



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월30일
(11) 등록번호 10-2815607
(24) 등록일자 2025년05월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/4985 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7031004

(22) 출원일자(국제) 2019년03월29일

심사청구일자 2022년03월22일

(85) 번역문제출일자 2020년10월27일

(65) 공개번호 10-2021-0003764

(43) 공개일자 2021년01월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2019/024976

(87) 국제공개번호 WO 2019/191667

국제공개일자 2019년10월03일

(30) 우선권주장
62/650,151 2018년03월29일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
W02014199171 A1*
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 13 항

(73) 특허권자
더 보드 오브 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 텍
사스 시스템
미국, 텍사스 78701, 오스틴, 210 웨스트 7 스트
리트

(72) 발명자
레 칸
미국 77479 텍사스주 슈가 랜드 만자니아 뷰 레인
5103

소스 마이클 제이
미국 77479 텍사스주 슈가 랜드 셋퍼드 스트리트
18
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
특허법인코리아나

심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 전사 활성화 단백질의 이미다조피페라진 억제제

(57) 요약

본 발명은 질환 예컨대 증식성 질환, 염증성 장애, 자가면역 질환, 및 섬유증 질환의 치료 또는 예방을 위한, 전사 활성화 단백질 예컨대 CBP 및 P300 의 억제제로서 유용할 수 있는 헤테로시클릭 화합물 및 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 43/00 (2018.01)

C07D 495/04 (2013.01)

(72) 발명자

존스 필립

미국 77005 텍사스주 휴스턴 캐롤리나 웨이 2727

크로스 제이슨

미국 77854 텍사스주 필랜드 모스 레이크 레인
2821

캐롤 크리스토퍼 엘

미국 77004 텍사스주 휴스턴 모슬리 코트 3501

맥카푸스 티모시 제이

미국 77584 텍사스주 필랜드 글렌 코트 4205

맨덜 피유스 케이

미국 77479 텍사스주 슈가랜드 스프링필드 레이크
스 4630

(56) 선행기술조사문헌

JP2010530891 A

JP2018502136 A

JP2013535491 A

JP2011508735 A

JP2017537100 A

US20110190292 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

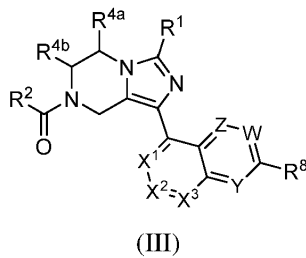
삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

하기 화학식 III 의 화합물 또는 이의 염:



[식 중:

R¹ 은 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R⁵ 기로 치환됨) 로부터 선택되고;

R² 는 H 이거나, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알콕시, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R⁶ 기로 치환됨) 로부터 선택되고;

R^{4a} 및 R^{4b} 는 H 이고;

W 는 C(R^{7a}) 및 N 으로부터 선택되고;

X¹ 은 독립적으로 C(R^{7b}) 및 N 으로부터 선택되고;

X² 및 X³ 은 독립적으로 C(H) 및 N 으로부터 선택되고;

Y 및 Z 는 독립적으로 CH 및 N 으로부터 선택되고;

각각의 R⁵ 및 R⁶ 은 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬 및 히드록시로부터 선택되고;

R^{7a} 및 R^{7b} 는 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬 및 히드록시로부터 선택되고;

R⁸ 은 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R¹⁰ 기로 치환되고;

각각의 R¹⁰ 은 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬 및 히드록시로부터 선택됨].

청구항 4

제 3 항에 있어서, X¹ 이 CH 및 CF 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 5

제 3 항에 있어서, X¹, X², 및 X³ 가 CH 인 화합물 또는 이의 염.

청구항 6

제 5 항에 있어서, W, Y, 및 Z 중 적어도 하나가 N 인 화합물 또는 이의 염.

청구항 7

제 6 항에 있어서, W 가 N 인 화합물 또는 이의 염.

청구항 8

제 3 항에 있어서, R⁸ 이 모노시클릭 헤테로아릴이고, 임의로는 1 또는 2 개의 R¹⁰ 기로 치환된 화합물 또는 이의 염.

청구항 9

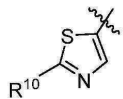
제 8 항에 있어서, R⁸ 이 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일, 및 3,5-디메틸이속사졸-4-일로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 10

삭제

청구항 11

제 3 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, R⁸ 이



[식 중:

R¹⁰ 은 메틸임]

인 화합물 또는 이의 염.

청구항 12

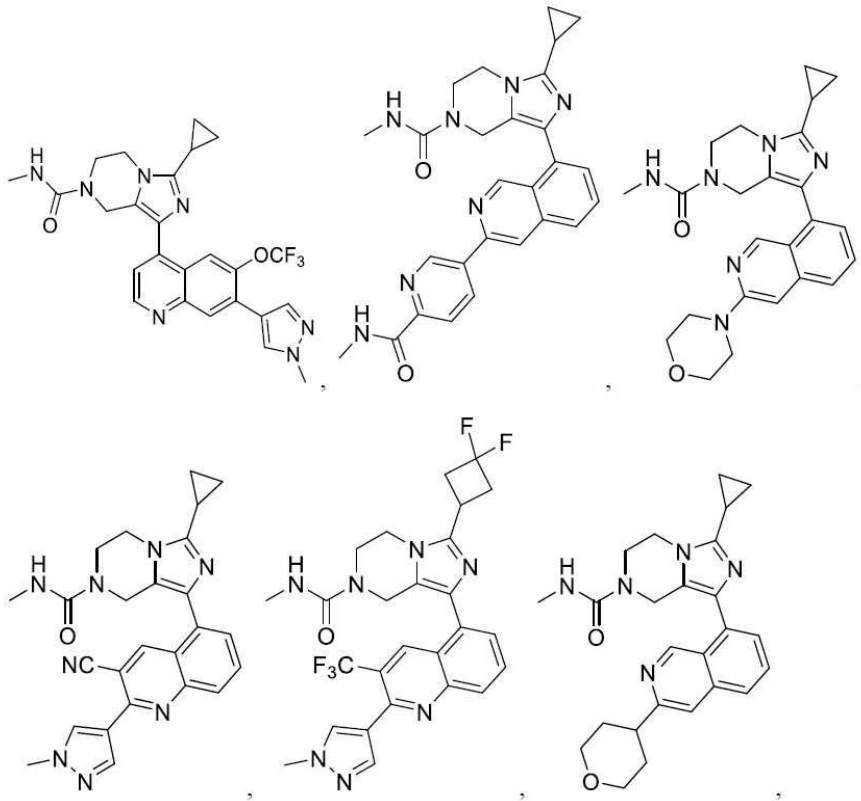
삭제

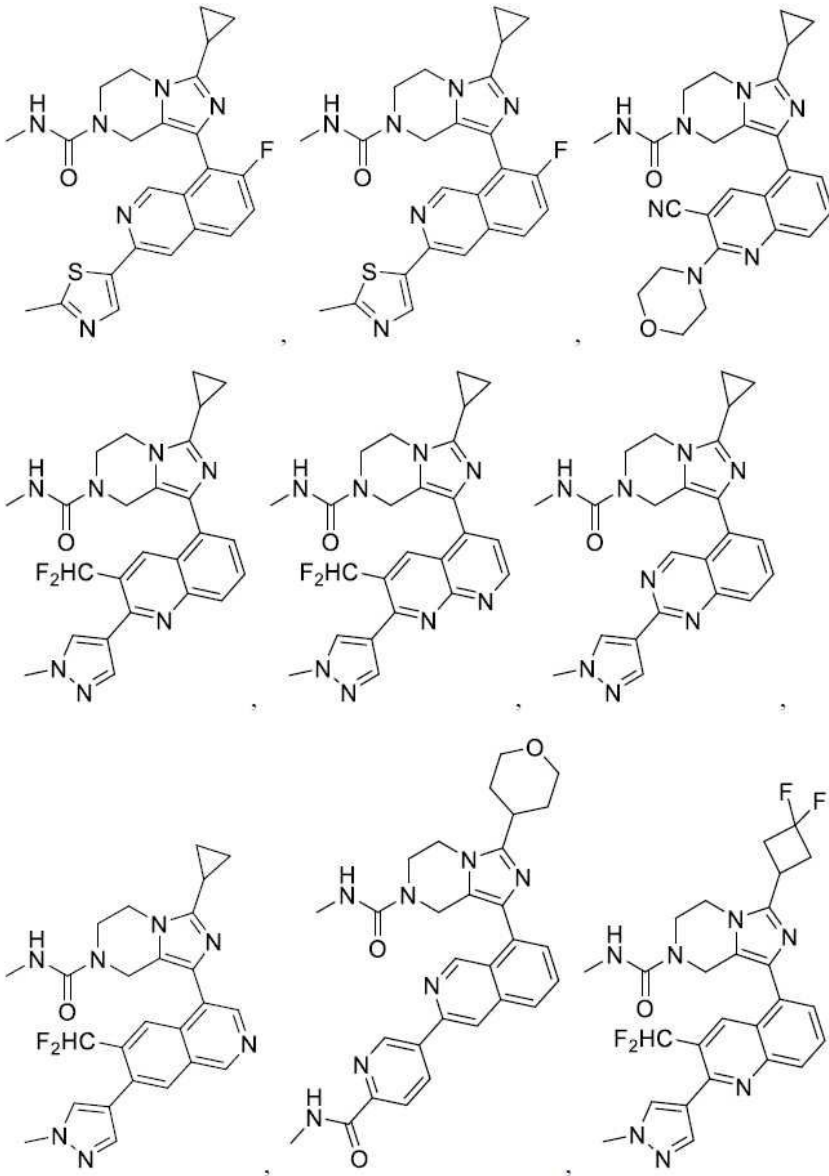
청구항 13

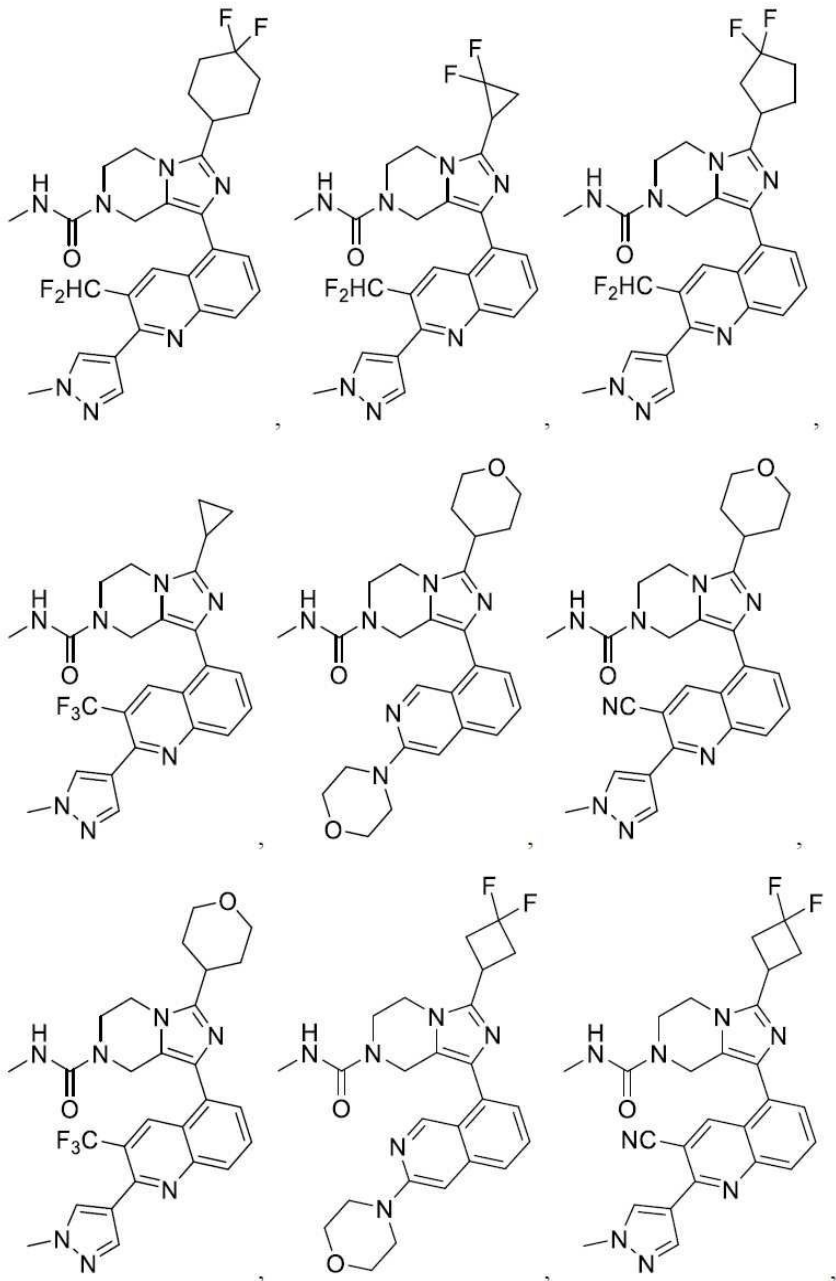
삭제

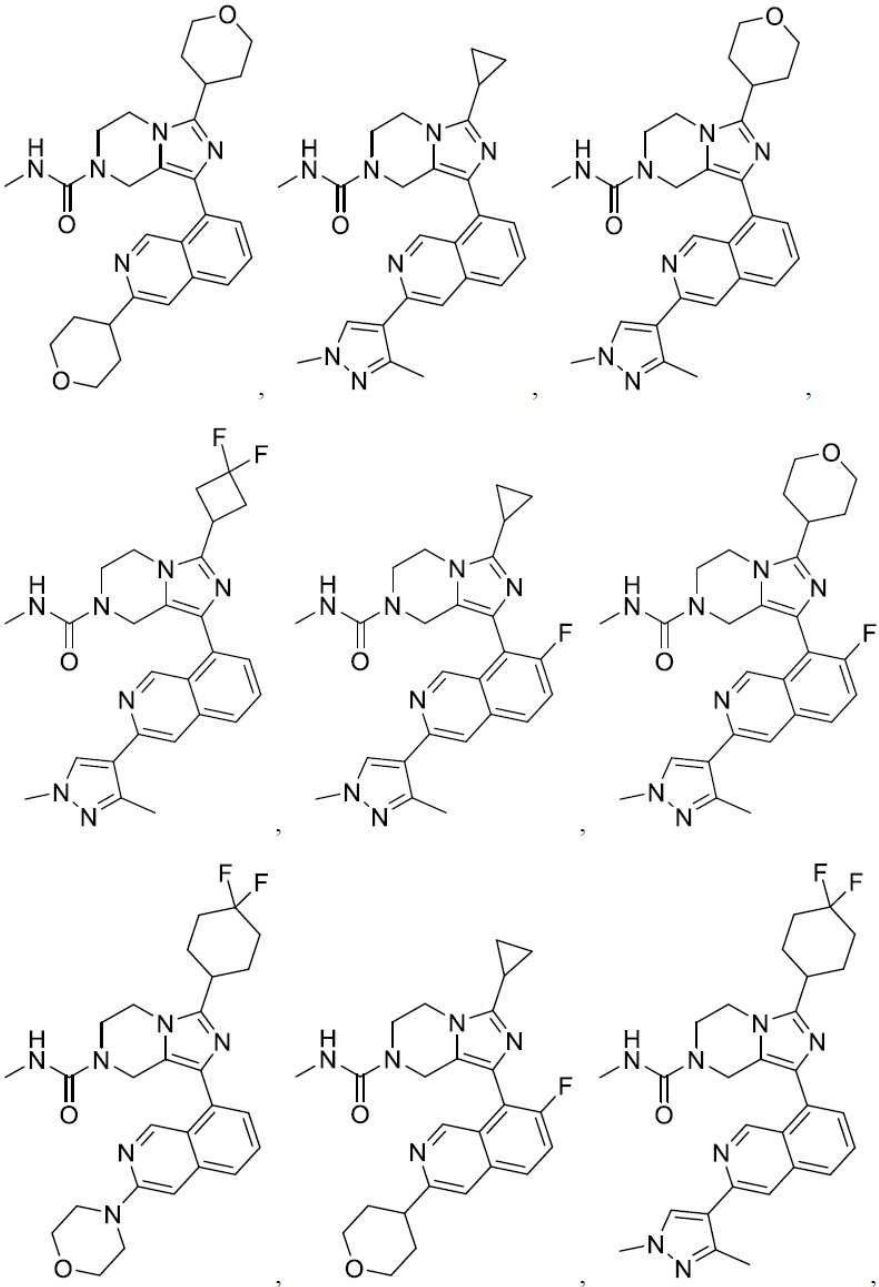
청구항 14

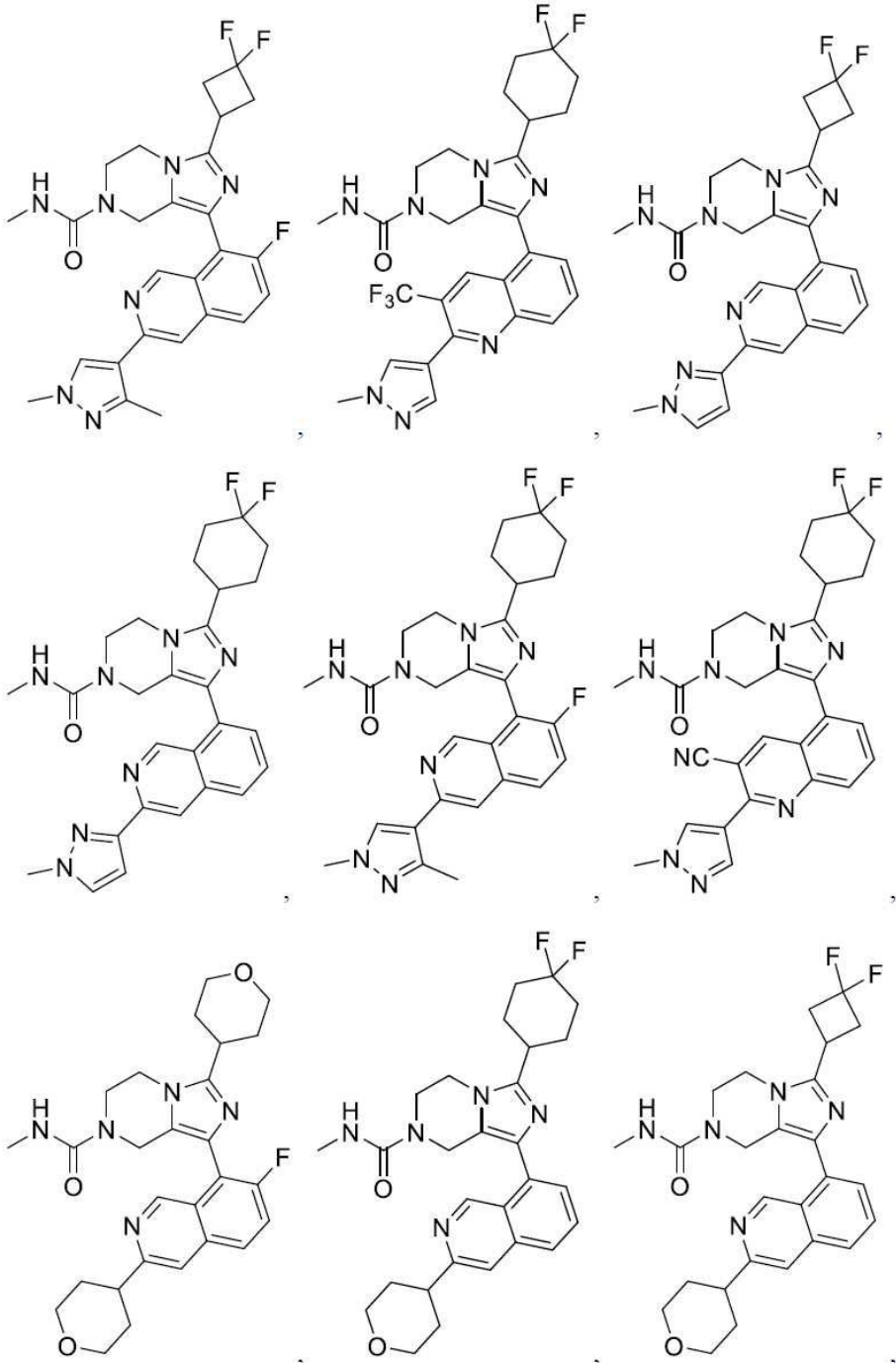
제 3 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염:

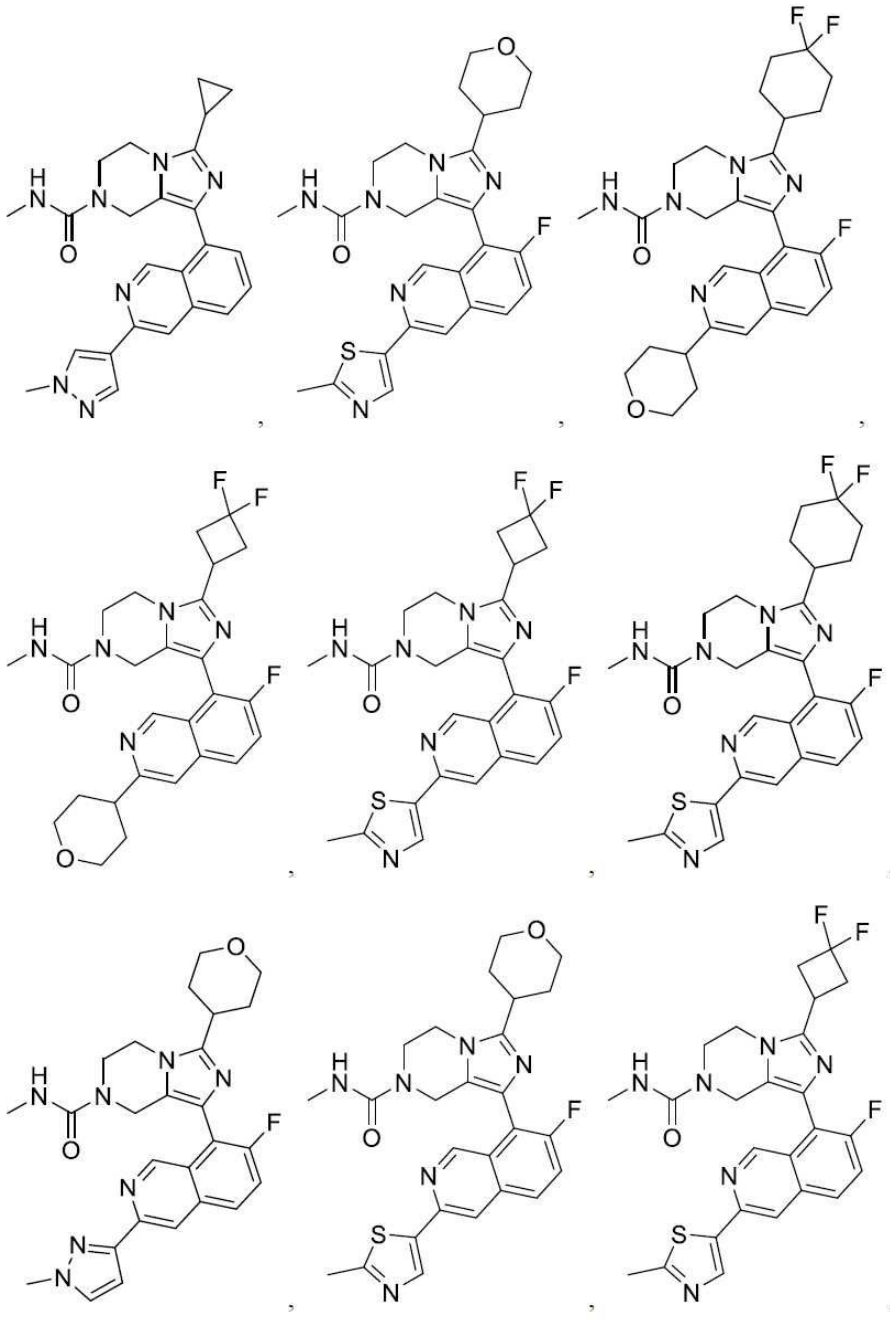


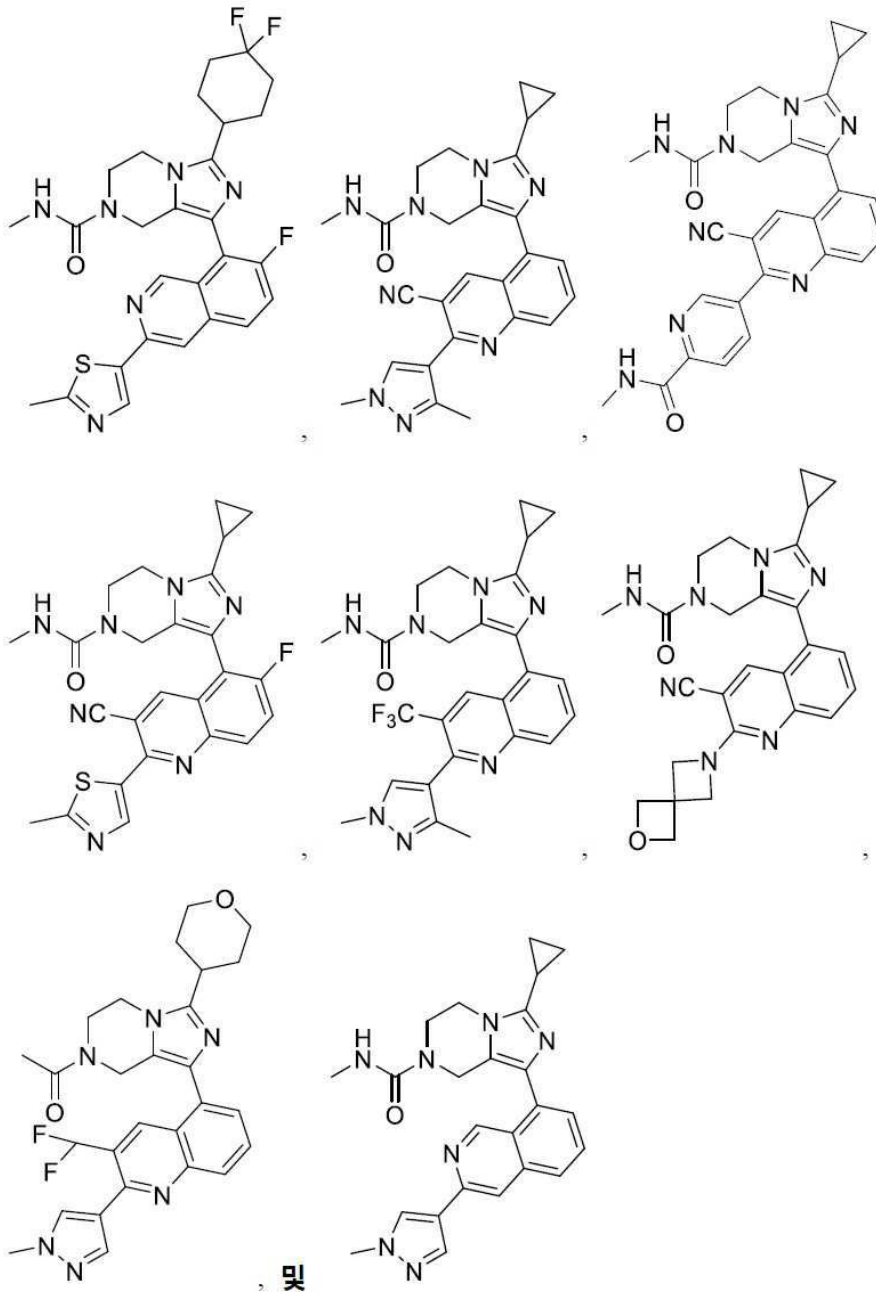












청구항 15

제 3 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 염.

청구항 16

제 3 항에 있어서, 증식성 질환, 염증성 장애, 자가면역 질환, 및 섬유증 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 염.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 질환이 암인 화합물 또는 이의 염.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 상기 암이 청신경종, 급성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 T-세포 백혈병, 기저 세포암, 담즙관 암, 방광 암, 뇌 암, 유방암, 기관지원성암종, 자궁경부암, 연골육종, 척색종, 융모막암, 만성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 대장암, 결장 암, 두개인

두종, 낭샘암종, 광범위 거대 B-세포 림프종, 역증식성 (dysproliferative) 변화, 태생성 암종, 자궁내막 암, 내피육종 (endotheliosarcoma), 뇌질막세포종, 상피암, 적백혈병, 식도 암, 에스트로겐-수용체 양성반응 유방암, 본태성혈소판혈증, 유잉 종양 (Ewing's tumor), 섬유육종, 난포 림프종, 생식 세포 정소암, 신경교종, 교아종, 교육종, 중쇄병, 두경부암, 혈관모세포종, 간암, 간세포 암, 호르몬 무감각 전립선 암, 평활근육종, 백혈병, 지방육종, 폐암, 림프관육종, 림프관육종, 림프모구 백혈병, 림프종, T-세포 또는 B-세포 기원의 악성 림프종, 수질암종, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 중피종, 다발성 골수종, 골수성 백혈병, 골수종, 점액육종, 신경아세포종, NUT 정중선 상피암 (NMC), 비-소세포 폐암, 희소돌기아교세포종, 구강암, 골육종, 난소암, 췌장 암, 유두 선암종, 유두암종, 송과체종, 진성다혈구증, 전립선 암, 직장 암, 신장 세포 암종, 망막아종, 횡문근육종, 육종, 피지샘 암종, 정상피종, 피부암, 소세포 폐암종, 고형 종양 (암종 및 육종), 소세포 폐암, 위암, 편평상피세포 암종, 윤활막종, 한선 암종, 갑상선 암, 발덴스트로 마크로글로불린혈증 (Waldenstrom's macroglobulinemia), 고환 종양, 자궁내 암, 및 윌름즈 종양 (Wilms' tumor) 으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

- 청구항 31
삭제
- 청구항 32
삭제
- 청구항 33
삭제
- 청구항 34
삭제
- 청구항 35
삭제
- 청구항 36
삭제
- 청구항 37
삭제
- 청구항 38
삭제
- 청구항 39
삭제
- 청구항 40
삭제
- 청구항 41
삭제
- 청구항 42
삭제
- 청구항 43
삭제
- 청구항 44
삭제
- 청구항 45
삭제
- 청구항 46
삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2018 년 3 월 29 일에 출원된 미국 가출원 번호 62/650,151 의 우선권을 주장하고, 이의 개시내용은 본원에서 그 전체가 여기에 기록된 바와 같이 참조 인용된다.

[0002] 본원에 개시된 것은 신규한 이미다조[1,5-a]피라진 화합물 및 조성물 및 질환의 치료를 위한 의약품으로서의 이의 적용이다. 인간 또는 동물 대상체에서의 전사 활성화 단백질 예컨대 CBP 및 P300 의 활성화의 억제 방법은 또한 질환 예컨대 암의 치료를 위해 제공된다.

배경 기술

[0003] 염색질은 염색체를 이루는 진핵세포 핵에서 발견되는 DNA 및 단백질의 조합이다. 염색질은 헤테로염색질 (농축됨) 및 진정 염색질 (확장됨) 형태로서 분류될 수 있다. 염색질의 주요 단백질 구성성분은 히스톤으로 칭해지고, 이는 그 위에 DNA 가 핵에 맞도록 더 작은 부피로 패키징 및 조밀화되는 스캐폴드로서 역할한다. 히스톤은 유사 분열 및 감수 분열의 과정과 관련이 있고, DNA 의 발현 및 복제에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 중요하게는, 히스톤은 다양한 아미노산 부위에서 번역후 변형 ("PTM (post-translational modification)) 되고, 이는 염색질 구조를 조절하여, 전사에 영향을 미친다. 이러한 변형은 "후생유전학" 에 관한 메카니즘, 또는 DNA 서열의 직접적인 변경으로부터 발생하지 않는 유전자 활성화 및 발현의 제어를 제공한다.

