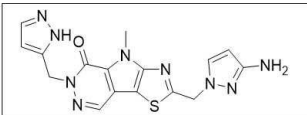
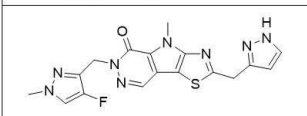
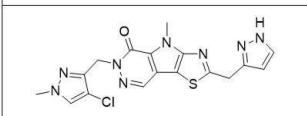
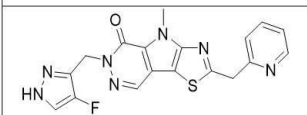
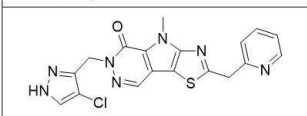
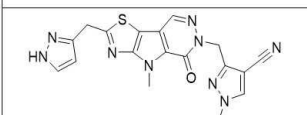
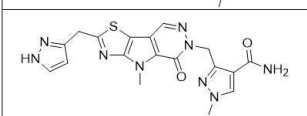
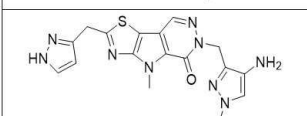
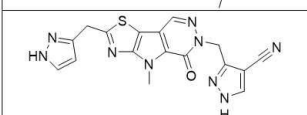
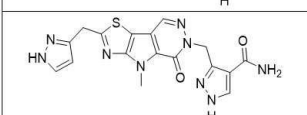
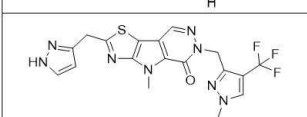
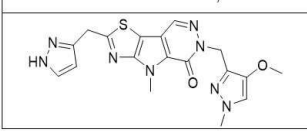
[0165]

	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	B	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	C	C	A	BB
	A	A	A	AA

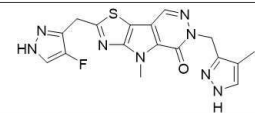
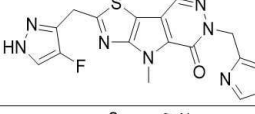
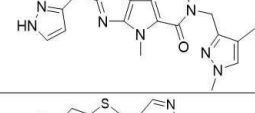
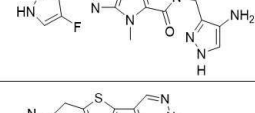
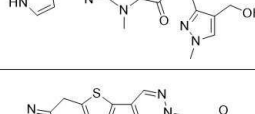
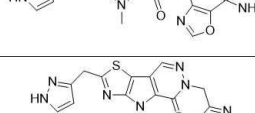
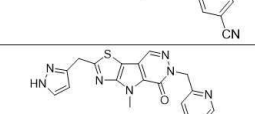
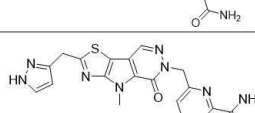
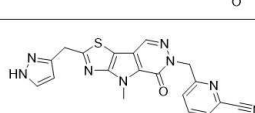
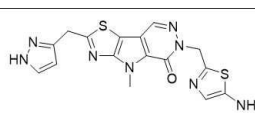
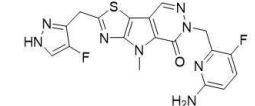
[0166]

	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	B	AA
	A	A	B	BB
	A	A	A	AA

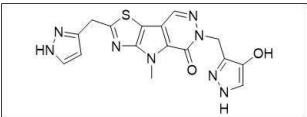
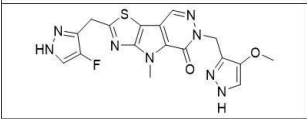
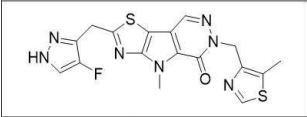
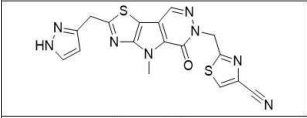
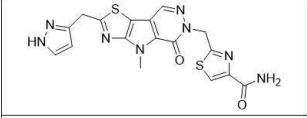
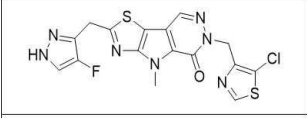
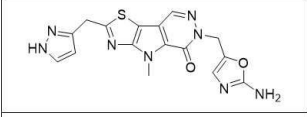
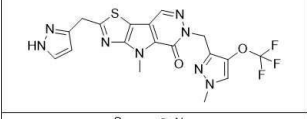
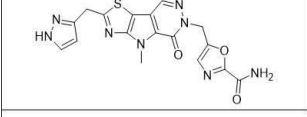
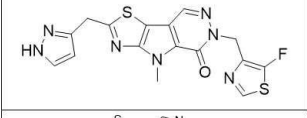
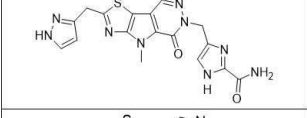
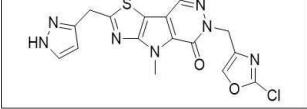
[0167]

	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	C	B	C	BB
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA

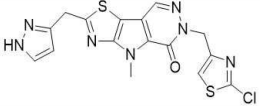
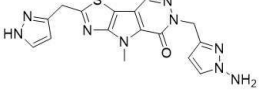
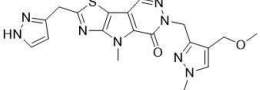
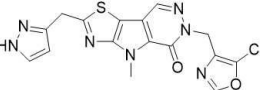
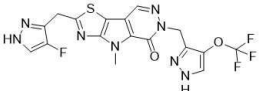
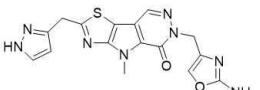
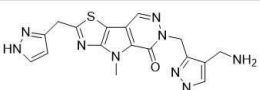
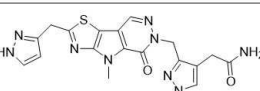
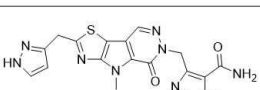
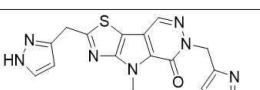
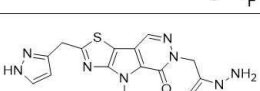
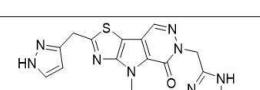
[0168]

	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	B	A	A	AA
	B	A	C	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA

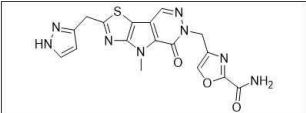
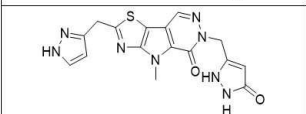
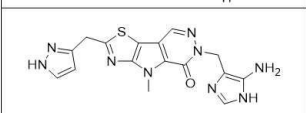
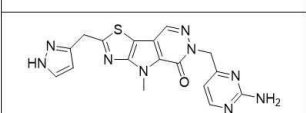
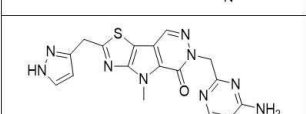
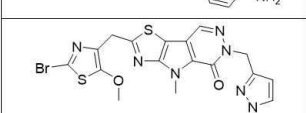
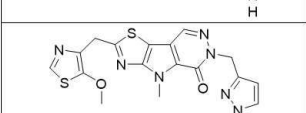
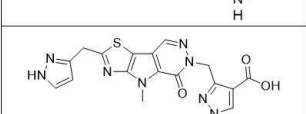
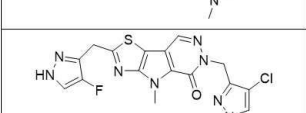
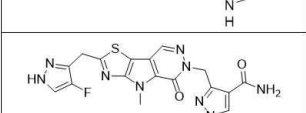
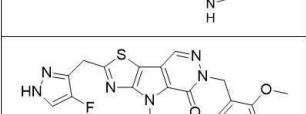
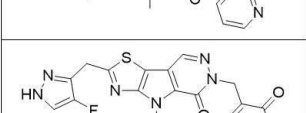
[0169]

	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	B	AA
	A	A	A	AA
	B	B	B	BB
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA

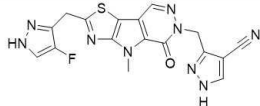
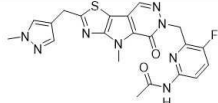
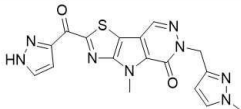
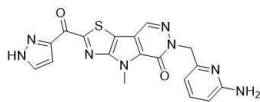
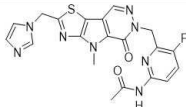
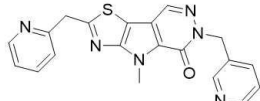
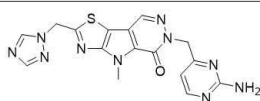
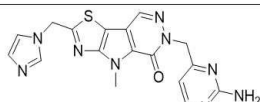
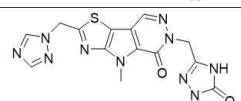
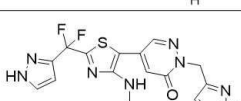
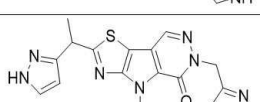
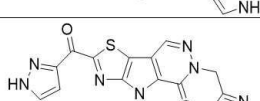
[0170]

	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	C	C	C	BB
	A	A	A	AA
	B	B	B	BB
	A	A	A	AA
	C	C	A	BB
	C	C	C	BB
	B	B	C	BB
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	C	C	C	BB

[0171]

	C*	C*	C*	AA
	B	B	A	BB
	B	B	B	BB
	A	A	A	AA
	A	B	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	C	C	C	BB
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA

[0172]

	A	A	A	AA
	C	C	C	BB
	C*	C*	C*	AA
	B*	A*	A*	AA
	C	C	C	BB
	B	B	A	AA
	C	C	C	맞지 않음
	C	C	C	맞지 않음
	맞지 않음	맞지 않음	맞지 않음	맞지 않음
	A	A	A	AA
	A	A	A	AA
	B	C	B	AA

[0173]

[0174]

[0175]

"*"은 값이 다수의 시험 결과의 평균을 기준으로 함을 나타낸다.

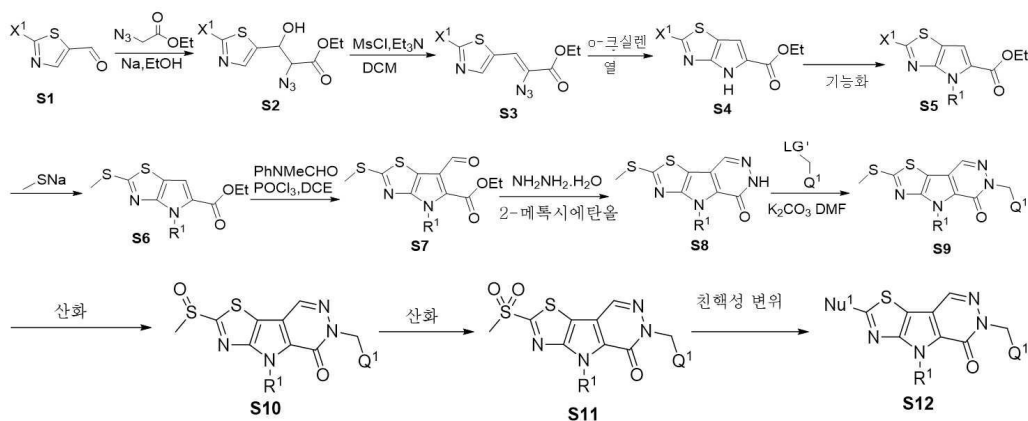
본원에 기술된 화합물은 실시예에 제시된 바와 같은 다양한 합성 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 본원에 기술된 화합물을 합성하는데 유용한 합성 화학 변형 및 보호기 방법론(보호 및 탈보호)은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser 및 M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) 및 이의 후속 개정판에 기술된 바와 같은 것들을 포함한다.

[0176]

PKR 야생형 및/또는 돌연변이체 활성화제로서 유용한 특정 활성화제 화합물은, FBP 존재 시의 특이성 및 PKR 효소(야생형 및/또는 돌연변이체 효소)의 활성화보다 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, 또는 100% 더 큰 수준까지 특이성 및 PKR 효소의 활성화를 FBP 부재 시에 나타내는 것들이다.

[0177] 본 발명의 화합물의 합성

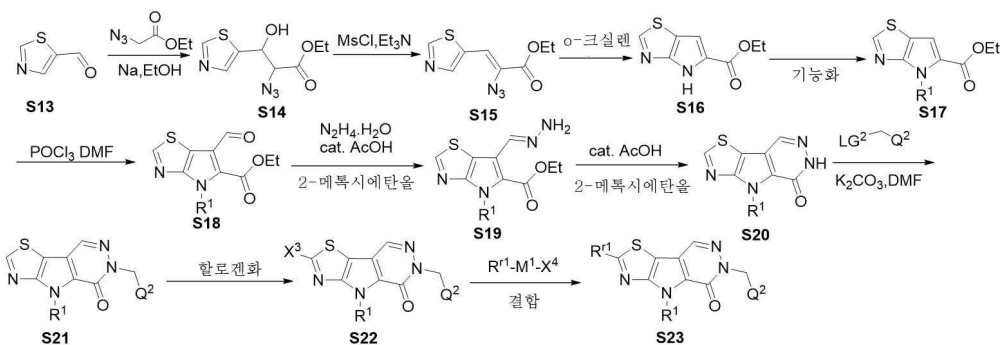
[0178] 반응식 1



[0179]

[0180] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 예시된 방법을 사용해 제조할 수 있다. 화학식 S1의 티아졸 알데히드를 적절한 용매(예: 에탄올) 중에서 친핵성 첨가 조건(예: 염기) 하에 에틸 아지도아세테이트와 반응시켜 화학식 S2의 중간체를 수득한다. 화학식 S2의 히드록실기를 이탈기로 전환한 후 제거하여 화학식 S3을 수득할 수 있다. 아미노기의 고리화 및 후속 기능화를 통해 화학식 S5의 이환 화합물을 수득하고, 소듐 메탄티올레이트와의 친핵성 변위를 거친 후 산화를 통해 화학식 S7을 수득한다. 하이드라진의 존재 하에 화학식 S7을 추가로 고리화한 다음, 염기의 존재하에 $LG^1-CH_2-Q^1$ 과의 친핵성 변위를 통해 화학식 S9의 중간체를 수득한다. 화학식 S9의 황기를 설피닐 또는 설폰으로 산화시켜 화학식 S10 또는 S11을 수득하는데, 이는 일반적인 화학식 S12를 생성하기 위한 추가 친핵성 변위를 위한 기질이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, X^1 은 본원에서 정의된 바와 같은 이탈기이다. 특정 구현예에서, X^1 은 할로젠, 알칸설폰일옥시, 아렌설폰일옥시, 다이아조늄, 알킬 다이아젠, 아릴 다이아젠, 알킬 트리아젠, 아릴 트리아젠, 니트로, 질화알킬, 질화아릴, 인산알킬, 인산아릴, 알킬 카르보닐옥시, 아릴 카르보닐옥시, 알콕스 카르보닐옥시, 아리옥스 카르보닐옥시, 암모늄, 알킬 아민, 아릴 아민, 히드록실기, 알킬옥시기, 아릴옥시기이고; LG^1 은 본원에 정의된 바와 같은 이탈기이고; Q^1 은 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 아릴, 또는 임의 치환된 헤테로아릴(예를 들어, 임의 치환된 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴)이며; Nu^1 은 본원에 정의된 바와 같은 친핵체(예를 들어, 임의 치환된 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴 알킬렌)이다. 화학식 S12의 화합물의 Nu^1 은 표준 화학 변형을 사용해 다른 작용기로 추가로 변환할 수 있다. R^1 은 제1 구현예에서 정의된 바와 같다. 특정 구현예에서, Q^1 은 임의 치환된 헤테로아릴이다.

[0181] 반응식 2



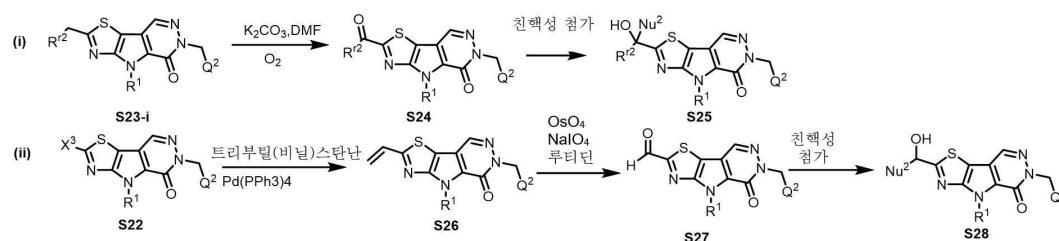
[0182]

[0183] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 반응식 2에 도시된 방법을 사용해 제조할 수 있다. 반응식 1과 유사하게, 화학식 S21은 화학식 S13의 티아졸 알데히드로부터 제조될 수 있다. 화학식 S21의 할로젠화를 통해 화학식 S22를 수득하고, 알킬 금속, 알케닐 금속, 알키닐 금속, 아릴 금속, 헤테로아릴 금속, 헤테로시클릴 금속, 또는 시클로알킬 금속과 유기 결합 반응을 거쳐 화학식 S23의 화합물을 수득할 수 있다. 본원에서 사용되는

바와 같이, X^3 은 할로젠이고; R^1 은 본 발명의 제1 구현예에서 정의된 바와 같고; LG^2 는 본원에서 정의된 바와 같은 이탈기이고; Q^2 는 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 아릴, 또는 임의 치환된 헤테로아릴(예를 들어, 임의 치환된 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴)이고; M^1 은 금속(예: Li, Na, K, Mg, Zn, Sn, B, Pd, Si, Cu 등)이고; X^4 는 할로젠 또는 알킬 설폰산 에스테르 또는 아릴 설폰산 에스테르이고; R^{r1} 은 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 아릴, 또는 임의 치환된 헤테로아릴이다. 특정 구현예에서, 유기 결합 반응은 네기시 반응(Negishi reaction)이고; X^3 은 I이며; M^1 은 Zn이다.

[0184] 화학식 S22 및 S23의 화합물은 X^3 및/또는 R^{r1} 위치에서 더 많은 기능을 도입하는 데 유용한 중간체이다(반응식 3). 특정 구현예에서, 화학식 23-i의 화합물은 추가로 산화되어 화학식 S24를 형성할 수 있다. 적절한 친핵체로 S24에 친핵성을 첨가하여 S25의 화합물을 생성한다. 또 다른 구현예에서, 화학식 S22의 화합물은 비닐 금속과 결합하여 비닐기를 티아졸 고리에 도입할 수 있다. 비닐기의 산화에 이어서 친핵성 첨가를 통해 화학식 S28의 화합물을 수득한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, Nu^2 는 친핵체이다. 특정 구현예에서, R^{r1} 은 임의 치환된 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴알킬렌이고, Q^2 는 임의 치환된 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴이다.

[0185] 반응식 3

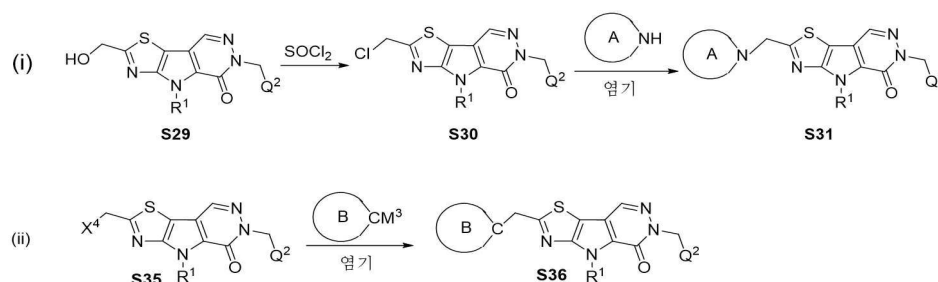


[0187] 본원에서 사용되는 바와 같이, R^{r2} 는 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 아릴, 또는 임의 치환된 헤테로아릴이고; Q^2 는 반응식 2에서 정의된 바와 같다. 특정 구현예에서, R^{r2} 및 Q^2 는 각각 독립적으로 임의 치환된 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴이다.


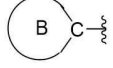
[0188] 본원에서 사용되는 바와 같이, 친핵체는 전자 쌍을 친전자체에 공여하여 반응과 관련하여 화학적 결합을 형성하는 화학종이다. 유리 전자쌍 또는 적어도 하나의 pi 결합을 갖는 모든 분자 또는 이온은 친핵체로 작용할 수 있다. 예시적인 친핵체는 친핵성 기능을 갖는 적어도 하나의 군, 예를 들어, 알파 탄소(예를 들어, 카보닐, 설폰, 설피닐, 아릴기 또는 헤테로아릴에 인접한 탄소), 티올기, 히드록실기, 일차 아민기, 이차 아민기, 할라이드, 시안화물, 아지드화물, 알콕시드, 유기 금속 또는 무기 염기를 포함한다.

[0189] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물은 반응식 4에 도시된 방법을 사용해 제조할 수 있다. 2차 환상 아민으로 화학식 S30 및 S33을 친핵성 변위하여 화학식 S31과 S34를 각각 수득한다. 화합물 S35의 유기 결합 반응(예를 들어, 스즈키 결합, 스틸레 결합 등)을 통해 화학식 S36(i)-(ii)의 화합물을 수득한다.

[0190] 반응식 4



[0192]

- [0193] 본원에서 사용되는 바와 같이,  는 질소를 고리 원자로서 갖는 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴 고리 A를 나타낸다. 본원에서 사용되는 바와 같이,  는 탄소 고리 원자 상에 부착점을 갖는 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴 고리 B를 나타낸다.
- [0194] R^1 은 제1 구현예에서 정의된 바와 같다. X^4 는 할로젠 또는 -OTf이다. M^4 는 필요한 경우, 허용되는 원자가에 따라 적절한 (유기 또는 무기) 리간드를 갖는 유기 금속이다. 예시적인 M^4 는 유기 Li, Sn, B(예: 붕산 및 보론 에스테르), Zn, Mg, Si, Pd, 및 Cu를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0195] 치료 방법
- [0196] 일 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 질환, 병태 또는 장애를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 화합물, 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본원에 기술된 화합물(예: 실시예, 표 1 및 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물)을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0197] 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 아래 본원에 기술된 것들을 포함하는 다양한 장애를 치료 및/또는 진단하기 위해 배양 중인 세포에, 예를 들어, 시험관 내 또는 생체 외 투여되거나, 대상체에게, 예를 들어, 생체 내 투여될 수 있다.
- [0198] 본 발명의 일 구현예에서, 적혈구 세포(RBC)의 수명을 연장하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 혈액을 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0199] 추가의 구현예에서, 화합물 또는 약학적 조성물은 진혈에 직접 첨가되거나 충전된 적혈구 세포에 (예를 들어, 체외에서) 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 화합물 또는 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0200] 본 발명의 일 구현예에서, 혈액에서 2,3-다이포스포글리세레이트 수준을 조절하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 혈액을 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0201] 본 발명의 일 구현예에서, 겸상 적혈구병을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0202] 본원에서 사용되는 바와 같이, 겸상 적혈구병(SCD), 헤모글로빈 SS병, 및 겸상 적혈구 빈혈증은 상호 교환적으로 사용된다. 겸상 적혈구병(SCD)은 일단의 유전성 적혈구 질환을 기술하는 것이다. 특정 구현예에서, SCD를 가진 대상체의 적혈구 세포는 헤모글로빈 S 또는 겸상 헤모글로빈으로 불리는 비정상적인 헤모글로빈을 갖는다. 특정 구현예에서, SCD를 갖는 대상체는 신체가 헤모글로빈 S를 생성하게 하는 적어도 하나의 비정상적인 유전자를 갖는다. 특정 구현예에서, SCD를 갖는 대상체는 2개의 헤모글로빈 S 유전자, 즉 헤모글로빈 SS를 갖는다.
- [0203] 본 발명의 일 구현예에서, 대상체에서 피루브산 키나아제 결핍증(PKD)을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0204] 본원에 기술된 바와 같이, PKD는 PKR의 결핍이다. 특정 구현예에서, PKR의 결핍은 PKR 돌연변이와 관련이 있다. 특정한 구현예에서, PKD는 PKLR 유전자에 적어도 2개의 돌연변이 대립유전자가 존재하는 것을 지칭한다. 특정 구현예에서, PKLR 유전자에서의 적어도 2개의 돌연변이 대립유전자 중 적어도 1개는 미스센스 돌연변이이다. 특정 구현예에서, PKD 환자는 10.0 g/dL 이하의 Hb 농도를 갖는다. 특정 구현예에서, 환자는 정기적으로 수혈을

받지 않는다(예를 들어, 12개월 이내의 기간에 4회 이하의 수혈 에피소드를 가짐). 특정 구현예에서, 환자는 정기적으로 수혈을 받는다(예를 들어, 12개월 이내의 기간에 적어도 4회의 수혈 에피소드를 가짐). 특정 구현예에서, 환자는 정기적으로 수혈을 받으며, 12개월 이내의 기간에 적어도 6회의 수혈 에피소드를 갖는다. 특정 구현예에서, 정기적으로 수혈을 받는 환자의 헤모글로빈(Hb)은 ≤ 12.0 g/dL(남성인 경우) 또는 ≤ 11.0 g/dL(여성인 경우)이다. 특정 구현예에서, 환자는 비장절제술을 받은 적이 있다.

[0205] 일 구현예에서, PKR 돌연변이는 A31V, A36G, G37Q, R40W, R40Q, L73P, S80P, P82H, R86P, I90N, T93I, G95R, M107T, G111R, A115P, S120F, H121Q, S130P, S130Y, V134D, R135D, A137T, G143S, I153T, A154T, L155P, G159V, R163C, R163L, T164N, G165V, L167M, G169G, E172Q, W201R, I219T, A221Y, D221N, G222A, I224T, G232C, N253D, G263R, G263W, E266K, V269F, L272V, L272P, G275R, G275R, E277K, V280G, D281N, F287V, F287L, V288L, D293N, D293V, A295I, A295V, I310N, I314T, E315K, N316K, V320L, V320M, S330R, D331N, D331G, D331E, G332S, V335M, A336S, R337W, R337P, R337Q, D339N, D339Q, G341A, G341D, I342F, K348N, A352D, I357T, G358R, G358E, R359C, R359H, C360Y, N361D, G364D, K365M, V368F, T371I, L374P, S376I, T384M, R385W, R385K, E387G, D390N, A392T, N393D, N393S, N393K, A394S, A394D, A394V, V395L, D397V, G398A, M403I, G406R, E407K, E407G, T408P, T408A, T408I, K410E, G411S, G411A, Q421K, A423A, A423A, R426W, R426Q, E427A, E427N, A431T, R449C, I457V, G458D, A459V, V460M, A468V, A468G, A470D, T477A, R479C, R479H, S485F, R486W, R486L, R488Q, R490W, I494T, A495T, A495V, R498C, R498H, A503V, R504L, Q505E, V506I, R510Q, G511R, G511E, R518S, R531C, R532W, R532Q, E538D, G540R, D550V, V552M, G557A, R559G, R559P, N566K, M568V, R569Q, R569L, Q58X, E174X, W201X, E241X, R270X, E440X, R486X, Q501X, L508X, R510X, E538X, R559X로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 돌연변이는 Canu 등의 Blood Cells, Molecules and Diseases **2016**, 57, pp. 100-109에 기술되어 있다. 일 구현예에서, 돌연변이체 PKR은 G332S, G364D, T384M, K410E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q, 및 R490W로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 돌연변이체 PKR은 A468V, A495V, I90N, T408I, 및 Q421K, 및 R498H로부터 선택된다. 특정 구현예에서, PKR은 R532W, K410E, 또는 R510Q이다.

[0206] 본 발명의 일 구현예에서, 대상체에서 빈혈증을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (1) 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 실시예 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 빈혈증은 I, II, III 또는 IV형 적혈구 형성 이상 빈혈증과 같은 적혈구 형성 이상 빈혈증이다. 특정 구현예에서, 용혈성 빈혈증은 선천적 및/또는 유전적 형태의 용혈성 빈혈증, 예컨대 PKD, 겸상 적혈구병, 지중해빈혈(예: 알파 또는 베타), 유전성 구상 적혈구증, 유전성 타원 적혈구증, 발작성 야간 혈색뇨, 무베타 지질단백혈증(바센-코른츠바이크 증후군)이다. 특정 구현예에서, 용혈성 빈혈증은 자가면역 용혈성 빈혈증, 약물 유도 용혈성 빈혈증과 같은 후천성 용혈성 빈혈증이다. 특정 구현예에서, 용혈성 빈혈증은 다기관 질환의 일부로서의 빈혈증, 예컨대, 선천성 적혈구 조절성 자반증(Congenital Erythropoietic Purpura)의 빈혈, 판코니(Fanconi) 빈혈, 다이아몬드-블랙판(Diamond-Blackfan) 빈혈 등이다.

[0207] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "빈혈증(anemia)"은 적혈구(RBC) 및/또는 헤모글로빈의 결핍을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 빈혈증은 모든 유형의 임상적 빈혈증, 예를 들어: 미소세포 빈혈, 철 결핍 빈혈, 이상 혈색소증, 헴 합성 결함, 글로빈 합성 결함, 철 적혈모구 결함, 정상적혈구 빈혈, 만성질환에 의한 빈혈, 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 큰 적혈구 빈혈, 거대 적혈모구 빈혈, 악성 빈혈, 이형성 빈혈, 조산으로 인한 빈혈, 판코니 빈혈, 유전성 구상 적혈구증, 겸상 적혈구병, 온난 자가면역 용혈성 빈혈, 한랭 응집소 용혈성 빈혈, 골석화증, 지중해빈혈, 및 골수 이형성 증후군이다(이들로 한정되지는 않음).

[0208] 특정 구현예에서, 빈혈증은 완전 혈구를 계수하여(complete blood count) 진단할 수 있다. 특정 구현예에서, 빈혈증은 하나 이상의 용혈성 마커(예를 들어, RBC 계수, 헤모글로빈, 망상적혈구, 분열적혈구, 락트산 탈수소효소(LDH), 합토크로빈, 빌리루빈 및 페리틴)의 측정 및/또는 혈철소뇨증 평균 혈구 용적(MCV: hemosiderinuria mean corpuscular volume) 및/또는 적혈구 크기 분포(RDW: red cell distribution width)에 기초하여 진단할 수 있다. 본 발명의 맥락에서, 빈혈증은, 개체의 헤모글로빈(Hb)이 바람직한 수준에 못미치는 경우, 예를 들어, Hb 농도가 14 g/dL 미만이거나, 더 바람직하게는 13 g/dL 미만이거나, 더 바람직하게는 12 g/dL 미만이거나, 더 바람직하게는 11 g/dL 미만이거나, 가장 바람직하게는 10 g/dL 미만인 경우에 존재한다.

[0209] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 조성물의 유효량을 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 헤모글로빈 수준을 높이는 방법이 제공된다. 특정 구현

예에서, 제공된 방법은 대상체에서 헤모글로빈 농도를 증가시킨다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 Hb 농도를 바람직한 수준까지, 예를 들어 10 g/dL 초과, 더 바람직하게는 11 g/dL 초과, 더 바람직하게는 12 g/dL 초과, 더 바람직하게는 13 g/dL 초과, 또는 가장 바람직하게는 14 g/dL 초과 수준까지 증가시킨다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 적어도 약 0.5 g/dL만큼 Hb 농도를 증가시킨다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 적어도 약 1.0 g/dL만큼 Hb 농도를 증가시킨다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 적어도 약 1.5 g/dL만큼 Hb 농도를 증가시킨다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 적어도 약 2.0 g/dL만큼 Hb 농도를 증가시킨다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 적어도 약 2.5 g/dL만큼 Hb 농도를 증가시킨다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 적어도 약 3.0 g/dL만큼 Hb 농도를 증가시킨다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 적어도 약 3.5 g/dL만큼 Hb 농도를 증가시킨다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 적어도 약 4.0 g/dL만큼 Hb 농도를 증가시킨다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 적어도 약 4.5 g/dL만큼 Hb 농도를 증가시킨다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 적어도 약 5.0 g/dL만큼 Hb 농도를 증가시킨다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 적어도 약 5.5 g/dL만큼 Hb 농도를 증가시킨다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 적어도 약 6.0 g/dL만큼 Hb 농도를 증가시킨다.

[0210] 본 발명의 일 구현예에서, 용혈성 빈혈증을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0211] 추가 구현예에서, 용혈성 빈혈증은 유전적 및/또는 선천성 용혈성 빈혈증, 후천성 용혈성 빈혈증, 또는 다기관 질환의 일부로서의 빈혈증이다. 특정 구현예에서, 용혈성 빈혈증은 선천성 빈혈증이다. 특정 구현예에서, 용혈성 빈혈은 유전성이다(예를 들어, 비구상 적혈구 용혈성 빈혈증 또는 유전성 구상 적혈구증).

[0212] 본 발명의 일 구현예에서, 지중해빈혈; 유전성 구상 적혈구증; 유전성 타원 적혈구증; 무베타 지질단백혈증 또는 바센-코른츠바이크 증후군; 발작성 야간 혈색뇨; 후천성 용혈성 빈혈증(예: 유전성 빈혈증(예: 효소병)); 겸상 적혈구병; 또는 만성 질환으로 인한 빈혈증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (1) 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 실시예 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 후천성 용혈성 빈혈증은 선천성 빈혈증을 포함한다. 특정 구현예에서, 제공된 방법은 지중해빈혈을 치료하기 위한 것이다. 특정 구현예에서, 지중해빈혈은 베타-지중해빈혈이다.

[0213] 본원에서 사용되는 바와 같이, 지중해빈혈(thalassemia)은 신체가 비정상적인 형태의 헤모글로빈을 만드는 유전적 혈액 장애이다. 특정 구현예에서, 이러한 장애는 많은 수의 적혈구를 파괴시키고, 이는 빈혈증으로 이어진다. 특정 구현예에서, 지중해빈혈은 알파-지중해빈혈이다. 특정 구현예에서, 지중해빈혈은 베타-지중해빈혈이다.

[0214] 본 발명의 일 구현예에서, 적혈구 세포에서 돌연변이체 PKR을 활성화하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 방법은 생체 외 방법이다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 시험관 내 방법이다. 일부 구현예에서, 혈액 또는 적혈구 세포는 피루브산염 키나아제 결핍증(PKD), 지중해빈혈(예를 들어, 베타 지중해빈혈), 유전성 구상 적혈구증, 유전성 타원 적혈구증, 무베타 지질단백혈증 또는 바센-코른츠바이크 증후군, 겸상 적혈구병, 발작성 야간 혈색뇨, 빈혈증(예를 들어, 적혈구 형성 이상 빈혈증), 용혈성 빈혈증, 및 만성 질환으로 인한 빈혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 장애를 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 대상체로부터 유래되거나 수득된다. 일부 구현예에서, 용혈성 빈혈증은 유전적 및/또는 선천성 용혈성 빈혈증, 후천성 용혈성 빈혈증, 또는 다기관 질환의 일부로서의 빈혈증이다.

[0215] 본 발명의 일 구현예에서, 적혈구 세포에서 야생형 PKR을 활성화하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 방법은 생체 외 방법이다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 시험관 내 방법이다. 일부 구현예에서, 혈액 또는 적혈구 세포는 피루브산염 키나아제 결핍증(PKD), 지중해빈혈(예를 들어, 베타 지

중해빈혈), 유전성 구상 적혈구증, 유전성 타원 적혈구증, 무베타 지질단백혈증 또는 바렌-코른츠바이크 증후군, 겸상 적혈구병, 발작성 야간 혈색뇨, 빈혈증(예를 들어, 적혈구 형성 이상 빈혈증), 용혈성 빈혈증, 및 만성 질환으로 인한 빈혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 장애를 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 대상체로부터 유래되거나 수득된다. 일부 구현예에서, 용혈성 빈혈증은 유전적 및/또는 선천성 용혈성 빈혈증, 후천성 용혈성 빈혈증, 또는 다기관 질환의 일부로서의 빈혈증이다.

[0216] 본 발명의 일 구현예에서, 적혈구 세포(RBC)의 수명을 연장하기 위한 위약의 제조를 위한 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 용도가 제공된다.

[0217] 추가의 구현예에서, 화합물 또는 약학적 조성물은 전혈에 직접 첨가되거나 충전된 적혈구 세포에 체외에서 첨가 되도록 제형화된다. 또 다른 구현예에서, 화합물 또는 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되도록 제형화된다.

[0218] 본 발명의 일 구현예에서, 혈액에서 2,3-다이포스포글리세레이트를 조절하기 위한 위약의 제조를 위한 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 용도가 제공된다.

[0219] 본 발명의 일 구현예에서, 빈혈증을 치료하기 위한 위약의 제조를 위한 (1) 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 실시예 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 용도가 제공된다. 특정 구현예에서, 빈혈증은 I, II, III 또는 IV형 적혈구 형성 이상 빈혈증과 같은 적혈구 형성 이상 빈혈증이다. 특정 구현예에서, 용혈성 빈혈증은 선천적 및/또는 유전적 형태의 용혈성 빈혈증, 예컨대 PKD, 겸상 적혈구병, 지중해빈혈(예: 알파 또는 베타), 유전성 구상 적혈구증, 유전성 타원 적혈구증, 발작성 야간 혈색뇨, 무베타 지질단백혈증(바렌-코른츠바이크 증후군)이다. 특정 구현예에서, 용혈성 빈혈증은 자가면역 용혈성 빈혈증, 약물 유도 용혈성 빈혈증과 같은 후천성 용혈성 빈혈증이다. 특정 구현예에서, 용혈성 빈혈증은 다기관 질환의 일부로서의 빈혈증, 예컨대, 선천성 적혈구 조혈성 자반증의 빈혈, 판코니 빈혈, 다이아몬드-블랙판 빈혈 등이다.

[0220] 본 발명의 일 구현예에서, 용혈성 빈혈증을 치료하기 위한 위약의 제조를 위한 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 용도가 제공된다.

[0221] 본 발명의 일 구현예에서, 겸상 적혈구병을 치료하기 위한 위약의 제조를 위한 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 용도가 제공된다.

[0222] 본 발명의 일 구현예에서, 대상체에서 피루브산 키나아제 결핍증(PKD)를 치료하기 위한 위약의 제조를 위한 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 용도가 제공된다.

[0223] 본원에 기술된 바와 같이, PKD는 PKR의 결핍이다. 특정 구현예에서, PKR의 결핍은 PKR 돌연변이와 관련이 있다.

[0224] 본 발명의 일 구현예에서, 지중해 빈혈; 유전성 구상 적혈구증; 유전성 타원 적혈구증; 무베타 지질단백혈증 또는 바렌-코른츠바이크 증후군; 발작성 야간 혈색뇨; 후천성 용혈성 빈혈증; 또는 만성 질환으로 인한 빈혈증을 치료하기 위한 위약의 제조를 위한 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 용도가 제공된다.

[0225] 본 발명의 일 구현예에서, 적혈구 세포에서 돌연변이체 PKR을 활성화하기 위한 위약의 제조를 위한 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허

용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 용도가 제공된다.

[0226] 본 발명의 일 구현예에서, 적혈구 세포에서 야생형 PKR을 활성화하기 위한 위약의 제조를 위한 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 용도가 제공된다.

[0227] 본 발명의 일 구현예에서, 피루브산 키나아제 R(PKR)을 활성화시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 PKR을 (1) 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 실시예, 및 표 1과 도 1에서의 화학식 (I)-(V)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 (2) 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, PKR은 야생형 PKR이다. 또 다른 구현예에서, PKR은 돌연변이체 PKR이다. 일부 구현예에서, PKR은 적혈구 세포에서 발현된다. 일 구현예에서, 상기 방법은 생체 외 방법이다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 시험관 내 방법이다. 일부 구현예에서, 혈액 또는 적혈구 세포는 피루브산염 키나아제 결핍증(PKD), 지중해빈혈(예를 들어, 베타 지중해빈혈), 유전성 구상 적혈구증, 유전성 타원 적혈구증, 무베타 지질단백혈증 또는 바렌-코른츠 바이크 증후군, 겸상 적혈구병, 발작성 야간 혈색뇨, 빈혈증(예를 들어, 적혈구 형성 이상 빈혈증), 용혈성 빈혈증, 및 만성 질환으로 인한 빈혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 장애를 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 대상체로부터 유래되거나 취득된다. 일부 구현예에서, 용혈성 빈혈증은 유전적 및/또는 선천성 용혈성 빈혈증, 후천성 용혈성 빈혈증, 또는 다기관 질환의 일부로서의 빈혈증이다.

[0228] 본원에 기술된 화합물 및 조성물이 동일한 생물학적 경로에 작용하고 W02012/151451에 기술된 화합물과 유사한 작용 방식을 가지기 때문에, 본원에 제시된 화합물 및 조성물은 W02012/151451에 기술된 바와 같이 PKR 돌연변이체를 활성화시킬 수 있다.

[0229] 조성물 및 투여 경로

[0230] 본원에 기술된 조성물은 본원에 기술된 화합물(예: 본원에 기술된 화합물)뿐만 아니라 추가의 치료제(존재하는 경우)를, 본원에 기술된 것들을 포함하는 질환 또는 질환 증상을 조절하는 데 효과적인 양으로 포함한다.

[0231] 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체 또는 보조제"는, 본원에 제공된 화합물과 함께 환자에게 투여될 수 있고 화합물의 약학적 활성을 파괴하지 않으며, 화합물의 유효량을 전달하기에 충분한 투약량으로 투여될 때 독성이 없는 담체 또는 보조제를 지칭한다.

[0232] 약학적 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제 및 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 자가 유화 약물 전달 시스템(self-emulsifying drug delivery system, SEDDS), 예컨대 d- α -토코페롤 폴리테릴렌글리콜 1000 숙신산염, 약학적 투여량 형태로 사용되는 계면활성제, 예컨대, 트윈(Tween) 또는 기타 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 인산염, 글리신, 소르브산, 소르브산 칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 황산프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드 규산, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴산, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)를 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. α -, β -, 및 γ -시클로덱스트린과 같은 시클로덱스트린, 또는 2- 및 3-히드록시프로필- β -시클로덱스트린을 포함하는 히드록시알킬시클로덱스트린과 같은 화학적으로 변형된 유도체, 또는 가용화된 다른 유도체도 본원에 기술된 화학식의 화합물의 전달을 강화시키는 데 유리하게 사용될 수 있다.

[0233] 본원에 제공된 약학적 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 분무에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 구강으로, 질로 또는 이식된 저장조를 통해 투여될 수 있고, 바람직하게는 경구 투여 또는 주사에 의한 투여로 투여될 수 있다. 본원에 제공된 약학적 조성물은 임의의 약학적으로 허용 가능한 종래 비독성 담체, 보조제 또는 비히클을 함유할 수 있다.

[0234] 본원에 제공된 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 유화액 및 수성 현탁액, 분산액 및 용액을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 경구로 허용 가능한 투약 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 흔히 사용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 스테아린산 마그네슘과 같은 윤활제 또한 일반적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액 및/또는 유화액이 경구 투여되는 경우, 활성 성분은 유화제 및/또는 현탁제와 결합된 유성상(oily phase)에 현

탁되거나 용해될 수 있다.

[0235] 본원에 제공된 조성물이 본원에 기술된 화학식의 화합물 및 하나 이상의 부가적인 치료제 또는 예방제의 조합을 포함하는 경우, 화합물과 추가적인 제제 둘 다는 일반적으로 단일 요법 처방으로 투여되는 투약량의 약 1 내지 100%, 보다 바람직하게는 약 5 내지 95%의 투약량 수준으로 존재해야 한다. 추가 제제는 다중 투약량 처방의 일부로서, 본원에 제공된 화합물과 별개로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 제제는 단일 투약량 형태의 일부로서, 본원에 제공된 화합물과 함께 단일 조성물로 혼합될 수 있다.

[0236] 본원에 기술된 화합물은, 예를 들어, 체중 1 kg당 약 0.5 내지 약 100mg 범위의 투약량, 대안적으로는 투여당 1 mg 내지 1000 mg의 투약량으로 4 내지 120시간마다 1회, 또는 특정 약물의 요건에 따라 주사에 의해 정맥 내, 동맥 내, 진피하(subdermally), 복강 내, 근육 내, 또는 피하(subcutaneously) 투여되거나; 경구로, 구강으로, 비강으로, 점막을 경유하여, 안과용 제제로서 투여되거나, 흡입에 의해 투여될 수 있다. 단일 투약량 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료 받는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 통상적인 제제는 약 5% 내지 약 95%의 활성 화합물(w/w)을 함유할 것이다. 대안적으로, 이러한 제제는 약 20% 내지 약 80%의 활성 화합물을 함유한다.

[0237] 실험

[0238] 약어 목록:

약어	전체 명칭	약어	전체 명칭
anhy.	무수	aq.	수성
min	분	satd.	포화
mL	밀리리터	hrs	시간
mmol	밀리몰	mol	몰
MS	질량 분광분석	NMR	핵 자기 공명
TLC	박층 크로마토그래피	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광분석	MTBE	메틸 터트-부틸 에테르
DAST	다이에틸아미노설파트리플 루오라이드	CHCl ₃	클로로포름
DCM	디클로로메탄	DMF	다이메틸포름아미드
Et ₂ O	다이에틸 에테르	EtOH	에틸 알코올
EtOAc	아세트산에틸	MeOH	메틸 알코올
MeCN	아세토니트릴	PE	석유 에테르
THF	테트라하이드로푸란	DMSO	디메틸 설펝사이드
AcOH	아세트산	HCl	염산
H ₂ SO ₄	황산	NH ₄ Cl	염화암모늄
KOH	수산화칼륨	NaOH	수산화나트륨
K ₂ CO ₃	탄산칼륨	Na ₂ CO ₃	탄산나트륨
TFA	트리플루오로아세트산	Na ₂ SO ₄	황산나트륨
NaBH ₄	수소화붕소나트륨	NaHCO ₃	중탄산나트륨
LiHMDS	리튬 헥사메틸다이실릴아미드	NaBH ₄	수소화붕소나트륨
Et ₃ N 또는 TEA	트리에틸아민	Py 또는 Pyr	피리딘
DMAP	4-(다이메틸아미노)피리딘	DIPEA	N,N-다이이소프로필에틸아민
BINAP	2,2'-비스(다이페닐포스포닐)-1,1'-바이나프틸	dppf	1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센
PEP	포스포(에놀)피루브산	LDH	락트산 탈수소효소
DTT	DL-다이티오프레이트	BSA	소 혈청 알부민
NADH	β-니코틴아미드 아데닌 다이뉴클레오타이드, 환원됨	SEM	2-(트리메틸실릴)에톡시메틸
p-TsOH	p-톨루엔설포산	DCE	1,2-다이클로로에탄

[0239]

[0240] 일반 실험

[0241] 다음의 실시예들에서, 화학 시약은 상업적 공급원(예컨대, Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI 및 Shanghai Chemical Reagent Company)으로부터 구입하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. Ez Purifier III을 이용해 200~300 mesh의 실리카 겔 입자가 포함된 컬럼을 통해 플래시 크로마토그래피를 수행하였다. 분석 및 제조용 박막 크로마토그래피 플레이트(TLC)는 HSGF 254(0.15~0.2 mm 두께, Shanghai Anbang Company, 중국)이었다. Brucker AMX-300 또는 AMX-400 NMR(Bruker, 스위스)를 사용해 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼을 기록하였다. 화학적 이동은 Waters LCT 질량 분석계(Waters, USA)로부터 백만분의 1(ppm, δ) etero(ESI)로 보고되었다. Agilent 1200 액체 크로마토그래피(미국 Agilent, 컬럼: Ultimate 4.6 mm x 50 mm, 5 M, 이동상 A: 물 중 0.1% 포름산; 이동상 B: 아세토니트릴)를 이용해 HPLC 크로마토그래프를 기록하였다. Initiator 2.5 마이크로파 합성기(Biotage, 스웨덴)를 이용해 마이크로파 반응을 실행하였다.

[0242] 본원에 기술된 실험에 사용된 HPLC 조건은 다음과 같다:

[0243] 방법 1:

[0244] 기기: Shimadzu LC-2010AHT

[0245] 컬럼: YMC-Triart C18, 50 X 4.6 mm, 5 μ m

[0246] 이동상: 용매 A: H₂O/CH₃OH/TFA = 90/10/0.1,

[0247] 용매 B: H₂O/CH₃OH/TFA = 90/10/0.1

[0248] 유속: 2.5 mL/분; 컬럼 온도: 35℃; 파장: 220 nm/254 nm

[0249] 방법 2:

[0250] 기기: Shimadzu LC-2010AHT

[0251] 컬럼: YMC-Triart C18, 50 X 4.6 mm, 5 μ m

[0252] 이동상: 용매 A: H₂O/CH₃OH/TFA = 90/10/0.1,

[0253] 용매 B: H₂O/CH₃OH/TFA = 90/10/0.1

[0254] 유속: 2.5 mL/분; 컬럼 온도: 35℃; 파장: 220 nm/254 nm

[0255] 본원에 기술된 실험에 사용된 분취 HPLC 조건은 다음과 같다:

[0256] 기기: Waters 2545B/2767

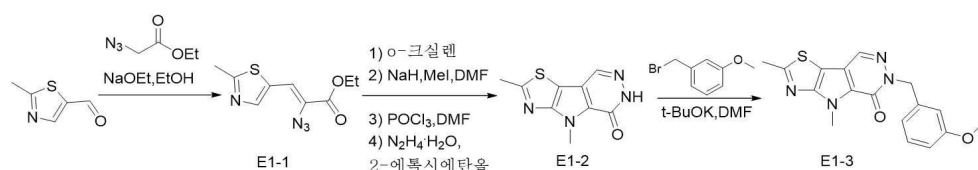
[0257] 컬럼: YMC-Triart C18, 50 X 4.6 mm, 5 μ m

[0258] 이동상: 용매 A: H₂O (01.% FA),

[0259] 용매 B: CH₃OH 또는 CH₃CN

[0260] 유속: 20 mL/분; 컬럼 온도: 35℃; 파장: 220 nm/254 nm

[0261] 실시예 1. 6-(3-메톡시벤질)-2,4-다이메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5] 피콜로[2,3-d]피리다진-5-온의 합성.



[0262]

[0263] 단계 A. 에틸 (Z)-2-아지도-3-(2-메틸티아졸-5-일)아크릴레이트. 약 -10℃ 내지 약 -5℃에서, EtOH (10 mL) 중 NaOEt (803 mg, 11.79 mmol)의 용액에 무수 EtOH (3 mL) 중 2-메틸티아졸-5-카르보알데히드 (500 mg, 3.93 mmol) 및 에틸 2-아지도아세테이트 (1.53 g, 11.79 mmol)의 용액을 적가하였다. 온도를 0℃ 미만으로 유지한 상태로, 반응

혼합물을 약 1시간 동안 교반한 다음, 실온(r.t.)까지 승온시킨 후 2시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 포화 수성 NH_4Cl (50 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 원하는 생성물(500 mg)을 수득하고, 이를 아무런 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS: m/z 239 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0264] **단계 B. 에틸 2-메틸-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트.** *o*-크실렌(5 mL) 중의 에틸 (Z)-2-아지도-3-(2-메틸티아졸-5-일)아크릴레이트(500 mg, 2.1 mmol)의 혼합물을 140℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각시킨 다음, 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피(용리제: 펜탄/EtOAc = 6/1)로 직접 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(220 mg, 49.8 % 수율). LCMS: m/z 211($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0265] **단계 C. 에틸 2,4-다이메틸-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트.** 0℃에서, DMF(3 mL) 중 에틸 2-메틸-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트(160 mg, 0.76 mmol)의 용액에 NaH(36.5 mg, 1.52 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음 CH_3I (47 μL , 0.76 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 0℃에서 포화 수성 NH_4Cl 에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 실리카 겔(용리제: 펜탄/아세트산에틸 = 6/1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다 (124 mg, 72.6% 수율). LCMS: m/z 225 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0266] **단계 D. 에틸 6-포르밀-2,4-다이메틸-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트.** 0℃에서, DMF(1 mL) 중 에틸 2,4-다이메틸-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트(100 mg, 0.446 mmol)의 용액에 POCl_3 (122.5 μL , 1.338 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 0℃에서 포화 수성 NaHCO_3 에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 실리카 겔(용리제: 펜탄/아세트산에틸 = 5/1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다 (57 mg, 50.7% 수율). LCMS: m/z 253 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

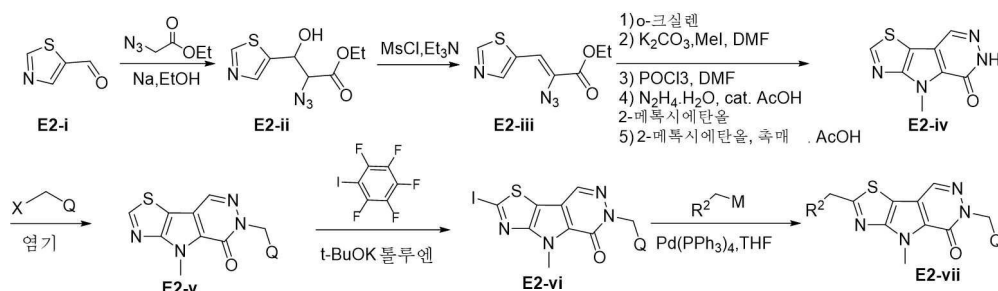
[0267] **단계 E. 2,4-다이메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d] 피리다진-5-온.** 2-에톡시에탄올 (2 mL) 중의 6-포르밀-2,4-다이메틸-4H-피롤로[2,3-d] 티아졸-5-카르복실레이트(57 mg, 0.226 mmol)의 용액에 $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (53.7 μL , 1.130 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반한 다음, H_2O 에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 실리카 겔(용리제: 펜탄/아세트산에틸 = 5/1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다 (49 mg, 98.4% 수율). LCMS: m/z 221 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0268] **단계 F. 6-(3-메톡시벤질)-2,4-다이메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5] 피롤로[2,3-d]피리다진-5-온.** 0℃에서, DMF(1 mL) 중 2,4-다이메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온(49 mg, 0.223 mmol)의 혼합물에 *t*-BuOK(50.8 mg, 0.454 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음 1-(클로로메틸)-3-메톡시벤젠(34.9 mg, 0.223 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 0℃에서 포화 수성 NH_4Cl 용액에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 실리카 겔(용리제: 펜탄/아세트산에틸 = 3/1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다. LCMS: m/z 341 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.92 - 6.72 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

[0269] 실시예 1은 화합물 E1-3의 예시적인 합성을 제공한다. 상이한 화합물들이 적절한 헤테로아릴- CH_2 -할라이드와 합성될 수 있는 것으로 이해된다.

[0270] **실시예 2.** 반응식 E2를 이용한 화합식 E2-vii의 화합물의 제조

[0271] 반응식 E2



[0272]

[0273] 여기서 X는 이탈기(예를 들어, Cl, Br 또는 I, OM, 또는 OT)이고; M은 유기 금속 복합체(예를 들어, 보론산이나 피나코 보론 복합체와 같은 유기 보론 복합체, -Sn(Bu^t)₃과 같은 유리 주석 복합체; -Zn(할로젠)과 같은 유기 아연 복합체)이고; Q 및 R² 각각 독립적으로 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 실시예 1에서의 화학식 E1-v의 합성과 유사하게, 화합물 E2-iv는 몇 가지 변형을 사용해 티아졸 알데히드 E2-i로부터 합성할 수 있다(예를 들어, 화합물 E2-ii를 MsCl와 반응시킨 후 제거하여 화합물 E2-iii을 수득하고; 2-메톡시에탄올 중 촉매 AcOH를 사용해 삼환 시스템을 형성할 수 있음). 화합물 E2-iv의 치환 및 요오드화를 통해 화합물 E2-vi를 수득한다. 촉매의 존재 하에 화합물 E2-vi를 유기금속과의 결합시키면 화합물 E2-vii가 수득된다.