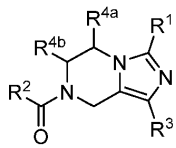
[0004] 라이신 잔기의 아세틸화는 세포 신호 및 질환 생물학과 광범위한 관련성이 있는 PTM 이다. 핵 거대분자 복합체에 특히 풍부한 라이신 아세틸화는 염색질 조절 및 전사 제어에서 중요한 역할을 한다. 세포에서, 아세틸-라이신 마크의 주요 '리더 (reader)' 는 브로모도메인 (BRD) 이고, 이는 구체적으로 아세틸화 라이신 잔기를 인식하고 이에 결합하는 진화적으로 보존된 단백질-단백질 상호작용 모듈의 다양한 부류이다. 브로모도메인은 히스톤 및 비히스톤 단백질 상의 아세틸화 라이신 잔기를 '쓰기 (write)' (히스톤 아세틸 트랜스퍼라아제, HAT) 및 '지우기' (히스톤 데아세틸라아제, HDAC) 하는 효소와 함께, 유전자 발현의 조절 및 이에 따른 증식, 세포 분화 및 대사를 포함하는 세포 표현형을 결정적으로 제어한다. 염색질 이외에, 많은 다른 단백질은 또한 p53 과 같이 번역후 개질되고, 이는 또한 브로모도메인 단백질에 의해 잠재적으로 인식될 수 있다. 염색질-매개 과정은 흔히 암에서 조절해제되기 때문에, 표적으로 하는 후생적 리더 단백질 예컨대 BET (이중-BRD4 함유 단백질), CREBBP, ATAD2A, SMARCA2/4 및 트리파르타이트 모티프-함유 24 (TRIM24) 는 약물 탐색을 위한 유망한 대상을 나타낸다. 브로모도메인의 BET 부류의 선택적 억제제의 개발에 의해 예시된 바와 같이, 보존된 BRD 폴드는 작은 약학적 활성화 분자의 개발을 위한 유망한 포켓을 나타낸다.

- [0005] 히스톤 아세틸트랜스퍼라아제 파라로그 (paralogues), 시클릭 아데노신 모노포스페이트 반응성 요소 결합 단백질, 결합 단백질 (CBP, CREBBP, 또는 CREB-결합 단백질) 및 300 kDa 의 아데노바이러스 E1A 결합 단백질 (P300 또는 EP300) 은, 매우 상동성이고, 히스톤 아세틸 트랜스퍼라아제 (HAT) 뿐만 아니라 브로모도메인 모두를 함유하는 밀접하게 관련된 멀티-도메인 전사 활성화 단백질이며, 히스톤 아세틸화에서 중요한 역할을 갖는다. 이는 다수의 세포 과정에 필수적인 핵심 전사 공동-활성화제이고, 또한 암을 포함한 여러 인간 병리학적 병상과 관련되어 있다.
- [0006] CBP 및 P300 는 이의 브로모도메인을 통해 염색질에 결합하고, 일단 염색질과 결합되면, 이 복합체는 유전자 발현을 조절하기 위한 추가적인 전사 기구를 리크루트 (recruit) 하여 유전자 발현을 조절하기 위한 다양한 전사 단백질의 리크루트를 야기한다. 염색질 이외에, CBP/P300 은 비히스톤 단백질에 결합하는 것으로 나타났고; 예를 들어 CBP 는 DNA 손상 이후 K382 에서 아세틸화된 p53 을 인식하는 것으로 기재되어 있다. 여러 연구는 암 및 종양 면역의 전개, 유지 및/또는 진행에서 연관된 CBP/P300 를 가지므로, CBP/P300 억제제는 항암 작용제를 개발하려는 현재의 노력의 표적이다. 특히, CBP 는 많은 인간 암에서 널리 광범위하게 상향 조절되는 MYC, 전사 인자 및 종양유전자의 발현을 조절하는 것으로 밝혀졌고, 이는 다발성 골수종 및 기타 악성 림프종, 및 고형 종양을 표적으로 하기 위한 잠재적인 치료 전략을 제안한다.
- [0007] 또한 CBP 및 P300 은 안드로겐 수용체 (AR) 의 공동 활성화제로 공지되어 있고, 안드로겐에 대한 반응을 향상시키는 것과 관련되어 있다. 이와 일치하여, CBP/P300 는 전립선 암에서 발암 역할을 하는 것으로 제안되었고, 모든 단백질의 상향-조절이 종양에서 관찰되었다. CBP 억제제는 여러 혈액학적 악성종양 및 안드로겐 수용체-양성 전립선 암을 포함하는, 여러 계통-특이적 종양 유형에서 증식을 선택적으로 억제한다. CBP 억제제는 안드로겐-감응성 및 거세 (castration)-저항성 전립선 암 모두에서 안드로겐 수용체 전사 프로그램을 억제하고, 전립선 암 이종 이식 모델에서 종양 성장을 억제한다.
- [0008] CBP 는 또한 암 면역요법과 관련이 있고, Treg 분화 및 억제 기능을 손상시키는 CBP 브로모도메인 억제제의 능력이 기재되었다. 이러한 활성화는 암 면역요법에 대한 반응성을 향상시키기 위한 신규한 소분자 접근을 구성할 수 있다.
- [0009] CBP 및 P300 의 상호작용에 결합하고 억제하는 것이 밝혀진 화합물 및 약학 조성물이, 화합물을 투여하는 것에 의한 환자에서 CBP- 및 P300-매개 질환의 치료 방법을 포함하여 화합물을 합성 및 사용하는 방법과 함께, 발견되었다.

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 본원에서 제공되는 것은 구형에 1 이다: 하기 화학식 I 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



(I)

- [0011] [식 중:
- [0013] R¹ 은 H 이거나, 알킬, 아미노, 알콕시, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 할로, 할로알킬, 술폰닐알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 (이 중 임의의 것은 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R⁵ 기로 치환됨) 로부터 선택되고;
- [0014] R² 은 H 이거나, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알콕시, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R⁶ 기로 치환됨) 로부터 선택되고;
- [0015] R³ 은 알킬, 아미노, 알콕시, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 카르보닐, 술폰닐, 아릴, 및 헤테로아릴 (이 중 임의의 것은 하기임:

- [0016] (a) 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R^7 기로 치환되고,
- [0017] (b) 임의로는 1 개의 R^8 기로 치환됨)
- [0018] 로부터 선택되고;
- [0019] R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;
- [0020] 각각의 R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 할로알콕실, 히드록시, 및 옥소로부터 선택되고;
- [0021] R^8 은 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R^{10} 기로 치환되고;
- [0022] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로알킬, (헤테로시클로알킬)알킬, 아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시, 히드록시알킬, 옥소, $CONH_2$, $CONHCH_3$, SO_2CH_3 , 및 SO_2NH_2 로부터 선택됨].
- [0023] 본원에 개시된 특정 화합물은 CBP 또는 P300 에 대한 유용한 억제 활성을 가질 수 있고, CBP 또는 P300 이 활성 역할을 하는 질환 또는 병상의 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다. 따라서, 폭넓은 양상에서, 특정 구현예는 또한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 본원에서 개시된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 화합물 및 조성물을 제조 및 사용하는 방법을 제공한다. 특정 구현예는 CBP 또는 P300 을 억제하는 방법을 제공한다. 다른 구현예는 본 개시에 따른 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 CBP 또는 P300 에 의해 매개된 장애가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 치료를 필요로 하는 환자에서의 CBP 또는 P300 에 의해 매개된 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 또한 제공되는 것은 CBP 및 P300 의 억제에 의해 개선된 질환 또는 병상의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 본원에 개시된 특정 화합물의 용도이다.
- [0024] 특정 구현예에서, R^1 은 알킬, 아미노, 알콕시, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 할로, 할로알킬, 술폰알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 (이 중 임의의 것은 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R^5 기로 치환됨) 로부터 선택된다.
- [0025] 특정 구현예에서, R^1 은 시클로알킬이고, 임의로는 1 또는 2 개의 R^5 기로 치환된다.
- [0026] 특정 구현예에서, R^1 은 시클로프로필이다.
- [0027] 특정 구현예에서, R^2 은 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R^6 기로 치환됨) 로부터 선택된다.
- [0028] 특정 구현예에서, R^2 는 알킬 및 시클로알킬로부터 선택된다.
- [0029] 특정 구현예에서, R^2 는 $-CH_3$, $-CH_2F$, 아미노, 및 $-OCH_3$ 로부터 선택된다.
- [0030] 특정 구현예에서, R^2 는 $-CH_3$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, 및 $-OCH_3$ 로부터 선택된다.
- [0031] 특정 구현예에서, R^2 는 아미노이고, 임의로는 1 또는 2 개의 R^6 기로 치환된다.
- [0032] 특정 구현예에서, R^2 는 알킬아미노이다.
- [0033] 특정 구현예에서, R^2 는 메틸아미노이다.
- [0034] 특정 구현예에서, R^2 는 메틸이다.
- [0035] 특정 구현예에서, R^2 는 메톡시이다.
- [0036] 특정 구현예에서, R^3 은 알킬, 아미노, 알콕시, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 카르보닐, 술폰, 및

아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이 중 임의의 것은 하기이다:

- [0037] (a) 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R^7 기로 치환됨, 및
- [0038] (b) 1 개의 R^8 기로 치환됨.
- [0039] 특정 구현예에서, R^3 은 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이 중 임의의 것은 하기이다:
- [0040] (a) 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R^7 기로 치환됨, 및
- [0041] (b) 1 개의 R^8 기로 치환됨.
- [0042] 특정 구현예에서, R^3 은 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이 중 임의의 것은 하기이다:
- [0043] (a) 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R^7 기로 치환됨, 및
- [0044] (b) 1 개의 R^8 기로 치환됨.
- [0045] 특정 구현예에서, R^3 은 헤테로아릴이고, 하기이다:
- [0046] (a) 임의로는 1 또는 2 개의 R^7 기로 치환되고,
- [0047] (b) 1 개의 R^8 기로 치환됨.
- [0048] 특정 구현예에서, R^3 은 질소-함유 헤테로아릴이고, 하기이다:
- [0049] (a) 임의로는 1 또는 2 개의 R^7 기로 치환되고,
- [0050] (b) 1 개의 R^8 기로 치환됨.
- [0051] 특정 구현예에서, R^3 은 바이시클릭 질소-함유 헤테로아릴이고, 하기이다:
- [0052] (a) 임의로는 1 또는 2 개의 R^7 기로 치환되고,
- [0053] (b) 1 개의 R^8 기로 치환됨.
- [0054] 특정 구현예에서, R^3 은 1 또는 2 개의 질소를 함유하는 바이시클릭 헤테로아릴이고, 하기이다:
- [0055] (a) 임의로는 1 또는 2 개의 R^7 기로 치환되고,
- [0056] (b) 1 개의 R^8 기로 치환됨.
- [0057] 특정 구현예에서, R^3 은 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 디아자나프탈레닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 인돌릴, 인다졸릴, 푸리닐, 및 7-데아자푸리닐로부터 선택되고, 하기이다:
- [0058] (a) 임의로는 1 또는 2 개의 R^7 기로 치환되고,
- [0059] (b) 1 개의 R^8 기로 치환됨.
- [0060] 특정 구현예에서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택된다.
- [0061] 특정 구현예에서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.
- [0062] 특정 구현예에서, R^{4a} 및 R^{4b} 중 적어도 하나는 H 이다.

[0063] 특정 구현예에서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 H 이다.

[0064] 특정 구현예에서, 각각의 R⁵, R⁶, 및 R⁷ 은 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로, 시아노, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시, 및 옥소로부터 선택된다.

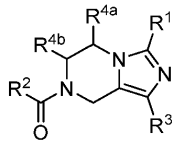
[0065] 특정 구현예에서, R⁸ 은 모노시클릭 아릴 또는 헤테로아릴이고, 임의로는 1 또는 2 개의 R¹⁰ 기로 치환된다.

[0066] 특정 구현예에서, R⁸ 은 질소-함유 헤테로아릴이고, 임의로는 1 또는 2 개의 R¹⁰ 기로 치환된다.

[0067] 특정 구현예에서, R⁸ 은 피롤릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 및 피라졸릴로부터 선택되고, 이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R¹⁰ 기로 치환된다.

[0068] 특정 구현예에서, R⁸ 은 피롤릴, 이미다졸릴, 및 피라졸릴로부터 선택되고, 이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R¹⁰ 기로 치환된다.

[0069] 본원에서 제공되는 것은 구현예 **1a** 이다: 하기 화학식 Ia 를 갖는 화합물 또는 이의 염:



(Ia)

[0070]

[0071] [식 중:

[0072] R¹ 은 H 이거나, 알킬, 아미노, 알콕시, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 할로, 할로알킬, 술폰닐알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 (이 중 임의의 것은 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R⁵ 기로 치환됨) 로부터 선택되고;

[0073] R² 은 H 이거나 알킬, 할로알킬, 아미노, 알콕시, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R⁶ 기로 치환됨) 로부터 선택되고;

[0074] R³ 은 아릴 및 헤테로아릴 (이 중 어느 하나는 하기임:

[0075] (a) 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R⁷ 기로 치환되고,

[0076] (b) 임의로는 1 개의 R⁸ 기로 치환됨)

[0077] 로부터 선택되고;

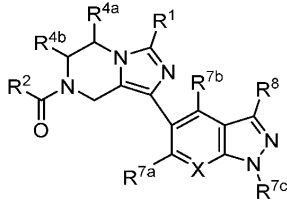
[0078] R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

[0079] 각각의 R⁵, R⁶, 및 R⁷ 은 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 할로알콕실, 히드록시, 및 옥소로부터 선택되고;

[0080] R⁸ 은 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R¹⁰ 기로 치환되고;

[0081] 각각의 R¹⁰ 은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로알킬, (헤테로시클로알킬)알킬, 아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시, 히드록시알킬, 옥소, CONH₂, CONHCH₃, SO₂CH₃, 및 SO₂NH₂ 로부터 선택됨].

[0082] 본원에서 제공되는 것은 구현예 2 이다: 하기 화학식 II 를 갖는 화합물 또는 이의 염:



(II)

[0083]

[0084] [식 중:

[0085] R^1 은 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R^5 기로 치환됨) 로 부터 선택되고;

[0086] R^2 는 H 이거나, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알콕시, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R^6 기로 치환됨) 로 부터 선택되고;

[0087] R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

[0088] 각각의 R^5 및 R^6 은 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 히드록시, 및 옥소로부터 선택되고;

[0089] R^{7a} , R^{7b} , 및 R^{7c} 는 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 히드록시, 및 옥소로부터 선택되고;

[0090] R^8 은 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R^{10} 기로 치환되고;

[0091] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로알킬, (헤테로시클로알킬)알킬, 아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시, 히드록시알킬, 옥소, $CONH_2$, $CONHCH_3$, SO_2CH_3 , 및 SO_2NH_2 로 부터 선택되고;

[0092] X 는 CH 및 N 으로부터 선택됨].

[0093] 구현예 3: 화학식 II, R^{7a} , R^{7b} , 및 R^{7c} 가 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, 및 할로알킬로부터 선택되는 구현예 2 의 화합물.

[0094] 구현예 4: R^{7a} , R^{7b} , 및 R^{7c} 중 적어도 하나가 H 인 구현예 2 및 3 중 어느 하나의 화합물.

[0095] 구현예 5: R^{7a} , R^{7b} , 및 R^{7c} 중 적어도 2 개가 H 인 구현예 2 - 4 중 어느 하나의 화합물.

[0096] 구현예 6: R^{7c} 이 알킬인 구현예 5 의 화합물.

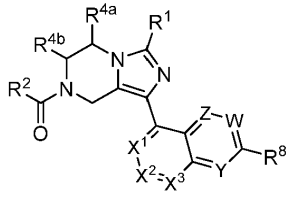
[0097] 구현예 7: R^{7c} 가 메틸인 구현예 6 의 화합물.

[0098] 구현예 8: R^{7a} , R^{7b} , 및 R^{7c} 가 H 인 구현예 2 - 5 중 어느 하나의 화합물.

[0099] 구현예 9: X 가 CH 인 구현예 2 - 8 중 어느 하나의 화합물.

[0100] 구현예 10: X 가 N 인 구현예 2 - 8 중 어느 하나의 화합물.

[0101] 본원에서 제공되는 것은 구현예 11 이다: 하기 화학식 III 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



(III)

[0102]

[0103] [식 중:

[0104] R^1 은 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R^5 기로 치환됨) 로부터 선택되고;

[0105] R^2 는 H 이거나, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알콕시, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R^6 기로 치환됨) 로부터 선택되고;

[0106] R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

[0107] W 는 $C(R^{7a})$ 및 N 으로부터 선택되고;

[0108] X^1 은 독립적으로 $C(R^{7b})$ 및 N 으로부터 선택되고;

[0109] X^2 및 X^3 은 독립적으로 C(H) 및 N 으로부터 선택되고;

[0110] Y 및 Z 는 독립적으로 CH 및 N 으로부터 선택되고;

[0111] 각각의 R^5 및 R^6 은 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 히드록시, 및 옥소로부터 선택되고;

[0112] R^{7a} 는 H, 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 히드록시, 및 옥소로부터 선택되고;

[0113] R^{7b} 는 H 및 플루오로로부터 선택되고;

[0114] R^8 은 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R^{10} 기로 치환되고;

[0115] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로알킬, (헤테로시클로알킬)알킬, 아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시, 히드록시알킬, 옥소, $CONH_2$, $CONHCH_3$, SO_2CH_3 , 및 SO_2NH_2 로부터 선택됨].

[0116] 구현예 12: R^{7b} 이 H 인 구현예 11 의 화합물.

[0117] 구현예 13: R^{7b} 가 플루오로인 구현예 11 의 화합물.

[0118] 구현예 14: X^1 , X^2 , 및 X^3 중 적어도 하나가 N 인 구현예 11 - 13 중 어느 하나의 화합물.

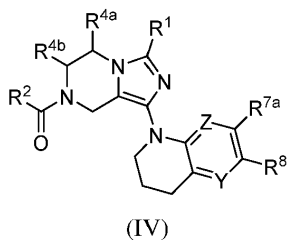
[0119] 구현예 15: X^1 , X^2 , 및 X^3 중 최대 하나가 N 인 구현예 11 - 13 중 어느 하나의 화합물.

[0120] 구현예 16: X^1 , X^2 , 및 X^3 중 정확히 하나가 N 인 구현예 11 - 13 중 어느 하나의 화합물 중 어느 하나의 화합물.

[0121] 구현예 17: 구현예 16 의 화합물, 여기서:

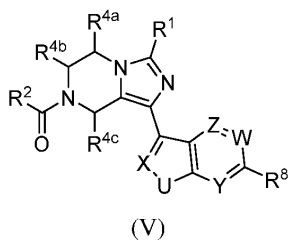
[0122] X^1 는 N 이고,

- [0123] X^2 는 C(H) 이고,
- [0124] X^3 은 C(H) 임.
- [0125] 구현예 18: 구현예 16 의 화합물, 여기서:
- [0126] X^1 은 C(R^{7b}) 이고,
- [0127] X^2 는 N 이고,
- [0128] X^3 은 C(H) 임.
- [0129] 구현예 19: 구현예 16 의 화합물, 여기서:
- [0130] X^1 은 C(R^{7b}) 이고,
- [0131] X^2 는 C(H) 이고,
- [0132] X^3 은 N 임.
- [0133] 구현예 20: W, Y, 및 Z 중 최대 2 개가 N 인 구현예 11 - 19 중 어느 하나의 화합물.
- [0134] 구현예 21: W, Y 및 Z 중 정확히 하나가 N 인 구현예 20 의 화합물.
- [0135] 구현예 22: W 가 C(R^{7a}) 인 구현예 11 - 21 중 어느 하나의 화합물.
- [0136] 구현예 23: Y 가 CH 인 구현예 22 의 화합물.
- [0137] 구현예 24: Z 가 CH 인 구현예 22 의 화합물.
- [0138] 구현예 25: R^{7a} 이 H, 알킬, 알콕시, 시아노, 및 할로알킬로부터 선택되는 구현예 22 - 24 중 어느 하나의 화합물.
- [0139] 구현예 26: R^{7a} 이 H 인 구현예 25 의 화합물.
- [0140] 구현예 27: R^{7a} 가 메틸인 구현예 25 의 화합물.
- [0141] 구현예 28: R^{7a} 가 시아노인 구현예 25 의 화합물.
- [0142] 구현예 29: R^{7a} 가 할로알킬인 구현예 25 의 화합물.
- [0143] 구현예 30: R^{7a} 가 디플루오로메틸인 구현예 29 의 화합물.
- [0144] 구현예 31: R^{7a} 가 트리플루오로메틸인 구현예 29 의 화합물.
- [0145] 구현예 32: W 가 N 인 구현예 11-21 중 어느 하나의 화합물.
- [0146] 본원에서 제공되는 것은 구현예 33 이다: 하기 화학식 IV 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



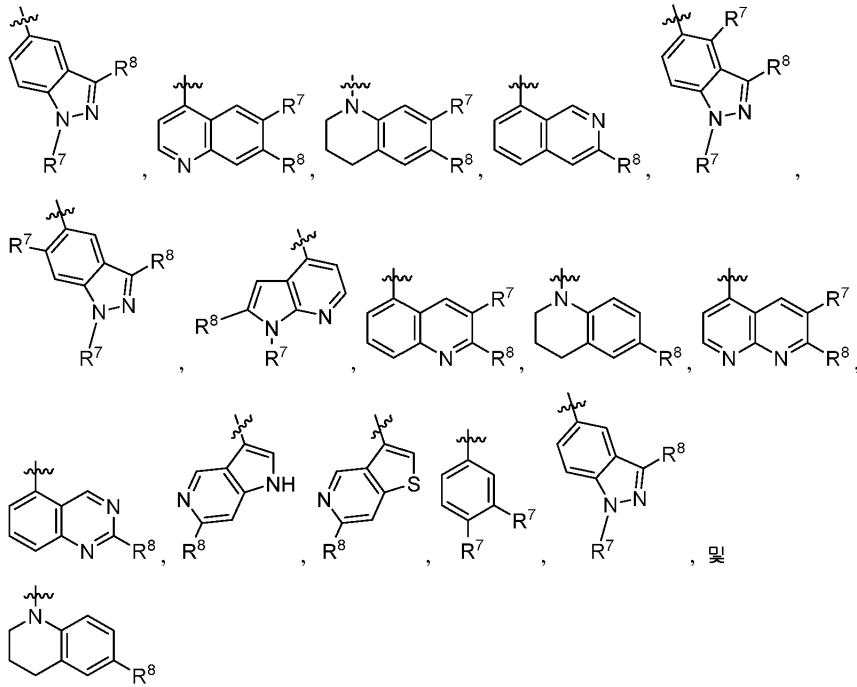
- [0147]
- [0148] [식 중:

- [0149] R^1 은 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R^5 기로 치환됨) 로 부터 선택되고;
- [0150] R^2 는 H 이거나, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알콕시, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R^6 기로 치환됨) 로 부터 선택되고;
- [0151] R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;
- [0152] 각각의 R^5 및 R^6 은 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 히드록시, 및 옥소로부터 선택되고;
- [0153] R^{7a} 는 H, 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 히드록시, 및 옥소로부터 선택되고;
- [0154] R^8 은 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R^{10} 기로 치환되고;
- [0155] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로알킬, (헤테로시클로알킬)알킬, 아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시, 히드록시알킬, 옥소, $CONH_2$, $CONHCH_3$, SO_2CH_3 , 및 SO_2NH_2 로 부터 선택되고;
- [0156] Y 및 Z 는 독립적으로 CH 및 N 으로부터 선택됨].
- [0157] 구현예 34: Y 및 Z 중 정확히 하나가 N 인 구현예 33 의 화합물.
- [0158] 구현예 35: Y 및 Z 가 CH 인 구현예 33 의 화합물.
- [0159] 구현예 36: R^{7a} 이 H, 알킬, 알콕시, 시아노, 및 할로알킬로부터 선택되는 구현예 33 - 34 중 어느 하나의 화합물.
- [0160] 구현예 37: R^{7a} 가 H 인 구현예 36 의 화합물.
- [0161] 구현예 38: R^{7a} 가 할로알킬인 구현예 36 의 화합물.
- [0162] 구현예 39: R^{7a} 가 디플루오로메틸인 구현예 38 의 화합물.
- [0163] 구현예 40: R^{7a} 가 트리플루오로메틸인 구현예 38 의 화합물.
- [0164] 본원에서 제공되는 것은 구현예 41 이다: 하기 화학식 V 를 갖는 화합물 또는 이의 염:



- [0165]
- [0166] [식 중:
- [0167] R^1 은 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R^5 기로 치환됨) 로 부터 선택되고;
- [0168] R^2 는 H 이거나 알킬, 할로알킬, 아미노, 알콕시, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R^6 기로 치환되고;
- [0169] R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

- [0170] U 는 NH 및 S 로부터 선택되고;
- [0171] W 는 C(R^{7a}) 및 N 으로부터 선택되고;
- [0172] X 는 CH 및 N 으로부터 선택되고;
- [0173] Y 및 Z 는 독립적으로 CH 및 N 으로부터 선택되고;
- [0174] 각각의 R⁵ 및 R⁶ 은 독립적으로 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 히드록시, 및 옥소로부터 선택되고;
- [0175] R^{7a} 는 H, 알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 히드록시, 및 옥소로부터 선택되고;
- [0176] R⁸ 은 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R¹⁰ 기로 치환되고;
- [0177] 각각의 R¹⁰ 은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로알킬, (헤테로시클로알킬)알킬, 아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, 알콕시, 시아노, 카르복시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시, 히드록시알킬, 옥소, CONH₂, CONHCH₃, SO₂CH₃, 및 SO₂NH₂ 로부터 선택됨].
- [0178] 구현예 42: U 가 NH 인 구현예 41 의 화합물.
- [0179] 구현예 43: U 가 S 인 구현예 41 의 화합물.
- [0180] 구현예 44: W, Y, 및 Z 중 최대 2 개가 N 인 구현예 41 - 43 중 어느 하나의 화합물.
- [0181] 구현예 45: W, Y 및 Z 중 정확히 하나가 N 인 구현예 44 의 화합물.
- [0182] 구현예 46: W 가 C(R^{7a}) 인 구현예 41 - 45 중 어느 하나의 화합물.
- [0183] 구현예 47: R^{7a} 가 H, 알킬, 알콕시, 시아노, 및 할로알킬로부터 선택되는 구현예 46 의 화합물.
- [0184] 구현예 48: R^{7a} 가 H 인 구현예 47 의 화합물.
- [0185] 구현예 49: R^{7a} 가 메틸인 구현예 47 의 화합물.
- [0186] 구현예 50: R^{7a} 가 시아노인 구현예 47 의 화합물.
- [0187] 구현예 51: R^{7a} 가 할로알킬인 구현예 47 의 화합물.
- [0188] 구현예 52: R^{7a} 가 디플루오로메틸인 구현예 51 의 화합물.
- [0189] 구현예 53: R^{7a} 가 트리플루오로메틸인 구현예 51 의 화합물.
- [0190] 구현예 54: W 가 N 인 구현예 41 - 45 중 어느 하나의 화합물.
- [0191] 구현예 55: R³ 이 하기로부터 선택되는 구현예 1 의 화합물:



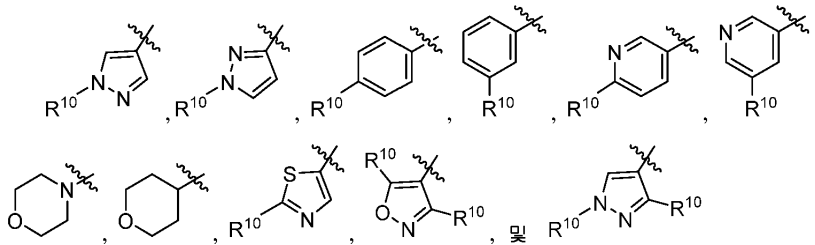
- [0192]
- [0193] 구현예 56: R^3 이 1 개의 R^8 기로 치환되는 구현예 1 - 55 중 어느 하나의 화합물.
- [0194] 구현예 57: R^8 이 임의로는 1 또는 2 개의 R^{10} 기로 치환되는 구현예 56 의 화합물.
- [0195] 구현예 58: R^8 이 1 또는 2 개의 R^{10} 기로 치환되는 구현예 57 의 화합물.
- [0196] 구현예 59: R^8 이 1 개의 R^{10} 기로 치환되는 구현예 58 의 화합물.
- [0197] 구현예 60: R^8 이 임의로는 1 개의 R^{10} 기로 치환되는 구현예 57 의 화합물.
- [0198] 구현예 61: 각각의 R^{10} 이 독립적으로 알킬, 시클로프로필, 시클로부틸, (시클로알킬)메틸, 헤테로시클로알킬, 아릴, (아릴)메틸, (헤테로아릴)메틸, 메톡시, 시아노, 할로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 히드록시, 히드록시알킬, 옥소, $CONH_2$, 및 $CONHCH_3$ 로부터 선택되는 구현예 56 - 60 중 어느 하나의 화합물.
- [0199] 구현예 62: 각각의 R^{10} 이 독립적으로 알킬, 시클로프로필, 메톡시, 시아노, 할로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 히드록시, $CONH_2$, 및 $CONHCH_3$ 로부터 선택되는 구현예 61 의 화합물.
- [0200] 구현예 63: 각각의 R^{10} 이 알킬인 구현예 62 의 화합물.
- [0201] 구현예 64: 각각의 R^{10} 이 메틸인 구현예 63 의 화합물.
- [0202] 구현예 65: R^8 이 R^{10} 기로 치환되지 않는 구현예 60 의 화합물.
- [0203] 구현예 66: R^8 이 헤테로아릴인 구현예 56 - 65 중 어느 하나의 화합물.
- [0204] 구현예 67: R^8 이 5-원 모노시클릭 헤테로아릴인 구현예 66 의 화합물.
- [0205] 구현예 68: R^8 이 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 푸릴, 티에닐, 및 티아졸릴로부터 선택되는 구현예 67 의 화합물.
- [0206] 구현예 69: R^8 이 6-원 모노시클릭 헤테로아릴인 구현예 66 의 화합물.

[0207] 구현예 70: R⁸ 이 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 및 피라지닐로부터 선택되는 구현예 69 의 화합물.

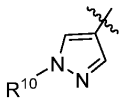
[0208] 구현예 71: R⁸ 이 아릴인 구현예 56 - 65 중 어느 하나의 화합물.

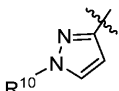
[0209] 구현예 72: R⁸ 이 페닐인 구현예 71 의 화합물.

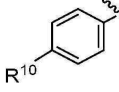
[0210] 구현예 73: R⁸ 이 하기로부터 선택되는 구현예 56 의 화합물:

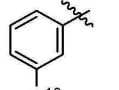


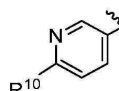
[0211]

[0212] 구현예 74: R⁸ 이  인 구현예 73 의 화합물.

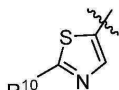
[0213] 구현예 75: R⁸ 이  인 구현예 73 의 화합물.

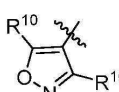
[0214] 구현예 76: R⁸ 이  인 구현예 73 의 화합물.

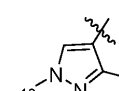
[0215] 구현예 77: R⁸ 이  인 구현예 73 의 화합물.

[0216] 구현예 78: R⁸ 이  인 구현예 73 의 화합물.

[0217] 구현예 79: R⁸ 이  인 구현예 73 의 화합물.