[0274] 실시예 2A.. 4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로-[2,3-d]피리다진-5-온의 합성



[0275]

[0276] 단계 A. 에틸 2-아지도-3-(티아졸-5-일)프로파노에이트. 건조 EtOH의 교반 용액(300 mL)에 나트륨(12.2 g, 0.531 mol)을 실온에서 서서히 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -20℃로 냉각시킨 다음, 온도를 -20℃내지 -15℃로 유지하면서 무수 EtOH (100 mL) 중 에틸 2-아지도아세테이트(68.5 g, 0.531 mol) 및 티아졸-5-카르보알데히드(20.0 g, 0.177 mol)의 용액을 적가하였다. 첨가후, 반응 혼합물을 -20℃에서 1시간 동안 추가로 교반한 다음, 포화 수성 NH₄Cl(1 L)에 부었다. 생성된 혼합물을 NaCl로 포화시키고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 실리카 겔(용리제: PE/EtOAc = 6/1 내지 5/1 내지 1/1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 회백색 물질로 수득하였다(34 g). LCMS: m/z= 243 (M+H)⁺.

[0277]

단계 B. 에틸 (Z)-2-아지도-3-(티아졸-5-일)아크릴레이트. -35℃에서, 건조 DCM(1.5 L) 중 에틸 2-아지도-3-히드록시-3-(티아졸-5-일)프로파노에이트(103 g, 0.426 mol)의 교반 혼합물에 MsCl(146 g, 1.28 mol)을 첨가한 다음, 온도를 -35℃내지 -30℃로 유지하면서 TEA(301 g, 2.98 mol)를 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 -30℃에서 15분 동안 추가로 교반한 다음 포화 수성 NH₄Cl(1.5 L)에 부었다. 생성된 혼합물을 NaCl로 포화시키고 DCM으로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 수성 HCl(1 M)와 염수로 순차적으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 실리카 겔(용리제: PE/EtOAc = 5/1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(82.0 g, 86.3% 수율). LCMS: m/z= 225 (M+H)⁺.

[0278]

에틸 4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트, 에틸 4-메틸-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트 및 에틸 6-포르밀-4-메틸-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트를 합성하기 위한 단계 C-E는 실시예 1A에서의 절차와 유사하였다.

[0279]

단계 F. 에틸 (E)-6-(하이드라조노메틸)-4-메틸-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트. 실온에서, 2-메톡시에탄올(50 mL) 중 N₂H₄·H₂O(2.0 g, 98%, 40 mmol)의 교반 혼합물에 에틸 6-포르밀-4-메틸-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트(4.8 g, 20 mmol)를 첨가한 다음, AcOH를 20방울 첨가하였다. 반응 혼합물을, 혼합물이 투명해질 때까지 약 30분 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 교반하면서 물 (100 mL)에 붓고 DCM으로 추

출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 원하는 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: $m/z = 253$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0280]

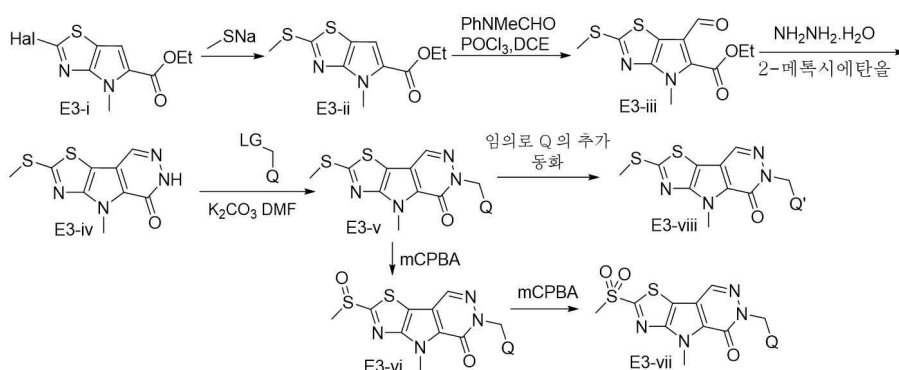
단계 G: 4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온. 실온의 2-메톡시에탄올 (50 mL) 중 에틸 (E)-6-(하이드라조노메틸)-4-메틸-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트(4.8 g, 0.19 mol)의 교반 현탁액에 AcOH(20 방울)를 첨가하였다. 반응 현탁액을 105℃에서 3시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 필터 케이크를 물로 세척하고 고진공 하에 건조시켜 원하는 생성물의 제1 회분(batch)을 수득하였다. 여과 물을 물로 희석하고 DCM으로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 원하는 생성물의 제2 회분을 수득하였다. 원하는 생성물(2.5g)의 2개의 회분을 합치고, 합쳐진 2개의 회분을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS: $m/z = 207$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.68(s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 4.30 (s, 3H)

[0281]

실시예 3. 화합물 E3-vii 및 E3-viii의 합성

[0282]

반응식 E3



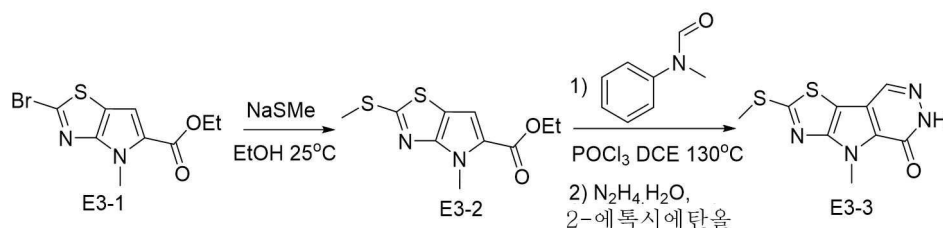
[0283]

[0284]

여기서, Hal은 할로젠(예를 들어, Cl, Br 또는 I)이고; LG는 이탈기(예를 들어, Cl, Br, I, OM, 또는 OT)이고; Q는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; Q'은 추가로 기능화된 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 화합물 E3-i과 나트륨 메탄티올레이트의 방향족 치환 반응을 통해 화합물 E3-ii를 수득하는데, 이는 화합물 E1-iii을 E1-vi로 합성하는 방법을 사용해 화합물 E3-v로 전환될 수 있다. mCPBA로 화합물 E3-v를 산화시켜 화합물 E3-vi 및 E3-vii를 각각 수득한다.

[0285]

실시예 3A. 4-메틸-2-(메틸티오)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온의 합성



[0286]

[0287]

단계 A: 에틸 4-메틸-2-(메틸티오)-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트. EtOH(10.0 mL) 중 2-브로모-4-메틸-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트(500.0 mg, 1.73 mmol)의 혼합물에 NaSMe(240.0 mg, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 얼음물로 켄칭시키고 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 원하는 생성물(460 mg)을 수득하고, 이를 아무런 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LC-MS: $m/z = 257$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

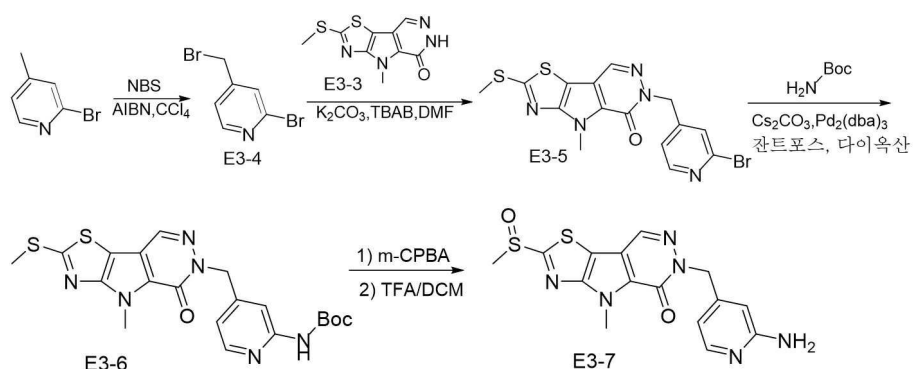
[0288]

단계 B: 에틸 6-포르밀-4-메틸-2-(메틸티오)-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트. DCE(10 mL) 중 에틸 4-메틸-2-(메틸티오)-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트(460.0 mg, 1.8 mmol)와 N-메틸-N-페닐포름아미드(490 mg, 3.6 mmol)의 용액에 POCl_3 (550.0 mg, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 얼음물로 켄칭시키고 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 를 이

용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 실리카 겔(용리제: PE/EtOAc = 8/1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(320.0 mg, 63% 수율). LC-MS: m/z 285 (M+H)⁺.

[0289] **단계 C:** 4-메틸-2-(메틸티오)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온. EtOH(5.0 mL) 중 에틸 6-포르밀-4-메틸-2-(메틸티오)-4H-피롤로[2,3-d]티아졸-5-카르복실레이트(300.0 mg, 1.06 mmol)의 용액에 N₂H₄·H₂O(2 mL, 98%wt)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 밤새 60℃까지 가열한 다음 냉각시켰다. 여과에 의해 고형분을 수집하여, 고진공 하에 건조시켜 원하는 생성물을 수득하였다(180.0 mg, 67% 수율). LC-MS: m/z 253 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).

[0290] **실시예 3B.** 6-((2-아미노피리딘-4-일)메틸)-4-메틸-2-(메틸설피닐)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성



[0291]

[0292] **단계 A.** 2-브로모-4-(브로모메틸)피리딘. CCl₄(10 mL) 중 2-브로모-4-메틸피리딘(1 g, 5.81 mmol), NBS(1.1 g, 6.39 mmol) 및 촉매량의 AIBN(100 mg)의 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔(용리제: PE/EtOAc = 200/1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 E3-4(500 mg, 34.28% 수율)을 수득하였다.

[0293] **단계 B.** 6-((2-브로모피리딘-4-일)메틸)-4-메틸-2-(메틸티오)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온. DMF(8 mL) 중 4-메틸-2-(메틸티오)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(100mg, 0.40 mmol), 및 K₂CO₃(164 mg, 1.19 mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반한 다음, DMF(2 mL) 중 2-브로모-4-(브로모메틸)피리딘(199 mg, 0.80 mmol)의 용액과 촉매량의 TBAB(13 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 밤새 교반한 다음, 물로 켄칭시키고 EtOAc(20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NH₄Cl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 여액을 실리카 겔(용리제: PE/EtOAc = 10/1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(150 mg, 89.62% 수율). LCMS: m/z 423 (M+H)⁺.

[0294] **단계 C.** 터트-부틸 (4-((4-메틸-2-(메틸티오)-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트: 다이옥산(10 mL) 중 6-((2-브로모피리딘-4-일)메틸)-4-메틸-2-(메틸티오)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(100 mg, 0.24 mmol), 터트-부틸 카르바메이트(83 mg, 0.71 mmol), K₃PO₄(201 mg, 0.95 mmol), Pd₂(dba)₃(18 mg, 0.02 mmol) 및 잔트포스(11 mg, 0.02 mmol)의 혼합물을 100℃에서 질소 하에 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 켄칭시키고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 실리카 겔(용리제: PE/EtOAc = 3/1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(100 mg, 92.10% 수율). LCMS: m/z 459 (M+H)⁺.

[0295] **단계 D.** 터트-부틸 (4-((4-메틸-2-(메틸설피닐)-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트: 0℃에서 DCM(5 mL) 중 터트-부틸(4-((4-메틸-2-(메틸티오)-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트(100 mg, 0.22 mmol)의 혼합물에 3-클로로페라시벤조산(38 mg, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 켄칭시키고 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용

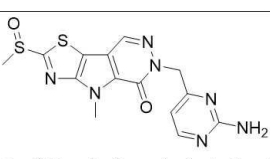
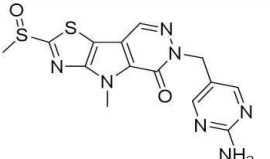
해 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 원하는 생성물(100 mg, 96.63% 수율)을 수득하고, 이를 아무런 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS: m/z 475 ($M+H$)⁺.

[0296]

단계 E. 6-((2-아미노피리딘-4-일)메틸)-4-메틸-2-(메틸설퍼닐)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온. TFA(1 mL) 및 DCM(3 mL) 중 터트-부틸 (4-((4-메틸-2-(메틸설퍼닐)-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트(100 mg, 0.21 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 분취-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(20 mg, 25.35% 수율). LCMS: m/z 375 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.24 - 5.03 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.03 (s, 3H).

[0297]

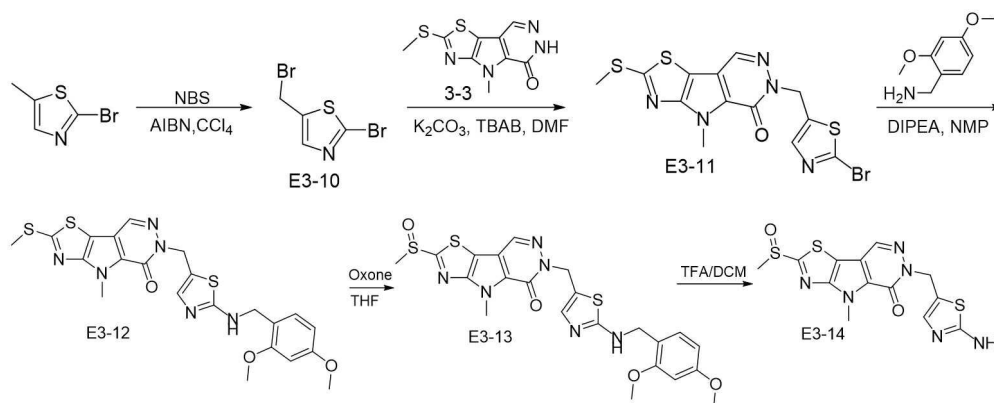
상기 기재된 절차를 사용하여 적절한 출발 물질을 사용해 다음의 화합물을 제조하였다. 필요한 경우, 표준 보호 방법 및 탈보호 방법을 사용할 수 있다.

화합물 번호	구조 및 화학물질명	특징 분석
E3-8	 6-((2-아미노피리미딘-4-일)메틸)-4-메틸-2-(메틸설퍼닐)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온	LC-MS: m/z 376 ($M+H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.22 (d, 1H), 5.20 (t, 2H), 4.28 (s, 3H), 3.12 (s, 3H).
E3-9	 6-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)-4-메틸-2-(메틸설퍼닐)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온	LC-MS: 376($M+H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.28 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).

[0298]

[0299]

실시예 3C. 6-((2-아미노티아졸-5-일)메틸)-4-메틸-2-(메틸설퍼닐)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성



[0300]

[0301]

단계 A-B. 실시예 3B와 유사하게 2-브로모-5-(브로모메틸)티아졸 및 6-((2-브로모티아졸-5-일)메틸)-4-메틸-2-(메틸티오)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 합성하였다.

[0302]

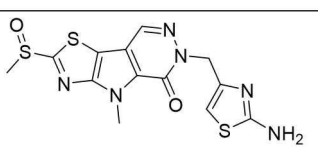
단계 C. 6-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)티아졸-5-일)메틸)-4-메틸-2-(메틸티오)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피

폴로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온. NMP(0.1 mL)와 (2,4-다이메톡시페닐)메탄아민 (0.1 mL) 중 6-((2-((2-브로모티아졸-5-일)메틸)-4-메틸-2-(메틸티오)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(130 mg, 0.30 mmol) 및 DIPEA(0.1 mL)의 혼합물을 150℃에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 실리카 겔(용리제: PE/EtOAc = 5/1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(60 mg, 38.4% 수율). LC-MS: m/z 515 (M+H)⁺.

[0303] **단계 D. 6-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)티아졸-5-일)메틸)-4-메틸-2-(메틸설퍼닐)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온.** 0℃에서, THF(3 mL) 중 6-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)티아졸-5-일)메틸)-4-메틸-2-(메틸티오)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(50 mg, 0.10 mmol)의 혼합물에 옥손(61 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 Na₂S₂O₃(5 mL)으로 퀀칭시키고, DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 원하는 생성물(30 mg, 50.1% 수율)을 수득하고, 이를 아무런 추가 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LC-MS: m/z 531 (M+H)⁺.

[0304] **단계 E. 실시예 3B와 유사하게 6-((2-아미노티아졸-5-일)메틸)-4-메틸-2-(메틸설퍼닐)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 합성하였다.** LC-MS: m/z 381 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.11 (s, 3H).

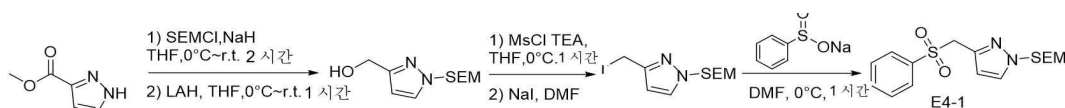
[0305] 상기 기재된 절차를 사용하여 적절한 출발 물질을 사용해 다음의 화합물을 제조하였다. 필요한 경우, 표준 보호 방법 및 탈보호 방법을 사용할 수 있다.

화합물 번호	구조 및 화학물질명	특징 분석
E3-15	 <p>6-((2-((2-아미노티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-2-(메틸설퍼닐)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LCMS: m/z 381 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.26 - 5.05 (m, 2H), 4.30 (s, 3H), 3.11 (s, 3H).</p>

[0306]

[0307] **실시예 4. 6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((1H-피라졸-5-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성**

[0308] **실시예 4A. 3-((페닐설폰닐)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸의 합성**



[0309]

[0310] **단계 A. 메틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-카르복실레이트.** 0℃에서 N₂ 분위기 하에, THF(1 L) 중 메틸 1H-피라졸-3-카르복실레이트(90 g, 0.72 mol)의 교반 용액에 NaH(20.7 g, 0.864 mol, 60%)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 서서히 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 0℃로 다시 냉각시키고, SEMCl(151.5 mL, 0.842 mol)를 적가하였다. 추가로 2시간 동안 계속해서 교반한 후, 포화 NH₄Cl로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다(3 x). 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄를 이용해 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 미정제 생성물 210g을 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

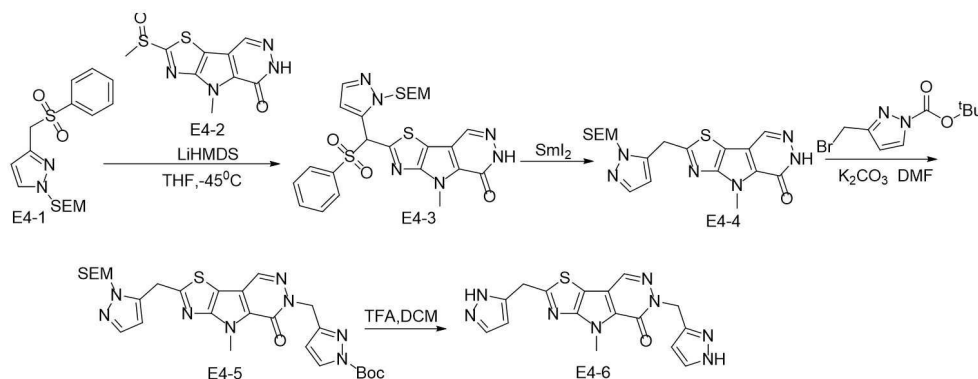
[0311] **단계 B. (1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메탄올.** 0℃에서 N₂ 분위기 하에, THF(760 mL) 중 LAH(16.9 g, 0.44 mol)의 현탁액에 미정제 메틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-카르복실레이트(76 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 서서히 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃

로 다시 냉각시키고, H₂O(15.6 mL), 10% NaOH(15.6 mL), H₂O(15.6 mL)를 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 MTBE로 세척하였다(4 x). 합쳐진 유기 분획을 Na₂SO₄를 이용해 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 미정제 생성물 69.4g을 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: m/z 229 (M+H)⁺.

[0312] **단계 C. 3-((요오드메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메탄올**. 0°C에서 N₂ 분위기 하에, THF(310 mL) 중 (1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메탄올(61.5 g, 이론적으로 0.262 mol)의 교반 용액에 TEA(55.42 mL, 0.393 mol)에 이어서 MsCl(24 mL, 0.314 mol)을 첨가하였다. 반응물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반한 후, NaI(DMF 310 mL 중 196.5g, 1.31 mol)를 도입하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 추가로 교반하고, 얼음물로 퀀칭시키고 MTBE로 추출하였다(3 x). 합쳐진 유기층을 포화 Na₂S₂O₃과 염수로 세척하고, Na₂SO₄를 이용해 건조시키고 농축하여 77.5 g의 미정제 생성물을 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: m/z 339 (M+H)⁺.

[0313] **단계 D. 3-((페닐설포닐)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸**. 0°C에서 N₂ 분위기 하에, DMF(600 mL) 중 (1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메탄올(77.5 g, 이론적으로 0.229 mol)의 교반 용액에 나트륨 벤젠설포네이트(53.5g, 0.32mol)를 첨가하고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 가온한 후, 반응 혼합물을 얼음물과 포화 Na₂S₂O₃으로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다(3 x). 합쳐진 유기층을 포화 NaHCO₃과 염수로 연속 세척하고, Na₂SO₄를 이용해 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 여액은 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 중 20%-70% 아세트산에틸)로 정제하여 56.7g을 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS: [M + H]⁺ 353. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85-7.77 (m, 4H), 7.62 (dd, 2H), 6.19 (d, 1H), 5.35 (d, 2H), 4.70 (d, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H), -0.01 (s, 9H).

[0314] **실시예 4B. 6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((1H-피라졸-5-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성**



[0315]

[0316] **단계 A. 4-메틸-2-((페닐설포닐)(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온**. -40°C에서, 건조 THF(30 mL) 중 3-((페닐설포닐)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸(1.8 g, 5.1 mmol) 용액에 LiHMDS(7.5 mL, 7.5 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 건조 THF(30 mL) 중 4-메틸-2-((메틸설포닐)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(580 mg, 2.7 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반한 다음, 얼음처럼 차가운 포화 수성 NH₄Cl(20 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(60 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄 중 0~2.5% 메탄올)로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(800 mg, 66%). 확인된 LC-MS(ESI): 557 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.84-7.78 (m, 3H), 7.67-7.59 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.48 (d, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.56 (dd, 2H), 0.88 (dd, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0317] **단계 B. 4-메틸-2-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로**

[2,3-d]피리다진-5(6H)-온. N₂ 하에, THF(5 mL)와 MeOH(10 mL) 중 4-메틸-2-((페닐설폰닐)(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(0.8 g, 1.41 mmol)의 혼합물에 SmI₂(0.1 M/THF, 45 mL)를 얼음조에서 적가하였다. 10분 동안 교반한 후, 반응물을 포화 수성 NH₄Cl(50 mL)로 켄칭시키고 EAOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(60 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄 중 0~3% 메탄올)로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(310 mg, 51.0%). 확인된 LC-MS: 417 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.43 (s, 3H), 3.62 (t, 2H), 0.95 (t, 2H), 0.0 (s, 9H).

[0318]

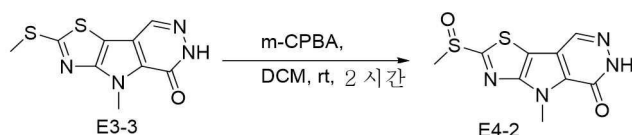
단계 C. 터트-부틸 3-((4-메틸-5-옥소-2-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)-1H-피라졸-1-카르복실레이트. DMF(5.0 mL) 중 4-메틸-2-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(30 mg, 0.07 mmol) 및 K₂CO₃(25 mg, 0.18 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 버블링하고 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 터트-부틸 3-(브로모메틸)-1H-피라졸-1-카르복실레이트(37 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 아르곤 하에 50℃에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 수성 NH₄Cl (20 mL)로 켄칭시키고 EAOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(40 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 분취-TLC (DCM:MeOH = 15:1)로 정제하여 원하는 생성물(15 mg, 35.0%)을 수득하였다. 확인된 LC-MS(ESI): 597 (M+H)⁺.

[0319]

단계 D. 6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((1H-피라졸-5-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온. DCM(5 mL) 중 터트-부틸 3-((4-메틸-5-옥소-2-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)-1H-피라졸-1-카르복실레이트(15 mg, 0.025 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 농축시키고, 분취-TLC(DCM:MeOH = 15:1)로 정제하여 원하는 생성물(5 mg, 50%)을 수득하였다. 확인된 LC-MS: 367(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 12.65 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.60 (brs, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).

[0320]

실시예 5. 4-메틸-2-(메틸설폰닐)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온의 합성



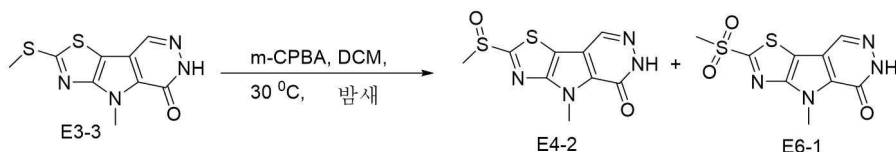
[0321]

[0322]

DCM(20 mL) 중 4-메틸-2-(메틸티오)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온(1.01 g, 4.0 mmol)의 교반 현탁액에 3-클로로-벤조퍼옥시산(0.77 g, 3.8 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 EtOAc로 세척하고 MeOH와 함께 분쇄하였다. 고형분을 진공에서 건조시켜 4-메틸-2-(메틸설폰닐)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온(600 mg)을 수득하였다. LCMS: m/z 269 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 12.78(s,1H), 8.64 (s,1H), 4.28 (s,3H), 3.11 (s, 3H).

[0323]

실시예 6. 4-메틸-2-(메틸설폰닐)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온



[0324]

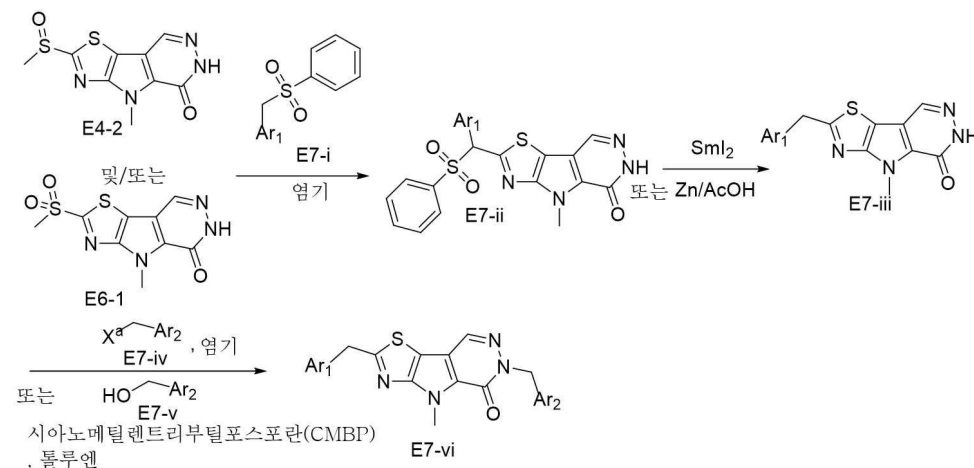
[0325]

DCM(600 mL) 중 4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온(30 g, 0.119 mol, 1.0 당량)의 용액으로 채운 3구 플라스크에, 20℃에서 m-CPBA(61.5 g, 3당량)를 3번에 나누어 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 밤새 교반하였으며, LC-MS는 출발 물질의 100%가 소모되고 20%의 E4-2 및 80%의 E6-1이 형성

되었음을 나타냈다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, m-CPBA(1.0당량)를 한 번 더 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 °C에서 2시간 동안 교반하였고, LC-MS는 E4-2(LCMS: m/z 269 (M+H)⁺) < 8%임을 나타냈다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과하였다. 여과된 케이크를 MeOH(500 mL)에 현탁시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 고형분을 수집하고, 에틸아세테이트로 세척하고, 진공에서 건조시켜 5%의 E4-2와 95%의 E6-1로 이루어진 28 g의 혼합물을 수득하였다. 혼합물(28 g)을 DMSO(600 mL)에 현탁시키고, 120°C~130°C로 가열하여 투명한 용액을 형성하였다. 그런 다음, 실온까지 냉각시켜 고형분을 침전시켰다. 혼합물을 여과하고 건조시켜 23 g의 순수 E6-1을 수득하였다(LCMS: m/z 285 (M+H)⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

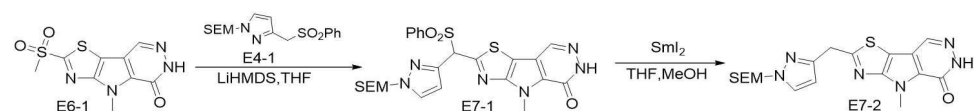
[0326] 실시예 7. 화합물 E7-v 및 E7-viii의 합성

[0327] 반응식 E7



화합물 E7-i와 화합물 E4-2 및/또는 화합물 E6-1 간의 친핵성 방향족 치환을 통해 중간체 E7-ii를 수득하였다. 화합물 E7-ii의 페닐설폰기를 환원시켜 중간체 E7-iii을 수득하였다. 염기(예: K₂CO₃, K₃PO₄, t-BuOK 또는 Cs₂CO₃)의 존재하에 E7-iv와 화합물 E7-iii의 표준 알킬화 반응을 사용해 화합물 E7-vi를 수득하였으며, 여기서 X^a는 Cl, Br, I, OM, OT와 같은 이탈기이고; Ar₁ 및 Ar₂는 각각 독립적으로 임의 치환된 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴이다. 화합물 E7-vi은, 톨루엔 중 시아노메틸렌-트리부틸포스포란(CMBP)을 사용해 E7-iii과 E7-v의 미쯔노부 반응을 통해 합성할 수도 있다.

[0330] 실시예 7A. 4-메틸-2-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온의 합성



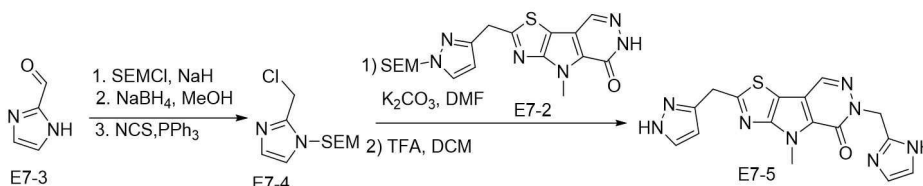
단계 A. 4-메틸-2-((페닐설폰닐)(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온: -40°C에서, 무수 THF(700 mL) 중 3-((페닐설폰닐)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸(26 g, 78.86 mmol, 2.1 당량)에 LiHMDS(81.2 mL, 81.2 mmol, THF 중 1 M, 2.31당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 4-메틸-2-(메틸설폰닐)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(10 g, 35.17 mmol, 1당량)을 실온에서 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 0.5시간 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 0°C의 포화 염화암모늄 용액(500 mL)에 붓고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 염수로 세척하여 건조시키고 농축시켜 황색 여액을 수득하였다. 여액을 실리카 겔 크로마토그래피(다이클로로메탄:메탄올=100:1 내지 30:1)로 정제하여 4-메틸-2-((페닐설폰닐)(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(13 mg)을 수득하였다. LC-MS ESI M/Z = 557 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.81 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.84-7.78 (m, 3H), 7.66 (t, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.50 (d, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.56 (dd, 2H), 0.91 (dd, 2H), 0.02 (s, 9H).

[0333]

단계 B. 4-메틸-2-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온. THF(500 mL) 및 MeOH(500 mL) 중 4-메틸-2-((페닐설폰닐)(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(8 g, 14.37 mmol, 1당량)에 SmI_2 (503 mL, 50.29 mmol, THF 중 0.1 M, 3.5당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 교반하고 농축시켰다. 여액을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트:메탄올 = 75:25:0 내지 20:20:1)로 정제하여 4-메틸-2-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(4.3 mg)을 수득하였다. LC-MS ESI $M/Z = 417 (M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.43 (s, 3H), 3.62 (t, 2H), 0.95 (t, 2H), 0.0 (s, 9H).

[0334]

실시예 7B. 6-((1H-이미다졸-2-일)메틸)-2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성



[0335]

[0336]

단계 A. 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-카르보알데히드: NaH의 샘플을 N_2 하에 헥산(2 x 10 mL)으로 세척하였다. 건조 DMF(20 mL)를 플라스크에 채우고, 1H-이미다졸-2-카르보알데히드(500 mg, 5.2 mmol)를 조금 씩 나눠 첨가하였다. 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후, SEMCl(864 mg, 5.2 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-카르보알데히드(800 mg)를 수득하였다. LCMS: 227 ($M+H$) $^+$.

[0337]

단계 B. (1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)메탄올: 0°C에서, THF(20 mL) 중 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-카르보알데히드(1.6 g, 7 mmol)의 교반 혼합물에 NaBH_4 (1.34 g, 35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl 로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)메탄올(1.3 g)을 수득하였다.

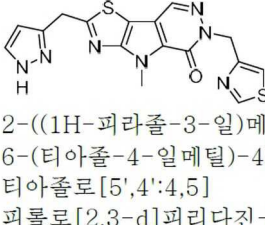
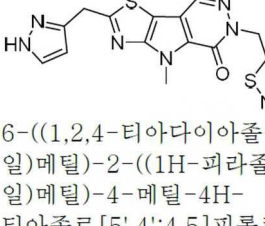
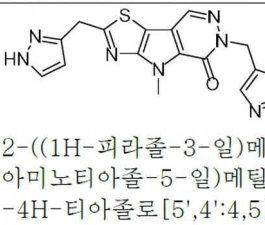
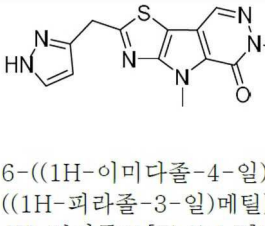
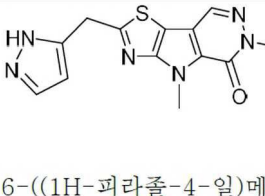
[0338]

단계 C. 2-(클로로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸: DCM(20 mL) 중 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)메탄올(400 mg, 1.75 mmol)의 교반 혼합물에 NCS(466 mg, 3.5 mmol) 및 PPh_3 (920 mg, 3.5 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 DCM으로 추출하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 여액을 분취-TLC(PE: EtOAc=1: 1)에 의해 정제하여 2-(클로로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸을 수득하였다. LCMS: 247 ($M+H$) $^+$. 건조 DMF(5 mL) 중 4-메틸-2-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(50 mg, 0.12 mmol)의 교반 혼합물에, 60°C에서 N_2 하에 K_2CO_3 (66 mg, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 20분 후, 60°C에서 N_2 하에 건조 DMF(2 mL) 중의 화합물 E7-2(60 mg, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 N_2 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 0.5N aq. HCl로 pH= 5~6으로 조절하였다. 그런 다음, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하였다. Na_2SO_4 를 이용해 유기층을 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 분취-TLC(PE:EtOAc=1:1.5)로 정제하여 4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)메틸)-2-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(25 mg)을 수득하였다. LCMS: 627 ($M+H$) $^+$. DCM/TFA(2 mL/2 mL) 중 4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)메틸)-2-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(25 mg, 0.04 mmol)의 혼합물을

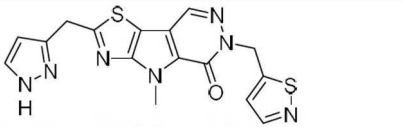
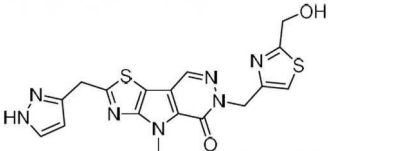
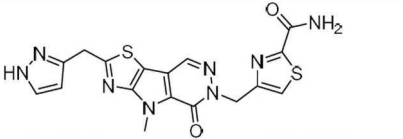
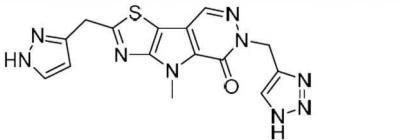
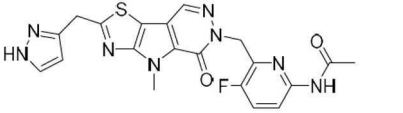
실온에서 1시간 동안 교반하였다.

[0339] 반응 혼합물을 농축시켰다. 여액을 분취-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(1.3 mg). LCMS: 367 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.9 (s, 2H), 6.27 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).

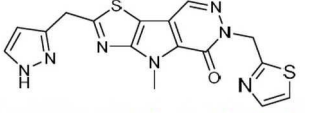
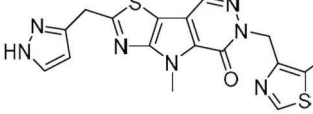
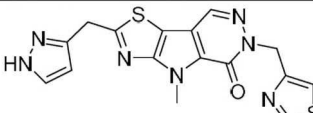
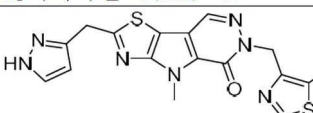
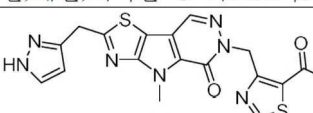
[0340] 하기 화합물들을 적절한 출발 물질을 사용해 반응식 E7 및 실시예 7A-7B의 절차에 따라 합성하였다. 필요한 경우, 표준 보호 방법 및 탈보호 방법을 사용한다.

화합물 번호	구조 및 화학물질명	특징 분석
E7-6	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-(티아졸-4-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: 384 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E7-7	 <p>6-((1,2,4-티아다리아졸-5-일)메틸)-2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: 385 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.28 (s, 3H)</p>
E7-8	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2-아미노티아졸-5-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 399 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (br s, 2H), 6.27 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E7-9	 <p>6-((1H-이미다졸-4-일)메틸)-2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 367 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.28 (s, 3H).</p>
E7-10	 <p>6-((1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 367 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.77 (brs, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.72-7.35 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>

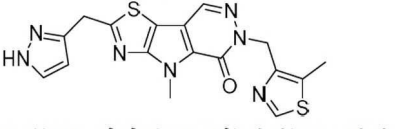
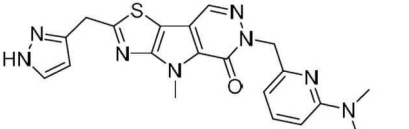
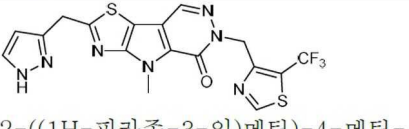
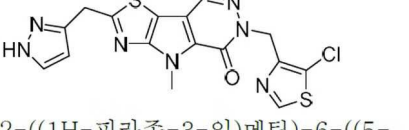
[0341]

	((1H-피라졸-5-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온	
E7-11	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6- (이소티아졸-5-일메틸)-4-메틸-4H- 티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3- d]피리다진-5(6H)-온</p>	LC-MS: m/z 384(M+1) ⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.28 (s, 3H).
E7-12	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2- (히드록시메틸)티아졸-4-일)메틸)- 4-메틸-4H- 티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3- d]피리다진-5(6H)-온</p>	LCMS: m/z 414 (M+H) ⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.15 (t, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.25 (s, 3H).
E7-13	 <p>4-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4- 메틸-5-옥소-4H- 티아졸로[5',4':4,5] 피콜로[2,3-d]피리다진-6(5H)- 일)메틸)티아졸-2-카르복사미드</p>	LCMS: m/z 427 (M+H) ⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 6.27 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).
E7-14	 <p>6-((1H-1,2,3-트리아졸-4- 일)메틸)-2-((1H-피라졸-3- 일)메틸)-4-메틸-4H- 티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3- d]피리다진-5(6H)-온</p>	LCMS: m/z 368 (M+H) ⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.89 (s, 1H), 12.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.95-7.54 (m, 2H), 6.26 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).
E7-15		LCMS: (ESI) m/z 453 (M+H) ⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71

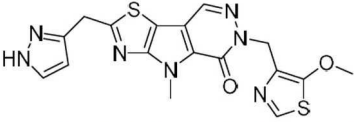
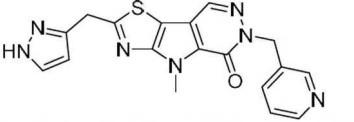
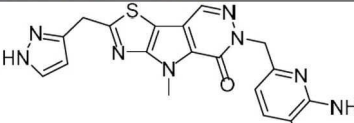
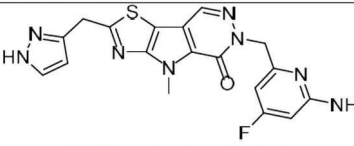
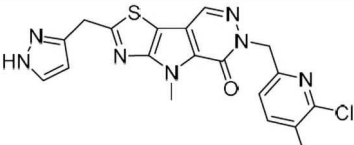
[0342]

	N-(6-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)아세트아미드	(s, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).
E7-16	 2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-(티아졸-2-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온	LC-MS : 384 [M+ H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).
E7-17	 2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((5-브로모티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온	LCMS: m/z 462, 464 (M, M+ 2H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.77 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.25 (s, 3H).
E7-18	 2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((5-아미노티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온	LCMS: m/z 399 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.78(s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.83(s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H)
E7-19	 4-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)티아졸-5-카르보니트릴	LCMS: m/z 409 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.77 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.25 (s, 3H).
E7-20	 4-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)티아졸-5-카르보닐아미드	LCMS: m/z 427 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).

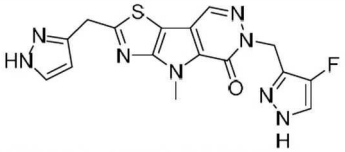
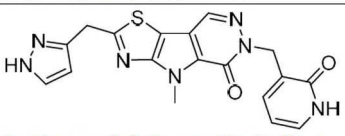
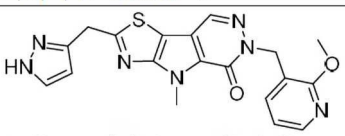
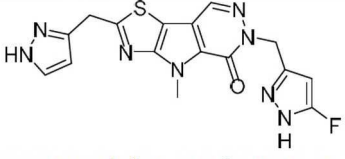
[0343]

	메틸-5-옥소-4H- 티아졸로[5',4':4,5] 피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)- 일)메틸)티아졸-5-카르복스아미드	(d, 2H), 6.26 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.25 (s, 3H).
E7-21	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸- 6-((5-메틸티아졸-4-일)메틸)-4,6- 다이하이드로-5H- 티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3- d]피리다진-5-온</p>	LCMS: m/z 398 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).
E7-22	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((6- (디메틸아미노)피리딘-2-일)메틸)- 4-메틸-4,6-다이하이드로-5H- 티아졸로 [5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진- 5-온</p>	LCMS: 421 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 2.94 (s, 6H).
E7-23	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸- 6-((5-(트리플루오로메틸)) 티아졸-4-일)메틸)-4H- 티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d] 피리다진-5(6H)-온</p>	LCMS: m/z 452 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.85 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.25 (s, 3H).
E7-24	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((5- 클로로티아졸-4-일)메틸)-4-메틸- 4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3- d]피리다진-5(6H)-온</p>	LCMS: m/z 418 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).

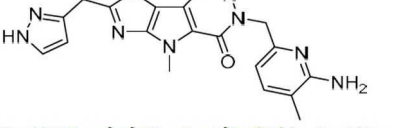
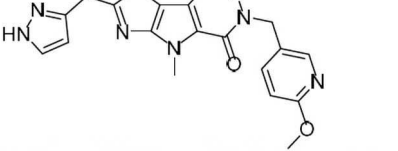
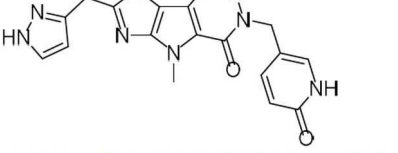
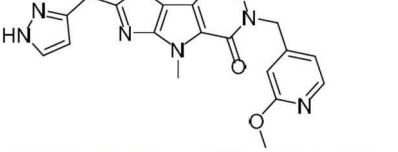
[0344]

E7-25	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((5-메톡시티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS (ESI): m/z 414 (M+ H)⁺. ¹H NMR DMSO-d₆ 400MHz δ 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).</p>
E7-26	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-(피리딘-3-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS (ESI): m/z 378 (M+ H). ¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ 12.79 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H), 7.71 (ddd, 2H), 7.35 (ddd, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E7-27	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((6-아미노-5-메톡시피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 423 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).</p>
E7-28	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((6-아미노-4-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 411 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.3-6.2 (m, 2H), 6.18 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E7-29	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((6-클로로-5-메톡시피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 426 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).</p>

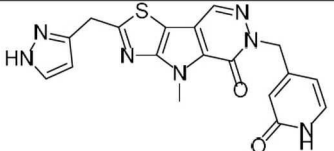
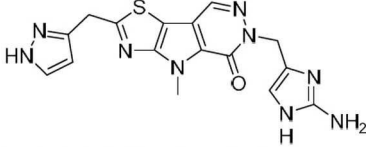
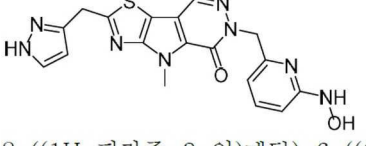
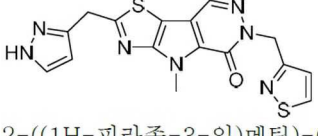
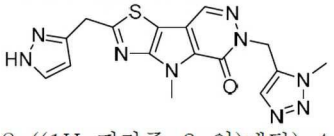
[0345]

	티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온	
E7-30	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LCMS: m/z 385 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.83 (s, 1H), 12.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.24 (s, 3H).</p>
E7-31	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 394 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.09 (t, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E7-32	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2-메톡시-피리딘-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 408 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).</p>
E7-33	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((5-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 385 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 (s, 1H), 12.61 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.89 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.54 (d, 2H), 4.34 (s, 3H).</p>

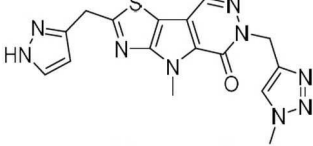
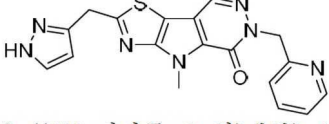
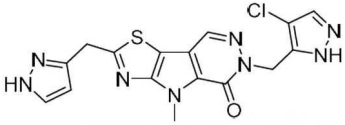
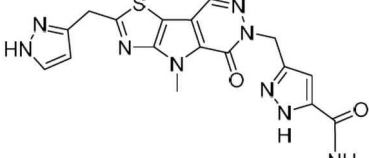
[0346]

<p>E7-34</p>	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((6-아미노-5-메틸피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 407 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.33(s, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).</p>
<p>E7-35</p>	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 408 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.84 – 7.72 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.34 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).</p>
<p>E7-36</p>	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LC-MS: m/z 394 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.27 (dd, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
<p>E7-37</p>	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2-메톡시피리딘-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 408 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.86 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.94 – 6.89 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.34 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).</p>

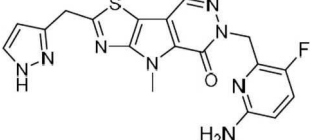
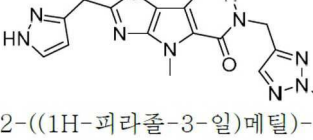
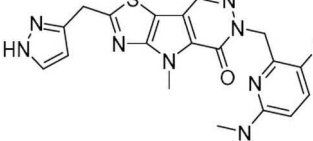
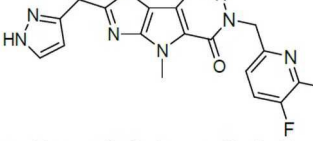
[0347]

E7-38	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일)메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LC-MS: m/z 394 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E7-39	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2-아미노-1H-이미다졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 382 (M+ H)⁺. ¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E7-40	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((6-히드록시아미노)피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 409 (M+ H)⁺. ¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ 12.83 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55-8.65 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.31 (s, 3H)</p>
E7-41	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-(이소티아졸-3-일메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: ESI m/z 384 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E7-42	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LCMS: ESI m/z 382 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.10 (s, 3H).</p>

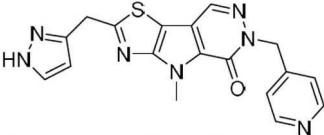
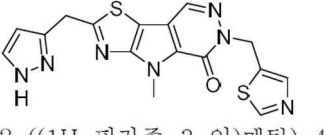
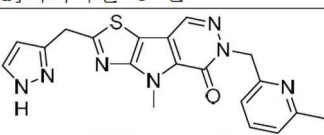
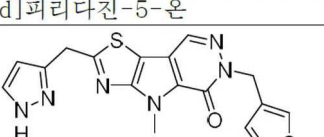
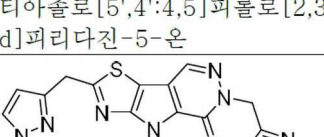
[0348]

	<p>일)메틸)-4H- 티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d] 피리다진-5(6H)-온</p>	
E7-43	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸- 6-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4- 일)메틸)-4H- 티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d] 피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: ESI m/z 382 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).</p>
E7-44	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸- 6-(피리딘-2-일메틸)-4H-티아졸로 [5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진- 5(6H)-온</p>	<p>LCMS: ESI m/z 378 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.36 (s, 3H).</p>
E7-45	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((4- 클로로-1H-피라졸-5-일)메틸)-4- 메틸-4H- 티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3- d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 401 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 (s, 1H), 12.77 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E7-46	 <p>3-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4- 메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로- 6H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3- d]피리다진-6-일)메틸)-1H-피라졸- 5-카르복스아미드</p>	<p>LCMS: m/z 410 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.34 (s, 1H), 12.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.28 (s, 3H)</p>

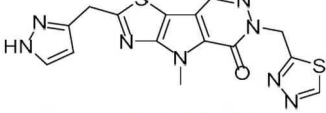
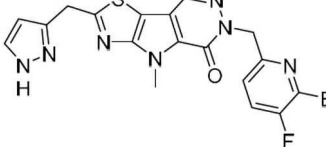
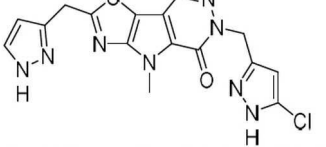
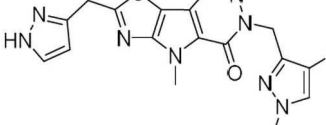
[0349]

E7-47	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS m/z 411.0 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)</p>
E7-48	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS m/z 382.0 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.08 (s, 3H)</p>
E7-49	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((3-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS m/z 425 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.33 - 6.26 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)</p>
E7-50	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((6-아미노-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: (ESI) m/z 411 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.47 - 6.06 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.32 (s, 3H)</p>

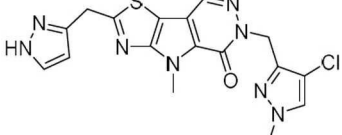
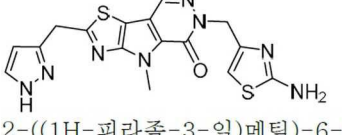
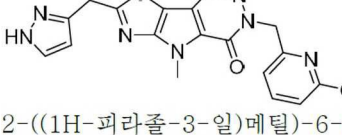
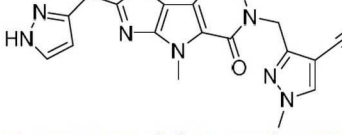
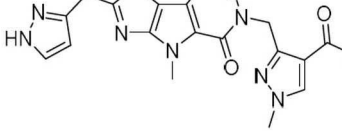
[0350]

E7-51	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-(피리딘-4-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: (ESI) m/z 378 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 6.33 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.32 (s, 3H)</p>
E7-52	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-(티아졸-5-일메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LCMS: (ESI) m/z 384 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.30 (s, 3H)</p>
E7-53	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LCMS: (ESI) m/z 392 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)</p>
E7-54	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-(이소티아졸-4-일메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LCMS: (ESI) m/z 384 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.31 (s, 3H)</p>
E7-55	 <p>6-((1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-</p>	<p>LCMS: (ESI) m/z 368 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.85 (s, 1H), 12.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49-8.21(m, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)</p>

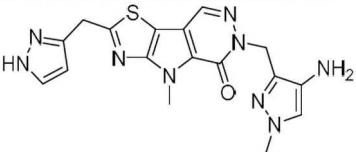
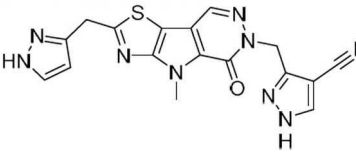
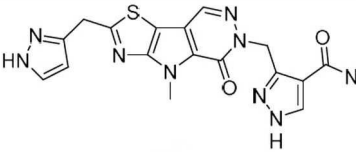
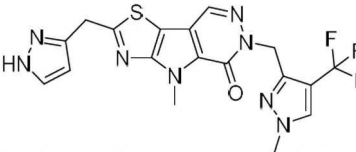
[0351]

	5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온	
E7-56	 <p>6-((1,3,4-티아다리아졸-2-일)메틸)-2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LCMS: (ESI) m/z 385 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H)</p>
E7-57	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((6-브로모-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LCMS: (ESI) m/z 476 (M+ 2H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)</p>
E7-58	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((5-클로로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LCMS: (ESI) m/z 401 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.01 (s, 1H), 12.95 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)</p>
E7-59	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LCMS: (ESI) m/z 399 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)</p>

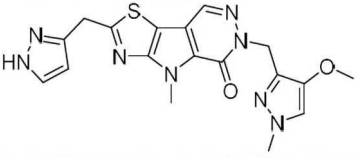
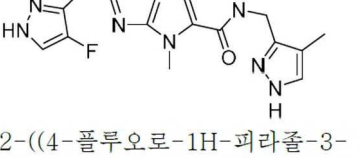
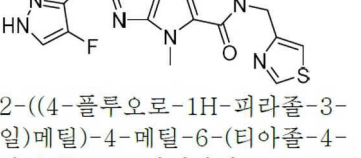
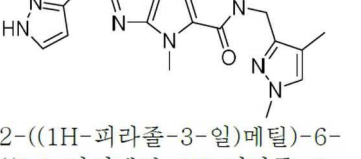
[0352]

E7-60	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LCMS: (ESI) m/z 415 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)</p>
E7-61	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2-아미노티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LCMS: (ESI) m/z 399 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E7-62	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LCMS: (ESI) m/z 408 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).</p>
E7-63	 <p>3-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르보니트릴</p>	<p>LC-MS: m/z 406 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.79 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).</p>
E7-64	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르보니트릴</p>	<p>LC-MS: m/z 424 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.79 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.48 (s, 2H),</p>

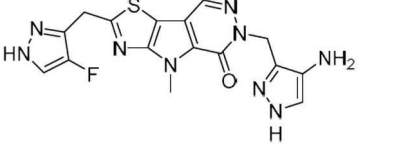
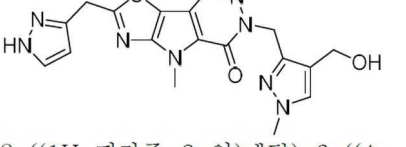
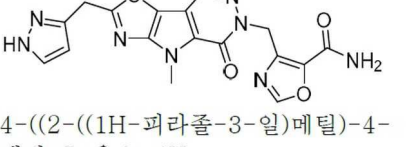
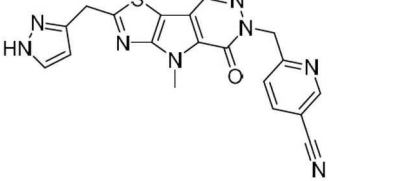
[0353]

	3-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-6(5H)-메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	4.26 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).
E7-65	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((4-아미노-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LC-MS: m/z 396 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.51 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).
E7-66	 <p>3-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-6(5H)-메틸)-1H-피라졸-4-카르보니트릴</p>	LC-MS: m/z 392 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.62 (s, 1H), 12.79 (s, 1H), 8.54 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).
E7-67	 <p>3-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-6(5H)-메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드</p>	LC-MS: m/z 410 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.75 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).
E7-68	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LC-MS: m/z 449 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.85 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.44 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.32 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