[0218] 구현예 80: R⁸ 이  인 구현예 73 의 화합물.

[0219] 구현예 81: R⁸ 이  인 구현예 73 의 화합물.


[0220] 구현예 82: R⁸ 이  인 구현예 73 의 화합물.

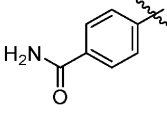
[0221] 구현예 83: 각각의 R^{10} 이 독립적으로 알킬, 시클로프로필, 시클로부틸, (시클로알킬)메틸, 헤테로시클로알킬, 아릴, (아릴)메틸, (헤테로아릴)메틸, 메톡시, 시아노, 할로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 히드록시, 히드록시알킬, 옥소, $CONH_2$, 및 $CONHCH_3$ 로부터 선택되는 구현예 73 - 82 중 어느 하나의 화합물.

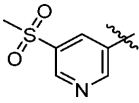
[0222] 구현예 84: 각각의 R^{10} 이 독립적으로 알킬, 시클로프로필, 메톡시, 시아노, 할로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 히드록시, $CONH_2$, 및 $CONHCH_3$ 로부터 선택되는 구현예 83 의 화합물.

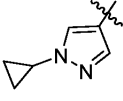
[0223] 구현예 85: 각각의 R^{10} 이 알킬인 구현예 84 의 화합물.

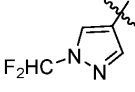
[0224] 구현예 86: 각각의 R^{10} 이 메틸인 구현예 85 의 화합물.


[0225] 구현예 87: R^8 이  인 구현예 73 의 화합물.

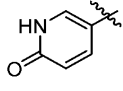
[0226] 구현예 88: R^8 이  인 구현예 73 의 화합물.


[0227] 구현예 89: R^8 이  인 구현예 73 의 화합물.

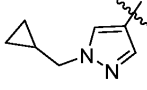
[0228] 구현예 90: R^8 이  인 구현예 73 의 화합물.

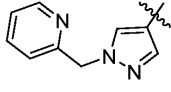
[0229] 구현예 91: R^8 이  인 구현예 73 의 화합물.

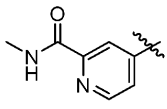
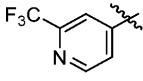
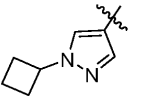
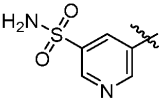
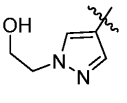
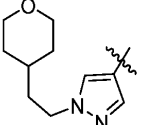


[0230] 구현예 92: R^8 이  인 구현예 73 의 화합물.

[0231] 구현예 93: R^8 이  인 구현예 73 의 화합물.

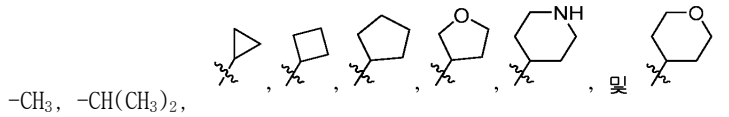
[0232] 구현예 94: R^8 이  인 구현예 73 의 화합물.

[0233] 구현예 95: R^8 이  인 구현예 73 의 화합물.


[0234] 구현예 96: R^8 이  인 구현예 73 의 화합물.

- [0235]  구현예 97: R⁸ 이 인 구현예 73 의 화합물.
- [0236]  구현예 98: R⁸ 이 인 구현예 73 의 화합물.
- [0237]  구현예 99: R⁸ 이 인 구현예 73 의 화합물.
- [0238]  구현예 100: R⁸ 이 인 구현예 73 의 화합물.
- [0239]  구현예 101: R⁸ 이 인 구현예 73 의 화합물.
- [0240]  구현예 102: R⁸ 이 인 구현예 73 의 화합물.
- [0241]  구현예 103: R⁸ 이 인 구현예 73 의 화합물.
- [0242]  구현예 104: R⁸ 이 인 구현예 73 의 화합물.
- [0243] 구현예 105: R³ 이 R⁸ 기로 비치환되는 구현예 1 - 55 중 어느 하나의 화합물의 화합물.
- [0244] 구현예 106: R¹ 이 H 이거나 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R⁵ 기로 치환됨) 로부터 선택되는 구현예 1 - 105 중 어느 하나의 화합물.
- [0245] 구현예 107: R¹ 이 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 임의로는 1, 2, 또는 3 개의 R⁵ 기로 치환됨) 로부터 선택되는 구현예 106 의 화합물.
- [0246] 구현예 108: R¹ 이 H 인 구현예 106 의 화합물.
- [0247] 구현예 109: R¹ 이 임의로는 1 또는 2 개의 R⁵ 기로 치환되는 구현예 1 - 107 중 어느 하나의 화합물.
- [0248] 구현예 110: R¹ 이 1 또는 2 개의 R⁵ 기로 치환되는 구현예 109 의 화합물.
- [0249] 구현예 111: R¹ 이 1 개의 R⁵ 기로 치환된 구현예 110 의 화합물.
- [0250] 구현예 112: R¹ 이 임의로는 1 개의 R⁵ 기로 치환되는 구현예 109 의 화합물.
- [0251] 구현예 113: R¹ 이 R⁵ 기로 치환되지 않는 구현예 109 의 화합물.
- [0252] 구현예 114: R¹ 이 하기로부터 선택되는 구현예 113 의 화합물:

[0253]



[0254]

구현예 115: R^1 이  인 구현예 114 의 화합물.

[0255]

구현예 116: R^2 가 H 이거나, 알킬, 할로알킬, 아미노, 및 알콕시 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R^6 기로 치환됨) 로부터 선택되는 구현예 1 - 115 중 어느 하나의 화합물.

[0256]

구현예 117: R^2 가 알킬, 할로알킬, 아미노, 및 알콕시 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R^6 기로 치환됨) 로부터 선택되는 구현예 116 의 화합물.

[0257]

구현예 118: R^2 가 알킬, 플루오로알킬, 아미노, 및 알콕시 (이 중 임의의 것은 임의로는 1 또는 2 개의 R^6 기로 치환됨) 로부터 선택되는 구현예 117 의 화합물.

[0258]

구현예 119: 각각의 R^6 이 독립적으로 알콕시, 시아노, 할로, 할로알킬, 및 히드록시로부터 선택되는 구현예 1 - 118 중 어느 하나의 화합물.

[0259]

구현예 120: R^2 가 $-CH_3$, $-CH_2F$, 아미노, 및 $-OCH_3$ 로부터 선택되는 구현예 118 의 화합물.

[0260]

구현예 121: R^2 가 $-CH_3$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, 및 $-OCH_3$ 로부터 선택되는 구현예 120 의 화합물.

[0261]

구현예 122: R^2 가 $-CH_3$ 및 $-NHCH_3$ 로부터 선택되는 구현예 121 의 화합물.

[0262]

구현예 123: 각각의 R^7 이 독립적으로 메틸, 에틸, 메톡시, 시아노, NH_2 , 할로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 선택되는 구현예 1 - 122 중 어느 하나의 화합물.

[0263]

구현예 124: 각각의 R^7 이 독립적으로 메틸, 메톡시, 시아노, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 선택되는 구현예 123 의 화합물.

[0264]

구현예 125: 각각의 R^7 이 독립적으로 메틸, 플루오로, 및 디플루오로메틸로부터 선택되는 구현예 124 의 화합물.

[0265]

구현예 126: 적어도 하나의 R^7 이 메틸인 1 - 125 중 어느 하나의 화합물.

[0266]

구현예 127: 적어도 하나의 R^7 가 플루오로인 1 - 126 중 어느 하나의 화합물.

[0267]

구현예 128: 적어도 하나의 R^7 이 디플루오로메틸인 1 - 127 중 어느 하나의 화합물.

[0268]

구현예 129: R^{4a} 및 R^{4b} 가 H 및 메틸로부터 선택되는 구현예 1 - 128 중 어느 하나의 화합물.

[0269]

구현예 130: R^{4a} 및 R^{4b} 중 적어도 하나가 H 인 구현예 129 의 화합물.

[0270]

구현예 131: R^{4a} 및 R^{4b} 가 H 인 구현예 130 의 화합물.

[0271]

또한 제공되는 것은 상기 임의의 구현예가 이러한 구현예 중 임의의 하나 이상과 조합될 수 있는 구현예이고, 단 조합은 상호 배타적이지 않다.

[0272]

본원에서 사용되는 바와 같이, 2 개의 구현예는 하나가 다른 하나와 상이한 어떤 것으로 정의되었을 때 "상호 배타적" 이다. 예를 들어, 2 개의 기를 조합하여 시클로알킬을 형성하는 구현예는 하나의 기가 에틸이고 다른 기가 수소인 구현예와 상호 배타적이다. 유사하게, 하나의 기가 CH_2 인 구현예는 동일한 기가 NH 인 구

현예와 상호 배타적이다.

- [0273] 또한 제공되는 것은 본원에 개시된 실시예로부터 선택되는 화합물이다.
- [0274] 본 개시는 또한 본원에 기재된 바와 같은 화합물과 CBP 를 접촉시키는 단계를 포함하는 CBP 의 기능 적어도 하나를 억제하는 방법에 관한 것이다. 세포 표현형, 세포 증식, CBP 의 활성화, 활성화 CBP 에 의해 생성된 생화학 아웃풋의 변화, CBP 의 발현, 또는 천연 결합 파트너와 CBP 의 결합이 모니터링된다. 상기 방법은 질환의 치료 방식, 생물학적 검정, 세포 검정, 생화학적 검정, 동일 수 있다.
- [0275] 본 개시는 또한 본원에 기재된 바와 같은 화합물과 P300 을 접촉시키는 단계를 포함하는 P300 의 기능 적어도 하나를 억제하는 방법에 관한 것이다. 세포 표현형, 세포 증식, P300 의 활성화, 활성화 P300 에 의해 생성된 생화학적 아웃풋의 변화, P300 의 발현, 또는 천연 결합 파트너와 P300 의 결합이 모니터링된다. 상기 방법은 질환의 치료 방식, 생물학적 검정, 세포 검정, 생화학적 검정 동일 수 있다.
- [0276] 또한 본원에 제공되는 것은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 염의 치료적 유효량의 이를 필요로 하는 환자에 대한 투여를 포함하는 CBP-매개 질환의 치료 방법이다.
- [0277] 또한 본원에 제공되는 것은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 염의 치료적 유효량의 이를 필요로 하는 환자에 대한 투여를 포함하는 P300-매개 질환의 치료 방법이다.
- [0278] 특정 구현예에서, 질환은 증식성 질환이다.
- [0279] 특정 구현예에서, 질환은 암이다.
- [0280] 또한 본원에서 제공되는 것은 약제로서 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물이다.
- [0281] 또한 본원에서 제공되는 것은 CBP-매개 질환의 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물이다.
- [0282] 또한 본원에서 제공되는 것은 P300-매개 질환의 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물이다.
- [0283] 또한 제공되는 것은 약제로서 본원에 개시된 화합물의 용도이다.
- [0284] 또한 제공되는 것은 CBP-매개 질환의 치료를 위한 약제로서 본원에 개시된 화합물의 용도이다.
- [0285] 또한 제공되는 것은 P300-매개 질환의 치료를 위한 약제로서 본원에 개시된 화합물의 용도이다.
- [0286] 또한 제공되는 것은 CBP-매개 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물이다.
- [0287] 또한 제공되는 것은 P300-매개 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물이다.
- [0288] 또한 제공되는 것은 CBP-매개 질환의 치료를 위한 본원에 개시된 화합물의 용도이다.
- [0289] 또한 제공되는 것은 P300-매개 질환의 치료를 위한 본원에 개시된 화합물의 용도이다.
- [0290] 또한 본원에서 제공되는 것은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 염과 CBP 를 접촉시키는 것을 포함하는 CBP 의 억제 방법이다.
- [0291] 또한 본원에서 제공되는 것은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 염과 P300 을 접촉시키는 것을 포함하는 P300 의 억제 방법이다.
- [0292] 또한 본원에서 제공되는 것은 본원에서 개시되는 화합물 또는 이의 염의 치료적 유효량의 환자에 대한 투여를 포함하는, 환자에서의 효과를 달성하는 방법이고, 여기서 효과는 인식 향상으로부터 선택된다.
- [0293] 특정 구현예에서, CBP-매개 질환은 암이다.
- [0294] 특정 구현예에서, P300-매개 질환은 암이다.
- [0295] 또한 제공되는 것은 본원에 개시된 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 CBP-매개 기능의 조절 방법이다.
- [0296] 또한 제공되는 것은 본원에 개시된 화합물의 치료적 유효량의 투여를 포함하는 대상체에서의 P300-매개 기능의 조절 방법이다.
- [0297] 또한 제공되는 것은 본원에 개시된 화합물과 함께 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이다.

- [0298] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 경구 투여를 위해 제형화된다.
- [0299] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 비경구 투여를 위해 제형화된다.
- [0300] 특정 구현예에서, 경구 약학 조성물은 정제 및 캡슐로부터 선택된다.
- [0301] 약어 및 정의
- [0302] 본원에서 사용되는 바와 같은, 아래의 용어는 나타낸 의미를 갖는다.
- [0303] 값의 범위가 개시되고, " n_1 ... 내지 n_2 " 또는 " n_1 ... 와 n_2 사이" 가 사용되고, 여기서 n_1 및 n_2 가 숫자인 경우, 달리 나타내지 않는 한, 이러한 언급은 숫자 그 자체 및 이들 사이의 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 범위는 종결 값 사이의 및 이를 포함하는 정수 또는 연속적일 수 있다. 예로써, 범위 "2 내지 6 개의 탄소" 는, 탄소가 정수 단위가 되므로, 2, 3, 4, 5 및 6 개의 탄소를 포함하는 것으로 의도된다. 비교하여, 예로써, 범위 "1 내지 3 μM (마이크로몰)" 은 1 μM , 3 μM , 및 유효 숫자의 임의의 수 사이의 모든 것 (예를 들어, 1.255 μM , 2.1 μM , 2.9999 μM , 등)을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0304] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "약" 은, 이것이 변화시키는 수치 값을 한정하는 것이 의도되어, 이러한 값을 오차 범위 내의 변수로서 나타낸다. 특정 오차 범위, 예컨대 데이터의 차트 또는 표에 주어진 평균 값에 대한 표준 편차가 나타나지 않은 경우, 용어 "약" 은 인용된 값을 포함할 범위 및 유효 숫자를 고려하여 해당 숫자로 반올림 또는 버림하여 포함될 범위를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0305] 본원에서 사용된 용어 "아실" 은 단독으로 또는 조합하여, 알케닐, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클에 부착된 카르보닐, 또는 카르보닐에 부착된 원자가 탄소인 임의의 다른 잔기를 나타낸다. "아세틸" 기는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 기를 나타낸다. "알킬카르보닐" 또는 "알카노일" 기는 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알킬 기를 나타낸다. 상기 기의 예는 메틸카르보닐 및 에틸카르보닐을 포함한다. 아실 기의 예는 포르밀, 알카노일 및 아로일을 포함한다.
- [0306] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알케닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 하나 이상의 이중 결합을 갖고 2 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 특정 구현예에서, 상기 알케닐은 2 내지 6 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 용어 "알케닐렌" 은 2 개 이상의 위치에 부착된 탄소-탄소 이중 결합 시스템 예컨대 $[(-\text{CH}=\text{CH}-), (-\text{C}::\text{C}-)]$ 을 나타낸다. 적합한 알케닐 라디칼의 예는 에테닐, 프로페닐, 2-메틸프로페닐, 1,4-부타디에닐 등을 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 "알케닐" 은 "알케닐렌" 기를 포함할 수 있다.
- [0307] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알콕시" 는 단독으로 또는 조합하여, 알킬 에테르 라디칼을 나타내고, 여기서 용어 알킬은 이하 정의된 바와 같다. 적합한 알킬 에테르 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 등을 포함한다.
- [0308] 본원에서 사용된 용어 "알킬" 은 단독으로 또는 조합하여, 탄소수 1 내지 20 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 나타낸다. 특정 구현예에서, 상기 알킬은 1 내지 10 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 추가 구현예에서, 상기 알킬은 1 내지 8 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 알킬 기는 임의로는 본원에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다. 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소-아밀, 헥실, 옥틸, 노닐 등을 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "알킬렌" 은 단독으로 또는 조합하여, 2 개 이상의 위치에 부착된 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 포화 지방족 기, 예컨대 메틸렌 $(-\text{CH}_2-)$ 을 나타낸다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 "알킬" 은 "알킬렌" 기를 포함할 수 있다.
- [0309] 본원에서 사용된 용어 "알킬아미노" 는 단독으로 또는 조합하여, 아미노 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알킬 기를 나타낸다. 적합한 알킬아미노 기는 모노- 또는 디알킬화되어, 예를 들어, N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-에틸메틸아미노 등과 같은 기를 형성할 수 있다.
- [0310] 본원에서 사용된 용어 "알킬리덴" 은 단독으로 또는 조합하여, 탄소-탄소 이중 결합의 하나의 탄소 원자가 알케닐 기가 부착되는 잔기에 속하는 알케닐 기를 나타낸다.
- [0311] 본원에서 사용된 용어 "알킬티오" 는 단독으로 또는 조합하여, 용어 알킬이 상기 정의된 바와 같고 황이 단일 또는 이중으로 산화될 수 있는 알킬 티오에테르 (R-S-) 라디칼을 나타낸다. 적합한 알킬 티오에테르 라디칼

의 예는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, 이소-부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, 메탄술폰닐, 에탄술폰닐, 등을 포함한다.

[0312] 본원에서 사용된 용어 "알킬닐" 은 단독으로 또는 조합하여, 하나 이상의 삼중 결합을 갖고 및 2 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 특정 구현예에서, 상기 알킬닐은 2 내지 6 개의 탄소 원자를 포함한다. 추가 구현예에서, 상기 알킬닐은 2 내지 4 개의 탄소 원자를 포함한다.

용어 "알킬닐렌" 은 2 개의 위치에 부착된 탄소-탄소 삼중 결합 예컨대 에티닐렌 ($-C:::C-$, $-C\equiv C-$) 을 나타낸다. 알킬닐 라디칼의 예는 에티닐, 프로피닐, 히드록시프로피닐, 부틴-1-일, 부틴-2-일, 펜틴-1-일, 3-메틸부틴-1-일, 헥신-2-일, 등을 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 "알킬닐" 은 "알킬닐렌" 기를 포함할 수 있다.

[0313] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "아미도" 및 "카르바모일" 은 단독으로 또는 조합하여, 카르보닐 기를 통해 모분자 잔기에 부착된 이하 기재된 아미노 기를 나타내거나, 그 반대로도 마찬가지이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "C-아미도" 는 단독으로 또는 조합하여, $-C(O)N(RR')$ 기 (본원에 정의된 바와 같거나 지정된 구체적으로 열거된 "R" 기에 의해 정의된 바와 같은 R 및 R'을 갖는 $-C(O)N(RR')$ 기를 나타낸다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "N-아미도" 는 단독으로 또는 조합하여, $RC(O)N(R')$ - 기를 나타내고, 이때 R 및 R'은 본원에 정의된 바와 같거나 지정된 구체적으로 열거된 "R" 기에 의해 정의된 바와 같다. 본원에 사용된 용어 "아실아미노" 는 단독으로 또는 조합하여, 아미노 기를 통해 모 잔기에 부착된 아실 기를 포함한다. "아실아미노" 기의 예는 아세틸아미노 ($CH_3C(O)NH-$) 이다.

[0314] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "아미노" 는 단독으로 또는 조합하여, $-NRR'$ 을 나타내고, 여기서 R 및 R' 은 독립적으로 수소, 알킬, 아실, 헤테로알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬 (이 중 임의의 것은 그 자체가 임의로 치환될 수 있음) 로부터 선택된다. 또한, R 및 R' 은 조합하여 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고, 이 중 어느 하나는 임의로는 치환될 수 있다.

[0315] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "아릴" 은 단독으로 또는 조합하여, 상기 폴리시클릭 고리계가 함께 융합되는 1, 2 또는 3 개의 고리를 함유하는 카르보시클릭 방향족 계를 의미한다. 용어 "아릴" 은 방향족 기 예컨대 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 및 페난트릴을 포함한다.

[0316] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "아릴알케닐" 또는 "아르알케닐" 은 단독으로 또는 조합하여, 알케닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 아릴 기를 나타낸다.

[0317] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "아릴알콕시" 또는 "아르알콕시", 는 단독으로 또는 조합하여, 알콕시 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 아릴 기를 나타낸다.

[0318] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "아릴알킬" 또는 "아르알킬" 은 단독으로 또는 조합하여, 알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 아릴 기를 나타낸다.

[0319] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "아릴알킬닐" 또는 "아르알킬닐" 은 단독으로 또는 조합하여, 알킬닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 아릴 기를 나타낸다.

[0320] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "아릴알카노일" 또는 "아르알카노일" 또는 "아로일" 은 단독으로 또는 조합하여, 아릴-치환된 알칸카르복실산 예컨대 벤조일, 나프토일, 페닐아세틸, 3-페닐프로피오닐 (히드로신나모일), 4-페닐부티릴, (2-나프틸)아세틸, 4-클로로히드로신나모일, 등으로부터 유도된 아실 라디칼을 나타낸다.

[0321] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 아릴옥시는 단독으로 또는 조합하여, 옥시를 통해 모 분자 잔기에 부착된 아릴 기를 나타낸다.

[0322] 본원에서 사용된 용어 "벤조" 및 "벤즈" 는 단독으로 또는 조합하여, 벤젠으로부터 유도된 2가 라디칼 C_6H_4 을 나타낸다. 예는 벤조티오펜 및 벤지미다졸을 포함한다.

[0323] 본원에서 사용된 용어 "카르바메이트" 는 단독으로 또는 조합하여, 질소 또는 산 말단으로부터의 모 분자 잔기에 부착될 수 있고 임의로는 본원에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 카르복산의 에스테르 ($-NHCOO-$) 를 나타낸다.

[0324] 본원에서 사용된 용어 "O-카르바밀" 은 단독으로 또는 조합하여, 본원에서 정의된 바와 같은 R 및 R' 을 갖는 $-OC(O)NRR'$ 기를 나타낸다.

- [0325] 본원에서 사용된 용어 "N-카르바밀" 은 단독으로 또는 조합하여, 본원에서 정의된 바와 같은 R 및 R' 을 갖는 ROC(O)NR'- 기를 나타낸다.
- [0326] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "카르보닐" 은 단독인 경우 포르밀 [-C(O)H] 을 포함하고 조합하여 -C(O)- 기이다.
- [0327] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "카르복실" 또는 "카르복시" 는 -C(O)OH 또는 상응하는 "카르복실레이트" 음이온, 예컨대 카르복실산 염을 나타낸다. "O-카르복시" 기는 RC(O)O- 기를 나타내고, 여기서 R 은 본원에 정의된 바와 같다. "C-카르복시" 기는 -C(O)OR 기를 나타내고, 여기서 R 은 상기 정의된 바와 같다.
- [0328] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "시아노" 는 단독으로 또는 조합하여, -CN 을 나타낸다.
- [0329] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "시클로알킬", 또는 대안적으로 "카르보사이클" 은 단독으로 또는 조합하여, 포화 또는 일부 포화 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 알킬 기를 나타내고, 여기서 각각의 시클릭 잔기는 3 내지 12 개의 탄소 원자 고리 원을 함유하고, 이는 임의로는 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환되는 벤조 융합 고리계일 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 시클로알킬은 5 내지 7 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 상기 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 옥타히드로나프틸, 2,3-디히드로-1H-인테닐, 아다만틸 등을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같은 "바이시클릭" 및 "트리시클릭" 은 둘 모두 융합 고리계, 예컨대 데카히드로나프탈렌, 옥타히드로나프탈렌 및 멀티시클릭 (다중심화) 포화 또는 일부 불포화 유형을 포함하는 것으로 의도된다. 후자의 이성질체의 유형은 일반적으로 바이시클로[1,1,1]펜탄, 캄포르, 아다만탄, 및 바이시클로[3,2,1]옥탄에 의해 예시된다.
- [0330] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "에스테르" 는 단독으로 또는 조합하여, 탄소 원자에서 연결된 2 개의 잔기를 가교하는 카르복시 기를 나타낸다.
- [0331] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "에테르" 는 단독으로 또는 조합하여, 탄소 원자에서 연결된 2 개의 잔기를 가교하는 옥시 기를 나타낸다.
- [0332] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "할로", 또는 "할로겐" 은 단독으로 또는 조합하여, 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 나타낸다.
- [0333] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "할로알콕시" 는 단독으로 또는 조합하여, 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 할로알킬 기를 나타낸다.
- [0334] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "할로알킬" 은 단독으로 또는 조합하여, 하나 이상의 수소가 할로겐으로 대체되는 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는 알킬 라디칼을 나타낸다. 구체적으로 포함되는 것은 모노할로알킬, 디할로알킬 및 폴리할로알킬 라디칼이다. 모노할로알킬 라디칼은 한 예를 들어 라디칼 내에 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 둘 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로 라디칼의 조합을 가질 수 있다. 할로알킬 라디칼의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헥사플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다. "할로알킬렌" 은 둘 이상의 위치에서 부착된 할로알킬 기를 나타낸다. 예는 플루오로메틸렌 (-CFH-), 디플루오로메틸렌 (-CF₂-), 클로로메틸렌 (-CHCl-) 등을 포함한다.
- [0335] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "헤테로알킬" 은 단독으로 또는 조합하여, 명시된 수의 탄소 원자로 이루어지고, N, O, 및 S 로부터 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자로 이루어지는, 완전히 포화되거나 1 내지 3 의 불포화도를 함유하는, 안정한 직쇄 또는 분지쇄 또는 이의 조합을 나타내고, 여기서 N 및 S 원자는 임의로는 산화될 수 있고 N 헤테로원자는 임의로는 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들) 은 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에서 대체될 수 있다. 2 개 이하의 헤테로원자는 연속적, 예컨대 예를 들어 -CH₂-NH-OCH₃ 일 수 있다.
- [0336] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴" 은 단독으로 또는 조합하여, 3 내지 15 원 불포화 헤테로모노시클릭 고리, 또는 융합된 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭 고리계 (여기서 융합된 고리 모두는 방향족이고, 이는 N, O, 및 S 로부터 선택되는 적어도 하나의 원자를 함유함) 를 나타낸다. 용어 "헤테로아릴" 은 이에 따라 예를 들어 피리딘, 티오펜, 퀴놀린, 및 페난트리딘을 포함한다. 따라서 용어 "헤테로아릴" 은 예를 들어 인돌린, 및 2,3-디히드로벤조푸란을 포함하지 않는다. 특정 구현예에서, 상기 헤테로아릴은 1 내지

4 개의 헤테로원자를 고리 원으로서 포함할 것이다. 추가 구현예에서, 상기 헤테로아릴은 고리 원으로서 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 특정 구현예에서, 상기 헤테로아릴은 5 내지 7 개의 원자를 포함할 것이다. 용어는 또한 융합된 폴리시클릭 기를 포함하고, 여기서 헤테로시클릭 고리는 아릴 고리와 융합되고, 헤테로아릴 고리는 다른 헤테로아릴 고리와 융합된다. 헤테로아릴 기의 예는 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤지미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 등을 포함한다. 예시적인 트리시클릭 헤테로시클릭 기는 카르바졸릴, 페난트롤리닐, 디벤조푸라닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 등을 포함한다.

[0337] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "헤테로시클로알킬" 및, 상호 교환적으로, "헤테로사이클" 은 단독으로 또는 조합하여, 각각 고리 원으로서 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 포화, 일부 불포화, 또는 완전 불포화 (그러나 완전히 방향족은 아님) 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭 헤테로시클릭 기를 나타내고, 여기서 각각의 상기 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택될 수 있다. 따라서 용어 "헤테로시클로알킬" 은 완전한 방향족 고리계 예컨대 피리딘, 피리미딘, 퀴놀린, 및 아크리딘을 배제한다. 따라서 용어 "헤테로시클로알킬" 은 일부 방향족 바이시클릭 및 더 큰 고리계 예컨대 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린, 및 인돌린을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 고리 원으로서 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 추가 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 고리 원으로서 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 특정 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 각각의 고리에 3 내지 8 개의 고리 원을 포함할 것이다. 추가 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 각각의 고리에 3 내지 7 개의 고리 원을 포함할 것이다. 보다 추가의 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 각각의 고리에 5 내지 6 개의 고리 원을 포함할 것이다. "헤테로시클로알킬" 및 "헤테로사이클" 은 술폰, 술폭시드, 3차 질소 고리 원의 N-산화물, 및 카르보시클릭 융합된 및 벤조 융합된 고리계를 포함하는 것으로 의도되고; 추가적으로 두 용어 모두는 또한 헤테로사이클 고리가 본원에 정의된 바와 같은 아릴 기 또는 추가적 헤테로사이클 기에 융합되는 계를 포함한다. 헤테로사이클 기의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 디히드로이소인돌릴, 디히드로이소퀴놀리닐, 디히드로시놀리닐, 디히드로벤조디옥시닐, 디히드로[1,3]옥사졸로[4,5-b]피리디닐, 벤조티아졸릴, 디히드로인돌릴, 디히드로피리디닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피리디닐, 피페리디닐, 티오모르폴리닐, 등을 포함한다. 헤테로사이클 기는 임의로는 달리 구체적으로 금지되지 않는 한, 치환될 수 있다.

[0338] 본 개시에서 특정 화합물은 디아자나프탈렌 기를 포함할 수 있는데, 이는 비가교된 CH 기 중 2 개가 N 으로 대체되는 나프탈렌의 유도체로서 이해될 것이다. 용어 "디아자나프탈렌" 은 동일한 고리에 두 질소 모두를 갖는 4 개의 벤조디아진의 이성질체, 및 상이한 고리 상에 질소를 갖는 6 개의 나프티리딘의 이성질체를 포함한다.

[0339] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "히드라지닐" 은 단일 결합, 즉, -N-N- 에 의해 결합되는 2 개의 아미노 기를 나타낸다.

[0340] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "히드록시" 는 단독으로 또는 조합하여, -OH 를 나타낸다.

[0341] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "히드록시알킬" 은 단독으로 또는 조합하여, 알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 히드록시 기를 나타낸다.

[0342] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "이미노" 는 단독으로 또는 조합하여, =N- 을 나타낸다.

[0343] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "이미노히드록시" 는 단독으로 또는 조합하여, =N(OH) 및 =N-O- 를 나타낸다.

[0344] 구절 "주쇄에" 는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물에 대한 기의 부착 지점에서 시작하는 탄소 원자의 가장 긴 연속적 또는 인접한 사슬을 나타낸다.

[0345] 용어 "이소시아나토" 는 -NCO 기를 나타낸다.

[0346] 용어 "이소티오시아나토" 는 -NCS 기를 나타낸다.

[0347] 구절 "원자의 선형 사슬" 은 탄소, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 원자의 가장 긴 직쇄를 나타낸다.

[0348] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "저급" 은 단독으로 또는 조합하여, 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 1 내

지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 것 (즉, C₁-C₆ 알킬) 을 의미한다.