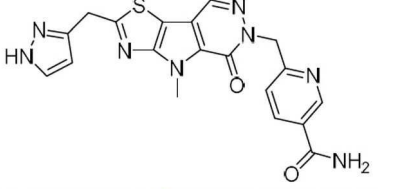
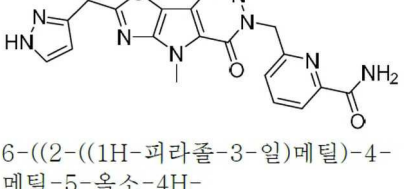
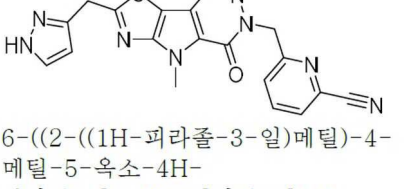
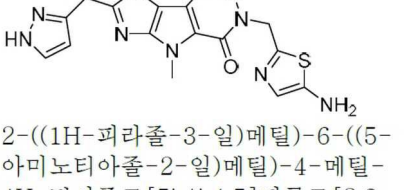
[0354]

E7-69	<p>d]피리다진-5(6H)-온</p>  <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((4-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 411 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.77 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).</p>
E7-70	 <p>2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((4-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 399 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.90-12.30 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).</p>
E7-71	 <p>2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-(티아졸-4-일메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LC-MS: m/z 402 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.80 (s, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E7-72	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((1,4-다이메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 395 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.86 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.32 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).</p>

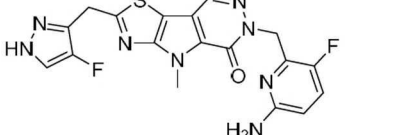
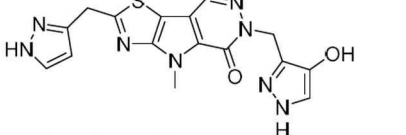
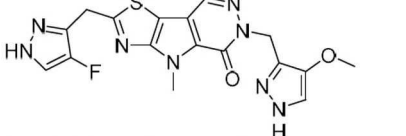
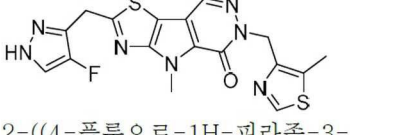
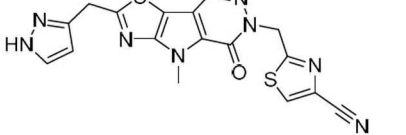
[0355]

E7-73	 <p>6-((4-아미노-1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 400 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.53 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 4.27 (s, 3 H).</p>
E7-74	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((4-(히드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 411 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.82 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).</p>
E7-75	 <p>4-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)옥사졸-5-카르복스아미드</p>	<p>LC-MS: m/z 411 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.80 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E7-76	 <p>6-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)니코틴니트릴</p>	<p>LC-MS: m/z 403 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.82 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.25 (s, 3H).</p>

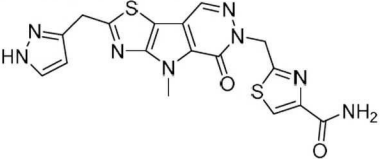
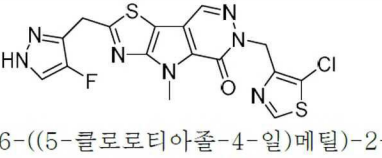
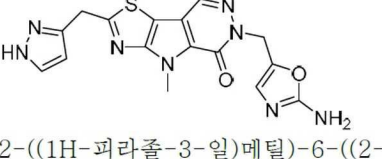
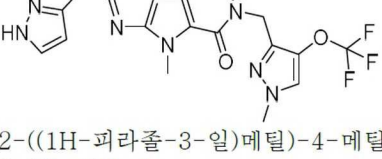
[0356]

<p>E7-77</p>	 <p>6-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)니코틴아미드</p>	<p>LC-MS: m/z 421 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.82 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (dd, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
<p>E7-78</p>	 <p>6-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피콜린아미드</p>	<p>LC-MS: m/z 421 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.79 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97-7.82 (m, 3H), 7.75-7.60 (m, 2H), 7.26 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
<p>E7-79</p>	 <p>6-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피콜린니트릴</p>	<p>LC-MS: m/z 403 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.64 (s, 1H), 8.12-7.98 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.32 (s, 3H).</p>
<p>E7-80</p>	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((5-아미노티아졸-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 399 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>

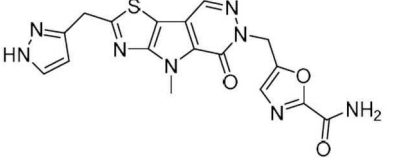
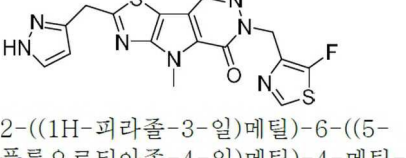
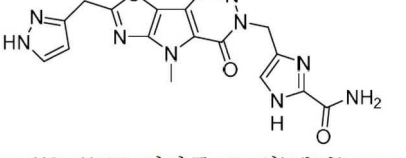
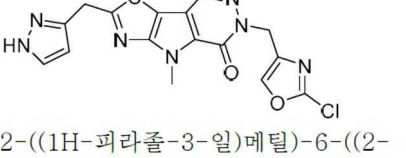
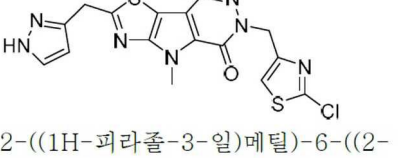
[0357]

E7-81	 <p>6-((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 429 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.84 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.34 (dd, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.23 (s, 3H).</p>
E7-82	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((4-히드록시-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 383 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.85 (s, 1H), 12.10 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.34 (s, 3H).</p>
E7-83	 <p>2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((4-메톡시-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 415 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.76 (s, 1H), 12.13 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).</p>
E7-84	 <p>2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((5-메틸티아졸-4-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 416 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).</p>
E7-85		<p>LC-MS: m/z 409 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.80 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.51 (s,</p>

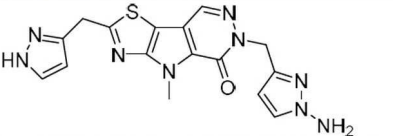
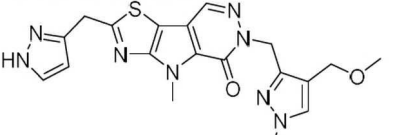
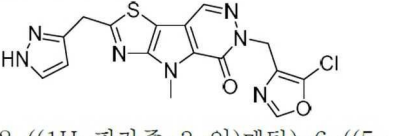
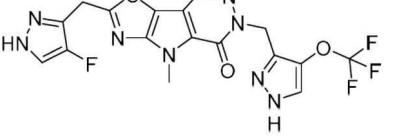
[0358]

	2-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)티아졸-4-카르보니트릴	2H), 4.27 (s, 3H).
E7-86	 <p>2-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)티아졸-4-카르복사미드</p>	LC-MS: m/z 427 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.63 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76-7.63 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.28 (s, 3H).
E7-87	 <p>6-((5-클로로티아졸-4-일)메틸)-2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LC-MS: m/z 436 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.83 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).
E7-88	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2-아미노옥사졸-5-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LC-MS: m/z 383 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.23 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).
E7-89	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((1-메틸-4-(트리플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LC-MS: m/z 465 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

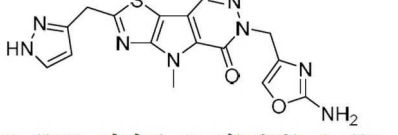
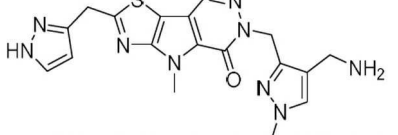
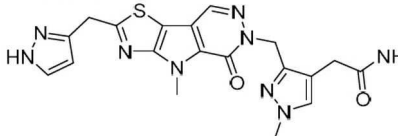
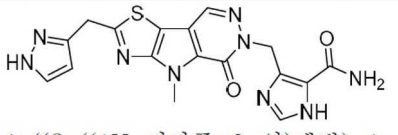
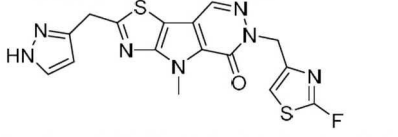
[0359]

E7-90	 <p>5-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)옥사졸-2-카르복스미드</p>	<p>LC-MS: m/z 411 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E7-91	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((5-플루오로티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 402 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.78 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.38 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E7-92	 <p>4-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)-1H-이미다졸-2-카르복스아미드</p>	<p>LC-MS: m/z 410 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.83 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E7-93	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2-클로로옥사졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 402 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.79 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E7-94	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2-클로로티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-</p>	<p>LC-MS: m/z 418 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.82 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.31 (s, 3H).</p>

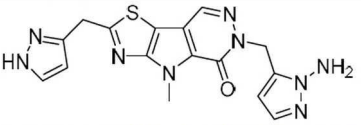
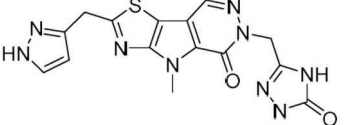
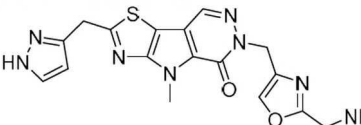
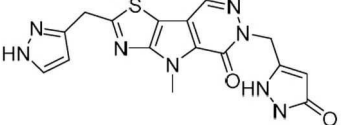
[0360]

	4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온	
E7-95	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((1-아미노-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LC-MS: m/z 382 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.48 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.34 (d, 2H), 6.27 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).
E7-96	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((4-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LC-MS: m/z 425 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.79 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 3.11 (s, 3H).
E7-97	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((5-클로로옥사졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LC-MS: m/z 402 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).
E7-98	 <p>2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((4-(트리플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LC-MS: m/z 469 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.37-12.75 (m, 2H), 8.65-8.50 (m, 1H), 8.15-7.58 (m, 2H), 5.49-5.36 (m, 2H), 4.67-4.50 (m, 2H), 4.32 (s, 3H).

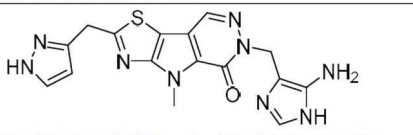
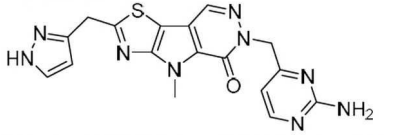
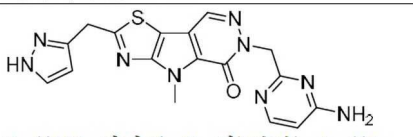
[0361]

E7-99	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2-아미노옥사졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 383 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.32 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.32 (s, 3H).</p>
E7-100	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 410 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.89 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.77-7.64 (m, 2H), 6.33 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).</p>
E7-101	 <p>2-(3-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아세트아미드</p>	<p>LC-MS: m/z 438 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.78 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.31 (s, 2H).</p>
E7-102	 <p>4-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로-6H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드</p>	<p>LC-MS: m/z 410 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.79 (s, 1H), 12.10 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.30 (s, 3H).</p>
E7-103	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2-(2-플루오로티아졸-5-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 402 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.36 (d, 2H), 4.53 (d, 2H), 4.33 (s, 3H).</p>

[0362]

	플루오로티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온	
E7-104	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((1-아미노-1H-피라졸-5-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	LC-MS: m/z 382 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.30 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).
E7-105	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((5-옥소-4,5-다이히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	LC-MS: m/z 384 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.79 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).
E7-106	 <p>4-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로-6H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-6-일)메틸)옥사졸-2-카르복스아미드</p>	LC-MS: m/z 411 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25-8.12 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).
E7-107	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((5-옥소-2,5-다이히드로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	LC-MS: m/z 383 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.79 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).

[0363]

	티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온	
E7-108	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((5-아미노-1H-이미다졸-4-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	LC-MS: m/z 382 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.79 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.28 (s, 3H)
E7-109	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2-아미노피리미딘-4-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	LC-MS: m/z 394 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.27 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)
E7-110	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((4-아미노피리미딘-2-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	LC-MS: m/z 394 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.44 - 6.16 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.32 (s, 3H)

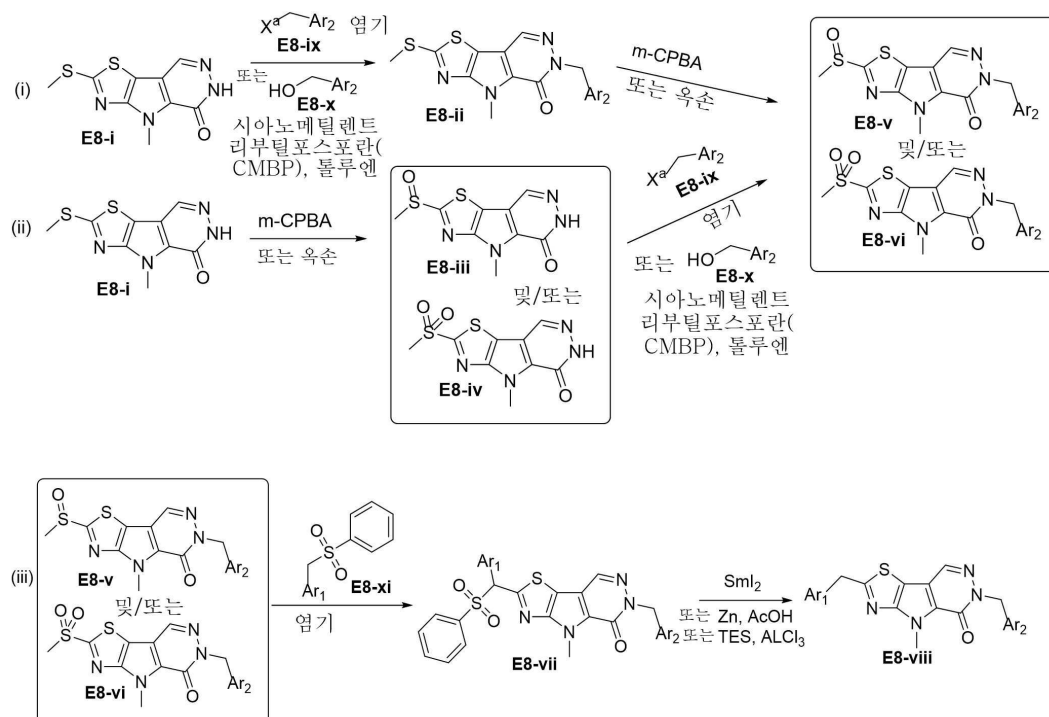
[0364]

[0365]

[0366]

실시예 8. 화합물 E8-v, E8-vi, 및 E8-viii의 합성

반응식 E8



[0367]

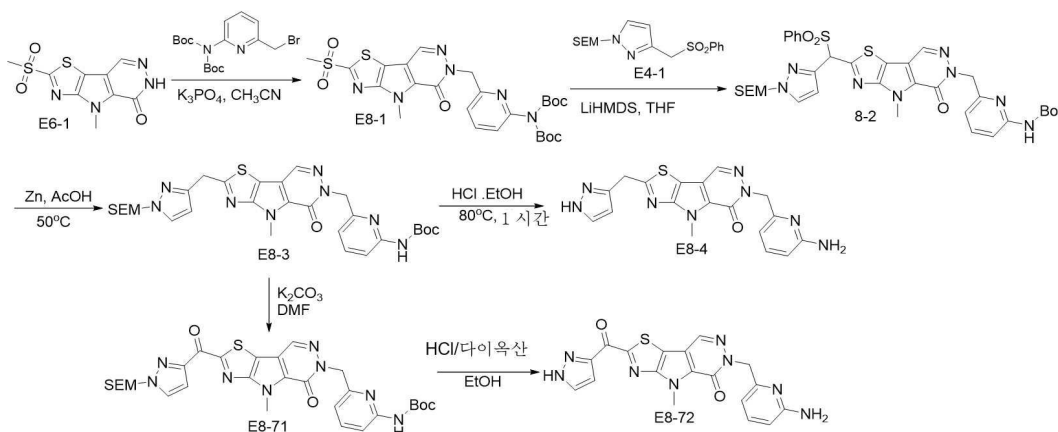
[0368]

화합물 E8-i은 실시예 E7-iii 내지 E7-vi과 유사한 알킬화 또는 미츠노부 반응 중 어느 하나를 통해 중간체 E8-ii로 변환될 수 있다(반응식 E8 중 경로 (i) 참조). mCPBA 또는 옥손으로 E8-ii를 산화시켜 화합물 E8-v 및/또

는 E8-vi을 생성한다. E8-v와 E8-vi의 두 화합물 모두는 먼저 산화에 이어서 알킬화 또는 미츠노부 반응에 의해 E8-i로부터 형성될 수도 있다(반응식 E8 중 경로 (ii) 참조). 여기서, X^a는 이탈기(예: Cl, Br, I, OM, OT)이고; 화합물 E8-v 및/또는 E8-vi은 LiHMDS 또는 t-BuOK와 같은 염기를 사용하는 E8-vii과의 친핵성 방향족 치환 반응을 통해 중간체 E8-vii로 변환될 수 있다. 화합물 E8-viii은 AcOH 중 SmI₂ 또는 Zn을 사용하거나 AlCl₃ 중 TES를 사용해 화합물 E8-vii로부터 합성될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, Ar1 및 Ar2는 각각 독립적으로 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이다.

[0369]

실시예 8A. 2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((6-아미노피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온 및 6-((6-아미노피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-2-(1H-피라졸-3-카르보닐)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온



[0370]

[0371]

단계 A. 터트-부틸 N-[(터트-부톡시)카르보닐]-N-[6-((4-메탄설포닐-7-메틸-9-옥소-3-티아-5,7,10,11-테트라아자트리시클로[6.4.0.0{2,6}]도데카-1(8),2(6),4,11-테트라엔-10-일)메틸)피리딘-2-일]카르바메이트 무수 MeCN(300 mL) 중 4-메틸-2-(메틸설포닐)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(7.5 g, 26.4 mmol) 및 K₃PO₄(8.3 g, 39.3 mmol)의 혼합물을 70°C에서 N₂ 하에 1시간 동안 교반하였다. 이어서, MeCN(30 mL) 중 터트-부틸 N-[(터트-부톡시)카르보닐]-N-[6-(브로모메틸)피리딘-2-일]카르바메이트(11.2 g, 29.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 70°C에서 N₂ 하에 2.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl로 쉐킷시키고, EA(300 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 염수로 세척하고, Na₂SO₄를 이용해 건조시키고, 여과하고, 유기상을 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 중 0~50% 아세트산에틸)로 정제하여 터트-부틸 N-[(터트-부톡시)카르보닐]-N-[6-((4-메탄설포닐-7-메틸-9-옥소-3-티아-5,7,10,11-테트라아자트리시클로[6.4.0.0{2,6}]도데카-1(8),2(6),4,11-테트라엔-10-일)메틸)피리딘-2-일]카르바메이트를 수득하였다(5.5 g). 확인된 LC-MS (ESI): 591.1 (M+H)⁺.

[0372]

단계 B. 터트-부틸 (6-((4-메틸-5-옥소-2-((페닐설포닐)(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트: 무수 THF(200 mL) 중 3-((페닐설포닐)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸(11.9 g, 33.8 mmol)의 교반 혼합물에, -40°C에서 아르곤 하에 LiHMDS(50 mL, THF 중 1 M)를 첨가하였다. 10분 후, 혼합물을 10°C까지 가온시켜 1시간 동안 교반한 다음, 터트-부틸 N-[(터트-부톡시)카르보닐]-N-[6-((4-메탄설포닐-7-메틸-9-옥소-3-티아-5,7,10,11-테트라아자트리시클로[6.4.0.0{2,6}]도데카-1(8),2(6),4,11-테트라엔-10-일)메틸)피리딘-2-일]카르바메이트(9.1 g, 35 mL THF 중 15.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10°C에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NH₄Cl에 붓고, EtOAc(200 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 중 0~50% 아세트산 에틸)로 정제하여 터트-부틸(6-((4-메틸-5-옥소-2-((페닐설포닐)(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트(6.6 g)를 수득하였다.

[0373]

확인된 LC-MS (ESI): 763.2 (M+H)⁺.

[0374] 단계 C. **터트-부틸 (6-((4-메틸-5-옥소-2-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트**: EtOH/AcOH(35 mL / 50 mL) 중 터트-부틸 (6-((4-메틸-5-옥소-2-((페닐설폰닐)(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트(6.0 g, 7.86 mmol)의 용액을 Zn(2.55 g, 117.9 mmol)의 존재 하에 격렬하게 교반하면서 40분 동안 50℃까지 가열하였다. 추가의 아연을 40분마다 첨가하였다(2.55 g, 2회, 생성물의 과도한 환원과 부산물을 피하기 위해 TLC/LC-MS에 의해 반응을 모니터링함). 용액을 여과하고 필터 케이크를 DCM으로 세척하였다. 여과물을 부분적으로 증발시키고, 포화 NaHCO₃으로 중화시키고, MgSO₄를 이용해 건조시키고, 진공 하에 용제를 제거하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, DCM:MeOH=40:1)로 정제하여 터트-부틸(6-((4-메틸-5-옥소-2-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트(3.1 g)를 수득하였다. 확인된 LC-MS (ESI): 623.3 (M+H)⁺.

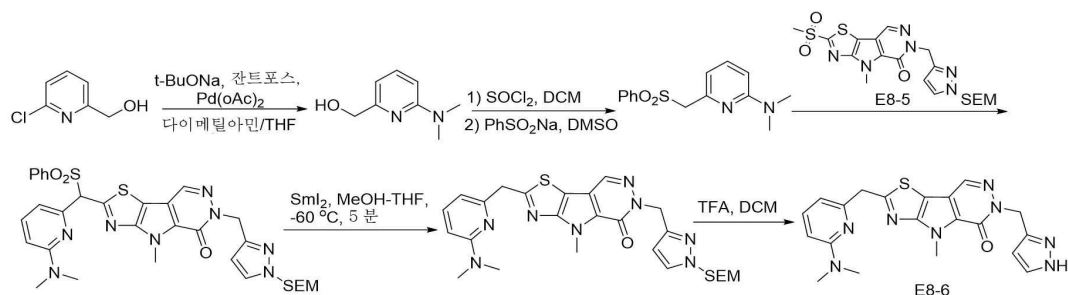
[0375] 단계 D. **2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((6-아미노피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온**: 에탄올(30 mL) 중 터트-부틸 (6-((4-메틸-5-옥소-2-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트(3.0 g, 4.8 mmol)의 혼합물에 HCl(30 mL, 디옥산 중 4 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 고형분을 수집하고, 물에 현탁시키고, 10℃에서 수성 NaHCO₃으로 중화시키고 여과하여 원하는 화합물 2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((6-아미노피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(1.5g)을 수득하였다. 확인된 LC-MS (ESI): 393.2 (M+H)⁺. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.33 - 6.24 (m, 2H), 6.08 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).

[0376] 단계 E. **터트-부틸 (6-((4-메틸-5-옥소-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트**: DMF(2 mL) 중 터트-부틸 (6-((4-메틸-5-옥소-2-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트(100 mg, 0.16 mmol)의 용액에 K₂CO₃(88 mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 여과에 의해 침전물을 수집하고, 분취-TLC(DCM 중 2% MeOH)로 정제하여 터트-부틸 (6-((4-메틸-5-옥소-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트(20 mg)를 수득하였다.

[0377] LC-MS (ESI): m/z 637 (M+H)⁺.

[0378] 단계 F. **6-((6-아미노피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-2-(1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온**: EtOH(1 mL) 중 터트-부틸 (6-((4-메틸-5-옥소-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)카르바메이트(20 mg, 0.03 mmol)의 용액에 HCl(1 mL, 다이옥산 중 4 mol/L)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하고 냉각하였다. 여과에 의해 침전물을 수집하고, 포화 NaHCO₃으로 중화시키고, 물로 세척하고, 건조시켜 5 mg의 6-((6-아미노피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-2-(1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 수득하였다. LC-MS (ESI): m/z 407 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.75 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.38 (s, 3H).

[0379] 실시예 8B. **6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((6-(다이메틸아미노)피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온의 합성**



[0380]

[0381]

단계 A. (6-(다이메틸아미노)피리딘-2-일)메탄올: THF(35 mL) 중의, 다이메틸아민 중 (6-클로로피리딘-2-일)메탄올(500 mg, 2.67 mmol)의 용액에 Pd(OAc)₂(78 mg, 0.35 mmol), 잔트포스(170 mg, 0.29 mmol) 및 *t*-BuONa(385 mg, 4.01 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 여액을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 중 0~35% 아세트산에틸)로 정제하여 (6-(다이메틸아미노)피리딘-2-일)메탄올(180 mg)을 수득하였다. LCMS: 153 (M+H)⁺.

[0382]

단계 B. 6-(클로로메틸)-N,N-다이메틸피리딘-2-아민: DCM(10 mL) 중 (6-(다이메틸아미노)피리딘-2-일)메탄올(170 mg, 1.1 mmol)의 교반 혼합물에, 0℃에서 SOCl₂(665 mg, 5.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃을 사용해 pH= 7~8로 조정하였다. 그런 다음, 혼합물을 DCM 으로 추출하고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 6-(클로로메틸)-N,N-다이메틸피리딘-2-아민(70 mg)을 수득하였다. LCMS: 171 (M+H)⁺.

[0383]

단계 C. N,N-다이메틸-6-((페닐설폰닐)메틸)피리딘-2-아민: DMSO(10 mL) 중 6-(클로로메틸)-N,N-다이메틸피리딘-2-아민(500 mg, 2.94 mmol)의 교반 혼합물에, 실온에서 PhSO₂Na(1.44 g, 8.82 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 DCM으로 추출하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 여액을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 중 0~20% 아세트산에틸)로 정제하여 N,N-다이메틸-6-((페닐설폰닐)메틸)피리딘-2-아민(380 mg)을 수득하였다.

[0384]

LCMS: 277 (M+H)⁺.

[0385]

단계 D. 2-((6-(다이메틸아미노)피리딘-2-일)(페닐설폰닐)메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온: 건조 THF(10 mL) 중, 실시예 8A에서의 화합물 E8-1과 유사하게 합성한 4-메틸-2-(메틸설폰닐)-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(180 mg, 0.36 mmol)의 교반 혼합물에, 60℃에서 N₂ 하에 N,N-다이메틸-6-((페닐설폰닐)메틸)피리딘-2-아민(120 mg, 0.44 mmol) 및 *t*-BuOK(122 mg, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 N₂ 하에 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하였다. Na₂SO₄를 이용해 유기층을 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 분취-TLC(PE:EtOAc=1:1.5)로 정제하여 2-((6-(다이메틸아미노)피리딘-2-일)(페닐설폰닐)메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(50 mg)을 수득하였다. LCMS: 691 (M+H)⁺.

[0386]

단계 E. 2-((6-(다이메틸아미노)피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온: 실온에서 N₂ 하에, THF(5 mL)와 MeOH(5 mL) 중 2-((6-(다이메틸아미노)피리딘-2-일)(페닐설폰닐)메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(50 mg, 0.07 mmol)의 혼합물에, -40℃의 SmI₂(5 mL, THF 중 0.1 M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40℃에서 10분 동안 교반한 다음, 물로 켄칭시켰다. 다음 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 분취-TLC(PE/EtOAc = 1/1.5)로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(10 mg). LCMS: m/z 551 (M+H)⁺.

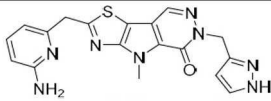
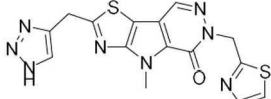
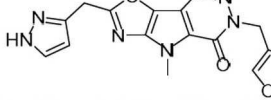
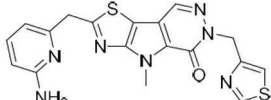
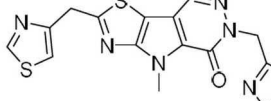
[0387]

단계 F. 6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((6-(다이메틸아미노)피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]

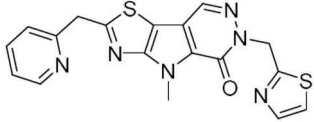
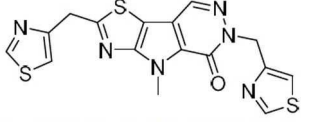
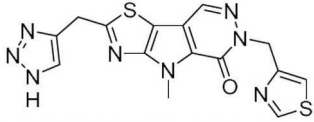
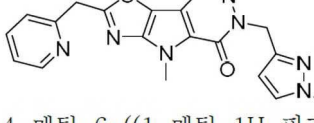
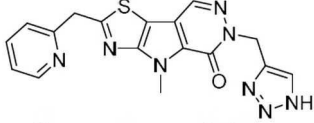
피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온: DCM/TFA(2 mL/ 2 mL) 중 2-((6-(다이메틸아미노)피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(10 mg, 0.018 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 여액을 분취-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(1.4 mg). LCMS: 421 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.05 (s, 6H).

[0388]

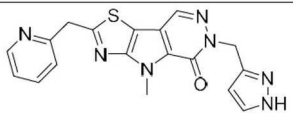
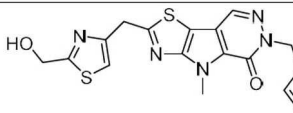
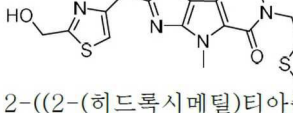
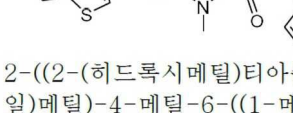
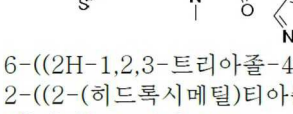
다음의 화합물을 적절한 출발 물질을 사용해 반응식 E8 및 실시예 8C에 따라 합성하였다. 필요한 경우, 표준 보호 방법 및 탈보호 방법을 사용할 수 있다.

화합물 번호	구조 및 화학물질명	특징 분석
E8-7	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((6-아미노피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: 393(M+H)⁺. ¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 12.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)</p>
E8-8	 <p>2-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-메틸-6-(티아졸-2-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 385 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E8-9	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-(옥사졸-4-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 368 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E8-10	 <p>2-((6-아미노피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-6-(티아졸-4-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 410 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.42(d, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)</p>
E8-11	 <p>4-메틸-6-(티아졸-2-일메틸)-2-(티아졸-4-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 401 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>

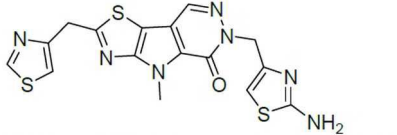
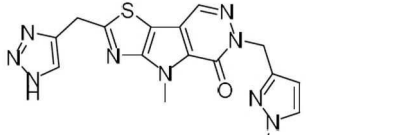
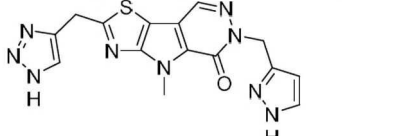
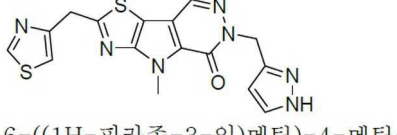
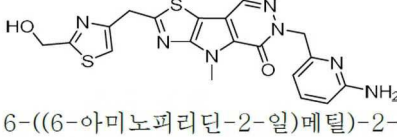
[0389]

E8-12	 <p>4-메틸-2-(피리딘-2-일메틸)-6-(티아졸-2-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 395 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (s, 1H), 8.57 (dd, 1H), 7.81 (td, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)</p>
E8-13	 <p>4-메틸-2,6-비스(티아졸-4-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 401 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E8-14	 <p>2-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-메틸-6-(티아졸-4-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 385 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E8-15	 <p>4-메틸-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-2-(피리딘-2-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 392 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (td, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).</p>
E8-16	 <p>6-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-메틸-2-(피리딘-2-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 379 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>

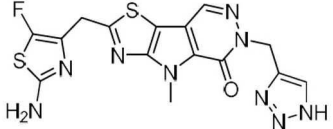
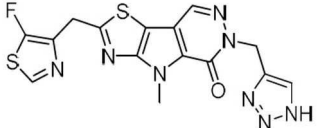
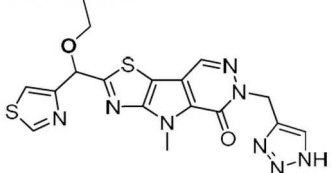
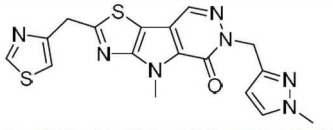
[0390]

E8-17	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-2-(피리딘-2-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 378 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (s, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E8-18	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((2-(히드록시메틸)티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 414(M+ 1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.06 (t, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.70 (d, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E8-19	 <p>2-((2-(히드록시메틸)티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-6-(티아졸-2-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 431(M+ 1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.10-5.97 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.70 (d, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E8-20	 <p>2-((2-(히드록시메틸)티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 428(M+ 1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 6.07-6.03 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.70 (d, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).</p>
E8-21	 <p>6-((2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-2-((2-(히드록시메틸)티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 415(M+ 1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.77 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.05 (t, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.70 (d, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>

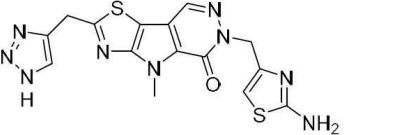
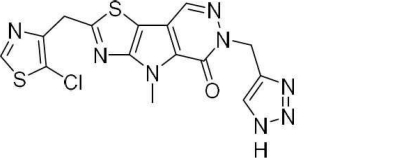
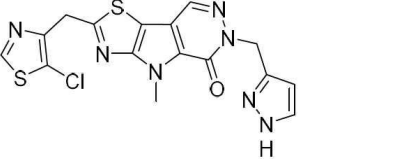
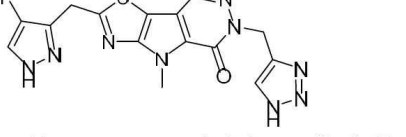
[0391]

E8-22	 <p>6-((2-아미노티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-2-(티아졸-4-일메틸)-4H-티아졸로 [5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 416 (M+ H)⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E8-23	 <p>2-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-메틸-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 382 (M+ H)⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).</p>
E8-24	 <p>2-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 368 (M+ H)⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.73 (s, 1H), 12.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E8-25	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-2-(티아졸-4-일메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LC-MS: m/z 384.0 (M+ H)⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.62 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E8-26	 <p>6-((6-아미노피리딘-2-일)메틸)-2-((2-(히드록시메틸)티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LC-MS: 440.0 [M+ H]⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.13-6.07 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.70 (s, 3H).</p>


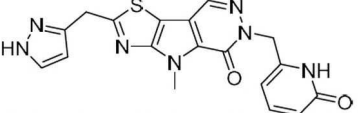
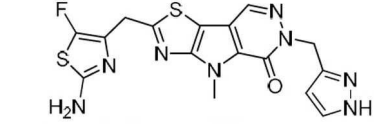
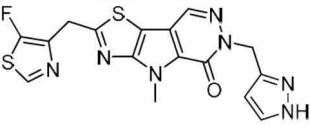
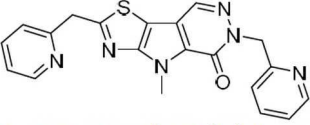
[0392]

	티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온	(d, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).
E8-27	 <p>6-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-2-((2-아미노-5-플루오로티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LCMS: 418 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).
E8-28	 <p>6-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-2-((5-플루오로티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	LCMS: 403 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.60 (d, 2H), 4.25 (s, 3H).
E8-29	 <p>6-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-2-(에톡시(티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LCMS: 429 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.54 - 5.34 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 1.20 (q, 3H).
E8-30	 <p>4-메틸-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-2-(티아졸-4-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LCMS: m/z 398 (M+ H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.12 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

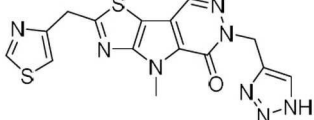
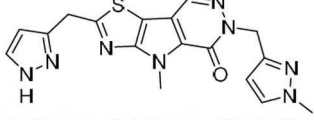
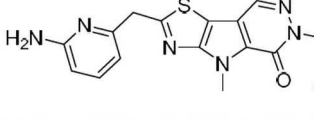
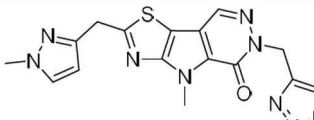
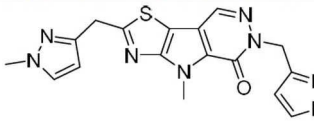
[0393]

E8-31	 <p>2-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)- 6-((2-아미노티아졸-4-일)메틸)-4- 메틸-4H- 티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3- d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 400 (M+ H)⁺ . ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.63 (s, 2H) 4.26 (s, 3H).</p>
E8-32	 <p>6-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)- 2-((5-클로로티아졸-4-일)메틸)-4- 메틸-4H- 티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3- d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 419 (M+ H)⁺ . ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.25 (s, 3H).</p>
E8-33	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((5- 클로로티아졸-4-일)메틸)-4-메틸- 4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3- d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 418 (M+ H)⁺ . ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E8-34	 <p>6-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)- 2-((4-플루오로-1H-피라졸-3- 일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로- 5H-티아졸로[5',4':4,5] 피콜로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LC-MS m/z 386.0 (M+ H)⁺ . ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.82 (s, 1H), 12.82 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.31 (s, 3H)</p>

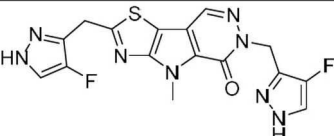
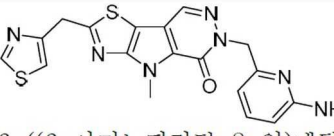

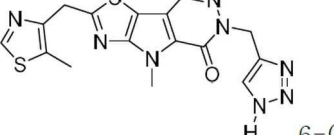
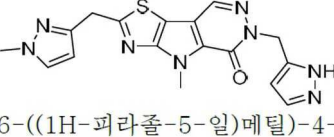
[0394]

E8-35	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((5-브로모티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 462 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64(s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.33(s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.26(s, 3H).</p>
E8-36	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-2-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 394 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.25-6.05 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E8-37	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((2-아미노-5-플루오로티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LCMS: m/z 417 (M+H)⁺. ¹H NMR DMSO-d₆ 400MHz δ 12.65 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.12 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.26 (s, 5H).</p>
E8-38	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((5-플루오로티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 402 (M+H)⁺. ¹H NMR DMSO-d₆ 400MHz δ 12.70 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.60 (d, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E8-39	 <p>4-메틸-2,6-비스(피리딘-2-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 389 (M+H)⁺. ¹H NMR DMSO-d₆ 400MHz δ 8.61 - 8.54 (m, 2H), 8.51 - 8.46 (m, 1H), 7.82 (td, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.46 (s, 2H),</p>

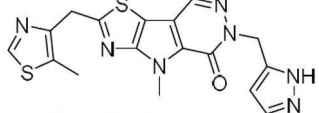
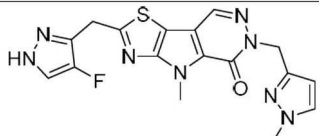
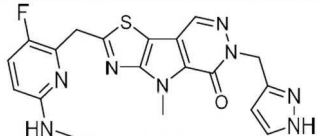
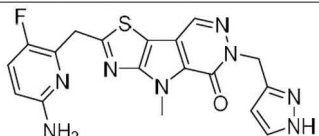
[0395]

E8-40	 <p>6-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-메틸-2-(티아졸-4-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>4.69 (s, 2H), 4.26 (s, 3H). LCMS: m/z 385 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E8-41	 <p>2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 381 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).</p>
E8-42	 <p>2-((6-아미노피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 407 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).</p>
E8-43	 <p>6-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 382 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).</p>
E8-44	 <p>4-메틸-2,6-비스((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 395 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).</p>

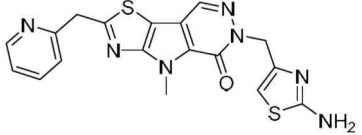
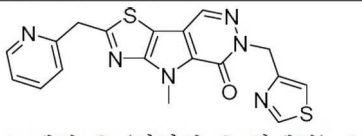
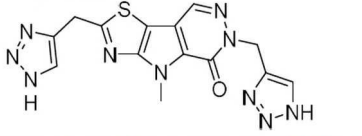
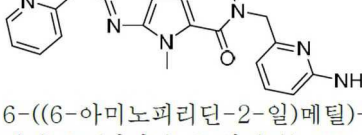
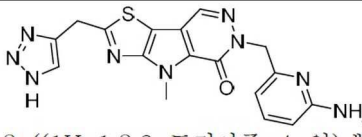
[0396]

	[2,3-d]피리다진-5(6H)-온	3.76 (s, 3H).
E8-45	 <p>2,6-비스((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 403 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.02-12.57 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.6-7.8 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).</p>
E8-46	 <p>6-((6-아미노피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-2-(티아졸-4-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 410 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E8-47	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 385 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 12.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E8-48	 <p>6-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-메틸-2-((5-메틸티아졸-4-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 399 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.31 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).</p>
E8-49	 <p>6-((1H-피라졸-5-일)메틸)-4-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 381 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.23 (d, 1H).</p>

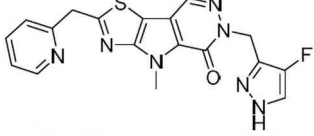
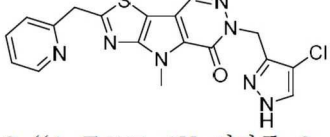
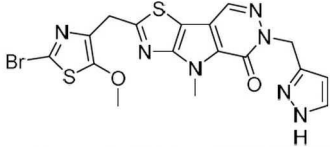
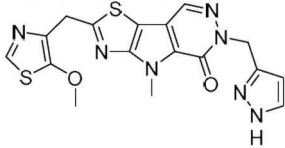
[0397]

	4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온	1H), 6.11 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.82 (s, 2H).
E8-50	 <p>6-((1H-피라졸-5-일)메틸)-4-메틸-2-((5-메틸티아졸-4-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LCMS: m/z 398 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.63 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.26 (s, 3H) 2.50 (s, 3H overlap with DMSO-d ₆). .
E8-51	 <p>2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LCMS: m/z 399 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.34 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).
E8-52	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LCMS: m/z 425 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.31 (s, 3H), 2.83 (d, 3H)
E8-53	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LC-MS: m/z 411 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.64 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.44 (d, 2H), 4.26 (s, 3H)

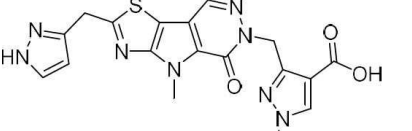
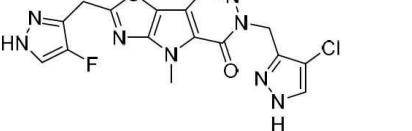
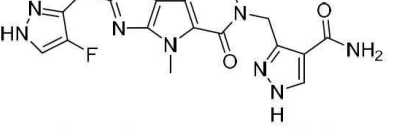
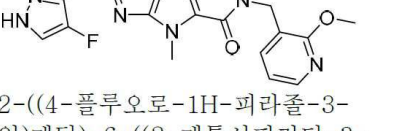
[0398]

E8-54	 <p>6-((2-아미노티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-2-(피리딘-2-일메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LC-MS: m/z 410 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.40-7.25 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)</p>
E8-55	 <p>4-메틸-2-(피리딘-2-일메틸)-6-(티아졸-4-일메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LC-MS: m/z 395 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (d, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.32 (s, 3H)</p>
E8-56	 <p>2,6-비스((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LC-MS: m/z 369 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)</p>
E8-57	 <p>6-((6-아미노피리딘-2-일)메틸)-4-메틸-2-(피리딘-2-일메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LC-MS: m/z 404 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)</p>
E8-58	 <p>2-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-6-((6-아미노피리딘-2-일)메틸)-4-</p>	<p>LC-MS: m/z 394 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.07 (d, 1H)</p>

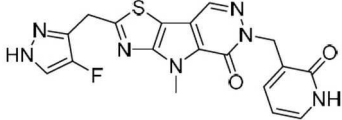
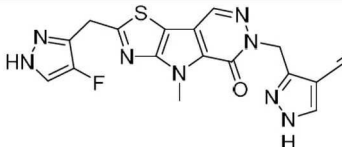
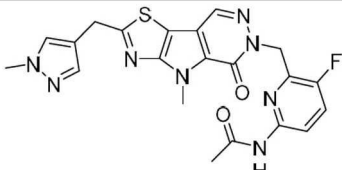
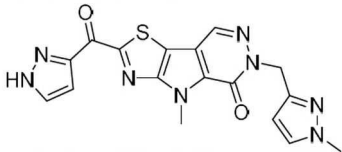
[0399]

	메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온	1H), 5.91 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)
E8-59	 <p>6-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-2-(피리딘-2-일메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LC-MS: m/z 396 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.60 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.24 (s, 3H)</p>
E8-60	 <p>6-((4-클로로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-2-(피리딘-2-일메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	<p>LC-MS: m/z 412 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.00 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.26 (s, 3H)</p>
E8-61	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((2-브로모-5-메톡시티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 492 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).</p>
E8-62	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((5-메톡시티아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 414 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).</p>

[0400]

E8-63	 <p>3-((2-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산</p>	<p>LC-MS: m/z 425 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.12 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).</p>
E8-64	 <p>6-((4-클로로-1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 419 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.28-12.57 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.90-7.50 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E8-65	 <p>3-((2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드</p>	<p>LC-MS: m/z 428 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.89-12.76 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E8-66	 <p>2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((2-메톡시피리딘-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 426 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.80 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).</p>

[0401]

E8-67	 <p>2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 412 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.78 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.08 (dd, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).</p>
E8-68	 <p>3-((2-((4-플루오로-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6(5H)-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르보니트릴</p>	<p>LC-MS: m/z 410 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.63 (s, 1H), 12.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.25 (s, 3H).</p>
E8-69	 <p>N-(5-플루오로-6-((4-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-옥소-4,5-다이하이드로-6H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6-일)메틸)피리딘-2-일)아세트아미드</p>	<p>LC-MS: m/z 467 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.35 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (dd, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)</p>
E8-70	 <p>4-메틸-6-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-2-(1H-피라졸-3-카르보닐)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LC-MS: m/z 395 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.85 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.38 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).</p>

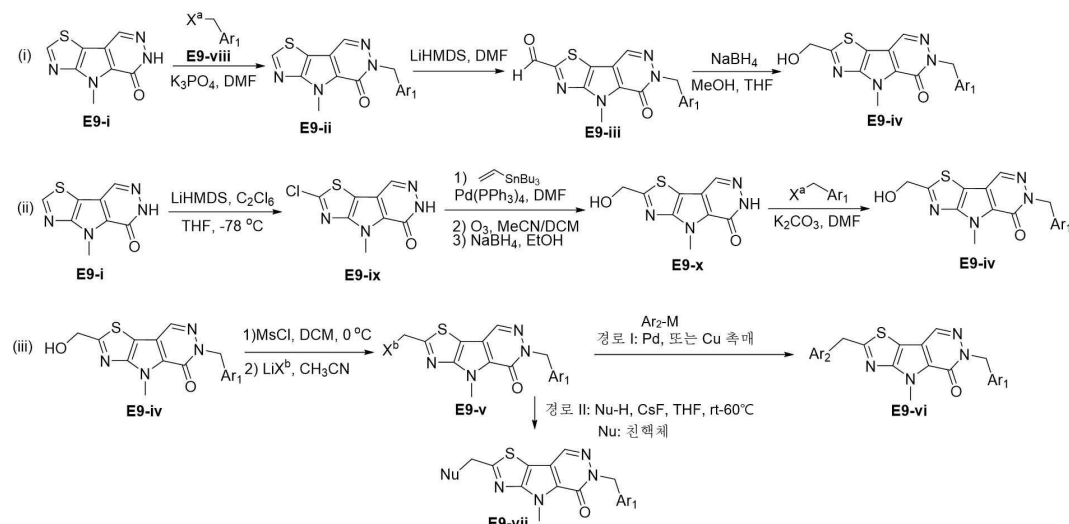
[0402]

[0403]

실시예 9. 화합물 E9-vi 및 E9-vii의 합성

[0404]

반응식 E9



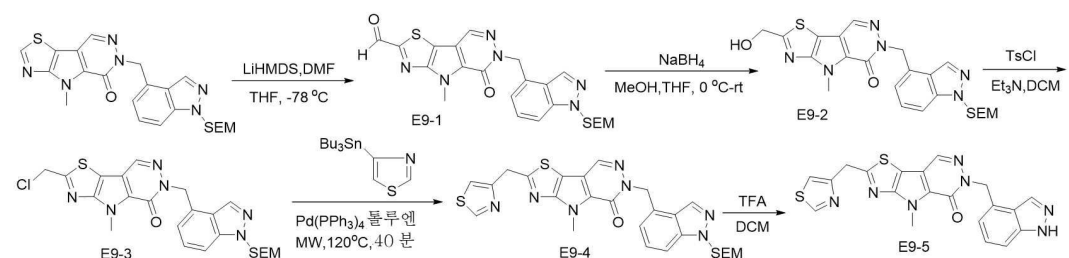
[0405]

[0406]

화합물 E9-iv는 반응식 9에서 2가지 접근법 (i) 및 (ii)로 합성할 수 있다. 접근법 (i)의 경우, 화합물 E9-ii는 실시예 7 또는 실시예 8에 나타난 바와 같이, 알킬화 반응을 통해 화합물 E9-i로부터 합성될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, X^a 는 이탈기이다. 화합물 E9-ii와 LiHMDS 및 DMF와의 포르밀화 반응을 통해 중간체 E9-iii을 수득한다. E9-iii을 환원제(예: $NaBH_4$)와 반응시켜 화합물 E9-iv를 수득한다. 대안적으로 접근법 (ii)에서, 화합물 E9-i의 할로겐화로 화합물 E9-ix를 생성한다. 화합물 E9-ix가 Stille 반응, 오존 분해(ozonolysis), 및 환원을 거치면 화합물 E9-x가 수득된다. E9-x를 알킬화하여 화합물 E9-iv를 수득할 수 있다. 반응식 9, (iii)에서, 화합물 E9-iv의 할로겐화를 통해 중간체 E9-v를 수득한다(X^b 는 Cl 또는 Br과 같은 할로젠임). 유기 주석, 붕소, 아연 또는 마그네슘과 화합물 E9-v의 금속(예: Pd 또는 Cu) 촉매 결합을 통해 화합물 E9-vi를 수득한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, M은 유기 금속 복합체(예를 들어, 보론산이나 피나코 보론 복합체와 같은 유리 보론 복합체, $-Sn(Bu^t)_3$ 과 같은 유기 주석 복합체; $-Zn$ (할로젠)과 같은 유기 아연 복합체)이며; 화합물 E9-v를 헤테로고리에서 질소와 같은 일부 친핵체와 반응시켜 생성물 E9-vii를 수득할 수도 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, Ar_1 및 Ar_2 는 각각 독립적으로 임의의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이고, X^a 는 이탈기(예: Br, I, OM 또는 OT)이며; X^b 는 할로젠이다.

[0407]

실시예 9A. 6-((1H-인다졸-4-일)메틸)-4-메틸-2-(티아졸-4-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성



[0408]

[0409]

단계 A. 4-메틸-5-옥소-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)메틸)-5,6-다이하이드로-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-2-카르보알데히드의 합성: 건조 THF(30 mL) 중 4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(2.6 g, 5.57 mmol, 1당량)의 혼합물에 LiHMDS(1 M, 11.14 mL, 2.0당량)를 $-78^\circ C$ 에서 첨가하였다. 혼합물을 $-78^\circ C$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, DMF(2.04 g, 27.86 mmol, 2.14 mL, 5.0당량)를 위 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 $-78^\circ C$ 에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA=2:1, UV=254 nm)는 하나의 주요 새로운 스팟이 형성되었음을 보여주었다. 혼합물을 차가운 포화 NH_4Cl (20 mL)에 부었다. 그런 다음, 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(40 mL x 3). 유기층을 물(20 mL x 3)로 세척하고, 진공 중에 농축시켜 원하는 생성물

(2.6 g, 미정제)을 수득하였다. LCMS: m/z 495.2 $[M+H]^+$

[0410]

단계 B. 2-(히드록시메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: THF(10 mL) 및 MeOH(10 mL) 중 미정제 4-메틸-5-옥소-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)메틸)-5,6-다이하이드로-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-2-카르보알데히드(1.0 g, 2.02 mmol, 1당량)의 혼합물에 $NaBH_4$ (152.97 mg, 4.04 mmol, 2당량)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 14시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH=10:1, UV=254 nm)는 출발 물질이 완전히 소모되었고 하나의 주요 새로운 스팟이 형성되었음을 보여주었다. 물(20 mL)을 첨가하여 반응물을 침전시키고, EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기상을 진공에서 농축시켰다. 여액을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼, 용리액: 0~5% MeOH/DCM @ 30 mL/분)로 정제하였다. 용리액을 진공에서 농축시켜 원하는 생성물(382 mg)을 수득하였다. LCMS: m/z 497.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.36 (t, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.89 (d, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 0.78 (t, 2H), -0.12 (s, 9H).

[0411]

단계 C. 2-(클로로메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: DCM(5 mL) 중 2-(히드록시메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(150.0 mg, 302.02 μ mol, 1당량) 및 Et_3N (61.12 mg, 604.04 μ mol, 84.08 μ L, 2.0 당량)의 혼합물에 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드(75.0 mg, 393.40 μ mol, 1.30당량)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 5시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA=4:1, UV=254 nm)는 출발 물질을 완전히 소모되었음을 보여주었다. 물(10 mL) 및 DCM(20 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 진공에서 농축시켜 황색 김(0.1g)을 수득하였다. 여액을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼, 용리액: 석유 에테르 중 0~20% 아세트산에틸의 구배 @ 30 mL/분)로 정제하였다. 원하는 분획을 진공에서 농축시켜 원하는 생성물(40.0 mg, 76.88 μ mol)을 수득하였다. LCMS: m/z 515.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 8.27 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.40 (s, 3H), 3.50-3.57 (m, 2H), 0.84-0.90 (m, 2H), -0.09 to -0.06 (m, 9H).

[0412]

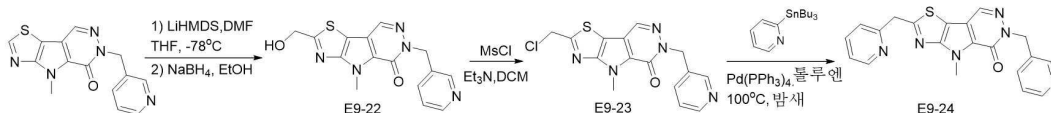
단계 D. 4-메틸-2-(티아졸-4-일메틸)-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온의 합성: 톨루엔(4 mL) 중 2-(클로로메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온 (50 mg, 0.97 mmol) 및 4-(트리부틸스탄닐)티아졸 (114 mg, 2.91 mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$ (402 mg, 2.91 mmol)를 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 MW 반응기에서 N_2 하에 30분 동안 120℃로 가열하였다. 용액을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 를 이용해 건조시켰다. 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 여액을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르 중 0~50% 아세트산에틸)로 정제하여 4-메틸-2-(티아졸-4-일메틸)-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 수득하였다 (30 mg). LCMS: 564 (M+H) $^+$.