- [0349] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "저급 아릴" 은 단독으로 또는 조합하여, 페닐 또는 나프틸을 의미하고, 이 중 어느 하나는 임의로는 제공되는 바와 같이 치환될 수 있다.
- [0350] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "저급 헤테로아릴" 은 단독으로 또는 조합하여, 1) 5 또는 6 개의 고리 원을 포함하는 모노시클릭 헤테로아릴 (이 중 1 내지 4 개의 상기 원은 N, O, 및 S 로부터 선택되는 헤테로원자일 수 있음), 또는 2) 바이시클릭 헤테로아릴 (여기서 융합된 고리 각각은 5 또는 6 개의 고리원을 포함하고, N, O, 및 S 로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 이들 사이에 포함함) 을 의미한다.
- [0351] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "저급 시클로알킬" 은 단독으로 또는 조합하여, 3 및 6 개의 고리 원을 갖는 모노시클릭 시클로알킬 (즉, C₃-C₆ 시클로알킬) 을 의미한다. 저급 시클로알킬은 불포화될 수 있다. 저급 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0352] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "저급 헤테로시클로알킬" 은 단독으로 또는 조합하여, 3 및 6 개의 고리 원을 갖고, 이 중 1 내지 4 개는 N, O, 및 S 로부터 선택되는 헤테로원자일 수 있는 모노시클릭 헤테로시클로알킬 (즉, C₃-C₆ 헤테로시클로알킬) 을 의미한다. 저급 헤테로시클로알킬의 예는 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 및 모르폴리닐을 포함한다. 저급 헤테로시클로알킬은 불포화될 수 있다.
- [0353] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "저급 아미노" 는 단독으로 또는 조합하여, R 및 R' 가 독립적으로 수소 및 저급 알킬로부터 선택되고 이 중 어느 하나가 임의로는 치환될 수 있는 -NRR' 을 나타낸다.
- [0354] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "메르캡틸" 은 단독으로 또는 조합하여, R 이 상기 정의된 바와 같은 RS- 기를 나타낸다.
- [0355] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "니트로" 는 단독으로 또는 조합하여, -NO₂ 를 나타낸다.
- [0356] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "옥시" 또는 "옥사" 는 단독으로 또는 조합하여, -O- 를 나타낸다.
- [0357] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "옥소" 는 단독으로 또는 조합하여, =O 를 나타낸다.
- [0358] 용어 "피할로알콕시" 는 수소 원자 모두가 할로겐 원자로 대체되는 알콕시 기를 나타낸다.
- [0359] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "피할로알킬" 은 단독으로 또는 조합하여, 수소 원자 모두가 할로겐 원자로 대체되는 알킬 기를 나타낸다.
- [0360] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "술포네이트", "술포산", 및 "술포닉" 은 단독으로 또는 조합하여, -SO₃H 기 및 술포산이 염 형태로 사용되는 이의 음이온을 나타낸다.
- [0361] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "술포닐" 은 단독으로 또는 조합하여, -S- 을 나타낸다.
- [0362] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "술포닐" 은 단독으로 또는 조합하여, -S(O)- 을 나타낸다.
- [0363] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "술포닐" 은 단독으로 또는 조합하여, -S(O)₂- 을 나타낸다.
- [0364] 용어 "N-술포아미도" 는 본원에 정의된 바와 같은 R 및 R' 를 갖는 RS(=O)₂NR'- 기를 나타낸다.
- [0365] 용어 "S-술포아미도" 는 본원에 정의된 바와 같은 R 및 R' 를 갖는 -S(=O)₂NRR' 기를 나타낸다.
- [0366] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "티아" 및 "티오" 는 단독으로 또는 조합하여, 산소가 황으로 대체되는 -S- 기 또는 에테르를 나타낸다. 티오 기의 산화된 유도체, 즉 술포닐 및 술포닐은 티아 및 티오의 정의에 포함된다.
- [0367] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "티올" 은 단독으로 또는 조합하여, -SH 기를 나타낸다.
- [0368] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "티오카르보닐" 은 단독인 경우 티오포르밀 -C(S)H 을 포함하고 조합으로 -C(S)- 기이다.
- [0369] 용어 "N-티오카르바미" 은 본원에 정의된 바와 같은 R 및 R' 를 갖는 ROC(S)NR'- 기를 나타낸다.

- [0370] 용어 "0-티오카르바밀" 은 본원에 정의된 바와 같은 R 및 R' 를 갖는 -OC(S)NRR'기를 나타낸다.
- [0371] 용어 "티오시아나토" 는 -CNS 기를 나타낸다.
- [0372] 용어 "트리할로메탄술폰아미도" 는 X 가 할로젠이고 R 이 본원에 정의된 바와 같은 X₃CS(O)₂NR- 기를 나타낸다.
- [0373] 용어 "트리할로메탄술폰닐" 은 X 가 할로젠인 X₃CS(O)₂- 기를 나타낸다.
- [0374] 용어 "트리할로메톡시" 는 X 가 할로젠인 X₃CO- 기를 나타낸다.
- [0375] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "3치환된 실릴" 은 단독으로 또는 조합하여, 치환된 아미노의 정의 하에 본원에서 열거된 기에 의해 이의 3 자유 원자가로 치환된 실리콘 기를 나타낸다. 예는 트리메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, 트리페닐실릴 등을 포함한다.
- [0376] 본원에서 임의의 정의는 복합 구조 기를 기재하기 위한 임의의 다른 정의와 조합하여 사용될 수 있다. 관례적으로, 임의의 상기 정의에 뒤따르는 요소는 모 잔기에 부착되는 것이다. 예를 들어 복합 기 알킬아미도는 아미도 기를 통해 모 분자에 부착된 알킬 기를 나타낼 것이고, 용어 알콕시알킬은 알킬 기를 통해 모 분자에 부착된 알콕시 기를 나타낼 것이다.
- [0377] 기가 "영 (null)" 인 것으로 정의되는 경우, 이는 상기 기가 부재함을 의미한다. 용어 "임의로는 치환된" 은 선행하는 기가 치환 또는 비치환될 수 있음을 의미한다. 치환되는 경우, "임의로는 치환된" 기의 치환기는 제한 없이, 하기 기 또는 기의 특정 지정된 세트, 단독 또는 조합으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다: 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알카노일, 저급 헤테로알킬, 저급 헤테로시클로알킬, 저급 할로알킬, 저급 할로알케닐, 저급 할로알키닐, 저급 퍼할로알킬, 저급 퍼할로알콕시, 저급 시클로알킬, 페닐, 아릴, 아릴옥시, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 옥소, 저급 아실옥시, 카르보닐, 카르복실, 저급 알킬카르보닐, 저급 카르복시에스테르, 저급 카르복사미도, 시아노, 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 아릴아미노, 아미도, 니트로, 티올, 저급 알킬티오, 저급 할로알킬티오, 저급 퍼할로알킬티오, 아릴티오, 술폰네이트, 술폰산, 3치환된 실릴, N₃, SH, SCH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, 피리디닐, 티오펜, 푸라닐, 저급 카르바메이트, 및 저급 우레아. 구조적으로 실현 가능한 경우, 2 개의 치환기는 함께 결합되어, 예를 들어 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성하는, 0 내지 3 개의 헤테로원자로 이루어지는 융합된 5-, 6-, 또는 7-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다. 임의로는 치환된 기는 비치환될 수 있거나 (예를 들어, -CH₂CH₃), 완전히 치환될 수 있거나 (예를 들어, -CF₂CF₃), 1치환될 수 있거나 (예를 들어, -CH₂CH₂F), 완전히 치환된과 1치환된의 중간의 어디에서의 수준으로 치환될 수 있다 (예를 들어, -CH₂CF₃). 치환기가 치환으로서의 단서 없이 언급되는 경우, 치환된 및 비치환된 형태 모두가 포함된다. 치환기가 "치환된" 으로서 한정되는 경우, 치환된 형태가 구체적으로 의도된다. 추가적으로, 특정 잔기에 대한 임의적 치환기의 상이한 세트는 필요에 따라 정의될 수 있고; 이러한 경우, 임의적 치환은 흔히 구절 "임의로는 ~로 치환된" 바로 뒤에 정의될 것이다.
- [0378] 그 자체로써 및 수 지정 없이 나타나는 용어 R 또는 용어 R' 은 달리 정의되지 않는 한, 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되는 잔기를 나타내고, 이 중 임의의 것은 임의로 치환될 수 있다. 상기 R 및 R' 기는 임의로는 본원에 정의된 바와 같이 치환되는 것으로 이해되어야 한다. R 기가 숫자 지정을 갖든지 또는 갖지 않든지, R, R' 및 Rⁿ (여기서, n=(1, 2, 3, ...n)) 을 포함하는 모든 R 기, 및 모든 치환기, 및 모든 용어는 기로부터의 선택의 용어로 다른 모든 것과 독립적인 것으로 이해되어야 한다. 임의의 변동, 치환기, 또는 용어 (예를 들어 아릴, 헤테로사이클, R, 등) 는 화학식 또는 총칭의 구조에서 1 회 초과로 발생하는 경우, 이의 정의는 각각의 발생시에 모든 다른 발생에서의 정의와 독립적이다. 당업자는 특정 기가 모 분자에 부착될 수 있거나 쓰여진 바와 같이 양쪽 말단으로부터의 요소의 사슬에서 위치를 차지할 수 있음을 추가로 인식할 것이다. 예를 들어, 비대칭 기 예컨대 -C(O)N(R)- 는 탄소 또는 질소에서 모 잔기에 부착될 수 있다.
- [0379] 비대칭 중심은 본원에 개시된 화합물에 존재한다. 이러한 중심은 키랄 탄소 원자 주변의 치환기의 배열에 따라, 기호 "R" 또는 "S" 로 지정된다. 개시내용이 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체, 및 에피머 형태 및 d-이성질체 및 l-이성질체, 및 이의 혼합물을 포함하여, 모든 입체 화학적 이성질체 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 개별적 화합물의 입체 이성질체는 키랄 중심을 함유하는 시판 출발 물질로부터 합성적으로, 또는 거울상 이성질체 생성물의 혼합물의 제조 이후 분리 예컨대 부분입체 이성질체의 혼합물로의 전환 이

후 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기술, 키랄 크로마토그래피 컬럼 상에서의 거울상 이성질체의 직접적 분리, 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정 입체화학의 출발 화합물은 시판되거나, 당업자에 공지된 기술에 의해 제조 및 분해 (resolve) 될 수 있다. 또한, 본원에 개시된 화합물은 기하학적 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 개시내용은 모든 시스, 트랜스, 신 (syn), 안티 (anti), 엔게겐 (entgegen) (E), 및 주사멘 (zusammen) (Z) 이성질체 및 적절한 이의 혼합물을 포함한다. 또한, 화합물은 토토머로서 존재할 수 있고; 모든 토토머 이성질체는 이러한 개시내용에 의해 제공된다. 또한, 본원에 개시된 화합물은 비용매화되어 뿐만 아니라 약학적으로 허용가능한 용매 에컨대 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등하게 고려된다.

[0380] 용어 "결합" 은 결합에 의해 연결된 원자가 더 큰 하위구조의 일부로 여겨지는 경우 2 개의 원자 또는 2 개의 잔기 사이의 공유결합 연결을 나타낸다. 결합은 달리 명시되지 않는 한, 단일, 이중 또는 삼중일 수 있다. 분자의 그림에서 두 원자 사이의 점선은 추가 결합이 그 위치에 존재 또는 부재할 수 있음을 나타낸다.

[0381] 본원에서 사용된 용어 "질환" 은 일반적으로 유의어인 것으로 의도되고, 용어 "장애", "증후군", 및 "병상" (의학적 병상에서와 같음) 과 상호교환적으로 사용되고, 여기서 모두는 인간 또는 동물 신체 또는 정상적 기능을 손상한 이의 부분 중 하나의 비정상적 병상을 반영하고, 전형적으로 징후 및 증상을 구별하여 드러내고, 인간 또는 동물이 감소된 수명 또는 삶의 질을 갖도록 한다.

[0382] 용어 "병용 요법" 은 본 개시내용에 기재된 치료적 병상 또는 장애를 치료하기 위한 둘 이상의 치료제의 투여를 의미한다. 상기 투여는 실질적으로 동시의 방식으로, 에컨대 고정된 비율의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐로 또는 다중으로 각각의 활성 성분을 위한 별도의 캡슐로의, 이러한 치료제의 공동투여를 포함한다. 또한, 상기 투여는 또한 순차적인 방식으로 치료제의 각각의 유형의 사용을 포함한다. 모든 경우에, 치료 요법은 본원에 기재된 병상 또는 장애의 치료에 있어서 약물 조합의 유익한 효과를 제공할 것이다.

[0383] 본원에서 사용된 바와 같은 "CBP 억제제" 는 측정가능한 친화성 및 활성으로 CBP 의 브로모도메인에 결합하고 억제하는 화합물을 나타낸다. 특정 구현예에서, CBP 억제제는 일반적으로 본원에 기재된 CBP (검정 명칭) 에서 측정된 바와 같이 약 100 μM 이하, 더 전형적으로 약 50 μM 이하의 CBP 활성에 대한 IC50 을 나타낸다. "IC50" 는 CBP 의 브로모도메인의 활성을 최대치 절반 수준으로 감소시키는 억제제의 농도이다. 본원에 개시된 특정 화합물은 CBP 에 대해 억제를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 CBP 검정에서 측정된 바와 같이, 화합물은 약 20 μM 이하의 CBP 에 대한 IC50 을 나타낼 것이고; 추가 구현예에서, 화합물은 약 5 μM 이하의 CBP 에 대한 IC50 을 나타낼 것이고; 보다 추가의 구현예에서, 화합물은 약 200 nM 이하의 CBP 에 대한 IC50 을 나타낼 것이고; 보다 추가의 구현예에서, 화합물은 약 10 nM 이하의 CBP 에 대한 IC50 을 나타낼 것이고; 보다 추가의 구현예에서, 화합물은 약 2 nM 이하의 CBP 에 대한 IC50 을 나타낼 것이다.

[0384] 본원에 사용된 바와 같은 "P300 억제제" 는 측정가능한 친화성 및 활성으로 P300 의 브로모도메인에 결합하고 억제하는 화합물을 나타낸다. 특정 구현예에서, P300 억제제는 일반적으로 본원에 기재된 바와 같은 P300 (검정 명칭) 에서 측정된 바와 같이, 약 100 μM 이하, 더 전형적으로 약 50 μM 이하의 P300 활성에 대한 IC50 을 나타낸다. "IC50" 은 P300 의 브로모도메인의 활성을 최대치 절반 수준으로 감소시키는 억제제의 농도이다. 본원에 개시된 특정 화합물은 P300 에 대한 억제를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 화합물은 본원에 기재된 P300 검정에서 측정되는 바와 같이, 약 20 μM 이하의 P300 에 대한 IC50; 추가 구현예에서, 약 5 μM 이하의 P300 에 대한 IC50 을 나타낼 것이고; 보다 추가의 구현예에서, 화합물은 약 200 nM 이하의 P300 에 대한 IC50 을 나타낼 것이고; 보다 추가의 구현예에서, 화합물은 약 50 nM 이하의 P300 에 대한 IC50 을 나타낼 것이고; 보다 추가의 구현예에서, 화합물은 약 10 nM 이하의 P300 에 대한 IC50 을 나타낼 것이고; 보다 추가의 구현예에서, 화합물은 약 2 nM 이하의 P300 에 대한 IC50 을 나타낼 것이다.

[0385] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 CBP 및/또는 EP300 과 히스톤, 특히 히스톤에서의 아세틸화된 라이신과의 결합과 경쟁한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 염색질 (예를 들어, 히스톤 결합된 DNA) 에 대한 CBP 및/또는 EP300 의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 염색질 (예를 들어, 히스톤 결합된 DNA) 에 대한 CBP 브로모도메인 및/또는 EP300 브로모도메인의 결합을 억제 및/또는 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 염색질에 대한 CBP 및/또는 EP300 의 다른 도메인의 결합에 영향을 주지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 CBP 브로모도메인 및/또는 EP300 브로모도메인과의 접촉 및/또는 상호작용을 통해 주로 (예를 들어, 단독으로) CBP 및/또는 EP300 에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 CBP 브로모도메인 및/또는 EP300 브

로모도메인 및 추가적인 CBP 및/또는 EP300 잔기 및/또는 도메인과의 접촉 및/또는 상호작용을 통해 CBP 및/또는 EP300 에 결합한다. 염색질과의 결합을 검정하는 방법은 당업계에 공지되어 있고, 염색질 분획화, BRET 검정 (Promega), FRAP 검정, 염색질 면역침강 (ChIP), 생물물리학적 결합 검정, 및/또는 히스톤 결합 검정을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, [Das et al., BioTechniques 37:961-969 (2004)] 을 참조한다.

- [0386] 구절 "치료적 유효성" 은 임상적 종점에 영향을 미치는 것에 있어서 또는 질환 또는 장애의 치료에서 사용되는 활성 성분의 양을 정량화하는 것으로 의도된다.
- [0387] 용어 "치료적으로 허용가능한" 은 과도한 독성, 자극 및 알리지 반응 없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 혜택/위험 비율에 상응하고, 이의 의도된 용도에 유용한, 화합물 (또는 염, 전구약물, 토포머, 썬비터이온 형태 등) 을 나타낸다.
- [0388] 본원에서 사용된 바와 같은, 환자의 "치료" 에 대한 인용은 예방을 포함하는 것으로 의도된다. 치료는 또한 본질적으로 선제적일 수 있고, 즉 이는 질환의 예방을 포함할 수 있다. 질환의 예방은 예를 들어 병원균에 의한 감염의 예방의 경우에서와 같이 질환으로부터의 완전한 보호를 포함할 수 있거나, 질환 진행의 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 질환의 예방은 임의의 수준으로의 질환과 관련된 임의의 효과를 완전한 배제를 의미하지 않을 수 있지만, 대신에 질환의 증상의 임상적으로 유의한 또는 검출가능한 수준으로의 예방을 의미할 수 있다. 질환의 예방은 또한 질환의 이후 단계로의 질환의 진행의 예방을 의미할 수 있다.
- [0389] 용어 "환자" 는 일반적으로 용어 "대상체" 와 동의어이고, 인간을 비롯한 모든 포유동물을 포함한다. 환자의 예는 인간, 가축 예컨대 소, 염소, 양, 돼지 및 토끼, 및 반려 동물 예컨대 개, 고양이, 토끼 및 말을 포함한다. 바람직하게는, 환자는 인간이다.
- [0390] 용어 "전구약물" 은 생체내 (in vivo) 에서 더 활성이 되는 화합물을 나타낸다. 본원에 개시된 특정 화합물은 또한 [Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003) 에 기재된 바와 같이 전구약물로서 존재할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 구조적으로 화합물을 제공하기 위한 생리학적 병상 하에 쉽게 화학적 변화되는 화합물의 구조적으로 개질된 형태이다. 또한, 전구약물은 체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학적 시약과 함께 경피 패치 저장소에 두었을 때 화합물로 천천히 전환될 수 있다. 전구약물은 흔히 일부 상황에서 이들이 화합물, 또는 모 약물보다 투여하기 더 쉬울 수 있기 때문에 유용하다. 이는 예를 들어, 경구 투여에 의해 생체 이용가능할 수 있는 한편, 모 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 모 약물을 뛰어넘는 약학 조성물에서의 개선된 용해도를 가질 수 있다. 다양한 전구약물 유도체, 예컨대 전구약물의 가수분해 절단 또는 산화적 활성화에 따른 것이 당업계에 공지되어 있다. 전구약물의 예는 제한 없이, 에스테르 ("전구약물") 로서 투여되지만 이후 카르복실산, 활성 엔티티 (entity) 로 대사적으로 가수분해되는 화합물일 것이다. 추가적인 예는 화합물의 펩티딜 유도체를 포함한다.
- [0391] 본원에 개시된 화합물은 치료적으로 허용가능한 염으로서 존재할 수 있다. 본 개시내용은 산 부가 염을 포함하여, 염의 형태로 상기 열거된 화합물을 포함한다. 적합한 염은 유기 및 무기 산 모두로 형성된 것을 포함한다. 상기 산 부가 염은 일반적으로 약학적으로 허용가능할 것이다. 그러나, 비약학적으로 허용가능한 염의 염은, 논의되는 화합물의 제조 및 정제에서 유용할 수 있다. 염기성 부가 염이 또한 형성될 수 있고 약학적으로 허용가능하다. 염의 제조 및 선택의 더 완전한 논의를 위해, [Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)] 를 참조한다.
- [0392] 본원에서 사용된 용어 "치료적으로 허용가능한 염" 은, 수용성 또는 유흥성 또는 분산성이고 본원에 정의된 바와 같이 치료적으로 허용가능한 본원에 개시된 화합물의 염 또는 썬비터이온 형태를 나타낸다. 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 또는 별도로 적합한 산과의 자유 염기의 형태로 적절한 화합물을 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, L-아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 바이술페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 디글루쿠네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 젠티세이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트 (이세티오네이트), 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, DL-만델레이트, 메시틸렌술포네이트, 메탄술포네이트, 나프틸렌술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트,

과모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로프리오네이트, 포스포네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로글루타메이트, 숙시네이트, 술폰네이트, 타르트레이트, L-타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 2,2,2-트리플루오로아세테이트 = 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카르보네이트, 파라-톨루엔술폰네이트 (p-토실레이트), 및 운데카노에이트를 포함한다. 또한, 본원에 개시된 화합물의 염기성은 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드, 및 요오다이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아밀 술폰에이트; 데실, 라우릴, 미리스틸, 및 스테릴 클로라이드, 브로마이드, 및 요오다이드; 및 벤질 및 페네틸 브로마이드에 의해 4차화될 수 있다. 치료적으로 허용가능한 부가 염을 형성하는데 사용될 수 있는 산의 예는 무기 산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 및 인산, 및 유기 산 예컨대 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산을 포함한다. 염은 또한 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 이온과 화합물의 배위에 의해 형성될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물의 나트륨, 포타슘, 마그네슘, 및 칼슘 염 등을 고려한다.

[0393] 염기성 부가 염은 카르복시기와 적합한 염기 예컨대 히드록시드, 카르보네이트, 또는 금속 양이온의 바이카르보네이트 또는 암모니아 또는 유기 1차, 2차, 또는 3차 아민을 반응시킴으로써 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제조될 수 있다. 치료적으로 허용가능한 염의 양이온은 리튬, 나트륨, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 및 알루미늄, 및 비독성 4차 아민 양이온 예컨대 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디시클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질페네틸아민, 1-에펜아민, 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민을 포함한다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 다른 대표적 유기 아민은 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘, 및 피페라진을 포함한다.

[0394] 약학 조성물

[0395] 본 개시내용의 화합물은 원료 화학물질로서 투여될 수 있는 한편, 또한 약학 제형으로서 이를 제시할 수 있다. 따라서, 본원에 제공되는 것은, 하나 이상의 본원에 개시된 특정 화합물, 또는 하나 이상의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 전구약물, 아미드, 또는 용매화물과 함께 하나 이상의 이의 약학적으로 허용가능한 담체 및 임의로는 하나 이상의 기타 치료적 성분을 포함하는 약학 제형이다. 담체(들)는 제형의 다른 성분과 상용성이고 이의 수용자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능" 해야 한다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존적이다. 익히 공지된 기술, 담체 및 부형제 중 어느 하나가 적합하고 당업계에서 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다. 본원에 개시된 약학 조성물은 당업계에 공지된 임의의 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 드레이제-제조 (dragee-making), 가루화 (levigating), 에멀전화, 캡슐화, 트랩화 또는 압축 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0396] 제형은 비록 가장 적합한 경로가 예를 들어 수용자의 병상 및 장애에 가변적일 수 있지만, 경구, 비경구 (예컨대 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내, 및 골수내), 복강내, 점막경유, 경피, 직장 및 국소 (예컨대 피부, 협부 (buccal), 설하 및 안내) 투여에 적합한 것을 포함한다. 제형은 통상적으로 단위 투약 형태로 제시될 수 있고, 약학 업계에 익히 공지된 방법 중 임의의 것으로 제조될 수 있다. 전형적으로, 이러한 방법은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 전구약물 또는 용매화물 ("활성 성분") 과 하나 이상의 부수적 성분을 구성하는 담체의 결합을 야기하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분과 액체 담체 또는 미세하게 나뉘어진 고체 담체 또는 둘 모두와의 결합을 균일하게 및 밀접하게 야기하고, 이후 필요에 따라 생성물을 원하는 제형으로 형상화하는 것에 의해 제조된다.

[0397] 경구 투여

[0398] 본 개시내용의 화합물은 삼키는 것을 포함하여 경구로 투여될 수 있고, 이에 따라 화합물은 위장관으로 들어가거나, 설하 또는 협부 투여를 포함하여, 입으로부터 직접 혈류에 흡수된다.

[0399] 경구 투여에 적합한 조성물은 고체 제형 예컨대 정제, 알약, 카세트 (cachet), 로젠지 및 경질 또는 연질 캡슐을 포함하고, 이는 액체, 겔, 분말, 또는 과립, 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액, 또는 수중 유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전을 함유할 수 있다. 활성 성분은 또한 환 (bolus), 연약 (electuary) 또는 페이스트로서 제시될 수 있다.

[0400] 정제 또는 캡슐 투약 형태에서, 존재하는 약물의 양은 투약 형태의 약 0.05 내지 약 95 중량%, 더 전형적으로 약 2 내지 약 50 중량% 일 수 있다.

[0401] 또한, 정제 또는 캡슐은 투약 형태의 약 0.5 내지 약 35 중량%, 더 전형적으로 약 2 내지 약 25 중량% 을 포함하는, 붕괴제를 함유할 수 있다. 붕괴제의 예는 메틸 셀룰로오스, 나트륨 또는 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오

스, 크로스카르멜로오스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 셀룰로오스, 전분 등을 포함한다.

- [0402] 정제에서 사용하기에 적합한 결합제는 젤라틴, 폴리에틸렌글리콜, 당, 검, 전분, 히드록시프로필 셀룰로오스 등을 포함한다. 정제에서 사용하기에 적합한 희석제는 만니톨, 자일리톨, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨 및 전분을 포함한다.
- [0403] 정제 또는 캡슐에서 사용하기에 적합한 표면 활성 작용제 및 활택제는, 약 0.1 내지 약 3 중량%의 양으로 존재할 수 있고, 폴리소르베이트 80, 나트륨 도데실 술페이트, 탈크 및 이산화규소를 포함한다.
- [0404] 정제 또는 캡슐에서 사용하기에 적합한 윤활제는 약 0.1 내지 약 5 중량%의 양으로 존재할 수 있고, 칼슘, 아연 또는 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 등을 포함한다.
- [0405] 정제는 임의로는 하나 이상의 부수적 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 적합한 기계에서 임의로는 결합제, 불활성 희석제, 또는 윤활, 표면 활성 또는 분산 작용제와 혼합된 활성 성분을 자유-흐름성 형태 예컨대 분말 또는 과립으로 압축하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 제조될 수 있다. 염료 또는 안료는 활성 화합물 투약량의 상이한 조합을 식별 또는 특징분석하기 위해 정제에 첨가될 수 있다.
- [0406] 액체 제형은 에멀전, 용액, 시럽, 엘릭시르 및 현탁액을 포함할 수 있고, 이는 연질 또는 경질 캡슐로 사용될 수 있다. 상기 제형은 약학적으로 허용가능한 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 셀룰로오스, 또는 오일을 포함할 수 있다. 제형은 또한 하나 이상의 에멀전화 작용제 및/또는 현탁화 작용제를 포함할 수 있다.
- [0407] 경구 투여를 위한 조성물은 즉각적 방출, 또는 임의로는 장용피 (enteric coating)에 의한 개질된 방출, 예컨대 지연된 또는 지속된 방출로서 제형화될 수 있다.
- [0408] 또다른 구현예에서, 약학 조성물은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.
- [0409] 경구로 사용될 수 있는 약학 제제는 정제, 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏 (push-fit) 캡슐, 및 연질, 젤라틴으로 제조된 밀봉된 캡슐 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨을 포함한다. 정제는 임의로는 하나 이상의 부수적 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 적합한 기계에서, 임의로는 결합제, 불활성 희석제, 또는 윤활, 표면 활성 또는 분산 작용제와 혼합된 활성 성분을 자유-흐름성 형태 예컨대 분말 또는 과립으로 압축하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 제조될 수 있다. 정제는 임의로는 코팅되거나 자국내어질 수 있고 (scored), 그 안의 활성 성분의 느리거나 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 상기 투여에 적합한 투약량이어야 한다. 푸쉬-핏 캡슐은 충전제 예컨대 락토오스, 결합제 예컨대 전분, 및/또는 윤활제 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트 및, 임의로는, 안정화제와의 혼합물로 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌글리콜에 용해 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 드라제 (Dragee) 코어가 적합한 코팅과 함께 제공된다. 이러한 목적으로, 농축된 당 용액이 사용될 수 있고, 이는 임의로는 검 아라빅, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌글리콜, 및/또는 티타늄 디옥사이드, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료는 활성 화합물 투약량의 상이한 조합을 식별 또는 특징분석하기 위해 정제 또는 드라제 코팅에 첨가될 수 있다.
- [0410] *비경구 투여*
- [0411] 본 개시내용의 화합물은 주사에 의해, 예를 들어 정맥 주사 또는 지속 주입법 (continuous infusion)에 의해, 혈류, 근육, 또는 내부 장기에 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 방법은 정맥내, 근육내, 피하동맥내, 복강내, 척추강내, 두개내 등이다. 비경구 투여에 적합한 장치는 주사기 (예컨대 바늘 및 무바늘 주사기) 및 주입 (infusion) 방법을 포함한다. 제형은 단위-투약 또는 다회-투약 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제시될 수 있다.
- [0412] 대부분의 비경구 제형은 부형제, 예컨대 염, 완충, 현탁, 안정화 및/또는 분산 작용제, 향산화제, 세균발육 저지제, 보존제, 및 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질, 및 탄수화물을 함유하는 수용액이다.
- [0413] 비경구 제형은 또한 탈수된 형태로 (예를 들어, 동결 건조에 의함) 또는 멸균 비수용액으로서 제조될 수 있다.

이러한 제형은 적합한 비히클, 예컨대 멸균수와 함께 사용될 수 있다. 용해도-항상 작용제는 또한 비경구 용액의 제조에서 사용될 수 있다. 비경구 투여를 위한 조성물은 즉각적 또는 개질된 방출, 예컨대 지연된 또는 지속된 방출로서 제형화될 수 있다. 화합물은 데포 제제 (depot preparation) 로서 제형화될 수 있다. 상기 긴 작용성 제형은 이식 (예를 들어 피하 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어 허용가능한 오일 중의 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지, 또는 약간의 가용성의 유도체, 예를 들어 약간의 가용성의 염으로서 제형화될 수 있다.

[0414] 화합물은 주사, 예를 들어 정맥 주사 또는 지속 주입법에 의한 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주사를 위한 제형은 첨가된 보존제와 함께, 단위 투약 형태, 예를 들어 앰플 또는 다회-투약 용기로 제시될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서 상기 형태를 취할 수 있고, 제형화 작용제 예컨대 현탁, 안정화 및/또는 분산 작용제를 함유할 수 있다. 제형은 단위-투약 또는 다회-투약 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제시될 수 있고, 사용 직전에, 멸균 액체 담체, 예를 들어 식염수 또는 멸균 무(無)피로젠 (pyrogen) 물의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조된 (동결 건조된) 조건 하에, 또는 분말 형태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기 기재된 유형의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0415] 비경구 투여를 위한 제형은 항산화제, 완충액, 세균발육 저지제 및 의도된 수용자의 혈액과의 등장성을 제형에 부여하는 용질을 함유할 수 있는 활성 화합물의 수성 및 비수성 (유성) 멸균 주사 용액; 및 현탁 작용제 및 증점 작용제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일 예컨대 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은, 현탁액의 점도를 증가시키는 성분, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의로는, 현탁액은 또한 매우 농축된 용액의 제조를 허용하기 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정화제 또는 작용제를 함유할 수 있다.

[0416] 상기 기재된 제형에 추가로, 화합물은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 상기 긴 작용성 제형은 이식 (예를 들어 피하 또는 근육내로) 에 의해 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어 허용가능한 오일 중의 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 약간의 가용성의 유도체로서, 예를 들어, 약간의 가용성의 염으로서 제형화될 수 있다.