[0413]

단계 E. 6-((1H-인다졸-4-일)메틸)-4-메틸-2-(티아졸-4-일메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온의 합성. 실온에서 N_2 하에, DCM(3 mL) 중 화합물 E9-4(30 mg, 0.05 mmol)의 혼합물에 TFA(3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 여액을 분취-HPLC(C18, 0.1% 포름산이 포함된 H_2O 중 0~90% 아세트오니트릴)로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(3.9 mg). LCMS: 434 (M+H) $^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.27 (s, 3H).

[0414]

실시예 9B. 4-메틸-2-(피리딘-2-일메틸)-6-(피리딘-3-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성:



[0415]

[0416]

단계 A. 2-(히드록시메틸)-4-메틸-6-(피리딘-3-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: -78°C에서 THF(10 mL) 중 4-메틸-6-(피리딘-3-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(640 mg, 2.15 mmol)의 혼합물에 LiHMDS(4.3 mL, THF 중 1 M)를 첨가하였다. 30분 후, 건조 DMF(0.84 mL, 10.8 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, EtOH(4 mL) 중 NaBH₄(164 mg, 4.3 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 포화 NH₄Cl에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 여액을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, DCM 중 0~5% MeOH)로 정제하여 2-(히드록시메틸)-4-메틸-6-(피리딘-3-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(220 mg)을 수득하였다. LC-MS (ESI): m/z 328 (M+H)⁺.

[0417]

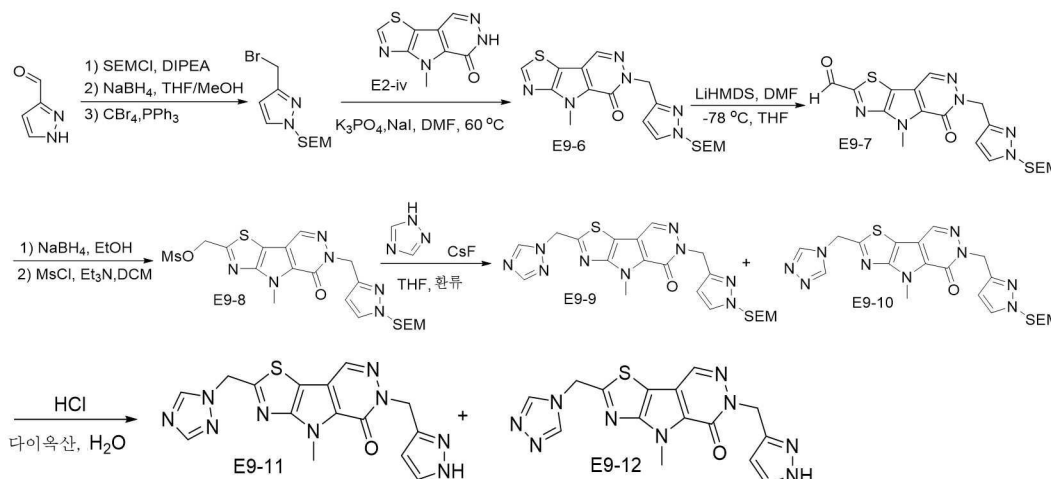
단계 B. 2-(클로로메틸)-4-메틸-6-(피리딘-3-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: DCM(5 mL) 중 2-(히드록시메틸)-4-메틸-6-(피리딘-3-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(100 mg, 0.31 mmol)의 혼합물에 Et₃N(0.43 mL, 3.1 mmol) 및 MsCl(0.12 mL, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 포화 NH₄Cl(수성)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 여액을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, PE 중 0~50% EtOAc)로 정제하여 65 mg의 2-(클로로메틸)-4-메틸-6-(피리딘-3-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 수득하였다. LC-MS (ESI): m/z 346 (M+H)⁺.

[0418]

단계 C. 4-메틸-2-(피리딘-2-일메틸)-6-(피리딘-3-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: 질소 하에, 톨루엔(3 mL) 중 2-(클로로메틸)-4-메틸-6-(피리딘-3-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(50 mg, 0.14 mmol) 및 2-(트리부틸스탄닐)피리딘(0.14 mL, 0.43 mmol)의 혼합물에 Pd(PPh₃)₄(17 mg, 0.014 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 분취-TLC(용리액: DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 2 mg의 4-메틸-2-(피리딘-2-일메틸)-6-(피리딘-3-일메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 수득하였다. LC-MS (ESI): m/z 389 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (m, 3H), 8.48 (dd, 1H), 7.81 (td, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.25 (s, 3H).

[0419]

실시예 9C. 2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온 및 6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((4H-1,2,4-트리아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성



[0420]

[0421]

단계 A. 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-카르보알데히드의 합성: DCM(500 mL) 중 1H-피라졸-

3-카르브알데히드(10.0 g, 104.07 mmol, 1당량) 및 DIPEA(33.63 g, 260.18 mmol, 45.32 mL, 2.5당량)의 현탁액에 2-(클로로메톡시)에틸-트리메틸-실란(26.03 g, 156.11 mmol, 27.63 mL, 1.5당량)을 -40℃에서 적가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 16시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:EtOAc = 5:1)는, 출발 물질이 완전히 소모되었고, 2개의 새로운 스팟이 형성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 여액을 또 다른 2개의 회분(각각 10.0g)와 조합하고, 콤비플래시(석유 에테르의 100% 내지 석유 에테르 중 40% EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물 60.0g 을 수득하였다(참고: 2가지 구조적 이성질체의 약 5/4비율의 혼합물). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 10.06 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.61-3.67 (m, 4H), 0.91-1.01 (m, 4H), -0.09-0.05 (m, 18H).

[0422]

단계 B. (1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메탄올의 합성: THF(200 mL)/MeOH(100 mL) 중 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메탄올(30 g, 132.54 mmol, 1당량, 2개의 구조적 이성질체의 약 5/4 비율의 혼합물)의 용액에 NaBH₄(7.52 g, 198.81 mmol, 1.50당량)을 0℃에서 여러 번 나눠서 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃내지 실온에서 18시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:EtOAc = 2:1)는, 출발 물질이 완전히 소모되었고, 2개의 새로운 스팟이 형성되었음을 보여주었다. 용제를 진공에서 농축시켰다. 여액을 콤비플래시(석유 에테르의 100% 내지 EtOAc의 100%)로 정제하여 25 g의 원하는 생성물을 수득하였다. (참고: 2개의 구조적 이성질체의 약 3/2 비율의 혼합물). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.55 (d, 1H), 7.47 (brs, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.74-4.76 (m, 4H), 3.55-3.60 (m, 4H), 0.85-0.96 (m, 4H), 0.00-0.06 (m, 18H).

[0423]

단계 C. 3-(브로모메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸의 합성: DCM(200 mL) 중 (1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메탄올(23 g, 100.72 mmol, 1당량, 2개의 구조적 이성질체의 약 3/2 비율의 혼합물) 및 PPh₃(36.98 g, 141.00 mmol, 1.4당량)의 용액에 CBr₄(46.76 g, 141.00 mmol, 1.4당량)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:EtOAc = 5:1)는, 출발 물질이 완전히 소모되었고, 새로운 스팟이 형성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 여액을 또 다른 회분(2.0 g)과 조합하고, 콤비플래시(석유 에테르의 100% 내지 석유 에테르 중 50% EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물 22.0 g(75.53 mmol)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.51 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.52-3.57 (m, 2H), 0.86-0.96 (m, 2H), -0.03-0.02 (m, 9H).

[0424]

단계 D. 4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성. DMF(15 mL) 중 4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(1.0 g, 4.85 mmol, 1당량), 3-(브로모메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸(2.12 g, 7.27 mmol, 1.5당량), K₃PO₄(2.57 g, 12.12 mmol, 2.5당량) 및 NaI(218.05 mg, 1.45 mmol, 0.3당량)의 현탁액을 60℃에서 N₂ 하에 18시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:EtOAc = 1:1)는, 출발 물질이 완전히 소모되었고, 새로운 스팟이 형성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 또 다른 3개의 회분(각각 1.0g)과 조합하고, 얼음물(250 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(150 mL x 3). 합쳐진 유기층을 물(120 mL x 2)과 염수(120 mL)로 세척하고, Na₂SO₄를 이용해 건조시켰다. 용제를 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 콤비플래시(석유 에테르의 100% 내지 석유 에테르 중 EtOAc 80%)로 정제하여 원하는 생성물(3.6g)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.40 (m, 2H), 4.45 (s, 3 H), 3.52-3.58 (m, 2H), 0.85-0.90 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

[0425]

단계 E. 4-메틸-5-옥소-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-5,6-다이하이드로-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-2-카르브알데히드의 합성: 아르곤 하에, THF(30 mL) 중 4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(1.7 g, 4.09 mmol, 1당량)의 용액에 LiHMDS(1.0 M, 8.18 mL, 2당량)을 -78℃에서 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, THF(3 mL) 중 DMF(1.49 g, 20.45 mmol, 1.57 mL, 5당량)의 용액을 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:EtOAc = 1:1)는 새로운 스팟이 형성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 0℃에서 수성 NH₄Cl(50 mL)에 적가한 다음, 혼합물을 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄를 이용해 건조시켰다. 용제를 진공에서 제거하여 원하는 미정제 생성물(1.8 g)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계

에 사용하였다.

[0426]

단계 F. 2-(히드록시메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: THF(20 mL)와 MeOH(10 mL) 중 4-메틸-5-옥소-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-5,6-다이하이드로-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-2-카르브알데히드(1.8 g, 3.24 mmol, 1당량)의 용액에 NaBH₄(245.08 mg, 6.48 mmol, 2당량)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:EtOAc = 1:2)는, 출발 물질이 완전히 소모되었고 새로운 스팟이 형성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 여액을 콤비플래시(100% DCM 내지 DCM 중 5% MeOH)로 정제하였다. 원하는 생성물(1.1g)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 6.44 (t, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.40-5.42 (m, 4H), 4.98 (d, 2H), 4.34 (s, 3H), 3.55-3.61 (m, 2H), 0.86-0.91 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0427]

단계 G. (4-메틸-5-옥소-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-5,6-다이하이드로-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-2-일)메틸 메탄술포네이트의 합성: DCM(15 mL) 중 2-(히드록시메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(700 mg, 1.57 mmol, 1당량) 및 Et₃(317.21 mg, 3.13 mmol, 436.33 uL, 2.0당량)의 용액에 MsCl(269.32 mg, 2.35 mmol, 181.97 uL, 1.5당량)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:EtOAc = 1:1)는, 출발 물질이 완전히 소모되었고, 새로운 스팟이 형성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 EtOAc(80 mL)로 희석하고, 물(30 mL x 4)과 염수(40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄를 이용해 건조시켰다. 용제를 진공에서 제거하여 미정제 생성물(700 mg)을 수득하였다. LCMS: (m/z 525.5(M+H)).

[0428]

단계 H. 2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온 및 2-((4H-1,2,4-트리아졸-4-일)메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: MeCN(8 mL) 중 (4-메틸-5-옥소-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-5,6-다이하이드로-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-2-일)메틸 메탄술포네이트(150 mg, 285.88 umol, 1당량), 1H-1,2,4-트리아졸(197.45 mg, 2.86 mmol, 10당량), 및 CsF(86.85 mg, 571.77 umol, 21.08 uL, 2당량)의 혼합물을 60℃에서 N₂ 하에 18시간 동안 교반하였다. LCMS는, 출발 물질이 완전히 소모되었고 2개의 새로운 피크가 형성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 여액을 콤비플래시(DCM 100% 내지 DCM 중 8% MeOH)로 정제하였다. 생성물 2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(55 mg) 및 2-((4H-1,2,4-트리아졸-4-일)메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(30 mg)을 수득하였다.

[0429]

단계 I. 2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: DCM(3 mL) 중 2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(55 mg, 110.52 umol, 1당량) 및 HCl/다이옥산(4 M, 1 mL, 36.19당량)의 현탁액에 H₂O(1.99 mg, 110.52 umol, 0.05 mL, 1당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. LCMS는, 출발 물질이 완전히 소모되었고 원하는 생성물의 84%가 발견되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 여액을 분취-HPLC로 정제하여 원하는 생성물(24.1 mg, 65.60 umol, 59.35% 수율)을 수득하였다. 컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5um, 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 13%-43%, 11.2분 LCMS: m/z 367.9(M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (brs, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.30 (s, 3H).

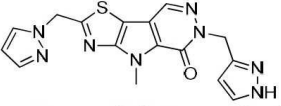
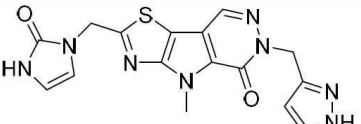
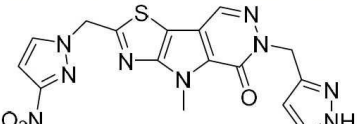
[0430]

단계 J. 6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((4H-1,2,4-트리아졸-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: DCM(3 mL) 중 2-((4H-1,2,4-트리아졸-4-일)메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(30 mg, 60.28 umol, 1당량) 및 HCl/다이옥산(4 M, 1 mL, 66.35당량)의 현탁액에 H₂O(50.00 mg, 2.78 mmol, 0.05 mL, 46.04당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었고 원하는 생성물이 발견되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 여액을 분취-HPLC로 정제하

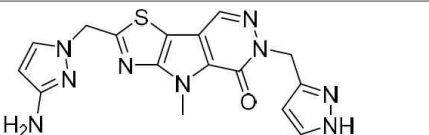
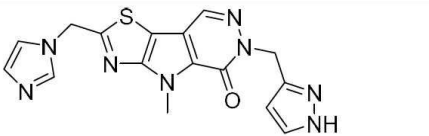
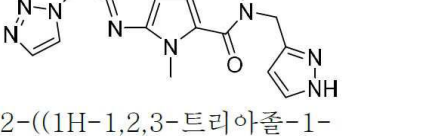
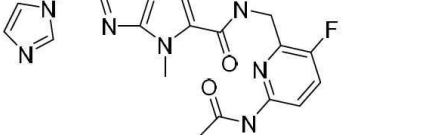
여 원하는 생성물(2.1 mg, 5.72 μmol)을 수득하였다. 컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; 이동상: [물 (0.225% FA)-ACN]; B%: 13%-43%, 11.2분 LCMS: m/z 368.0($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.74 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.31 (s, 3H).

[0431]

다음 화합물을 적절한 출발 물질을 사용해 반응식 E9 및 실시예 9A-9B의 절차에 따라 합성하였다. 필요한 경우, 표준 보호 방법 및 탈보호 방법을 사용할 수 있다.

화합물 번호	구조 및 화합물질명	특징 분석
E9-13	 <p>2-((1H-피라졸-1-일)메틸)-6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LCMS: m/z 367.0 [$M+H$] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.39 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.59 (brs, 1H), 6.43 (t, 1H), 6.29 (brs, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.37 (s, 3H).
E9-14	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-2-((2-옥소-2,3-다이히드로-1H-이미다졸-1-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LCMS: m/z 383.0 [$M+H$] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.37 (s, 3H).
E9-15	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-2-((3-니트로-1H-피라졸-1-일)메틸)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5-온</p>	LCMS: m/z 412.0 [$M+H$] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.61 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.58 (brs, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.30 (brs, 2H), 4.24 (s, 3H).

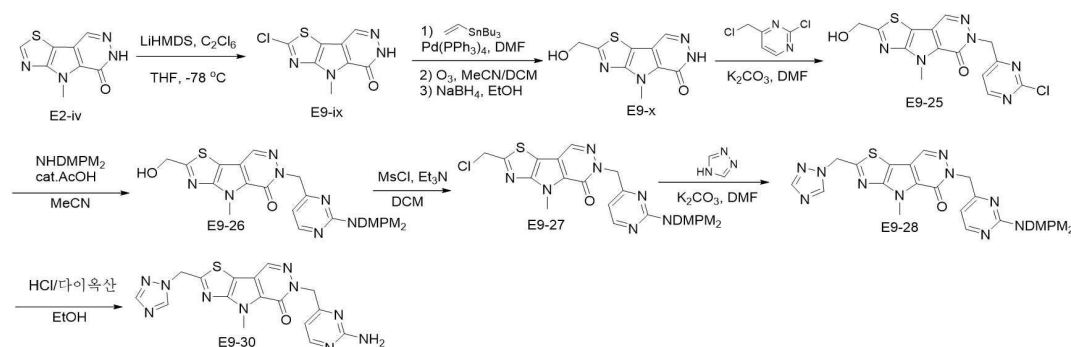
[0432]

E9-16	 <p>6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((3-아미노-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 382.0 [M+ H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-<i>d</i>₄) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 6.26 (brs, 1H), 5.71 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.33 (s, 3H).</p>
E9-17	 <p>2-((1H-이미다졸-1-일)메틸)-6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 366.9 [M+ H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-<i>d</i>₄) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.33 (s, 3H).</p>
E9-18	 <p>2-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	<p>LCMS: m/z 368 [M+ H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.53 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (brs, 1H), 6.17 (s, 2H), 6.07 (brs, 1H), 5.29 (brs, 2H), 4.23 (s, 3H).</p>
E9-19	 <p>N-(6-((2-((1H-이미다졸-1-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로-6H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-6-일)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)아세트아미드</p>	<p>LC-MS: m/z 453 (M+ H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 10.36 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.07-7.84 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)</p>

[0433]

[0434]

실시예 9D. 2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-6-((2-아미노피리미딘-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성



[0435]

[0436]

단계 A. 2-클로로-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: 건조 THF(80 mL) 중 4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(3 g, 14.5 mmol)의 혼합물에 LiHMDS(30.5 mL)

를 -65℃에서 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 건조 THF(20 mL) 중 헥사클로로에탄(1.8 mL, 16 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간에 걸쳐 -20℃까지 가온시켰다. 그런 다음, 혼합물을 포화 NH₄Cl로 키텝시키고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 여과에 의해 침전물을 수집하고 EtOAc로 세척하여 3.5 g의 2-클로로-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 수득하였다. LC-MS (ESI): m/z 241 (M+H)⁺.

[0437]

단계 B. 4-메틸-2-비닐-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: 질소 하에, DMF(30 mL) 중 2-클로로-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(1.5 g, 6.2 mmol) 및 트리부틸(에테닐)스탄난(5.5 mL, 18.7 mmol)의 혼합물에 Pd(PPh₃)₄(0.36 g, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물과 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고 농축시켰다. 여액을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, DCM 중 0~10% MeOH)로 정제하여 1.4 g의 4-메틸-2-비닐-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 수득하였다. LC-MS (ESI): m/z 233 (M+H)⁺.

[0438]

단계 C. 4-메틸-5-옥소-5,6-다이하이드로-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-2-카르보알데히드의 합성: -60℃아래에서, DCM/MecN(500 mL, 1:1 부피) 중 4-메틸-2-비닐-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(500 mg, 2.15 mmol)의 혼합물을 O₃으로 20분 동안 퍼징하였다. 그런 다음, 반응물을 다이메틸설파이드로 키텝시키고, 농축시켜 500 mg의 4-메틸-5-옥소-5,6-다이하이드로-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-2-카르보알데히드를 수득하였다. LC-MS (ESI): m/z 235 (M+H)⁺.

[0439]

단계 D. 2-(히드록시메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: EtOH(3 mL) 중 4-메틸-5-옥소-5,6-다이하이드로-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-2-카르보알데히드(500 mg, 2.13 mmol)의 혼합물에 NaBH₄(81 mg, 2.13 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 현탁액을 포화 NH₄Cl에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고 농축시켰다. 여액을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, DCM 중 0~8% MeOH)로 정제하여 120 mg의 2-(히드록시메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 수득하였다. LC-MS (ESI): m/z 237 (M+H)⁺.

[0440]

단계 E. 6-((2-클로로피리미딘-4-일)메틸)-2-(히드록시메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: DMF(8 mL) 중 2-(히드록시메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(200 mg, 0.85 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃(351 mg, 2.54 mmol)을 첨가하였다. 60℃에서 30분 동안 교반한 후, DMF(2 mL) 중 2-클로로-4-(클로로메틸)피리미딘(276 mg, 1.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 추가로 교반한 다음, 포화 NH₄Cl에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄를 이용해 건조시키고 농축시켰다. 여액을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, DCM 중 0~8% MeOH)로 정제하여 160 mg의 6-((2-클로로피리미딘-4-일)메틸)-2-(히드록시메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 수득하였다. LC-MS (ESI): m/z 363 (M+H)⁺.

[0441]

단계 F. 6-((2-(비스(2,4-디메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-(히드록시메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: MecN(5 mL) 중 6-((2-클로로피리미딘-4-일)메틸)-2-(히드록시메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(160 mg, 0.44 mmol)의 혼합물에 비스(2,4-디메톡시벤질)아민(280 mg, 0.88 mmol)과 AcOH(1 방울)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 여액을 분취-TLC(용리제: DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 75 mg의 6-((2-(비스(2,4-디메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-(히드록시메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 수득하였다. LC-MS (ESI): m/z 644 (M+H)⁺.

[0442]

단계 G. 6-((2-(비스(2,4-디메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-(클로로메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: 0℃아래에서, DCM(5 mL) 중 6-((2-(2,4-디메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-(히드록시메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피리다진[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(75 mg, 0.12 mmol)의 용액에 Et₃N(0.16 mL, 1.16 mmol) 및 MsCl(0.05 mL, 0.58 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NH₄Cl과 염수로

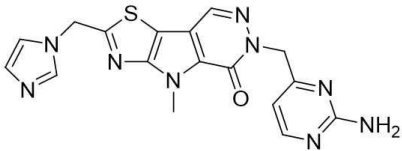
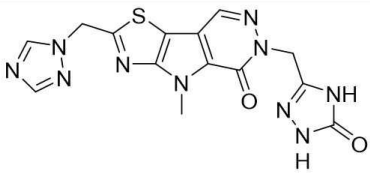
세척하고, 무수 Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고 농축시켜 70 mg의 미정제 생성물인 6-((2-(비스(2,4-다이메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-(클로로메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 수득하였다. LC-MS (ESI): m/z 662 ($M+H$)⁺.

[0443]

단계 H. 2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-6-((2-(비스(2,4-다이메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: DMF(3 mL) 중 4H-1,2,4-트리아졸(39 mg, 0.57 mmol) 및 K_2CO_3 (78 mg, 0.57 mmol)의 혼합물을 60°C에서 30분 동안 교반하였다. 6-((2-(비스(2,4-다이메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-(클로로메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(75 mg, 0.11 mmol)을 첨가하고 30분 동안 추가로 교반하였다. 현탁액을 포화 NH_4Cl 에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고 농축시켰다. 여액을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, MeOH 중 0~10% DCM)로 정제하여 60 mg의 2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-6-((2-(비스(2,4-다이메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 수득하였다. LC-MS (ESI): m/z 695 ($M+H$)⁺.

[0444]

단계 G. 2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-6-((2-아미노피리미딘-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: EtOH(2 mL) 중 2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-6-((2-(비스(2,4-다이메톡시벤질)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(30 mg, 0.043 mmol)의 혼합물에 HCl(0.5 mL, 다이옥산 중 4 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO_3 에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고 농축시켰다. 여액을 분취-HPLC로 정제하여 8 mg의 2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-6-((2-아미노피리미딘-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 수득하였다. LC-MS (ESI): m/z 395 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.12-8.10 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).

화합물 번호	구조 및 화학물질명	특징 분석
E9-31	 <p>2-((1H-이미다졸-1-일)메틸)-6-((2-아미노피리미딘-4-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LC-MS: m/z 394 ($M+H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.62 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.18 (d, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).
E9-32	 <p>2-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-메틸-6-((5-옥소-4,5-다이히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온</p>	LC-MS: m/z 385 ($M+H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11.32-11.28 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).

[0445]

[0446]

실시예 10. 화합물 E10-ii의 합성

[0447] 반응식 E10

[0448]

[0449]

[0450]

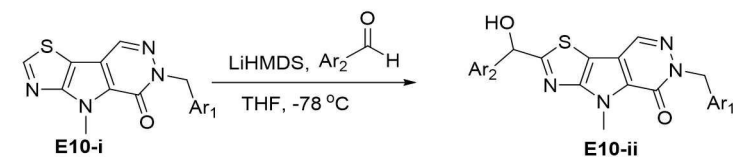
[0451]

[0452]

[0453]

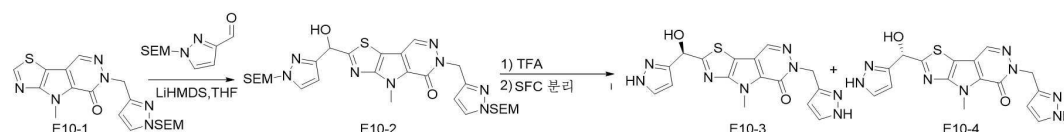
[0454]

반응식 E10



E10-i를 LiHMDS 및 알데히드와 반응시켜 화합물 E10-ii를 생성하는데, 키랄 HPLC 또는 SFC로 이를 분리하면 2개의 거울상 이성질체를 수득할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, Ar₁ 및 Ar₂는 각각 독립적으로 임의 치환된 5원 또는 6원 단환 헤테로아릴이다.

실시예 10A. (R)-6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-(히드록시(1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온 및 (S)-6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-(히드록시(1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성



단계 A. 2-(히드록시(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: 아르곤에 하에, THF(10 mL) 중 4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(0.5 g, 1.20 mmol, 1당량)의 용액에 LiHMDS(1.0 M, 2.41 mL, 2당량)를 -78°C에서 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, THF(1 mL) 중 1-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피라졸-3-카르보알데히드(816.97 mg, 3.61 mmol, 3당량)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:EtOAc = 1:1)는 2개의 새로운 스팟이 형성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 수성 NH₄Cl(5 mL)로 -70°C에서 퀀칭시킨 다음, 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(8 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄를 이용해 건조시켰다. 용제를 진공에서 농축시켰다. 여액을 콤비플래시(석유 에테르 100% 내지 EtOAc 100%)로 정제하여 미정제 생성물(130 mg)을 담갈색 검(gum)으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. LCMS: m/z 643.2 [M+H]⁺

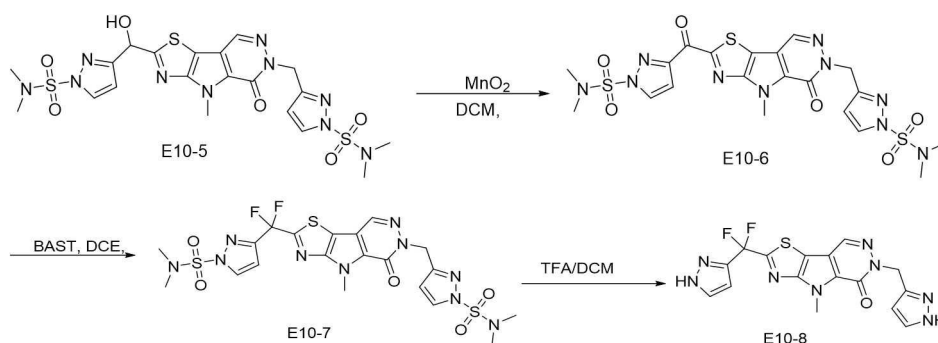
단계 B. 6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-(히드록시(1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: DCM(8 mL) 중 2-(히드록시(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-6-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온(0.13 g, 202.20 μmol, 1당량)의 용액에 TFA(4.62 g, 40.52 mmol, 3 mL, 200.38당량)에 이어서 H₂O(500.00 mg, 27.75 mmol, 0.5 mL, 137.26당량)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 18시간 동안 40°C까지 가열하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 여액을 분취-HPLC로 정제하여 원하는 생성물(20.5 mg)을 수득하였다. LCMS: m/z 382.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.72 (brs, 1H), 12.61 (brs, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 6.82 (brs, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.99-6.09 (m, 2H), 5.24-5.32 (m, 2H), 4.19 (s, 3H).