[0417] 국소 투여

[0418] 본 개시내용의 화합물은 국소로 (예를 들어 피부, 점막, 귀 코 또는 눈에) 또는 경피로 투여될 수 있다. 국소 투여를 위한 제형은 제한 없이, 로션, 용액, 크림, 젤, 히드로젤, 연고, 폼, 임플란트, 패치 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 국소 투여 제형에 약학적으로 허용가능한 담체는 물, 알코올, 미네랄 오일, 글리세린, 폴리에틸렌글리콜 등을 포함할 수 있다. 국소 투여는 또한 예를 들어 전기 천공법, 이온삼투요법, 음파 영동 (phonophoresis) 등에 의해 수행될 수 있다.

[0419] 전형적으로, 국소 투여를 위한 활성 성분은 제형의 0.001 % 내지 10 % w/w (중량에 의함) 를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 제형의 10% w/w; 5% w/w 미만; 2% w/w 내지 5% w/w; 또는 0.1% 내지 1% w/w 만큼을 포함할 수 있다.

[0420] 국소 투여를 위한 조성물은 즉각적 또는 개질된 방출, 예컨대 지연 또는 지속된 방출로서 제형화될 수 있다.

[0421] 본원에 개시된 특정 화합물은 국소로, 즉 비전신적 투여로 투여될 수 있다. 이는 표피 또는 혈관에 대한 의부적으로 본원에 개시된 화합물의 적용 및 귀, 눈 및 코에의 상기 화합물의 점적을 포함하여, 화합물이 혈류에 유의하게 들어가지 않는다. 대조적으로, 전신적 투여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투여를 나타낸다.

[0422] 국소 투여에 적합한 제형은 염증 부위에 대한 피부를 통한 통과에 적합한 액체 또는 반액체 제제, 예컨대 젤, 도포제, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트, 및 눈, 귀 또는 코에 대한 투여에 적합한 드롭 (drop) 을 포함한다. 국소 투여를 위한 활성 성분은 예를 들어 제형의 0.001% 내지 10% w/w (중량에 의함) 를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 10% w/w 만큼 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 이는 5% w/w 미만을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 2% w/w 내지 5% w/w 을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 이는 제형의 0.1% 내지 1% w/w 을 포함할 수 있다.

[0423] 직장, 헤파, 및 설하 투여

- [0424] 본 개시내용의 화합물의 직장 투여를 위한 좌제는, 상온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고 이에 따라 직장에서 용융되고 약물을 방출할, 비자극성 부형제 예컨대 코코아 버터, 합성 모노-, 디- 또는 트리글리세리드, 지방산, 또는 폴리에틸렌글리콜과 활성 작용제를 혼합하여 제조될 수 있다.
- [0425] 혀부 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제, 로젠지, 알약, 또는 겔의 형태를 취할 수 있다. 상기 조성물은 향미 베이스 (flavored basis) 예컨대 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가캔스에 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0426] 화합물은 또한 예를 들어 통상적인 좌제 기체 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌글리콜 또는 기타 글리세리드를 함유하는 직장 조성물 예컨대 좌제 또는 정제 관장으로 제형화될 수 있다.
- [0427] *흡입에 의한 투여*
- [0428] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 통상적으로 취입기, 분무기 가압 팩 또는 에어로졸 스프레이를 전달하는 것에 의한 기타 통상적인 수단로부터 전달될 수 있다. 가압 팩은 적합한 분사제 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 포함할 수 있다. 가압된 에어로졸의 경우, 투약 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공하여 결정될 수 있다. 대안적으로, 흡입 또는 취입에 의한 투여를 위해, 본 개시내용에 따른 화합물은 건조 분말 조성물, 예를 들어 화합물 및 적합한 분말 베이스 예컨대 락토오스 또는 진분의 분말 믹스의 형태를 취할 수 있다. 분말 조성물은 예를 들어 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩 중의 단위 투약 형태로 제시될 수 있고, 이로부터 분말은 흡입기 또는 취입기의 도움으로 투여될 수 있다.
- [0429] 약학 업계에 공지된 기타 담체 물질 및 투여 방식이 또한 사용될 수 있다. 본 개시내용의 약학 조성물은 익히 공지된 약학 기술 중 어느 하나, 예컨대 유효 제형 및 투여 과정에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 단위 투약 제형은 활성 성분의, 본원에서 이하 언급되는 바와 같은 유효 투약량, 또는 이의 적절한 분획을 함유하는 것이다.
- [0430] 상기 특별히 언급된 성분 이외에, 상기 기재된 제형은 논의되는 제형의 유형과 관련하여 업계에서 통상적인 기타 작용제를 포함할 수 있고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있다.
- [0431] 화합물은 1 일 당 0.1 내지 500 mg/kg 의 투약량으로 경구로 또는 주사를 통해 투여될 수 있다. 성인 인간을 위한 투약량 범위는 일반적으로 5 mg 내지 2 g/일 이다. 별개의 단위로 제공되는 정제 또는 제시의 다른 형태는 통상적으로 예를 들어 5 mg 내지 500 mg, 일반적으로 약 10 mg 내지 200 mg 을 함유하는 단위를 상기 투약량에서 또는 이의 배수로서 유효한 하나 이상의 화합물의 소정량을 함유할 수 있다.
- [0432] 단일 투약 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 호스트 및 특정 투여 방식에 따라 변화될 것이다.
- [0433] 화합물은 다양한 방식으로, 예를 들어 경구, 국소 또는 주사로 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 담당 의사의 책임일 것이다. 임의의 특정 환자에게 특정한 투약 수준은 사용된 특정 화합물의 활성도, 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식단, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 조합, 치료되는 정확한 장애 및 치료되는 징후 또는 병상의 심각도를 포함하는 다양한 인자에 따라 가변적일 것이다. 또한, 투여 경로는 병상 및 이의 심각도에 따라 변화될 수 있다. 효과적인 제형 및 투여 과정을 고려한 상기 고려 사항은 당업계에 익히 공지되어 있고 표준 교과서에 기재되어 있다.
- [0434] 바람직한 단위 투약 제형은 활성 성분의, 본원에서 이하 언급되는 바와 같은 유효 투약량, 또는 이의 적절한 분획을 함유하는 것이다.
- [0435] 특히 상기 언급된 성분 이외에, 상기 기재된 제형은 논의되는 제형의 유형과 관련하여 당업계에 통상적인 기타 작용제를 포함할 수 있고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있다.
- [0436] 화합물은 1 일 당 0.1 내지 500 mg/kg 의 투약량으로 경구로 또는 주사를 통해 투여될 수 있다. 성인 인간을 위한 투약 범위는 일반적으로 5 mg 내지 2 g/일 이다. 별개의 단위로 제공되는 정제 또는 제시의 다른 형태는 통상적으로 상기 투약량에서 또는 상기의 배수로서 유효한 하나 이상의 화합물의 소정량, 예를 들어 5 mg 내지 500 mg, 일반적으로 약 10 mg 내지 200 mg 을 함유하는 단위를 함유할 수 있다.
- [0437] 단일 투약 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 호스트 및 특정 투여 방식에 따라 변화될 것이다.

- [0438] 화합물은 다양한 방식으로, 예를 들어 경구, 국소 또는 주사로 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 담당 의사의 책임일 것이다. 임의의 특정 환자를 위한 특정한 투약 수준은, 사용된 특정 화합물의 활성도, 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식단, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 조합, 치료되는 정확한 장애 및 치료되는 징후 또는 병상의 심각도를 포함하는 다양한 인자에 따라 가변적일 것이다. 또한, 투여 경로는 병상 및 이의 심각도에 따라 변화될 수 있다.
- [0439] **조합 및 병용 요법**
- [0440] 특정 예에서, 본원에 기재된 화합물 (또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 전구약물) 중 적어도 하나를 또다른 치료제와 조합하여 투여하는 것이 적절할 수 있다. 오로지 예로써, 본원의 화합물 중 하나의 수여시에 환자가 겪는 부작용 중 하나가 고혈압인 경우, 항-고혈압제를 초기 치료제와 조합하여 투여하는 것이 적절할 수 있다. 또는, 오로지 예로써, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 치료적 유효성은 아쥬반트의 투여에 의해 (즉, 그 자체에 의해 아쥬반트는 오로지 최소의 치료적 이득을 가질 수 있으나, 또다른 치료제와 조합하여, 환자에 대한 전체적 치료적 이득이 향상됨) 향상될 수 있다. 또는, 오로지 예로써, 환자가 겪는 이득은 본원에 기재된 화합물 중 하나와 함께 또한 치료적 이득을 갖는 또다른 치료제 (이는 또한 치료 요법을 포함함) 를 투여함으로써 증가될 수 있다. 오로지 예로써, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 투여를 포함하는 당뇨병의 치료에서, 증가된 치료적 이득은 또한 당뇨병을 위한 또다른 치료제를 환자에게 제공함으로써 야기될 수 있다. 임의의 경우에, 질환과 상관 없이, 치료되는 장애 또는 병상은 환자가 겪는 전체 이득이 단순하게 2 개의 치료제의 합일 수 있거나 환자는 상조적 이득을 경험할 수 있다.
- [0441] 가능한 병용 요법의 특정한 비제한적 예는, 항암 (화학요법) 약물과 본 발명의 특정 화합물의 사용을 포함한다. 항암 약물의 부류는 제한 없이 하기를 포함한다: 알킬화제, 항대사물질, 세포분열 억제제, 체크포인트 억제제, 식물체 알칼로이드 및 테르페노이드, 국소이성질화효소 억제제, 세포독성 항생제, 아로마타아제 억제제, 혈관형성 억제제, 항스테로이드 및 항안드로젠, mTOR 억제제, 티로신 키나아제 억제제 등.
- [0442] 암 및 종양성 질환에서 사용하기 위해 CBP/EP300 억제제는 항암 작용제의 하기 비제한적 예 중 하나 이상과 함께 최적으로 사용될 수 있다:
- [0443] (1) 알킬화제, 예컨대 제한 없이, 카르무스틴, 클로람부실 (LEUKERAN), 시스플라틴 (PLATIN), 카르보플라틴 (PARAPLATIN), 옥살리플라틴 (ELOXATIN), 스트렙토소신 (ZANOSAR), 부술판 (MYLERAN), 다카르바진, 이포스파미드, 로무스틴 (CCNU), 멜팔란 (ALKERAN), 프로카르바진 (MATULAN), 테모졸로미드 (TEMODAR), 티오테파, 및 시클로포스파미드 (ENDOXAN);
- [0444] (2) 항대사물질, 예컨대 제한 없이, 클라드리빈 (LEUSTATIN), 메르캅토푸린 (PURINETHOL), 티오구아닌, 펜토스타틴 (NIPENT), 시토신 아라비노사이드 (시타라빈, ARA-C), 겐시타빈 (GEMZAR), 플루오로우라실 (5-FU, CARAC), 카페시타빈 (XELODA), 레우코보린 (FUSILEV), 메토틱렉세이트 (RHEUMATREX), 랄티트렉세드;
- [0445] (3) 세포분열 억제제, 이는 흔히 식물체 알칼로이드 및 테르페노이드, 또는 이의 유도체임, 예컨대 제한 없이, 탁산 예컨대 도세탁셀 (TAXITERE) 및 파클리탁셀 (ABRAXANE, TAXOL); 빈카 알칼로이드 예컨대 빈크리스틴 (ONCOVIN), 빈블라스틴, 빈데신, 및 비노렐빈 (NAVELBINE);
- [0446] (4) 체크포인트 억제제, 예컨대 항- PD-1 또는 PD-L1 항체 켈트룰리주맵 (KEYTRUDA), 니볼루맵 (OPDIVO), MEDI4736, 및 MPDL3280A; 항-CTLA-4 항체 이필리무맵 (YERVOY); 및 LAG3 (림프구 활성화 유전자 3 단백질), KIR (살해 세포 면역글로불린-유형 수용체), 4-1BB (종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 멤버 9), TIM3 (T-세포 면역글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3) 및 OX40 (종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4) 을 표적으로 하는 것;
- [0447] (5) 국소이성질화효소 억제제, 예컨대 제한 없이, 캄토테신 (CTP), 이리노테칸 (CAMPTOSAR), 토포테칸 (HYCAMTIN), 테니포시드 (VUMON), 및 에토포시드 (EPOSIN);
- [0448] (6) 세포독성 항생제, 예컨대 제한 없이, 악티노마이신 D (악티노마이신, COSMEGEN), 블레오마이신 (BLENOXANE) 독소루비신 (ADRIAMYCIN), 다우노루비신 (CERUBIDINE), 에피루비신 (ELLENCE), 플루다라빈 (FLUDARA), 이다루비신, 미토마이신 (MITOSOL), 미톡산트론 (NOVANTRONE), 플리카마이신;
- [0449] (7) 아로마타아제 억제제, 예컨대 제한 없이, 아미노글루테티마이드, 아나스트로졸 (ARIMIDEX), 레트로졸 (FEMARA), 보로졸 (RIVIZOR), 액세메스탄 (AROMASIN);

- [0450] (8) 혈관형성 억제제, 예컨대 제한 없이, 게니스테인, 서니티닙 (SUTENT) 및 베바시주맙 (AVASTIN);
- [0451] (9) 항스테로이드 및 항안드로젠 예컨대 아미노글루테티미드 (CYTADREN), 비칼루타미드 (CASODEX), 시프로테론, 플루타미드 (EULEXIN), 닐루타미드(NILANDRON);
- [0452] (10) 티로신 키나아제 억제제, 예컨대 제한 없이, 이마티닙 (GLEEVEC), 에르로티닙 (TARCEVA), 라파티닙 (TYKERB), 소라페닙 (NEXAVAR), 및 악시티닙 (INLYTA);
- [0453] (11) mTOR 억제제 예컨대 에베롤리무스, 텀시롤리무스 (TORISEL), 및 시롤리무스;
- [0454] (12) 단일클론 항체 예컨대 트라스투주맙 (HERCEPTIN) 및 리툽시맙 (RITUXAN);
- [0455] (13) 기타 작용제, 예컨대 아마사크린; 칼메트-게랭균 (Bacillus Calmette-Guerin) (B-C-G) 백신; 부세렐린 (ETILAMIDE); 클로로퀸 (ARALEN); 클로드로네이트, 파미드로네이트, 및 기타 비스포스포네이트; 콜키신; 데메톡시비리딘; 디클로로아세테이트; 에스트라무스틴; 필그라스탐 (NEUPOGEN); 플루드로코르티손 (FLORINEF); 고세렐린 (ZOLADEX); 인터페론; 레우코보린; 레우프롤리드 (LUPRON); 레바미솔; 로니다민; 메스나; 메트포르민; 미토탄 (o,p'-DDD, LYSODREN); 노코다졸; 옥트레오티드 (SANDOSTATIN); 페리포신; 포르피머 (특히 광- 및 방사선요법과 조합으로); 수라민; 타목시펜; 티타노센 디클로라이드; 트레티노인; 아나볼릭 스테로이드 예컨대 플루옥시메스테론 (HALOTESTIN); 에스트로겐 예컨대 에스트라디올, 디에틸stil베스트롤 (DES), 및 디엔에스트롤; 프로게스틴 예컨대 메드록옥시프로그에스테론 아세테이트 (MPA) 및 메게스트롤; 및 테스토스테론.
- [0456] 대상체가 염증성 병상을 겪거나 이를 겪을 위험성이 있는 경우, 본원에 기재된 CBP/EP300 억제제 화합물은 임의로는 염증성 병상을 치료하기 위한 하나 이상의 작용제 또는 그 방법과 함께 임의의 조합으로 사용된다. 자가면역 및/또는 염증성 병상을 치료하기 위한 치료제/치료를 제한 없이 하기 예 중 임의의 것을 포함한다:
- [0457] (1) 코르티코스테로이드, 예컨대 제한 없이 코르티손, 텍사메타손, 및 메틸프레드니솔론;
- [0458] (2) 비스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID), 예컨대 제한 없이, 이부프로펜, 나프록센, 아세트아미노펜, 아스피린, 페노프로펜 (NALFON), 플루르비프로펜 (ANSAID), 케토프로펜, 옥사프로진 (DAYPRO), 디클로페낙 나트륨 (VOLTAREN), 디클로페낙 포타슘 (CATAFLAM), 에토돌락 (LODINE), 인도메타신 (INDOCIN), 케톨락 (TORADOL), 숀린닥 (CLINORIL), 톨메틴 (TOLECTIN), 메클로페나메이트 (MECLOMEN), 메페남산 (PONSTEL), 나부메톤 (RELAFEN) 및 피록시캄 (FELDENE);
- [0459] (3) 면역억제제, 예컨대 제한 없이, 메토티렉세이트 (RHEUMATREX), 레플루노미드 (ARAVA), 아자티오프린 (IMURAN), 시클로스포린 (NEORAL, SANDIMMUNE), 타크로리무스 및 시클로포스파미드 (CYTOXAN);
- [0460] (4) CD20 차단제, 예컨대 제한 없이, 리툽시맙 (RITUXAN);
- [0461] (5) 종양 괴사 인자 (TNF) 차단제, 예컨대 제한 없이, 에타네르셉트 (ENBREL), 인플릭시맙 (REMICADE) 및 아달리우맙 (HUMIRA);
- [0462] (6) 인터류킨-1 수용체 안타고니스트, 예컨대 제한 없이, 아나킨라 (KINERET);
- [0463] (7) 인터류킨-6 억제제, 예컨대 제한 없이, 토실리주맙 (ACTEMRA);
- [0464] (8) 인터류킨-17 억제제, 예컨대 제한 없이, AIN457;
- [0465] (9) 야누스 (Janus) 키나아제 억제제, 예컨대 제한 없이, 타소시티닙; 및
- [0466] (10) syk 억제제, 예컨대 제한 없이, 포스타마티닙.
- [0467] 임의의 경우에, 다중 치료제 (이 중 적어도 하나는 본원에 개시된 화합물임) 는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여될 수 있다. 동시의 경우, 다중 치료제는 단일, 통합된 형태, 또는 다중 형태로 (오로지 예로서, 단일 알약으로서 또는 2 개의 별도의 알약으로서) 제공될 수 있다. 치료제 중 하나가 다중 투약량으로 주어질 수 있거나, 둘 모두가 다중 투약량으로서 주어질 수 있다. 동시가 아닌 경우, 다중 투약량 사이의 시간 은 수 분 내지 4 주 범위의 임의의 기간일 수 있다.
- [0468] 따라서, 또다른 양상에서, 특정 구현에는 당업계에서 공지된 CBP-매개 장애의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 작용제와의 조합으로, 인간 또는 동물 대상체에서 상기 장애를 감소 또는 예방하기에 유효한 본원에 개시된 화합물의 양을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 상기 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서 CBP-매개 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 관련된 양상에서, 특정 구현에는 CBP-매개 장애의 치료를 위한 하

나 이상의 추가 작용제와의 조합으로 본원에 개시된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 치료적 조성물을 제공한다.

[0469] 따라서, 또다른 양상에서, 특정 구현에는 당업계에서 공지된 P300-매개 장애의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 작용제와의 조합으로, 인간 또는 동물 대상체에서 상기 장애를 감소 또는 예방하기에 유효한 본원에 개시된 화합물의 양을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 상기 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서 P300-매개 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 관련된 양상에서, 특정 구현에는 P300-매개 장애의 치료를 위한 하나 이상의 추가 작용제와의 조합으로 본원에 개시된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 치료적 조성물을 제공한다.

[0470] 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 질환의 치료에 유용하다. 특정 구현예에서, 질환은 암을 포함하는 조절되지 않는 (dysregulated) 세포 증식 중 하나이다. 암은 유방암의 경우에서와 같이 호르몬-의존성 또는 호르몬-저항성일 수 있다. 특정 구현예에서, 암은 고형 종양이다. 다른 구현예에서, 암은 림프종 또는 백혈병이다. 특정 구현예에서, 암은 본원에 개시된 또는 당업계에서 공지된 암의 약물 저항성 표현형이다. 종양 침습, 종양 성장, 종양 전이, 및 혈관형성은 또한 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있다. 종양 침습, 종양 성장, 종양 전이, 및 혈관형성은 또한 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있다. 전암성 종양형성은 또한 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용하여 치료된다.

[0471] 본원에 개시된 방법에 의해 치료되는 암은 대장암, 유방암, 난소암, 폐암 및 전립선 암; 구강 및 인두 (입술, 혀, 입, 후두, 인두), 식도, 위, 소장, 대장, 결장, 직장, 간 및 담도; 췌장, 뼈, 결합 조직, 피부, 자궁 경부, 자궁, 자궁 내막, 고환, 방광, 신장 및 기타 비뇨 조직의 암, 예컨대 신장 세포 암종 (RCC); 눈, 뇌, 척수 및 중추 및 말초 신경계의 기타 구성 요소, 및 관련 구조 예컨대 뇌척수막; 및 갑상선 및 기타 내분비 선의 암을 포함한다. 용어 "암" 은 또한 고형 종양을 반드시 형성하지는 않는 암, 예컨대 호지킨 병 (Hodgkin's disease), 비호지킨 림프종 (non-Hodgkin's lymphomas), 다발성 골수종 및 조혈 악성종양 예컨대 백혈병 (만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML)) 및 림프종 예컨대 림프성, 과립구 및 단핵구를 포함한다. 본 발명의 화합물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있는 암의 추가 유형은 제한 없이, 선암, 혈관육종, 성상 세포종, 청신경종, 역형성별아교 세포종, 기저 세포암, 신경아교종 (blastoglioma), 연골육종, 용모막암, 척색종, 두개인두종, 피부 흑색종, 낭샘암종, 내피육종, 태생성 암종, 뇌질막세포종, 유잉 종양 (Ewing's tumor), 상피암, 섬유육종, 위암, 비뇨생식관 암, 다형성 교아종 (glioblastoma multiforme), 두경부암, 혈관모세포종, 간세포 암종, 간암, 카포시 육종 (Kaposi's sarcoma), 거대 세포 암종, 평활근육종, 백혈병, 지방육종, 림프계 암, 림프종, 림프관육종, 림프관내피육종, 골수 갑상선 암종, 수모세포종, 수막종 증피종, 골수종, 점액육종 신경아세포종, 신경섬유육종, 희소돌기아교세포종, 골육종, 상피 난소암, 유두암종, 유두 선암종, 부신절절종, 부갑상선 종양, 크롬 친화성 세포종, 송과체종, 형질세포종, 망막아종, 횡문근육종, 피지샘 암종, 정상피종, 피부암, 흑색종, 소세포 폐암종, 비-소세포 폐 암종, 편평상피세포 암종, 한선 암종, 윤활막종, 갑상선 암, 포도막 흑색종, 및 윌름 종양 (Wilm's tumor) 을 포함한다.

[0472] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 종양 침습 및 종양 전이를 예방 또는 감소시키는데 유용하다.

[0473] 인간 치료에 유용한 것 이외에, 본원에 개시된 특정 화합물 및 제형은 또한 반려 동물, 이국적 동물 및 농장 동물, 예컨대 포유류, 설치류 등의 수의학적 치료에 유용할 수 있다. 더 바람직한 동물은 말, 개 및 고양이를 포함한다.

[0474] **화합물 합성**

[0475] 본 개시내용의 화합물은 일반적으로 합성 도식에서 예시된 방법 및 이하 상술된 실험 과정을 사용하여 제조될 수 있다. 일반적 합성 도식 및 실험 과정은 설명의 목적으로 제시되고, 제한이 의도되지 않는다. 본 개시내용의 화합물을 제조하는데 사용된 출발 물질은 시판되거나 당업계에 공지된 통상적 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0476] **약어의 목록**

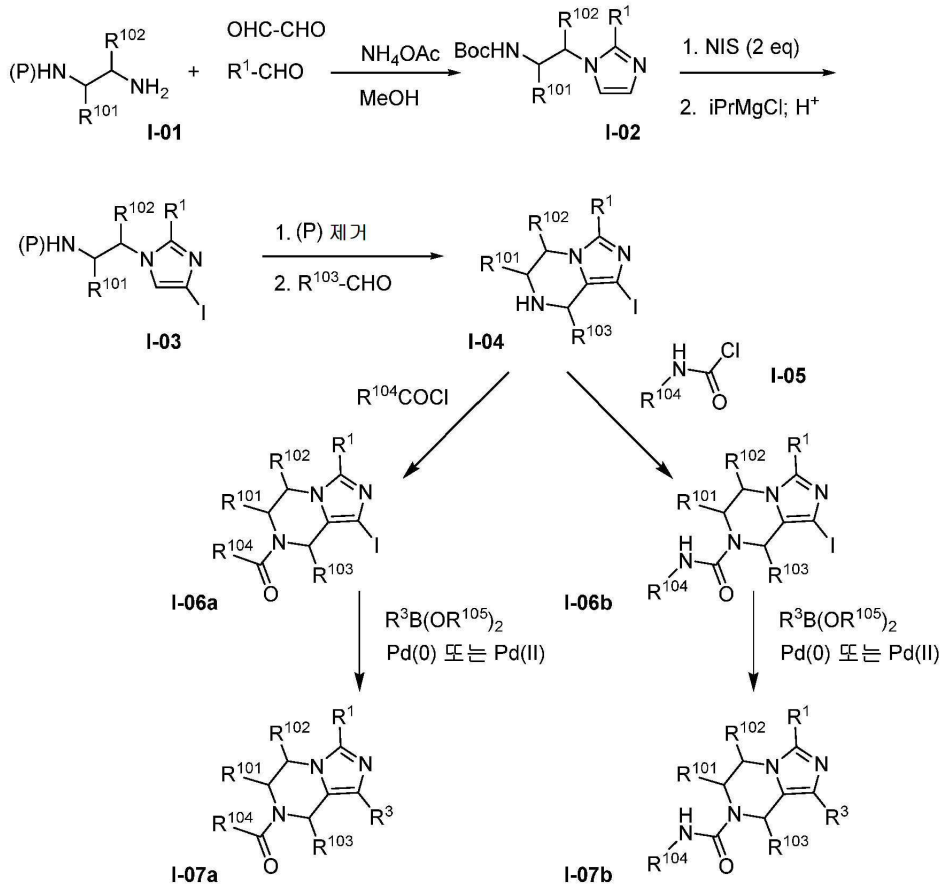
[0477] Ac₂O = 아세트산 무수물; AcCl = 아세틸 클로라이드; AcOH = 아세트산; AIBN = 아조비스이소부티로니트릴; aq. = 수성; BPin₂ = 비스(피나콜라토)디보론 = 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란; 브레트

포스 (Brettphos) = 2-(디시클로헥실포스피노)3,6-디메톡시-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐; Bu₃SnH = 트리부틸주석 수소화물; CBz = 카르복시벤질 = PhCH₂OC(=O)-; CBzCl = 벤질 클로로포르메이트 = PhCH₂OC(=O)Cl; CD₃OD = 중수소화 메탄올; CDCl₃ = 중수소화 클로로포름; CDI = 1,1'-카르보닐디이미다졸; DAST = 디에틸아미노 황 트리플루오라이드; DBU = 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데-7-센; DCE = 1,2-디클로로에탄; DCM = 디클로로메탄; DEAD = 디에틸 아조디카르복실레이트; DIBAL-H = 디-이소-부틸 알루미늄 수소화물; DIEA = DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민; DMAP = 4-디메틸아미노피리딘; DMF = N,N-디메틸포름아미드; DMSO-d₆ = 중수소화 디메틸 술폰; DMSO = 디메틸 술폰; DPPA = 디페닐포스포릴 아자이드; dppe = 1,2-비스(디페닐포스피노)에탄; dppf = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센; EDC.HCl = EDCI.HCl = 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드록로라이드; Et₂O = 디에틸 에테르; EtOAc = 에틸 아세테이트; EtOH = 에탄올; h = 시간; HATU=2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄; HMDS = 헥사메틸디실라잔; HOBT = 1-히드록시벤조트리아졸; iPr = i-Pr = 이소프로필 = (CH₃)₂CH-; i-PrOH = 이소프로판올 = (CH₃)₂CH-OH; LAH = LiAlH₄ = 리튬 알루미늄 수소화물; LiHMDS = LiN(TMS)₂ = 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드; MeCN = 아세토니트릴; MeOH = 메탄올; MP-카르보네이트 수지 = 다공성 트리에틸암모늄 메틸폴리스티렌 카르보네이트 수지; MsCl = 메실 클로라이드; MTBE = 메틸 3차 부틸 에테르; MW = 마이크로웨이브 조사 ; n-BuLi = n-부틸리튬; NaHMDS = 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드; NaOMe = 나트륨 메톡시드; NaOtBu = 나트륨 tert-부톡시드; NBS = N-브로모숙신이미드; NCS = N-클로로숙신이미드; NIS = N-요오도숙신이미드; NMP = N-메틸-2-피롤리돈; PdCl₂(dppf) = Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드; Pd(Ph₃)₄ = 테트라키스-(트리페닐-포스핀)-팔라듐(0); Pd₂(dba)₃ = 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0); PdCl₂(PPh₃)₂ = 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드; PG = 보호기; prep-HPLC = 예비 고성능 액체 크로마토그래피; PyBop = (벤조트리아졸-1-일옥시)-트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트; Pyr = 피리딘; RT = 실온; RuPhos = 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐; sat. = 포화; ss = 포화 용액; tBu = t-Bu = tert-부틸 = (CH₃)₃C-; t-BuOH = tert-부탄올 = (CH₃)₃C-OH; T3P = 프로필포스폰산 무수물; TBS = TBDMS = tert-부틸디메틸실릴; TBSCl = TBDMSCl = tert-부틸디메틸클로로실란; TEA = Et₃N = 트리에틸아민; TFA = 트리플루오로아세트산; TFAA = 트리플루오로아세트산 무수물; THF = 테트라히드로푸란; Tol = 톨루엔; TsCl = 토실 클로라이드; XPhos = 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐; Xphos Pd G2 = 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II).

[0478] 화합물의 제조를 위한 일반적 합성 방법

[0479] 하기 도식은 본 개시내용을 실시하기 위해 사용될 수 있다.

[0480] 도식 I

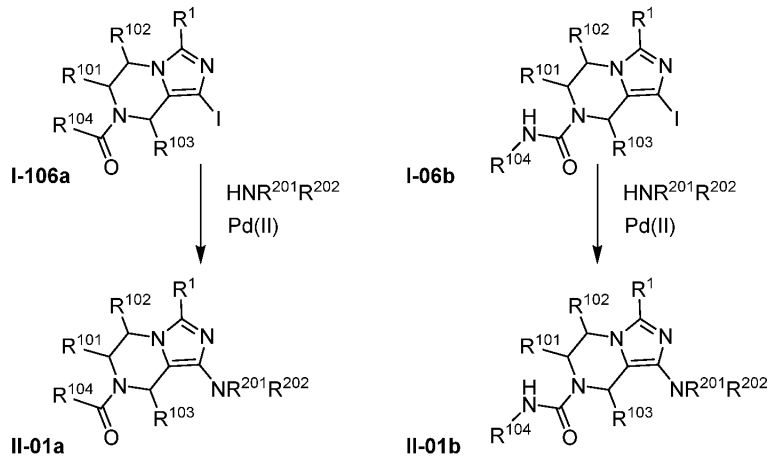


[0481]

[0482]

실시예는 도식 I 에 제시된 하기 일반적 합성 과정을 사용하여 합성될 수 있다. 이미다졸 I-02 의 합성은 (P) 로서 상징되는 적합한 보호기, 예컨대 카르바메이트 보호기를 갖는 에틸렌디아민 I-01 을 사용하여 시작된다. 화합물 I-01 은 글리옥살 및 알데히드 R¹-CHO 과 반응된다. 모노-요오도 화합물 I-03 은 4,5-디오도이미다졸 화합물 (나타내지 않음) 의 합성, 이후 선택적 할로젠 / 금속 교환 및 생성된 유기금속성의 H⁺ 켄치 (quench) 로 이루어지는 2-단계 과정을 통해 형성된다. 보호기는 제거되고 (예를 들어, Boc 기는 HCl 에 의해 제거됨), 알데히드 R¹⁰³-CHO 와의 축합은 바이시클릭 구조를 생성한다. 아미노 기는 산 클로라이드 / 산 클로로포르메이트 R¹⁰⁴-COCl 로 관능화되어, 아마이드 / 카르바메이트 I-06a 를 생성할 수 있거나, 카르바밀 클로라이드 I-05 로 관능화되어, 우레아 I-06b (대안적으로, 아민은 4-니트로페닐클로로포르메이트와 반응되고 이후 아민으로 처리되어 우레아 I-06b 를 생성할 수 있음) 를 생성할 수 있다. 합성은 각각 I-07a 또는 I-07b 을 생성하기 위한 I-06a 또는 I-06b 와 아릴보론산 또는 에스테르의 Pd(II)-매개 커플링에 의해 완료된다.

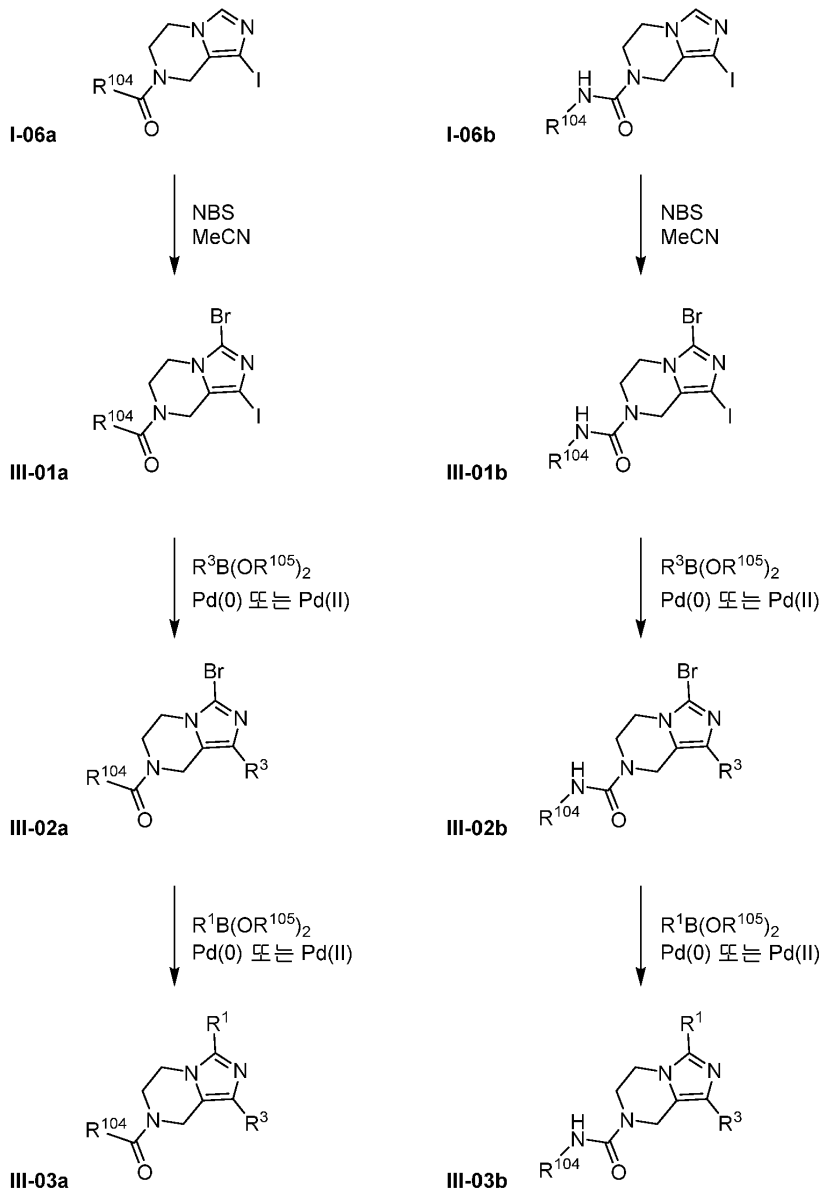
[0483] 도식 II



[0484]

[0485] 다른 실시예는 도식 II 에 제시된 하기 일반적 합성 과정을 사용하여 합성될 수 있다. 부흐발트 (Buchwald) 커플링 조건 하의 I-06a 및 I-06b 의 반응은 각각 치환된 아민 II-01a 및 II-01b 를 제공한다.

[0486] 도식 III

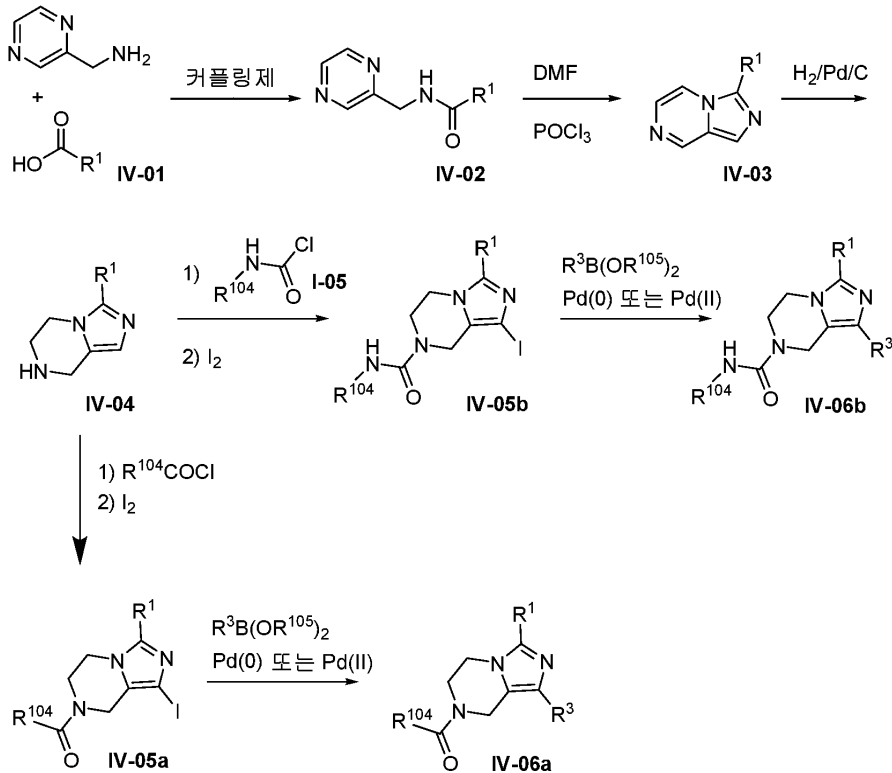


[0487]

[0488]

다른 실시예는 도식 III 에 제시된 하기 일반적 합성 과정을 사용하여 합성될 수 있다. **I-06a** 및 **I-06b** 와 NBS 의 반응은 각각 브로모-요오도 중간체 **III-01a** 및 **III-01b** 를 제공하고, 이는 선택적으로 스즈키 (Suzuki) 커플링 조건 하에 2 회 반응되어, 먼저 각각 **III-02a** 및 **III-02b**, 이후 **III-03a** 및 **III-03b** 를 제공할 수 있다.

[0489] 도식 IV



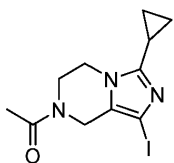
[0490]

[0491] 다른 예는 도식 IV 에 제시된 일반적 합성 과정을 사용하여 합성될 수 있다. 산 IV-01 와 피라진-2-일메탄 아민의 커플링은 아마이드 IV-02 를 제공하고, 이는 고리화되어 이미다조피라진 IV-03 을 제공한다. 이미다조 피라진 IV-03 은 이미다조피페라진 IV-04 로 수소화에 의해 환원된다. 이미다조피페라진 IV-04 는 산 클로 라이드 R¹⁰⁴COCl 과 반응된 이후 요오드와 반응되어 아마이드 IV-05a 를 생성하거나, 카르바모일 클로라이드 I-05 과 반응된 이후 요오드와 반응되어 우레아 IV-05b 를 생성한다. 합성은 각각 IV-06a 또는 IV-06b 를 생성하 기 위한, IV-05a 또는 IV-05b 와 아릴보론산 에스테르 또는 산의 Pd(II)-매개 커플링에 의해 완료된다.

[0492] 개시내용은 또한 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다.

[0493] 중간체 "A"

[0494] 1-(3-시클로프로필-1-요오도-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온



[0495]

[0496] *tert*-부틸 (2-(2-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트.

[0497] MeOH (50 ml) 중 시클로프로판카르브알데히드 (0.70 g, 10 mmol) 의 용액에 RT 에서 *tert*-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트 (1.60 g, 10 mmol) 이후 NH₄OAc (0.771 g, 10.0 mmol) 및 40% 수성 글리옥살 (1.451 g, 10.00 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 16 h 동안 RT 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. Sat. aq. NaHCO₃ (50 mL) 을 첨가하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 20 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 미정제 표제 화합물을 황색 폼 고체 (2.51 g) 로서 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ES⁺) C₁₃H₂₁N₃O₂ 요구값: 251 발견값: 252 [M+H]⁺.

[0498] *tert*-부틸 (2-(2-시클로프로필-4,5-디요오도-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트.

[0499] DMF (30 ml) 중 이전 단계에서 제조된 미정제 *tert*-부틸 (2-(2-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트 (2.51 g, 10.0 mmol) 의 용액에 NIS (6.75 g, 30.0 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2 h 동안 80 °C 에서 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. H₂O (100 mL) 및 sat. aq. Na₂S₂O₃ (5 ml) 를 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 50 % EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 담황색 폼 고체로서 (2.41 g, 48%) 생성하였다. MS (ES⁺) C₁₃H₁₉I₂N₃O₂ 요구값: 503, 발견값: 504 [M+H]⁺.

[0500] *tert*-부틸 (2-(2-시클로프로필-4-요오도-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트.

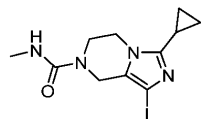
[0501] -78 °C 에서 THF (20 ml) 중 *tert*-부틸 (2-(2-시클로프로필-4,5-디요오도-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트 (2.40 g, 4.77 mmol) 의 용액에 THF 중 2.0 M iPrMgCl (3.58 ml, 7.16 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78 °C 에서 0.5 h 동안 교반하였다. Sat. aq. NH₄Cl (50 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 30 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 60 % EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (1.45 g, 81%). MS (ES⁺) C₁₃H₂₀IN₃O₂ 요구값: 377, 발견값: 378 [M+H]⁺.

[0502] 1-(3-시클로프로필-1-요오도-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온.

[0503] MeOH 중 HCl 의 용액 (MeOH (10 mL) 에 AcCl (2 mL) 를 적가하여 제조됨) 에 *tert*-부틸 (2-(2-시클로프로필-4-요오도-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트 (700 mg, 1.86 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 h 동안 RT 에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔여물을 EtOH (10 ml) 에 용해시켰다. 생성된 혼합물에 50% aq. 포름알데히드 (2.045 ml, 37.1 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 3 h 동안 100 °C 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 CH₂Cl₂ (10 ml) 에 용해시키고, 생성된 혼합물을 0 °C 로 냉각시킨 후, iPr₂NEt (0.972 ml, 5.57 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (0.198 ml, 2.78 mmol) 로 처리하였다. 혼합물을 1 h 동안 RT 에서 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 H₂O (20 mL) 로 처리하고, EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 로 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (355 mg, 58%). MS (ES⁺) C₁₁H₁₄IN₃O 요구값: 331, 발견값: 332 [M+H]⁺.

[0504] 중간체 "B"

[0505] 3-시클로프로필-1-요오도-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[0506] 3-시클로프로필-1-요오도-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진 히드로클로라이드.

[0508] 10 ml 의 CH₂Cl₂ 중 *tert*-부틸 (2-(2-시클로프로필-4-요오도-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트 (1.4 g, 3.7 mmol) 의 용액에 디옥산 용액 중 4.0 M HCl (10 mL, 40 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 h 동안 RT 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔여물을 EtOH (10 ml) 에 용해시키고, 혼합물에 포름알데히드 (5.5 mL, 74 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 3h 동안 80 °C 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 1:1 물/아세트니트릴 혼합물 (10 mL) 에 용해시킨 후, 동결 건조시켜, 미정제 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였고 (1.2 g, "112%"), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺) C₉H₁₂IN₃ 요구값:

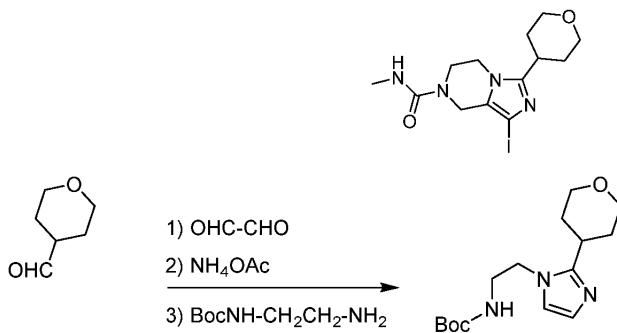
289, 발견값: 290 [M+H]⁺.

[0509] 3-시클로프로필-1-요오도-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0510] CH₂Cl₂ (15 mL) 중 상기 제조된 미정제 3-시클로프로필-1-요오도-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진 히드로클로라이드 (500 mg, 1.73 mmol) 의 현탁액에 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (350 mg, 1.73 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.60 mL, 3.5 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2 h 동안 RT 에서 교반 하였다. 혼합물에 10% aq. NaHCO₃ (10 mL) 을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 5 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl (10 mL) 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 황색 고체 (700 mg) 를 생성하고, 이를 이후 CH₂Cl₂ (10 mL) 에 용해시켰다. 혼합물에 THF 중 2.0 M MeNH₂ 용액 (1 mL, 2 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 3 h 동안 RT 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 EtOAc (20 mL) 과 10% aq. NaHCO₃ (10 mL) 사이에서 분할하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl (10 mL) 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 20% 이소프로판올) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로서 생성하였다 (210 mg, 35%). MS (ES⁺) C₁₁H₁₅IN₄O 요구값: 346, 발견값: 347 [M+H]⁺.

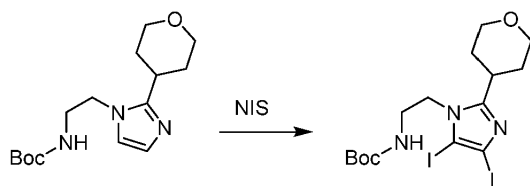
[0511] 중간체 "C"

[0512] 1-요오도-N-메틸-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[0513] tert-부틸 2-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸카르바메이트.

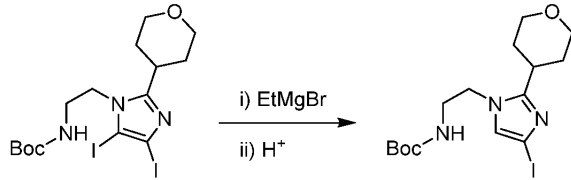
[0515] 0 °C 에서 MeOH (100 mL) 중 테트라히드로-2H-피란-4-카르브알데히드 (2.80 g, 25 mmol) 및 40% aq. 글리옥살 (5.0 g, 34 mmol) 의 혼합물에 NH₄OAc (3.8 g, 49 mmol) 를 첨가하고, 이후 tert-부틸 2-아미노에틸카르바메이트 (3.94 g, 24.6 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 MeOH / CH₂Cl₂ (1/10, 400 mL) 로 희석하고, 혼합물을 sat. aq. NH₄Cl (200 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 미정제 표제 화합물을 적색 오일로서 수득하였다 (7.0 g, 96%). MS (ES⁺) C₁₅H₂₅N₃O₃ 요구값: 295, 발견값: 296 [M+H]⁺.



[0516] tert-부틸 2-(4,5-디요오도-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸카르바메이트.

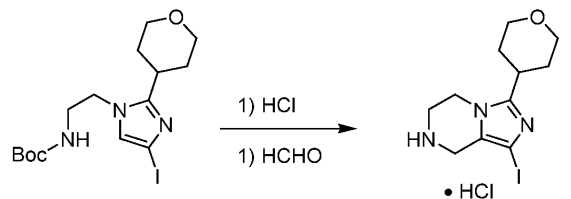
[0518] 0 °C 에서 DMF (80 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (7.0 g, 24 mmol) 의 혼합물에 NIS (16 g, 71 mmol) 를 적은 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 밤새 교반하고, H₂O (800 mL) 로 희석하고, EtOAc (300 mL X

3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NH₄Cl (200 mL X 4) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 40% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 (tan) 고체로서 생성하였다 (4.3 g, 33%). MS (ES⁺) C₁₅H₂₃I₂N₃O₃ 요구값: 547, 발견값: 548 [M+H]⁺.



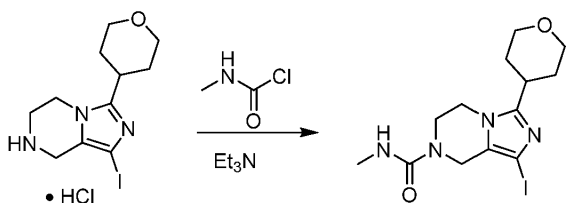
[0519] *tert*-부틸 2-(4-요오도-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸카르바메이트.

[0520] -50 °C 에서 THF (100 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물의 혼합물 (4.3 g, 7.9 mmol) 에 THF 중 1.0 M EtMgBr (31.6 mL, 31.6 mmol) 를 적가하였다. 혼합물을 3 h 동안 -50 °C 에서 교반하고, 저온에서 sat. aq. NH₄Cl (10 mL) 로 처리하고, H₂O (200 mL) 로 희석시키고, EtOAc (100 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 sat. aq. NaCl (100 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일로서 생성하였다 (3.1 g, 93%). MS (ES⁺) C₁₅H₂₄IN₃O₃ 요구값: 421, 발견값: 422 [M+H]⁺.



[0522] 1-요오도-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진, HCl 염.

[0523] 이전 단계로부터의 생성물 (3.1 g, 7.4 mmol) 을 MeOH 중 2 M HCl (50 mL, 100 mmol) 로 처리하였다. 혼합물을 3 h 동안 RT 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 EtOH (50 mL) 에 용해시키고, 혼합물을 파라포름알데히드 (6.66 g, 222 mmol) 로 처리하였다. 혼합물을 2 h 동안 환류 하에 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOH (10 mL) 로 세척하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (1.8 g, 66%). MS (ES⁺) C₁₁H₁₆IN₃O 요구값: 333, 발견값: 334 [M+H]⁺.

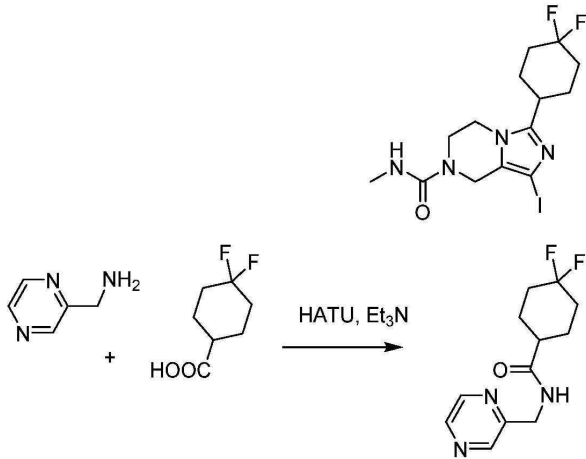


[0525] 1-요오도-N-메틸-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0526] CH₂Cl₂ (100 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.8 g, 4.9 mmol) 의 혼합물에 Et₃N (2.02 g, 20.0 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 로 냉각시키고, 메틸카르복산 클로라이드 (930 mg, 10 mmol) 를 소량의 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 2 h 동안 RT 에서 교반하고, sat. aq. NaCl (200 mL) 로 처리한 후, MeOH / CH₂Cl₂ (1/10, 150 mL X 6) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (1.4 g, 73%). MS (ES⁺) C₁₃H₁₉IN₃O₂ 요구값: 390, 발견값: 391 [M+H]⁺.

[0528] 중간체 "D"

[0529] 3-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-요오도-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H) 카르복사미드



[0530]

[0531] 4,4-디플루오로-N-(피라진-2-일메틸)시클로헥산카르복사미드.

[0532] DMF (100 mL) 중 피라진-2-일메탄아민 (5.0 g, 45.9 mmol) 및 4,4-디플루오로시클로헥산카르복실산 (7.53 g, 45.9 mmol) 의 혼합물에 HATU (17.4 g, 45.9 mmol) 및 Et₃N (4.64 g, 45.9 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 밤새 교반하고, H₂O (800 mL) 로 희석하고, EtOAc (300 mL X 3) 로 추출하였다. 유기 상을 sat. aq. NaCl (200 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 10% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 적색 고체로서 생성하였다 (5.0 g, 43%). MS (ES⁺) C₁₂H₁₅F₂N₃O 요구값: 255, 발견값: 256 [M+H]⁺.

[0533]

[0534] 3-(4,4-디플루오로시클로헥실)이미다조[1,5-a]피라진.

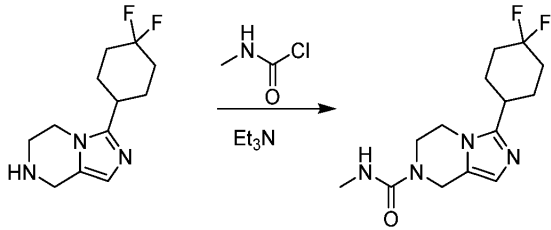
[0535] MeCN (80 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (5.0 g, 20 mmol) 의 혼합물에 DMF (1.43 g, 19.6 mmol) 를 첨가한 후 POCl₃ (3.00 g, 19.6 mmol) 를 소량의 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 80 °C 에서 교반하고, sat. aq. KHCO₃ (200 mL) 로 희석하고, EtOAc (300 mL X 3) 로 추출하였다. 유기 상을 sat. aq. NaCl (300 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 10% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (4.0 g, 77%). MS (ES⁺) C₁₂H₁₃F₂N₃ 요구값: 237, 발견값: 238 [M+H]⁺.

[0536]

[0537] 3-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진.

[0538] MeOH (50 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (4.0 g, 17 mmol) 의 혼합물에, 10% Pd / C (8.0 g) 를

첨가하였다. 혼합물을 12 h 동안 수소의 대기 (풍선) 하에 RT 에서 교반하고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (3.8 g, 83%). MS (ES⁺) C₁₂H₁₇F₂N₃ 요구값: 241, 발견값: 242 [M+H]⁺.



[0539]

[0540] 3-(4,4-디플루오로시클로헥실)-N-메틸-5,6-디하이드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0541] CH₂Cl₂ (50 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (3.8 g, 16 mmol) 의 혼합물에 메틸카르bam산 클로라이드 (4.97 g, 47.1 mmol) 및 Et₃N (4.76 g, 47.1 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 3 h 동안 RT 에서 교반하고, H₂O (200 mL) 로 희석하고, EtOAc (300 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl (300 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 10% MeOH) 로 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (4.0 g, 75%). MS (ES⁺) C₁₄H₂₀F₂N₄O 요구값: 298, 발견값: 299 [M+H]⁺.

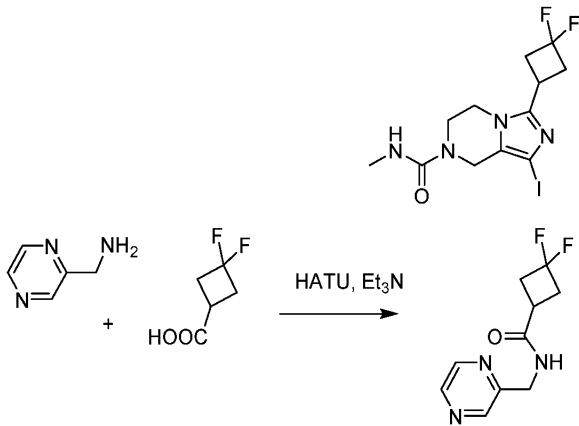
[0542]

[0543] 3-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-요오도-N-메틸-5,6-디하이드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0544] DMF (50 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (4.0 g, 13 mmol) 의 혼합물에 I₂ (3.40 g, 13.4 mmol) 및 K₂CO₃ (3.70 g, 26.8 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 2 h 동안 RT 에서 교반하고, sat. aq. NaCl (100 mL) 로 처리하고, EtOAc (100 mL X 6) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 10% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (3.60 g, 57%). MS (ES⁺) C₁₄H₁₉F₂IN₄O 요구값: 424, 발견값: 425 [M+H]⁺.

[0545] 중간체 "E"

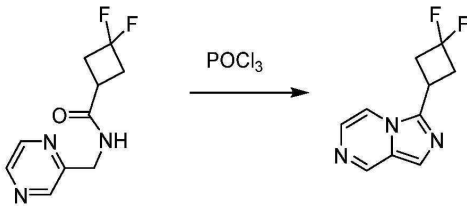
[0546] 3-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1-요오도-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[0547]

[0548] 3,3-디플루오로-N-(피라진-2-일메틸)시클로부탄카르복사미드.

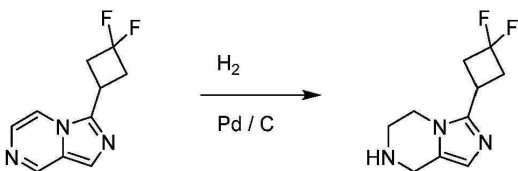
[0549] DMF (100 mL) 중 피라진-2-일메탄아민 (5.00 g, 45.9 mmol) 및 3,3-디플루오로시클로부탄카르복실산 (6.24 g, 45.9 mmol) 의 혼합물에 HATU (17.4 g, 45.9 mmol) 및 TEA (4.64 g, 45.9 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 밤새 교반하고, H₂O (800 mL) 로 희석시키고, EtOAc (300 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl (200 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 10% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 적색 고체로서 생성하였다 (5.0 g, 48%). MS (ES⁺) C₁₀H₁₁F₂N₃O 요구값: 227, 발견값: 228 [M+H]⁺.



[0550]

[0551] 3-(3,3-디플루오로시클로부틸)이미다조[1,5-a]피라진.

[0552] MeCN (80 mL) 중 3,3-디플루오로-N-(피라진-2-일메틸)시클로부탄카르복사미드 (5.0 g, 22 mmol) 의 혼합물에 DMF (1.61 g, 22.0 mmol) 를 첨가한 후, POCl₃ (3.37 g, 22.0 mmol) 를 소량의 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 80 °C 에서 교반하고, sat. aq. KHCO₃ (200 mL) 로 처리하고, EtOAc (300 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl (300 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 10% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (4.0 g, 87%). MS (ES⁺) C₁₀H₉F₂N₃ 요구값: 209, 발견값: 210 [M+H]⁺.

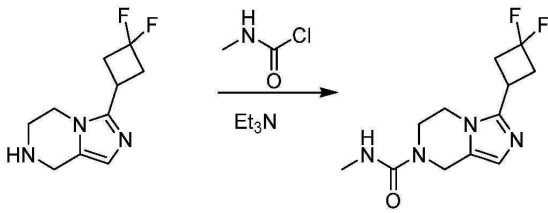


[0553]

[0554] 3-(3,3-디플루오로시클로부틸)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진.

[0555] MeOH (50 mL) 중 3-(3,3-디플루오로시클로부틸)이미다조[1,5-a]피라진 (4.0 g, 19 mmol) 의 혼합물에 10% 팔라듐/탄소 (8.0 g) 를 첨가하였다. 혼합물을 수소의 대기 (풍선) 하에 RT 에서 12 h 동안 교반하고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (3.8 g, 93%). MS (ES⁺) C₁₀H₁₃F₂N₃ 요구값:

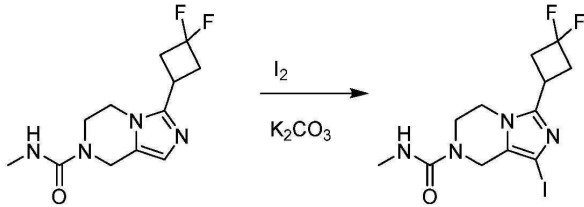
213, 발견값: 214 [M+H]⁺.



[0556]

[0557] 3-(3,3-디플루오로시클로부틸)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0558] CH₂Cl₂ (50 mL) 중 3-(3,3-디플루오로시클로부틸)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진 (3.8 g, 18 mmol) 의 혼합물에 메틸카르바미산 클로라이드 (4.97 g, 53.4 mmol) 및 TEA (5.39 g, 53.4 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 3 h 동안 교반하고, H₂O (200 mL) 로 처리하고, EtOAc (300 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl (300 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 10% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (4.0 g, 83%). MS (ES⁺) C₁₂H₁₆F₂N₄O 요구값: 270, 발견값: 271 [M+H]⁺.



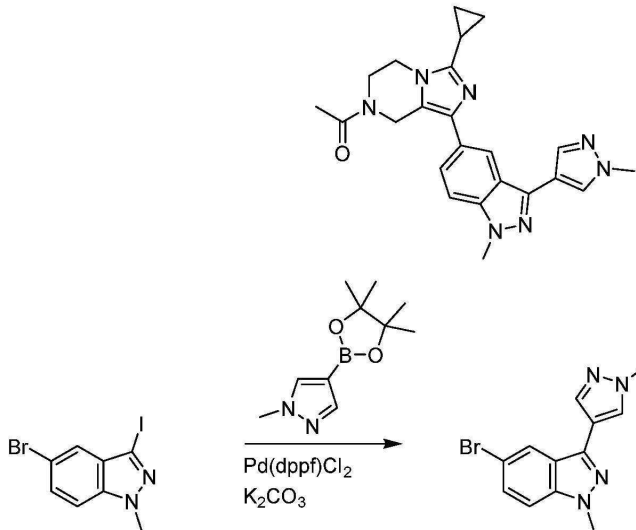
[0559]

[0560] 3-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1-요오도-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0561] DMF (50 mL) 중 3-(3,3-디플루오로시클로부틸)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드 (4.0 g, 15 mmol) 의 혼합물에 I₂ (3.76 g, 14.8 mmol) 및 K₂CO₃ (4.08 g, 29.6 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반하고, sat. aq. NaCl (100 mL) 로 희석하고, EtOAc (100 mL X 6) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 10% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (3.65 g, 62%). MS (ES⁺) C₁₂H₁₅F₂IN₄O 요구값: 396, 발견값: 397 [M+H]⁺.

[0562] 실시예 1

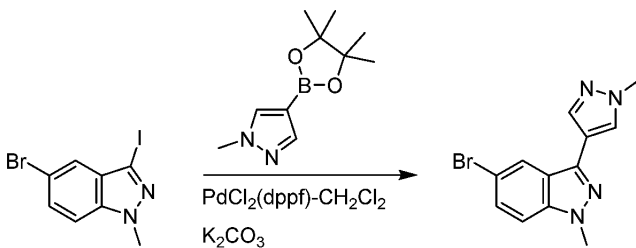
[0563] 1-(3-시클로프로필-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온



[0564]

[0565] 5-브로모-3-요오도-1-메틸-1H-인다졸.

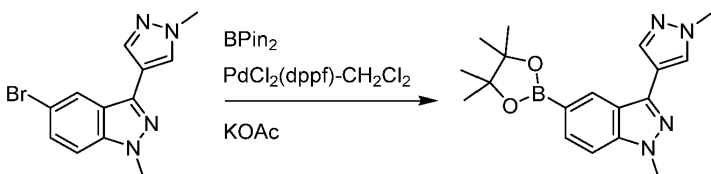
[0566] DMF (10 ml) 중 5-브로모-1-메틸-1H-인다졸 (800 mg, 3.79 mmol) 의 용액에 NIS (2132 mg, 9.476 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C 에서 16 h 동안 교반하였다. H₂O (30 mL) 및 sat. aq. Na₂S₂O₃ (5 ml) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 20 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (핵산 중 0% → 25% EtOAc) 에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (825 mg, 65%). MS (ES⁺) C₈H₈BrIN₂ 요구값: 336, 발견값: 337 [M+H]⁺.