단계 C. (R)-6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-(히드록시(1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온 및 (S)-6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-(히드록시(1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온의 합성: 화합물 6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-(히드록시(1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4H-티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리다진-5(6H)-온을 SFC에 의해 분리하였다. SFC 조건: 칼럼은 DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm*30mm, 5μm)이고; 이동상: A: 55%의 CO₂; B: 45% [EtOH 중 0.1% NH₃H₂O]/분임. SFC 분리로 2-[(R)-히드록시(1H-피라졸-3-일)메틸]-4-메틸-6-(1H-피라졸-3-일)메틸)티아졸로[3,4]피롤로[1,3-d]피리다진-5-온 및 2-[(S)-히드록시(1H-피라졸-3-일)메틸]-4-메틸-6-(1H-피라졸-3-일)메틸)티아졸로[3,4]피롤로[1,3-d]피리다진-5-온을 수득하였다.

틸)티아졸로[3,4]피콜로[1,3-d]피리다진-5-온을 수득하였다. 하나의 이성질체(4.4mg): LCMS: m/z 383 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.39 (s, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.55 (brs, 1H), 6.34 (brs, 1H), 6.25 (brs, 1H), 6.18 (brs, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.29 (s, 3H). 다른 하나의 이성질체 (4.1 mg): LCMS: m/z 383 $(M+H)^+$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.54 (brs, 1H), 6.34 (brs, 1H), 6.26 (brs, 1H), 6.19 (brs, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.29 (s, 3H).

[0455]

실시예 10B: 6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-(다이플루오로(1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온의 합성



[0456]

[0457]

단계 A. 3-(6-((1-(N,N-다이메틸설파모일)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-5,6-다이하이드로-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-2-카르보닐)-N,N-다이메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드: DCM(1.5 mL) 중 3-((2-((1-(N,N-다이메틸설파모일)-1H-피라졸-3-일)(히드록시)메틸)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로-6H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-6-일)메틸)-N,N-다이메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드(50 mg, 83.80 μ mol, E10-1과 유사하게 제조됨)의 혼합물에 MnO_2 (72.85 mg, 838.00 μ mol)를 첨가하고, 혼합물을 15°C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물(60 mg, 미정제)을 수득하였다. LCMS: m/z 595.1 $(M+H)^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.49 (s, 3H), 3.10 (s, 6H) 2.93 (s, 6H).

[0458]

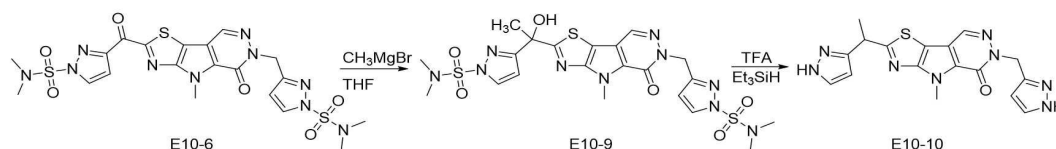
단계 B. 3-((2-((1-(N,N-다이메틸설파모일)-1H-피라졸-3-일)다이플루오로메틸)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로-6H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-6-일)메틸)-N,N-다이메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드: DCE(4 mL) 중 3-(6-((1-(N,N-다이메틸설파모일)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-5,6-다이하이드로-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-2-카르보닐)-N,N-다이메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드(240 mg, 403.60 μ mol)의 용액에 BAST(1.34 g, 6.05 mmol, 1.33 mL)를 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ (10 mL x 2)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물(300 mg, 미정제)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS: m/z 617.1 $(M+H)^+$.

[0459]

단계 C. 6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-2-(다이플루오로(1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온. DCM(2 mL) 중 3-((2-((1-(N,N-다이메틸설파모일)-1H-피라졸-3-일)다이플루오로메틸)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로-6H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-6-일)메틸)-N,N-다이메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드(240 mg, 163.47 μ mol)의 혼합물에 TFA(2.07 g, 18.15 mmol, 1.34 mL)를 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 50°C까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 여액을 분취-HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물 (0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 원하는 생성물(3.9 mg, 5.45% 수율, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: m/z 403.1 $(M+H)^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.67 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.28 (s, 3H).

[0460]

실시예 10C: 2-(1-(1H-피라졸-3-일)메틸)-6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온의 합성



[0461]

[0462]

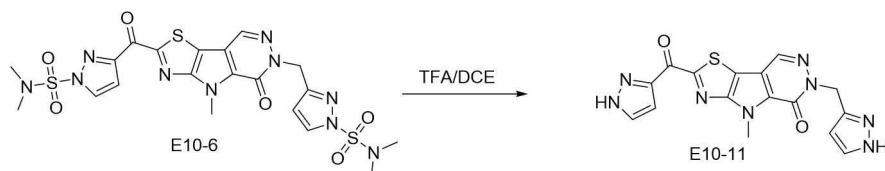
단계 A: 3-((2-(1-(1-(N,N-다이메틸설파모일)-1H-피라졸-3-일)-1-히드록시에틸)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로-6H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-6-일)메틸)-N,N-다이메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드. THF(3 mL) 중 3-(6-((1-(1-(N,N-다이메틸설파모일)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-5,6-다이하이드로-4H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-2-카르보닐)-N,N-다이메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드(160 mg, 269.07 μmol)의 용액에 CH_3MgBr (3 M, 179.38 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 포화 NH_4Cl (10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 를 이용해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 여액을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼, 용리액: 석유 에테르 중 0-90% 아세트산에틸의 구배 @ 40 mL/분)로 정제하여 원하는 생성물(50 mg, 81.87 μmol)을 수득하였다. LCMS: m/z 611.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0463]

단계 B: 2-(1-(1H-피라졸-3-일)에틸)-6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온. DCE(0.5 mL) 중 3-((2-(1-(1-(N,N-다이메틸설파모일)-1H-피라졸-3-일)-1-히드록시에틸)-4-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로-6H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-6-일)메틸)-N,N-다이메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드(50 mg, 81.87 μmol)의 혼합물에, 0°C에서 Et_3SiH (19.04 mg, 163.75 μmol , 26.15 μL)에 이어서 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 164.96당량)를 첨가하고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 50°C까지 가온하고, 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 여액을 분취-HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μm ; 이동상: [물 (0.05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 7분)로 정제하여 7.0 mg의 원하는 생성물을 수득하였다. LCMS: m/z 381.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.00 (q, 1H), 4.33 (s, 3H), 1.94 (d, 3H).

[0464]

실시예 10D: 6-((1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-2-(1H-피라졸-3-카르보닐)-4,6-다이하이드로-5H-티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리다진-5-온의 합성



[0465]

[0466]

단계 A. 4-메틸-2-(1H-피라졸-3-카르보닐)-6-(1H-피라졸-3-일)메틸티아졸로[3,4]피콜로[1,3-d]피리다진-5-온: DCE(1.5 mL) 중 3-(6-((1-(1-(N,N-다이메틸설파모일)-1H-피라졸-3-일)메틸)-4-메틸-5-옥소-5,6-다이하이드로-4H-티아졸로[5',4':4,5]피리다진[2,3-d]피리다진-2-카르보닐)-N,N-다이메틸-1H-피라졸-1-설폰아미드(50 mg, 84.08 μmol)의 용액에 TFA(2.31 g, 20.26 mmol, 1.5 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 최대 50°C까지 가온하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 여액을 분취-HPLC로 정제하여 6.0 mg의 원하는 생성물을 수득하였다. LCMS: m/z 381.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.38 (s, 3H).

[0467]

실시예 11. PKR 돌연변이체 분석

[0468]

절차:

[0469]

1x 완충액(100 mM KCl , 50 mM 트리스 pH 7.5, 5 mM MgCl_2)을 비롯하여 PEP(농도는 효소에 따라 달라짐), 180 μM NADH, 0.5 유닛 LDH, 1 mM DTT, 0.03% BSA를 함유하는 반응 혼합물 내로 PKR 또는 PKR 돌연변이체 효소 용액을 희석하였다(1.11배 희석 후의 최종 분석 농도가 표시됨).

[0470]

먼저 2 μL 의 시험 화합물을 웰에 첨가한 다음, 180 μL 의 반응 혼합물을 첨가하였다.

[0471]

반응 화합물을 ADP를 제외한 시험 화합물과 조립하고, 플레이트를 실온에서 60분 동안 보관하였다.

- [0472] 실온에서 20 μ L의 ADP를 첨가하여 반응을 개시하였고, 반응 진행은 실온에서 340 nm 파장에서의 흡광도 변화로서 측정하였다.
- [0473] 시험 화합물 제조:
- [0474] 100% DMSO(10 mM) 중에서 100x 농도의 시험 화합물 모액(stock)을 제조하였다.
- [0475] 11개 포인트에 대해 1 대 3 희석액을 만들었다(즉, 제1 농도의 50 μ L를 100 μ L의 100% DMSO에 첨가하여 3.33 mM을 만들고, 이 중 50 μ L를 100 μ L의 DMSO에 첨가하여, 1.11 mM를 만드는 방식).
- [0476] - 1 대 100으로 희석한 분석물(200 μ L 중 2 μ L)로 100 μ M의 시작 농도를 만들었고, 이를 11개 포인트에 대해 3배씩 감소시켰다.
- [0477] 분석 완충액: 100 mM KCl, 50 mM 트리스 7.5, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.03% BSA
- [0478] 반응 혼합물: PKR 돌연변이체 효소: 40~400 ng/웰; ADP: 0.2~1.65 mM; PEP: 0.1~0.5 mM; NADH: 180 μ M; LDH: 0.5 유닛(Sigma# 59023); DTT: 1 mM; BSA: 0.03%.
- [0479] **실시예 12. PKR WT 단일 포인트 활성화 백분율 분석**
- [0480] 본원에 기술된 화합물을 DMSO로 희석하고, 1 μ M 농도로 시험하였다. 1x 완충액(100 mM KCl, 50 mM 트리스 pH 7.5, 5 mM MgCl₂)을 비롯하여 PEP(농도는 효소에 따라 달라짐), 180 μ M NADH, 0.5유닛 LDH, 1 mM DTT, 0.03% BSA를 함유하는 효소 용액으로 효소를 희석하였다(1.11배 희석 후의 최종 분석물 농도가 표시됨).
- [0481] 먼저 2 μ L의 화합물 용액을 웰에 첨가한 다음, 180 μ L의 효소 용액을 첨가하였다. ADP를 제외한 분석물을 조립하고, 플레이트를 실온에서 60분 동안 보관하였다. 20 μ L ADP를 첨가하여 분석을 개시하고, 분석 결과는 OD340을 사용하여 평가하였다. 분석은 실온에서 수행하였다.
- [0482] 최종 농도: PKR wt (100 ng/웰), 트리스 pH 7.5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0.48 mM), PEP (0.15 mM), NADH (180 μ M), LDH (0.5유닛, Sigma 59023), DTT (1 mM) 및 BSA (0.03%).
- [0483] **실시예 13. PKR R510Q 단일 포인트 활성화 백분율 분석**
- [0484] 본원에 기술된 화합물을 DMSO로 희석하고, 1 μ M 농도로 시험하였다. 1x 완충액(100 mM KCl, 50 mM 트리스 pH 7.5, 5 mM MgCl₂)을 비롯하여 PEP(농도는 효소에 따라 달라짐), 180 μ M NADH, 0.5유닛 LDH, 1 mM DTT, 0.03% BSA를 함유하는 효소 용액으로 효소를 희석하였다(1.11배 희석 후의 최종 분석물 농도가 표시됨).
- [0485] 먼저 2 μ L의 화합물 용액을 웰에 첨가한 다음, 180 μ L의 효소 용액을 첨가하였다. ADP를 제외한 분석물을 조립하고, 플레이트를 실온에서 60분 동안 보관하였다. 20 μ L ADP를 첨가하여 분석을 개시하고, 분석 결과는 OD340을 사용하여 평가하였다. 분석은 실온에서 수행하였다.
- [0486] 최종 농도: PKR R510Q (40 ng/웰), 트리스 pH 7.5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0.2 mM), PEP (0.11 mM), NADH (180 μ M), LDH (0.5유닛, Sigma 59023), DTT (1 mM) 및 BSA (0.03%).
- [0487] **실시예 14. PKR R532W 단일 포인트 활성화 백분율 분석**
- [0488] 본원에 기술된 화합물을 DMSO로 희석하고, 1 μ M 농도로 시험하였다. 1x 완충액(100 mM KCl, 50 mM 트리스 pH 7.5, 5 mM MgCl₂)을 비롯하여 PEP(농도는 효소에 따라 달라짐), 180 μ M NADH, 0.5유닛 LDH, 1 mM DTT, 0.03% BSA를 함유하는 효소 용액으로 효소를 희석하였다(1.11배 희석 후의 최종 분석물 농도가 표시됨).
- [0489] 먼저 2 μ L의 화합물 용액을 웰에 첨가한 다음, 180 μ L의 효소 용액을 첨가하였다. ADP를 제외한 분석물을 조립하고, 플레이트를 실온에서 60분 동안 보관하였다. 20 μ L ADP를 첨가하여 분석을 개시하고, 분석 결과는 OD340을 사용하여 평가하였다. 분석은 실온에서 수행하였다.
- [0490] 최종 농도: PKR R532W (100 ng/웰), 트리스 pH 7.5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0.36 mM), PEP (0.1 mM), NADH (180 μ M), LDH (0.5유닛, Sigma 59023), DTT (1 mM) 및 BSA (0.03%).
- [0491] **실시예 15. PKR T384M 단일 포인트 활성화 백분율 분석**
- [0492] 본원에 기술된 화합물을 DMSO로 희석하고, 1 μ M 농도로 시험하였다. 1x 완충액(100 mM KCl, 50 mM 트리스 pH 7.5, 5 mM MgCl₂)을 비롯하여 PEP(농도는 효소에 따라 달라짐), 180 μ M NADH, 0.5유닛 LDH, 1 mM DTT, 0.03%

BSA를 함유하는 효소 용액으로 효소를 희석하였다(1.11배 희석 후의 최종 분석물 농도가 표시됨).

[0493] 먼저 2 μ l의 화합물 용액을 웰에 첨가한 다음, 180 μ l의 효소 용액을 첨가하였다. ADP를 제외한 분석물을 조립하고, 플레이트를 실온에서 60분 동안 보관하였다. 20 μ l ADP를 첨가하여 분석을 개시하고, 분석 결과는 OD340을 사용하여 평가하였다. 분석은 실온에서 수행하였다.

[0494] 최종 농도: 가용성 PKR T384M (300 ng/웰), 트리스 pH 7.5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0.08 mM), PEP (0.23 mM), NADH (180 μ M), LDH (0.5유닛, Sigma 59023), DTT (1 mM) 및 BSA (0.03%).

[0495] **실시예 16. 적혈구 세포(RBC) 정제**

[0496] 건강한 지원자로부터 뽑은 신선한 혈액을 K₂EDTA 튜브에 수집하였다. 전혈을 10분 동안 500g로 회전시켜 펠릿화하였다. Purecell 백혈구 제거 네오피터(Fisher NC0267633)의 1인치 위를 잘라 필터로부터 수혈 백 포트를 제거하였다. 10 ml 주사기 배럴을 네오피터에 부착된 잔여 절단 튜브에 부착하였다. 전혈 펠릿으로부터 혈장층을 제거하고, 펠릿을 2x 부피의 인산 완충 식염수(PBS)에 재현탁시켰다. 9 ml의 재현탁된 혈액 세포 펠릿을 네오피터에 부착된 10 ml 주사기에 옮겼다. 모든 유체가 상부 튜브를 통해 필터 디스크로 흘러 들어갈 때까지, 중력에 따라 전혈이 필터를 통과하도록 두었다. 플런저를 주사기에 넣고, 클램프로부터 주사기를 제거하여 필터를 뒤집은 다음, 주사기 필터 시스템을 통해 공기를 밀어낸다. 새로운 5 ml 주사기를 사용하여, 여과된 RBC를 주사기 포트를 통해 백으로부터 제거하고, 정제된 RBC를 얼음에서 인큐베이션된 5 ml 스냅 캡 튜브에 옮긴다. 5 ml 스냅 캡 튜브를 15°C에서 10분 동안 500 g로 회전시켜 상청액을 빨아 내고, 4x10⁹ 세포/mL의 밀도로 AGAM(1x PBS, 1% 글루코오스, 170 mg/L 아데닌, 5.25 g/L 만니톨)에 재현탁시킨다.

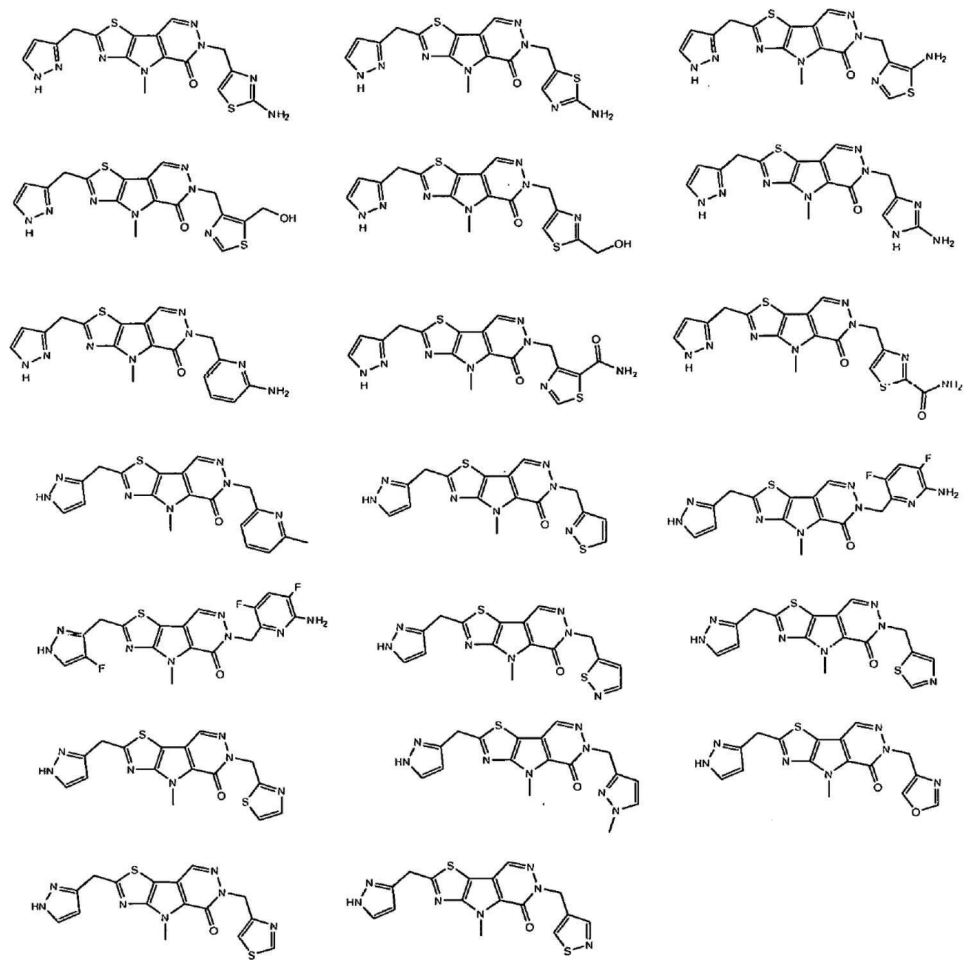
[0497] **실시예 17. 세포 기반 ATP 분석**

[0498] 세포 기반 ATP 분석을 위해, 본원에 기술된 화합물을 100% DMSO에서 10 mM 모액으로서 제조하였다. 96-웰 V-바닥 저장 플레이트에서 연속 희석(1:4)을 수행한 다음, AGAM을 함유하는 96-웰 V-바닥 플레이트에 1:100 희석물을 첨가하였다. RBC를 AGAM 배지에서 1x10⁷ 세포/mL로 희석시킨 다음, 90 μ L/웰을 검은 투명한 바닥 분석 플레이트에 첨가하였다(0.1% DMSO 농도일 때의 최종 화합물 농도). 알루미늄 호일 밀봉재를 사용하여 분석 플레이트를 밀봉하고, 37°C의 가습 챔버에서 밤새 인큐베이션하였다. Cell-Titer-Glo(Promega)를 사용해 ATP 수준을 판독하였다.

[0499] 여러 가지 구현예의 여러 양태를 이렇게 기술하였지만, 다양한 변경, 변형 및 개선이 당업자에게 쉽게 일어날 것임을 이해해야 한다. 이러한 변경, 변형 및 개선은 본 발명의 일부가 되도록 의도되고, 본 발명의 사상 및 범위 내에 포함되도록 의도된다. 따라서, 전술한 설명 및 도면은 단지 예시일 뿐이다.

도면

도면1

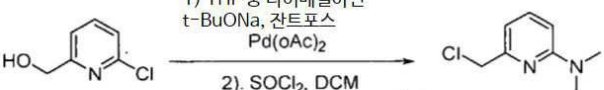
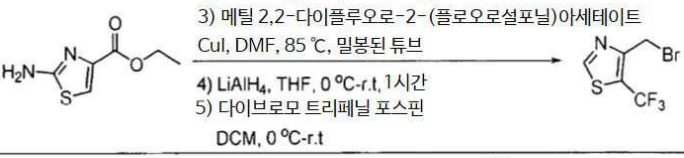
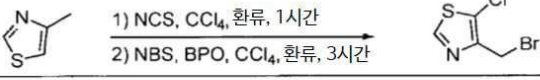
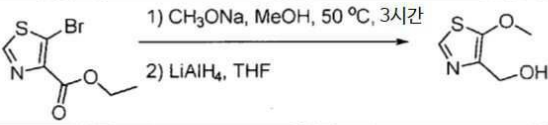
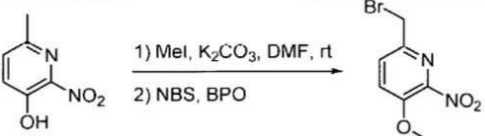

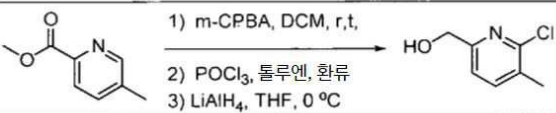
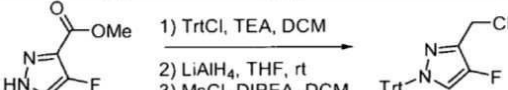


도면2a

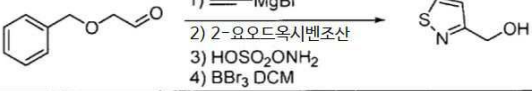
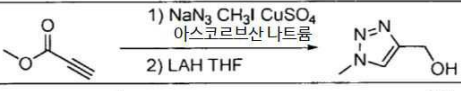
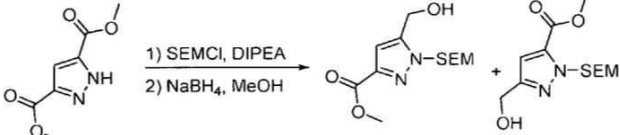
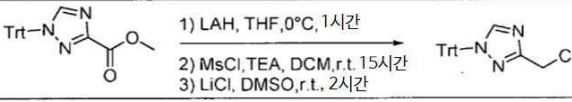
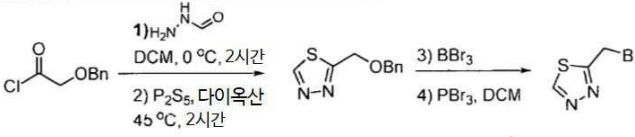
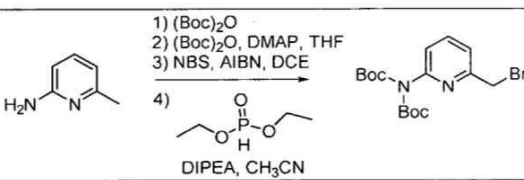
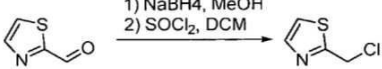
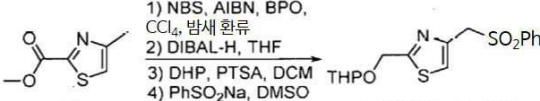
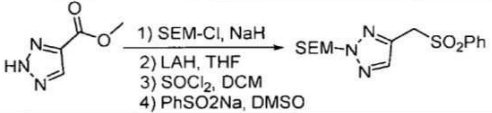
실시예 1~10에 사용된 중간체의 표

실시예 중 화합물	중간체의 합성
E7-7	
E7-8	
E7-9	
E7-10	
E7-12	
E7-15	
E7-17	
E7-19	
E7-21	

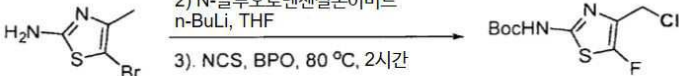
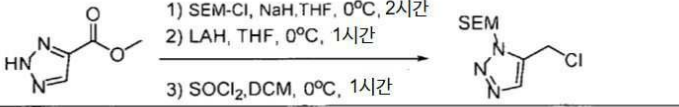
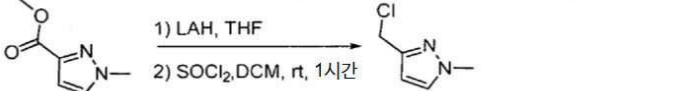
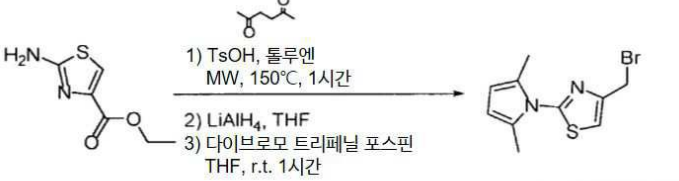
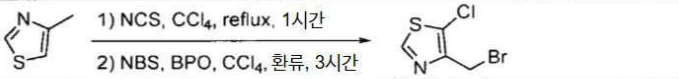
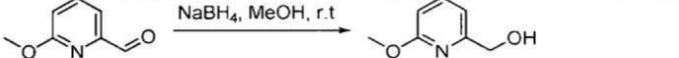
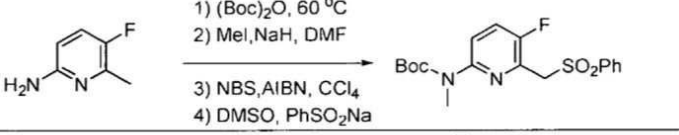
도면2b

E7-22	 <p>1) THF 중 다이메틸아민 t-BuONa, 잔트포스 Pd(OAc)₂ 2) SOCl₂, DCM</p>
E7-23	 <p>1) NIS, DCM r.t, 24시간 2) t-BuNO₂, THF, 50°C, 2시간 3) 메틸 2,2-다이플루오로-2-(플로오로설포닐)아세테이트 CuI, DMF, 85 °C, 밀봉된 튜브 4) LiAlH₄, THF, 0 °C-r.t, 1시간 5) 다이이프로모 트리메닐 포스핀 DCM, 0 °C-r.t</p>
E7-24	 <p>1) NCS, CCl₄, 환류, 1시간 2) NBS, BPO, CCl₄, 환류, 3시간</p>
E7-25	 <p>1) CH₃ONa, MeOH, 50 °C, 3시간 2) LiAlH₄, THF</p>
E7-27	 <p>1) MeI, K₂CO₃, DMF, rt 2) NBS, BPO</p>
E7-28	 <p>1) Cs₂CO₃, Pd(OAc)₂, BINAP 톨루엔, 환류 2) TBAF, DMF, 65 °C 3) CO, Pd(dppf)Cl₂, TEA, MeOH 4) LiAlH₄, THF 5) NBS, PPh₃, DCM</p>
E7-29	 <p>1) m-CPBA, DCM, r.t, 2) POCl₃, 톨루엔, 환류 3) LiAlH₄, THF, 0 °C</p>
E7-30	 <p>1) TrtCl, TEA, DCM 2) LiAlH₄, THF, rt 3) MsCl, DIPEA, DCM</p>

도면2c

E7-41	
E7-43	
E7-46	
E7-55	
E7-56	
E8-4	
E8-11	
E8-18	
E8-23	

도면2d

E8-27, E8-28, E8-37, E8-38	
E8-27, E8-28, E8-32, E8-40	
E8-30	
E8-31	
E8-32, E8-33	
E8-36	
E8-52	
E8-53	