[0567]

[0568] 5-브로모-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸.

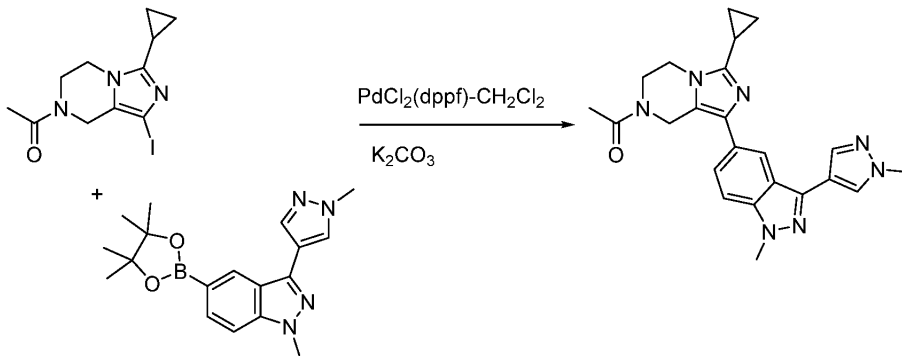
[0569] 1,4-디옥산 (10 ml) 중 5-브로모-3-요오도-1-메틸-1H-인다졸 (674 mg, 2.00 mmol) 의 용액에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (458 mg, 2.20 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (163 mg, 0.200 mmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (2.00 ml, 4.00 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C 에서 6 h 동안 교반하였다. H₂O (30 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 20 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (핵산 중 20% → 100 % EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (360 mg, 62%). MS (ES⁺) C₁₂H₁₁BrN₄ 요구값: 290, 발견값: 291 [M+H]⁺.



[0570]

[0571] 1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸 ("중간체 F")

[0572] 1,4-디옥산 (10 ml) 중 5-브로모-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸 (360 mg, 1.24 mmol), BPin₂ (377 mg, 1.48 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (101 mg, 0.124 mmol) 및 KOAc (364 mg, 3.71 mmol) 의 탈기된 용액을 100 °C 에서 4 h 동안 교반하고, 이후 RT 로 냉각시켰다. H₂O (50 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 30 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (410 mg, 98%). MS (ES⁺) C₁₈H₂₃BN₄O₂ 요구값: 338, 발견값: 339 [M+H]⁺.



[0573]

[0574] 1-(3-시클로프로필-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온.

[0575] DMF (0.5 ml) 중 중간체 "A" (35.0 mg, 0.106 mmol), 중간체 "F" (71.5 mg, 0.106 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (8.63 mg, 10.6 μmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.106 ml, 0.212 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (mass-triggered preparative HPLC) (이동상: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 TFA 염으로서 생성하였다. 이러한 염에 sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 백색 분말로서 생성하였다 (18 mg, 41.0 % 수율). MS (ES⁺) C₂₃H₂₅N₇O 요구값: 415, 발견값: 416 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) δ

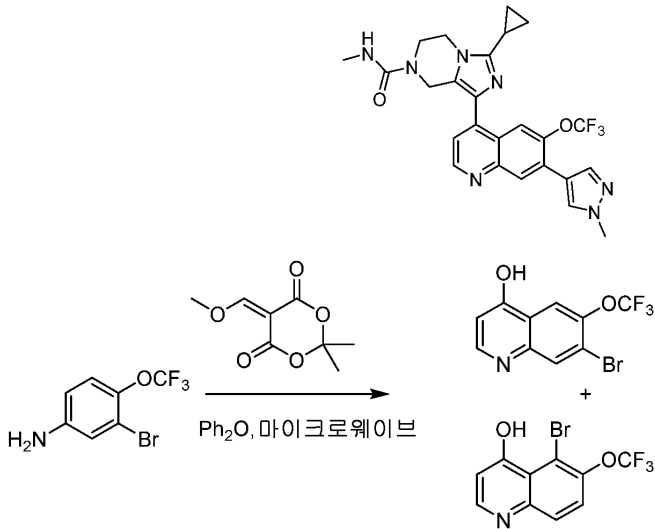
8.22 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 5.00 (s, 0.7H), 4.98 (s, 1.3H), 4.27-4.26 (m, 1.3H), 4.18-4.16 (m, 0.7H), 4.08-4.01 (m, 8H), 2.24 (s, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.04-1.01 (m, 4H).

[0576]

[0577] 본 개시는 또한 하기 실시예에 의해 추가로 설명된다. 모든 IUPAC 명칭은 CambridgeSoft 의 ChemDraw 10.0 를 사용하여 생성되었다.

[0578] 실시예 2

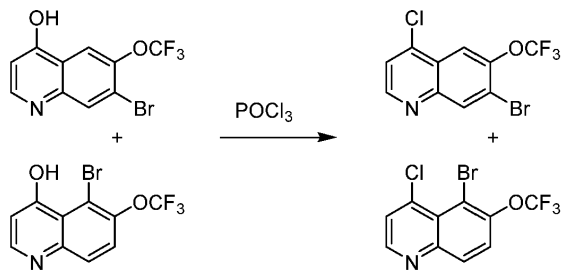
[0579] 3-시클로프로필-N-메틸-1-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[0580]

[0581] 5-브로모-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-4-올 및 7-브로모-6-(트리플루오로메톡시)-퀴놀린-4-올.

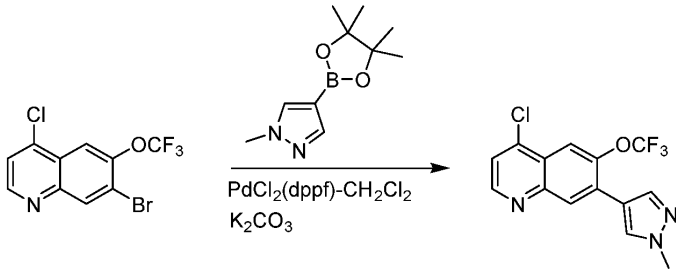
[0582] 마이크로웨이브 바이알을 5-(메톡시메틸렌)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온 (372 mg, 2.00 mmol), 3-브로모-4-(트리플루오로메톡시)아닐린 (512 mg, 2.00 mmol) 및 디페닐 에테르 (2 ml) 로 충전하였다. 바이알을 밀봉하고, 반응 혼합물을 12 분 동안 마이크로웨이브 반응기에서 200 °C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 Et₂O 로 희석시키고, 고체를 뷰흐너 (Buechner) 여과에 의해 단리하여, 5-브로모-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-4-올 및 7-브로모-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-4-올의 대략 1:1 혼합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (198 mg, 32%). 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계로 이동시켰다. MS (ES⁺) C₁₀H₅BrF₃NO₂ 요구값: 307, 발견값: 308 [M+H]⁺.



[0583]

[0584] 7-브로모-4-클로로-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린.

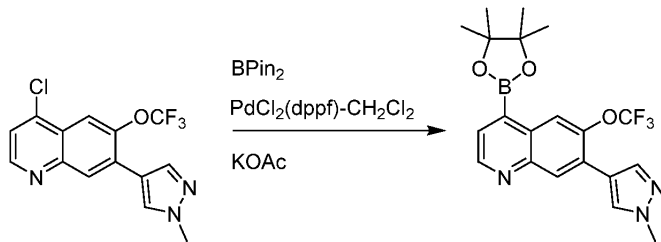
[0585] CH₃CN (5 ml) 중 이전 단계로부터의 미정제 위치이성질체 (regioisomer) 혼합물 (198 mg, 0.643 mmol) 의 용액에 POCl₃ (0.120 ml, 1.28 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 h 동안 80 °C 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. Sat. aq. NaHCO₃ (10 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 30% EtOAc) 에 의해 정제하였다. 원치 않는 5-브로모-4-클로로-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린 이성질체를 조기-용리 분획에서 오프-화이트 고체로서 수득하였고 (80 mg, 38%), 이후 표제 화합물을 후속-용리 분획에서 오프-화이트 고체로서 수득하였다 (115 mg, 55%). MS (ES⁺) C₁₀H₄BrClF₃NO 요구값: 325, 발견값: 326 [M+H]⁺.



[0586]

[0587] 4-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린.

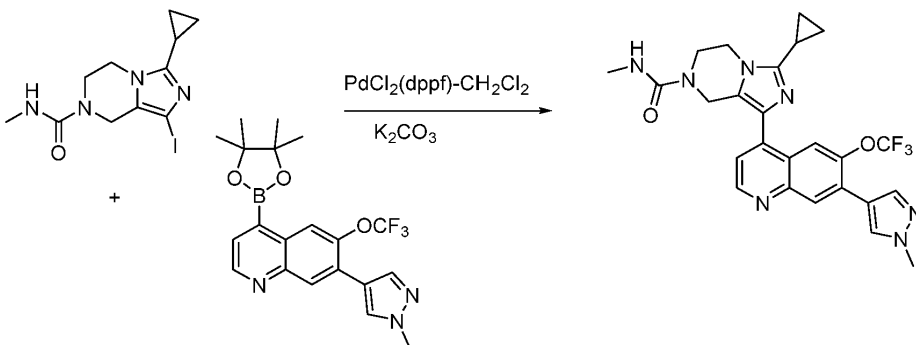
[0588] 1,4-디옥산 (3 ml) 중 7-브로모-4-클로로-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린 (115 mg, 0.352 mmol) 의 용액에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (81.0 mg, 0.387 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (28.8 mg, 0.035 mmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.352 ml, 0.704 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. H₂O (10 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (101 mg, 88%). MS (ES⁺) C₁₄H₉ClF₃N₃O 요구값: 327, 발견값: 328 [M+H]⁺.



[0589]

[0590] (7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-4-일)보론산.

[0591] 1,4-디옥산 (2 ml) 중 4-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린 (100 mg, 0.305 mmol), BPin₂ (93.0 mg, 0.366 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (24.92 mg, 0.0310 mmol) 및 KOAc (90.0 mg, 0.916 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 16 h 동안 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. H₂O (10 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (48 mg, 47%). MS (ES⁺) C₁₄H₁₁BF₃N₃O₃ 요구값: 337, 발견값: 338 [M+H]⁺.



[0592]

[0593] 3-시클로프로필-N-메틸-1-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-4-일)-5,6-디히드로이피다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

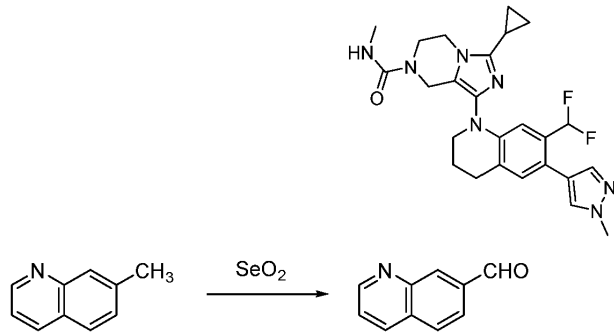
[0594] DMF (0.5 ml) 중 중간체 "B" (26.7 mg, 0.077 mmol), (7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-4-일)보론산 (26 mg, 0.077 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (6.30 mg, 7.71 μmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.077 ml, 0.154 mmol) 의 탈기된 용액을 1 h 동안 90 °C 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 10% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 분말로서 생성하였다 (16 mg, 41%). MS (ES⁺) C₂₅H₂₄F₃N₃O₂ 요구값: 511, 발견값: 512 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.85 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 8.74 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 4.77 (s, 2H), 4.23 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 4.00 (s, 3H), 3.93 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 2.72 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 4H).

[0595]

[0596] 실시예 3

[0597] 3-시클로프로필-1-(7-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[0598]

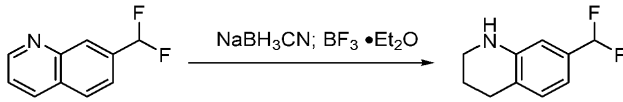
[0599] 퀴놀린-7-카르복스알데히드.

[0600] 7-메틸퀴놀린 (25.0 g, 17.5 mmol) 에 160 °C 에서 SeO₂ (19.2 g, 175 mmol) 를 5 min 에 걸쳐 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 160 °C 에서 8 h 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. CH₂Cl₂ (400 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 CELITE[®] 의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (10:1 석유 에테르/EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (5 g, 18%). MS (ES⁺): C₁₀H₇NO 요구값: 157, 발견값: 158 [M+H]⁺

[0601]

[0602] 7-(디플루오로메틸)퀴놀린.

[0603] CH₂Cl₂ (50 mL) 중 퀴놀린-7-카르복스알데히드 (5.00 g, 31.8 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 DAST (23.1 g, 159 mmol) 를 20 min 에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 RT 에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 0 °C 에서 sat. aq. NaHCO₃ (300 mL) 에 붓고, 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (10:1 석유 에테르/EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (3.4 g, 61%). MS (ES⁺): C₁₀H₇F₂N 요구값: 179, 발견값: 180 [M+H]⁺.



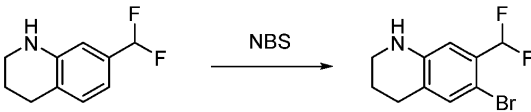
[0604]

[0605]

[0606]

7-(디플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린.

MeOH (30 mL) 중 7-(디플루오로메틸)퀴놀린 (3.4 g, 19 mmol) 및 NaBH₃CN (6.0 g, 95 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 BF₃·Et₂O (4.7 mL, 38 mmol) 를 20 min 에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 24 h 동안 90 °C 에서 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. 혼합물을 sat. aq. NaHCO₃ (400 mL) 에 0°C 에서 붓고, 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂ (3 x 300 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (20:1 석유 에테르/EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 갈색 오일로서 생성하였다 (1.1 g, 31%). MS (ES⁺): C₁₀H₁₁F₂N 요구값: 183, 발견값: 184 [M+H]⁺.



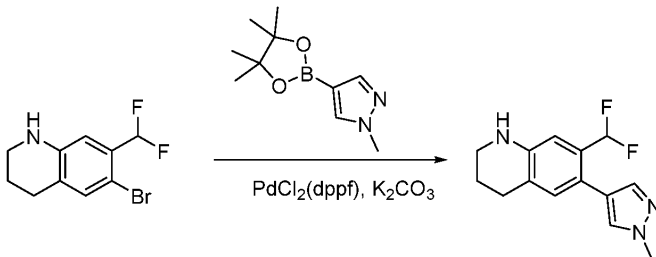
[0607]

[0608]

[0609]

6-브로모-7-(디플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린.

CH₂Cl₂ (20 ml) 중 7-(디플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (1.1 g, 6.0 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 NBS (1.0 g, 5.6 mmol) 를 20 min 에 걸쳐 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL) 에 붓고, CH₂Cl₂ (2 x 40 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (300:1 석유 에테르/EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 생성하였다 (1 g, 64%). MS (ES⁺): C₁₀H₁₀BrF₂N 요구값: 261, 발견값: 262 [M+H]⁺.



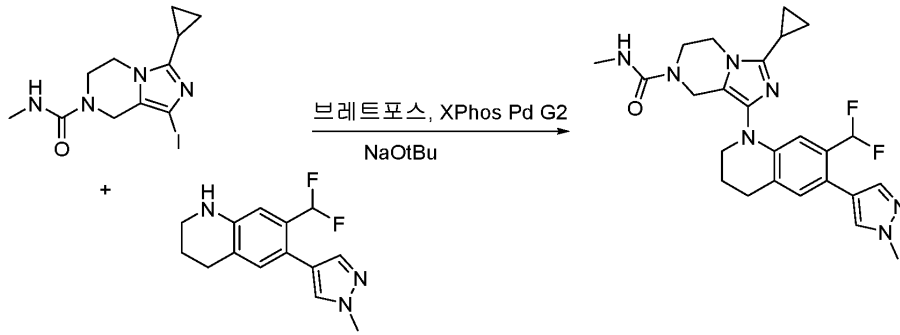
[0610]

[0611]

[0612]

7-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린.

1,4-디옥산 (8 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 6-브로모-7-(디플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (1.0 g, 3.8 mmol) 의 혼합물에 K₂CO₃ (1.1 g, 7.6 mmol), PdCl₂(dppf) (277 mg, 0.38 mmol) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (790 mg, 3.8 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 110 °C 에서 18 h 동안 교반시킨 후, RT 로 냉각시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (40:1 석유 에테르/EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (500 mg). MS (ES⁺): C₁₄H₁₅F₂N₃ 요구값: 263, 발견값: 264 [M+H]⁺.



[0613]

[0614] 3-시클로프로필-1-(7-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3,4-디히드로-퀴놀린-1(2H)-일)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0615]

1,4-디옥산 (0.5 ml) 중 중간체 "B" (10 mg, 0.029 mmol), 7-(디플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (7.61 mg, 0.029 mmol), NaOtBu (5.55 mg, 0.058 mmol), BrettPhos (1.55 mg, 2.89 μmol) 및 XPhos Pd G2 (2.27 mg, 2.89 μmol) 의 탈기된 용액을 120 °C 에서 16 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 이의 비스(TFA) 염으로서 오프-화이트 고체로 생성하였다 (6 mg, 29%). MS (ES⁺) C₂₅H₂₉F₂N₇O 요구값: 481, 발견값: 482 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) δ

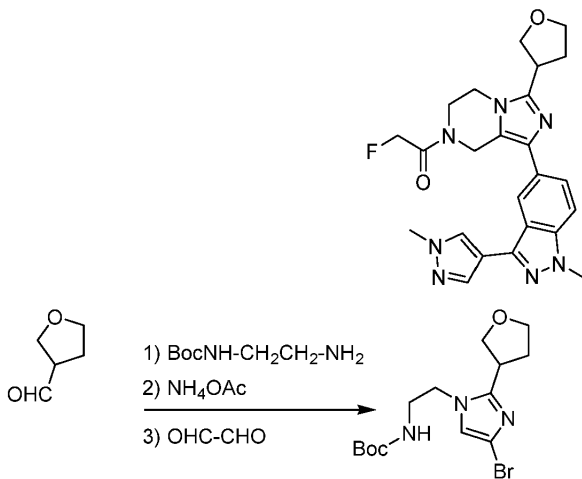
7.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (s), 6.77-6.48 (m, 2H), 4.47 (appar br s, 2H), 4.42-4.27 (m, 2H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.63-3.56 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 3H), 2.13-2.06 (m, 3H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.17-1.11 (m, 2H).

[0616]

[0617] 실시예 4

[0618]

2-플루오로-1-(1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(테트라히드로푸란-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온



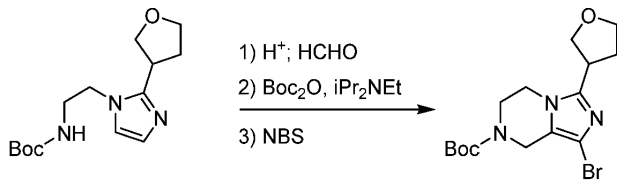
[0619]

[0620] tert-부틸 (2-(2-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트.

[0621]

테트라히드로푸란-3-카르보알데히드 (2.00 g, 10.0 mmol) 을 MeOH (10 mL) 에 25 °C 에서 용해시켰다. tert-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트 (1.60 g, 10.0 mmol) 를 적가하고, 이후 NH₄OAc (0.771 g, 10.0 mmol) 를 첨가하였다. 글리옥살 (1.45 g, 10.0 mmol) 을 이후 적가하고, 혼합물을 24 h 동안 25 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 H₂O (500 mL) 및 sat. aq. NaHCO₃ 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 200 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하

고 감압 하에 농축하여, 미정제 표제 화합물을 황색 폼으로서 생성하고 (1.01 g, 36%), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺) C₁₄H₂₃N₃O₃ 요구값: 281 발견값: 282 [M+H]⁺.



[0622]

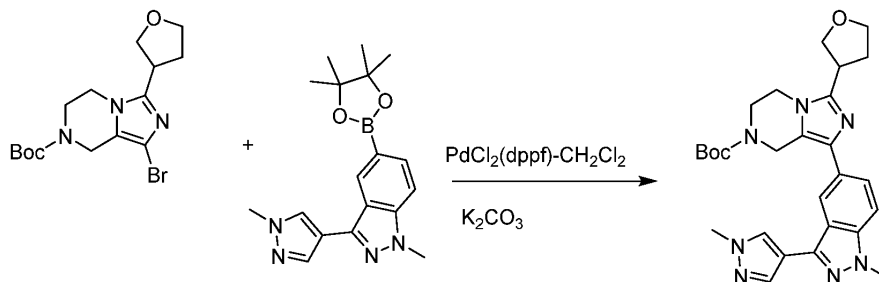
tert-부틸 1-브로모-3-(테트라히드로푸란-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-*a*]피라진-7(8H)-카르복실레이트.

[0623]

MeOH 중 HCl 의 용액 (MeOH (8 mL) 에 AcCl (2 mL) 을 첨가함으로써 사전 제조됨) 에 이전 단계로부터의 생성물 (400 mg, 1.42 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다.

[0624]

EtOH (10.00 mL) 중 잔여물의 용액에 50% aq. 포름알데히드 (1.567 mL, 28.4 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 °C 에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였다. CH₂Cl₂ (10.00 mL) 중 잔여물의 용액에 iPr₂NEt (0.745 mL, 4.27 mmol) 및 Boc₂O (931 mg, 4.27 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 16 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. CH₂Cl₂ (5 mL) 중 잔여물의 용액에 NBS (759 mg, 4.27 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 액체로서 생성하였다 (120 mg, 23%). MS (ES⁺) C₁₅H₂₂BrN₃O₃ 요구값: 371, 발견값: 372 [M+H]⁺.



[0625]

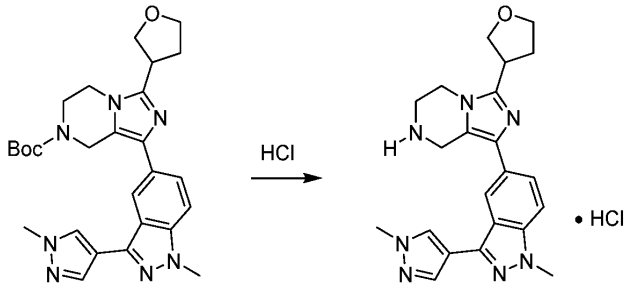
tert-부틸 1-(1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(테트라히드로푸란-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-*a*]피라진-7(8H)-카르복실레이트.

[0626]

DMF (2 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (120 mg, 0.322 mmol), 중간체 "F" (182 mg, 0.322 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (26.3 mg, 0.032 mmol) 및 K₂CO₃ (0.322 mL, 0.645 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 TFA 염으로서 생성하였다. 이러한 염에 sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출하였다.

[0627]

합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 동결 건조하여, 표제 화합물을 백색 분말로서 생성하였다 (44 mg, 27%). MS (ES⁺) C₂₇H₃₃N₇O₃ 요구값: 503, 발견값: 504 [M+H]⁺.



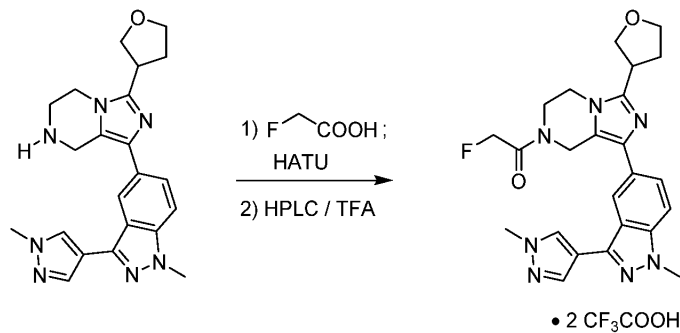
[0628]

[0629]

1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(테트라히드로푸란-3-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진 히드록로라이드.

[0630]

MeOH 중 HCl 의 용액 (MeOH (0.8 mL) 에 AcCl (0.2 mL) 를 첨가함으로써 사전 제조됨) 을 이전 단계로부터의 생성물 (30 mg, 0.060 mmol) 에 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여, 미정제 표제 화합물을 생성하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺) C₂₂H₂₅N₇O 요구값: 403, 발견값: 404 [M+H]⁺.



[0631]

[0632]

2-플루오로-1-(1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(테트라히드로푸란-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄논 비스(2,2,2-트리플루오로아세트이트).

[0633]

DMF (0.5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 히드록로라이드 (5.0 mg, 0.011 mmol) 의 용액에 2-플루오로아세트산 (1.064 mg, 0.014 mmol), HATU (5.19 mg, 0.014 mmol) 및 iPr₂NEt (9.92 μl, 0.057 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (3 mg, 38%).

[0634]

MS (ES⁺) C₂₄H₂₆FN₇O₂ 요구값: 463, 발견값: 464 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) (로타머의 2:1 비율) δ 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 0.7H), 5.22 (s, 1H), 5.15 (s, 0.3H), 5.03 (s, 1.3H), 4.96 (s, 0.7H), 4.41 (s, 1.3 H), 4.35 (s, 0.7H), 4.24-3.97 (m, 12H), 3.97-3.87 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H).

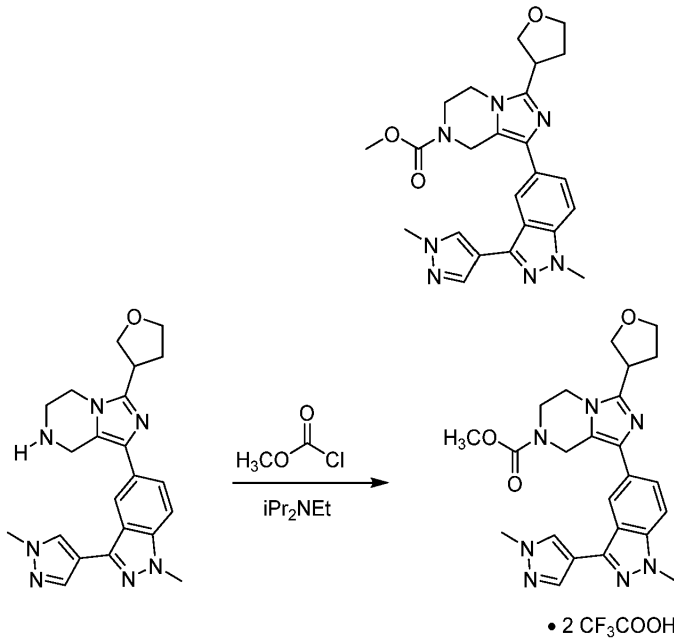
[0635]

[0636]

실시예 5

[0637]

메틸 1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(테트라히드로푸란-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카복실레이트



[0638]

[0639] 메틸 1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(테트라히드로푸란-3-일)-5,6-디히드로이미다조 [1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트 비스(2,2,2-트리플루오로아세트)염.

[0640] CH₂Cl₂ (0.5 mL) 중 1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(테트라히드로푸란-3-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진 히드록로라이드 (5.0 mg, 0.011 mmol) 의 용액에 iPr₂NEt (9.92 μl, 0.057 mmol) 및 메틸 클로로포르메이트 (1.32 μl, 0.017 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 h 동안 20 °C 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (4 mg, 51%).

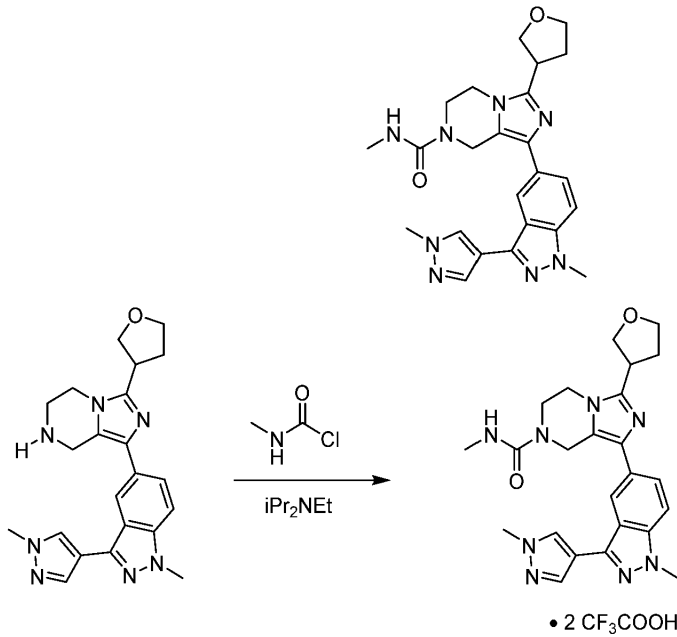
[0641] MS (ES⁺) C₂₄H₂₇N₇O₃ 요구값: 461, 발견값: 462 [M+H]⁺.

¹H NMR (MeOD) δ 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.37-4.29 (m, 2H), 4.20-3.97 (m, 12H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H).

[0642]

[0643] 실시예 6

[0644] N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(테트라히드로푸란-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[0645]

[0646]

N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(테트라히드로푸란-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세트이트).

[0647]

CH₂Cl₂ (0.5 mL) 중 1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(테트라히드로푸란-3-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진 히드록로라이드 (10 mg, 0.023 mmol) 의 용액에 iPr₂NEt (0.020 mL, 0.11 mmol) 및 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (5.50 mg, 0.027 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. THF (0.5 mL) 중 잔여물에 MeNH₂ (THF 중 2.0 M, 0.227 mL, 0.455 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70 °C 에서 4 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (3 mg, 19%).

[0648]

MS (ES⁺) C₂₄H₂₈N₈O₂ 요구값: 460, 발견값: 461 [M+H]⁺.

¹H NMR (MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.22-3.99 (m, 16H), 3.94-3.86 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H).

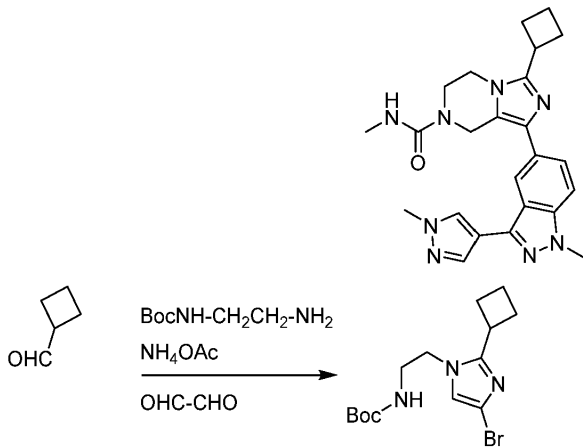
[0649]

[0650]

실시예 7

[0651]

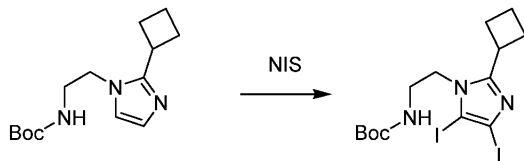
3-시클로부틸-N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[0652]

[0653] *tert*-부틸 2-(2-시클로부틸-1H-이미다졸-1-일)에틸카르바메이트.

[0654] MeOH (10 mL) 중 시클로부탄카르브알데히드 (1.68 g, 20 mmol) 의 용액에 *tert*-부틸 2-아미노에틸카르바메이트 (3.2 g, 20 mmol), NH₄OAc (1.54 g, 20 mmol) 및 글리옥살 (1.08 g, 20 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한 후, 물에 붓고, 혼합물을 EtOAc 로 추출하였다. 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 미정제 표제 화합물을 갈색 오일로서 생성하고 (5.0 g, 94%), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺): C₁₄H₂₃N₃O₂ 요구값: 265, 발견값: 266 [M+H]⁺.



[0655]

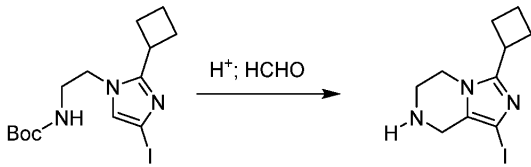
[0656] *tert*-부틸 2-(2-시클로부틸-4,5-디오오도-1H-이미다졸-1-일)에틸카르바메이트.

[0657] DMF (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (5.0 g, 19 mmol) 의 용액에 NIS (12.6 g, 56.3 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 45 °C 에서 3 h 동안 교반한 후, 물에 부었다. 혼합물을 EtOAc (30 mL X 2) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고 (20 mL X 4), Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 40% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다(1.9 g, 20%). MS (ES⁺): C₁₄H₂₁I₂N₃O₂ 요구값: 517, 발견값: 518 [M+H]⁺.

[0658]

[0659] *tert*-부틸 2-(2-시클로부틸-4-요오도-1H-이미다졸-1-일)에틸카르바메이트.

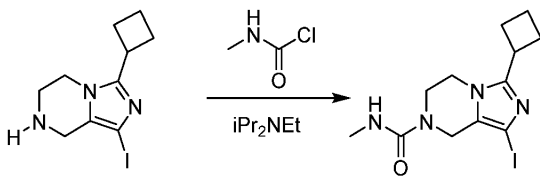
[0660] THF (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.9 g, 3.6 mmol) 의 용액에 Et₂O 중 3.0 M EtMgBr (3.6 mL, 10.8 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 -20 °C 에서 2 h 동안 교반한 후, sat. aq. NH₄Cl 로 처리하고, EtOAc (30 mL X 2) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척 (10 mL X 1) 하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 생성하였다 (1.3 g, 93%). MS (ES⁺): C₁₄H₂₂I₂N₃O₂ 요구값: 391, 발견값: 392 [M+H]⁺.



[0661]

[0662] 3-시클로부틸-1-요오도-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진 히드로클로라이드.

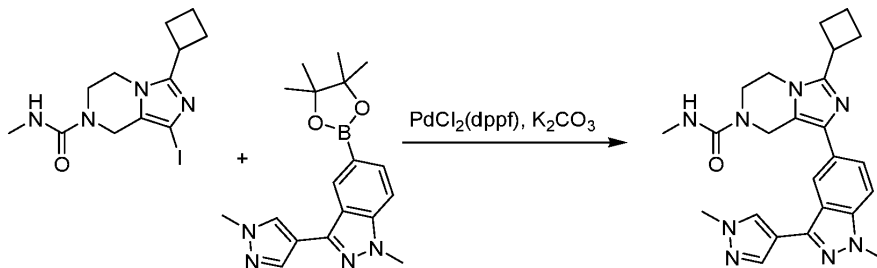
[0663] 2 M HCl/MeOH (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.3 g, 3.3 mmol) 의 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 MeOH (10 mL) 및 파라포름알데히드 (1.98 g, 66 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 °C 에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 CELITE® 를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하여, 표제 화합물 백색 고체로서 생성하였다 (800 mg, 72%). MS (ES⁺): C₁₀H₁₄IN₃ 요구값: 303, 발견값: 304 [M+H]⁺.



[0664]

[0665] 3-시클로부틸-1-요오도-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)카르복사미드.

[0666] CH₂Cl₂ (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (100 mg, 0.29 mmol) 의 용액에 메틸카르복산 클로라이드 (30 mg, 0.33 mmol) 및 iPr₂NEt (129 mg, 1.0 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 RT 에서 교반한 후, 순차적으로 1 M aq. HCl, sat. aq. NaHCO₃ 및 sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 미정제 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (100 mg, 96%). MS (ES⁺): C₁₂H₁₇IN₃O 요구값: 360, 발견값: 361 [M+H]⁺.



[0667]

[0668] 3-시클로부틸-N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0669] DMF (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (100 mg, 0.27 mmol), PdCl₂(dppf) (19 mg, 0.027 mmol), 중간체 "F" (136 mg, 0.402 mmol) 및 K₂CO₃ (111 mg, 0.81 mmol) 의 혼합물을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 역상 예비 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 10% → 45% (18 min 이내); 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (33.7 mg, 28%).

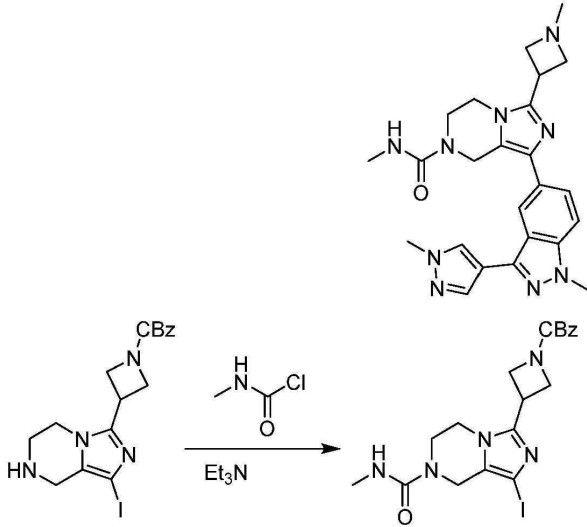
[0670] MS (ES⁺): C₂₄H₂₈N₈O 요구값: 444, 발견값: 445 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 2.58 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H).

[0671]

[0672] 실시예 8

[0673] N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로이미다조 [1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

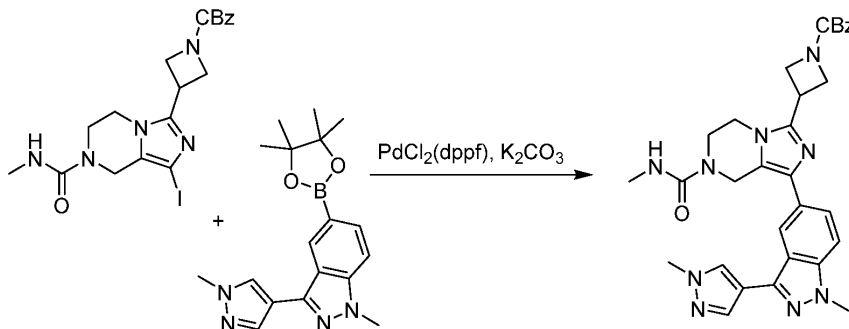


[0674]

[0675] 벤질 3-(1-요오도-7-(메틸카르바모일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트.

[0676] CH₂Cl₂ (30 mL) 중 벤질 3-(1-요오도-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트 히드록로라이드 (330 mg, 0.753 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 Et₃N (0.314 mL, 2.26 mmol) 및 메틸카르바미산 클로라이드 (105.62 mg, 1.13 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반한 후, 순차적으로 1 M aq. HCl, sat. aq. NaHCO₃ 및 sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다.

잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 5% → 25% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (274 mg, 73%). MS (ES⁺): C₁₆H₂₂IN₆O₃ 요구값: 495, 발견값: 496 [M+H]⁺.

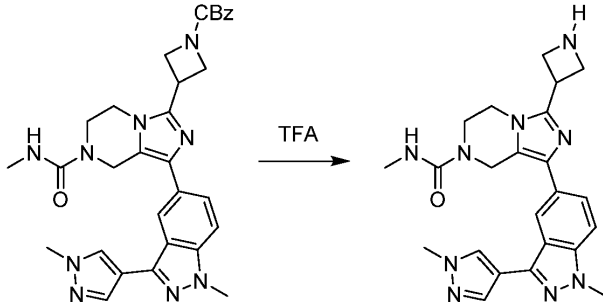


[0677]

[0678] 벤질 3-(1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-7-(메틸카르바모일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트.

[0679] DMF (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (274 mg, 553 μmol), 중간체 "F" (224.51 mg, 663.81 μmoles), 2.0

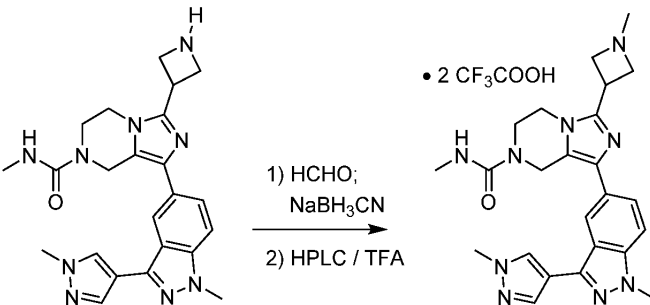
M aq. K₂CO₃ (0.830 mL, 1.66 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (69.15 mg, 82.98 μmol) 의 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징한 후, 90 °C 에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 25% → 100% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (210 mg, 65%). MS (ES⁺): C₃₁H₃₃N₉O₃ 요구값: 579, 발견값: 580 [M+H]⁺.



[0680]

[0681] 3-(아세티딘-3-일)-N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드 (중간체 "G").

[0682] TFA (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (210 mg, 362 μmol) 의 혼합물을 1 h 동안 65 °C 에서 가열한 후, 감압 하에 농축하여, 미정제 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (152 mg, 94%). MS (ES⁺): C₂₃H₂₇N₉O 요구값: 445, 발견값: 446 [M+H]⁺.



[0683]

[0684] N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(1-메틸아세티딘-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세트레이트).

[0685] MeOH (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (50.0 mg, 112 μmol) 및 37% aq. 포름알데히드 (91.07 μL, 1.22 mmol) 의 혼합물에 NaBH₃CN (8.46 mg, 135 μmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 RT 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 역상 예비 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1%TFA/MeCN; 구배: B = 0% → 45% (18 min 이내); 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (22 mg, 29%).

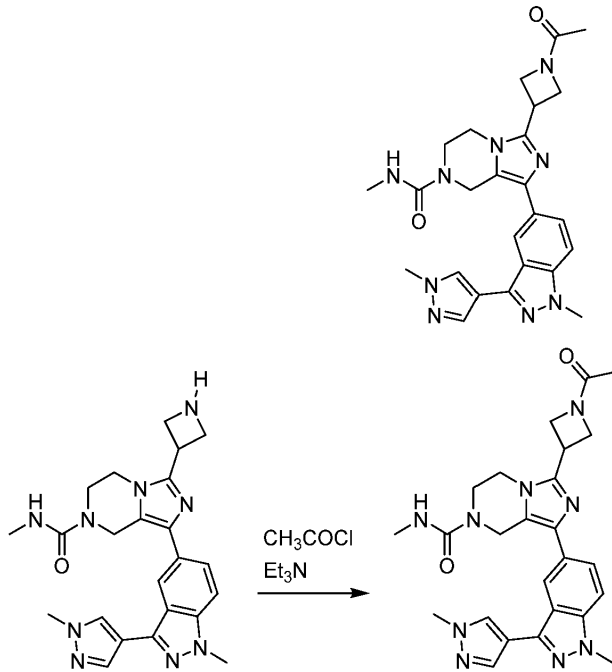
[0686] MS (ES⁺): C₂₄H₂₉N₉O 요구값: 459, 발견값: 460 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.08 (s, 1 H), 7.78-7.66 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 4.86 (br s, 2H), 4.16-4.06 (m, 3H), 4.05-3.96 (m, 5H), 3.95-3.82 (m, 5H), 3.60-2.55 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

[0687]

[0688] 실시예 9

[0689] 3-(1-아세틸아세티딘-3-일)-N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[0690]

[0691] 3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0692]

CH₂Cl₂ (10 mL) 중 중간체 "G" (50.0 mg, 112 μmol) 의 용액에 0 °C 에서 Et₃N (46.80 μL, 336.7 μmol) 및 AcCl (12.01 μL, 168.3 μmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 교반한 후, 순차적으로 1 M aq. HCl, sat. aq. NaHCO₃ 및 sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 5% → 25% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (12 mg, 22%).

[0693]

MS (ES)⁺: C₂₅H₂₉N₉O₂ 요구값: 487 발견값: 488 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 4H), 4.07-4.01 (m, 5H), 3.93-3.85 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

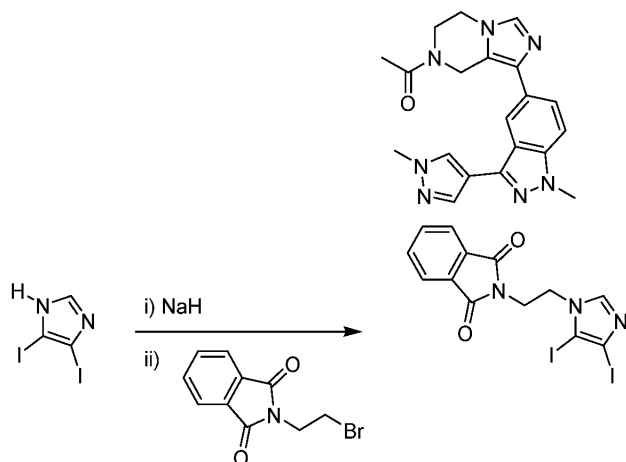
[0694]

실시예 10

[0695]

1-(1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에타논

[0696]

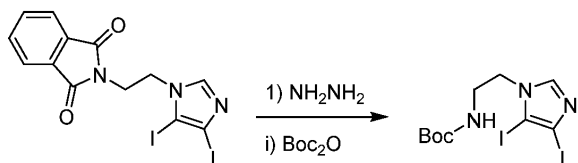


[0697]

[0698] 2-(2-(4,5-디요오도-1H-이미다졸-1-일)에틸)이소인돌린-1,3-디온.

[0699]

DMF (45 mL) 중 4,5-디요오도-1H-이미다졸 (2.0 g, 5.9 mmol) 의 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60%, 356 mg, 8.91 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 RT 에서 교반한 후, 2-(2-브로모에틸)이소인돌린-1,3-디온 (2.33 g, 8.91 mmol) 로 처리하였다. 혼합물을 60 °C 에서 밤새 교반한 후, RT 로 냉각시키고, 물 (30 mL) 에 부었다. 침전된 고체를 수집하고, 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (1.72 g, 59%). MS (ES⁺): C₁₃H₉I₂N₃O₂ 요구값: 493, 발견값: 434 [M+H]⁺.



[0700]

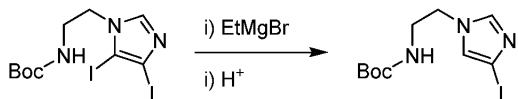
[0701] tert-부틸 2-(4,5-디요오도-1H-이미다졸-1-일)에틸카르바메이트.

[0702]

EtOH (15 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.56 g, 3.16 mmol) 의 용액에 히드라진 히드레이트 (791.97 mg, 15.82 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 2 h 동안 교반하고, RT 로 냉각시키고, CH₂Cl₂ (150 mL) 로 희석하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 여과액을 감압 하에 농축하여, 무색 오일을 생성하였다. 오일을 CH₂Cl₂ (60 mL) 에 용해시키고, 용액에 Boc₂O (966.77 mg, 4.43 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한 후, sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 10% → 60% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (1.21 g, 83%).

[0703]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).



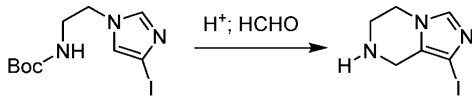
[0704]

[0705] tert-부틸 2-(4-요오도-1H-이미다졸-1-일)에틸카르바메이트.

[0706]

THF (20 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.21 g, 2.61 mmol) 의 용액에 -20 °C 에서 Et₂O 중 3.0 M EtMgBr (2.61 mL, 7.84 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 2 h 동안 -20 °C 에서 교반한 후, sat. aq. NH₄Cl 로 처리하고, EtOAc (45 mL X 2) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척 (30 mL) 하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (0.85 g, 96%). MS

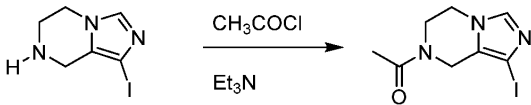
(ES)⁺: C₁₀H₁₆IN₃O₂ 요구값: 337, 발견값: 338 [M+H]⁺.



[0707]

[0708] 1-요오도-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진 히드로클로라이드.

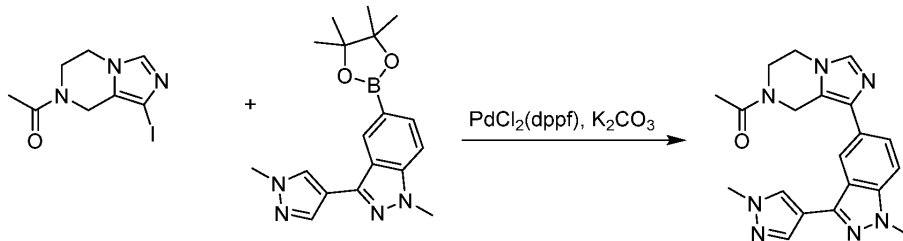
[0709] MeOH (10 mL) 중 표제 화합물 (850 mg, 2.52 mmol) 및 2 M HCl 의 혼합물을 RT 에서 5 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 EtOH (15 mL) 중 파라포름알데히드 (1.50 g, 50.1 mmol) 의 혼합물로 처리하였다. 생성된 혼합물을 80 °C 에서 2 h 동안 교반하고, RT 로 냉각시킨 후, 감압 하에 일부 농축하고, 고체를 여과에 의해 분리하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (645 mg, 90%). MS (ES)⁺: C₆H₈IN₃ 요구값: 249, 발견값: 250 [M+H]⁺.



[0710]

[0711] 1-(1-요오도-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄논.

[0712] CH₂Cl₂ (15 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (325 mg, 1.14 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 Et₃N (0.475 mL, 3.41 mmol) 및 AcCl (0.122 mL, 1.71 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반한 후, 순차적으로 1 M aq. HCl, sat. aq. NaHCO₃ 및 sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 5% → 25% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (320 mg, 97%). MS (ES)⁺: C₈H₁₀IN₃O 요구값: 291, 발견값: 292 [M+H]⁺.



[0713]

[0714] 1-(1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄논.

[0715] DMF (2 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (90.0 mg; 309 μmol), 중간체 "F" (125.5 mg, 371.0 μmol), 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.464 mL, 928 μmol) 및 PdCl₂(dppf) (38.65 mg, 46.38 μmol) 의 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징 하였다. 혼합물을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 25% → 100% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (60 mg, 52%).

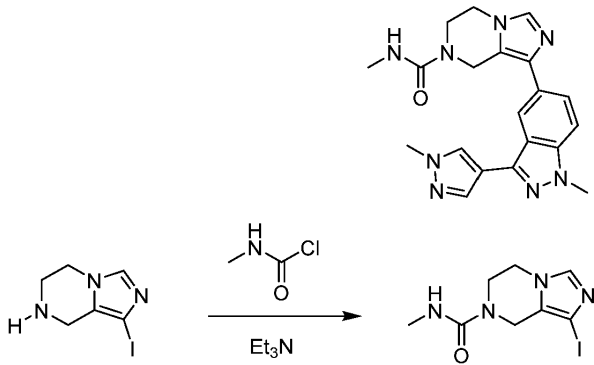
[0716] MS (ES)⁺: C₂₀H₂₁N₇O 요구값: 375, 발견값: 376 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) (로타머의 2:1 비율) δ 8.23 (s, 1H), 8.13-8.01 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.59-7.46 (m, 1H), 5.04 (s, 0.7H), 5.00 (s, 1.3H), 4.28-4.26 (m, 1.3H), 4.25-4.13 (m, 0.7H), 4.07 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.01 (br s, 3H), 4.00-3.93 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.23 (s, 1H).

[0717]

[0718] 실시예 11

[0719] N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드

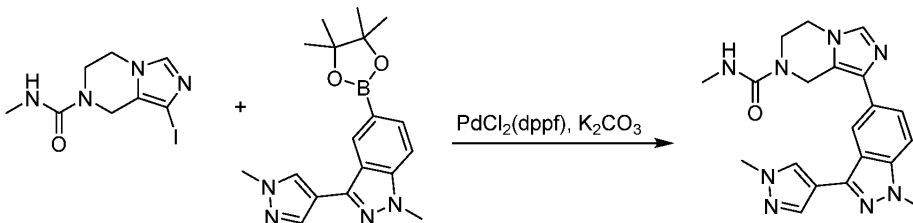


[0720]

[0721] 1-요오도-N-메틸-6,8-디히드로-5H-이미다조[1,5-a]피라진-7-카르복사미드.

[0722] CH₂Cl₂ (15 mL) 중 1-요오도-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진 히드로클로라이드 (320 mg, 1.12 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 Et₃N (0.467 mL, 3.36 mmol) 및 메틸카르바산 클로라이드 (157.2 mg, 1.68 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반한 후, 순차적으로 1 M aq. HCl, sat. aq. NaHCO₃ 및 sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 5% → 25% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (336 mg, 98%). MS (ES⁺): C₈H₁₁IN₄O 요구값: 306, 발견값: 307 [M+H]⁺.

[0723]



[0724] N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0725] DMF (2 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (100 mg, 327 μmol), 중간체 "F" (132.59 mg, 392.02 μmol), 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.490 mL, 980 μmol) 및 PdCl₂(dppf) (40.83 mg, 49.00 μmoles) 의 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징하였다. 혼합물을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 25% → 100% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (70 mg, 55%).

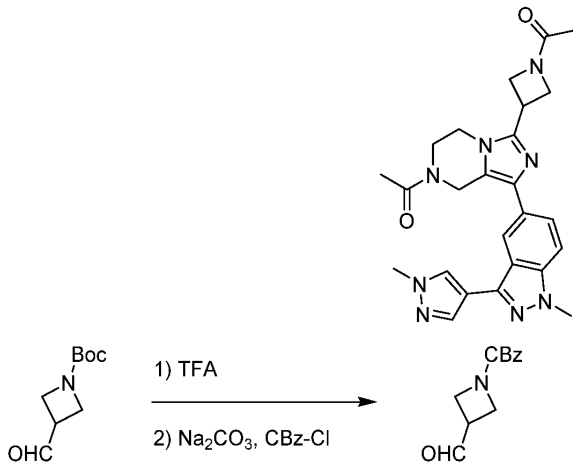
[0726] MS (ES⁺): C₂₀H₂₂N₈O 요구값: 390, 발견값: 391 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.22 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.88 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H).

[0727]

[0728] 실시예 12

[0729] 1-(3-(7-아세틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)아제티딘-1-일)에탄-1-온



[0730]

[0731]

[0732]

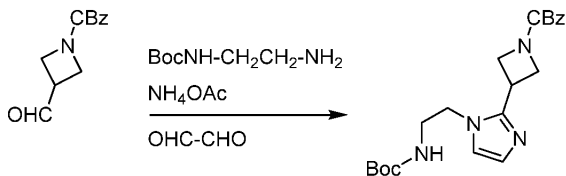
벤질 3-포르밀아제티딘-1-카르복실레이트.

CH₂Cl₂ (60 mL) 중 tert-부틸 3-포르밀아제티딘-1-카르복실레이트 (4.5 g, 24 mmol) 의 용액에 TFA (20 mL) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반한 후, 무색 오일로 감압 하에 농축하였다. 오일을 THF (100 mL) 및 물 (100 mL) 에 용해시키고, 혼합물을 Na₂CO₃ (10.22 g, 96.42 mmol) 이후 벤질 클로로포르메이트 (3.80 mL, 25.3 mmol) 로 처리하였다. 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한 후, EtOAc (60 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고 (30 mL X 2), Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 10% → 60% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 생성하였다 (2.2 g, 42%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.83

(appar dd, J = 2.7, 1.9 Hz, 1H), 7.43-7.28 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.29-4.10 (m, 4H), 3.45-3.33 (m, 1H).

[0733]



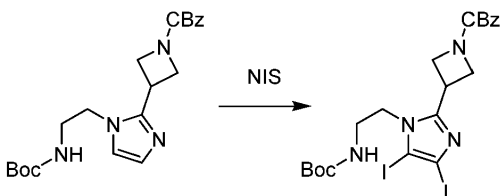
[0734]

[0735]

[0736]

벤질 3-(1-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸)-1H-이미다졸-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트.

MeOH (90 mL) 중 글리옥살 (1.26 mL, 10.0 mmol) 및 이전 단계로부터의 생성물 (2.2 g, 10 mmol) 의 교반 용액에 NH₄OAc (781.3 mg, 10.03 mmol) 및 tert-부틸 2-아미노에틸카르바메이트 (1.61 g, 10.0 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한 후, 물에 붓고, EtOAc 로 추출하였다. 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 60% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 생성하였다 (3.88 g, 97%). MS (ES⁺): C₂₁H₂₈N₄O₄ 요구값: 400, 발견값: 401 [M+H]⁺.

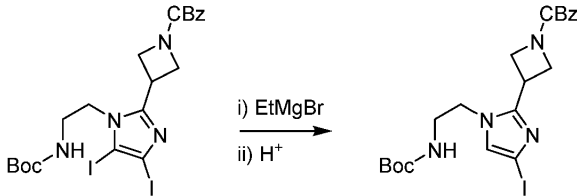


[0737]

[0738]

벤질 3-(1-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸)-4,5-디요오도-1H-이미다졸-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트.

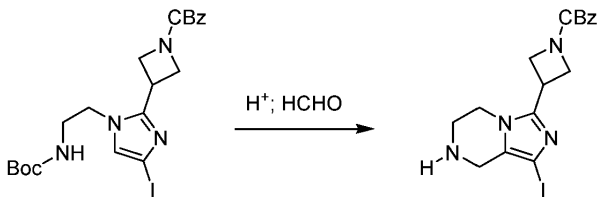
[0739] DMF (75 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (3.88 g, 9.71 mmol) 의 용액에 NIS (6.56 g, 29.1 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C 에서 밤새 교반한 후, 물에 붓고, 혼합물을 EtOAc (60 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고 (25 mL X 4), Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 40% EtOA) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. MS (ES⁺): C₂₁H₂₆I₂N₄O₄ 요구값: 652, 발견값: 653 [M+H]⁺.



[0740]

[0741] 벤질 3-[1-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸]-4-요오도-이미다졸-2-일]아제티딘-1-카르복실레이트.

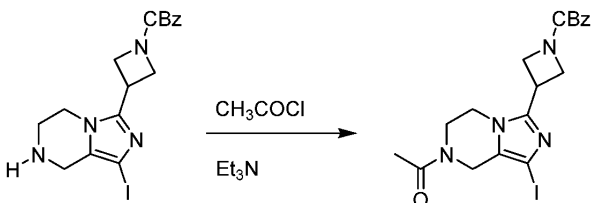
[0742] THF (50 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (2.3 g, 3.5 mmol) 의 용액에 -20 °C 에서 Et₂O 중 3.0 M EtMgBr (3.53 mL, 10.6 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 2h 동안 -20 °C 에서 교반한 후, sat. aq. NH₄Cl 로 처리하고, EtOAc (50 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척 (25 mL) 하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다. MS (ES⁺): C₂₁H₂₇I₂N₄O₄ 요구값: 526, 발견값: 527 [M+H]⁺.



[0743]

[0744] 벤질 3-(1-요오도-5,6,7,8-테트라하드로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트 히드록로라이드.

[0745] 2 M HCl/MeOH (20 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.76 g, 3.34 mmol) 의 혼합물을 5 h 동안 RT 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하여, 황색 고체를 생성하였다. 고체에 파라포름알데히드 (1.47 g, 49.0 mmol) 및 EtOH (45 mL) 를 첨가하였다. 혼합물을 2 h 동안 80 °C 에서 가열한 후, 감압 하에 일부 농축하고, 생성된 고체를 여과에 의해 단리하고, CH₂Cl₂ (5 mL x 3) 로 세척하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (760 mg, 48%). MS (ES⁺): C₁₇H₁₉I₂N₄O₂ 요구값: 438, 발견값: 439 [M+H]⁺.

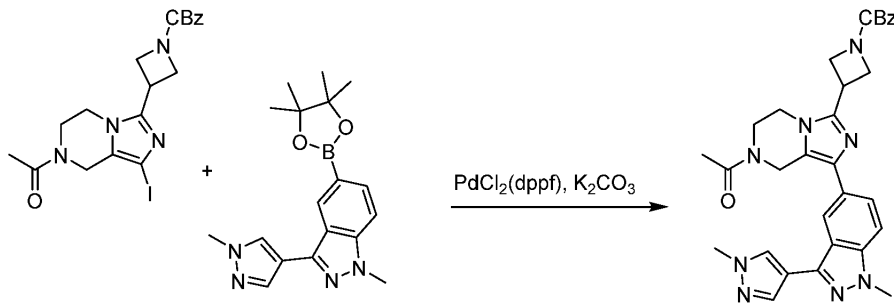


[0746]

[0747] 벤질 3-(7-아세틸-1-요오도-5,6,7,8-테트라하드로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트.

[0748] CH₂Cl₂ (25 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (340 mg, 717 μmol) 의 용액에 0 °C 에서 Et₃N (0.324 mL, 2.33 mmol) 및 AcCl (0.083 mL, 1.16 mmol) 를 첨가하였다. 반응물을 1 h 동안 교반한 후, 순차적으로 sat. aq. NaHCO₃ 및 sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 황

색 고체로서 생성하였다 (285 mg, 83%). MS (ES⁺): C₁₉H₂₁IN₄O₃ 요구값: 480, 발견값: 481 [M+H]⁺.

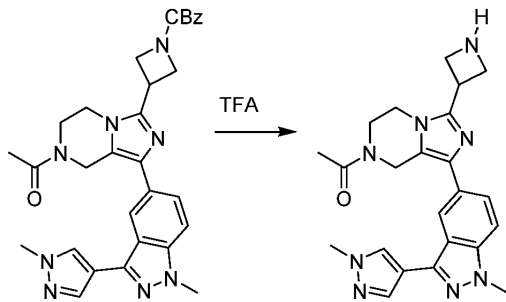


[0749]

[0750] *벤질 3-(7-아세틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)아세트아미드-1-카르복실레이트.*

[0751] DMF (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (285 mg, 593 μmol), 중간체 "F" (240.83 mg, 712.05 μmol), 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.890 mL, 1.78 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (74.17 mg, 89.01 μmol) 의 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징한 후, 90 °C 에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 10% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (225 mg, 67%).

MS (ES⁺): C₃₁H₃₂N₈O₃ 요구값: 564, 발견값: 565 [M+H]⁺.

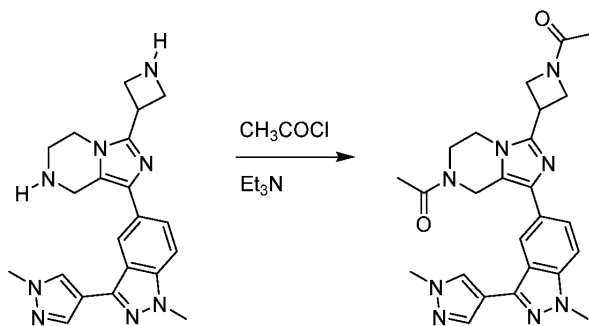


[0752]

[0753] *1-(3-(아세트아미드-3-일)-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에타논 (중간체 "H").*

[0754] 이전 단계로부터의 생성물 (220 mg, 390 μmol) 및 TFA (10 mL) 의 혼합물을 1 h 동안 65 °C 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하여, 미정제 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (165 mg, 98%). MS (ES⁺): C₂₃H₂₆N₈O

요구값: 430, 발견값: 431 [M+H]⁺.



[0755]

[0756] *1-(3-(7-아세틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)아세트아미드-1-일)에타논.*

[0757] CH₂Cl₂ (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (45.0 mg, 105 μmol) 의 용액에 0 °C 에서 Et₃N (0.436 mL, 314

μmol) 및 AcCl ($11.19 \mu\text{L}$, $156.8 \mu\text{mol}$) 를 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 교반한 후, 순차적으로 1 M aq. HCl , sat. aq. NaHCO_3 및 sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO_2 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 $5\% \rightarrow 25\% \text{ EtOAc}$) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (20 mg , 40%).

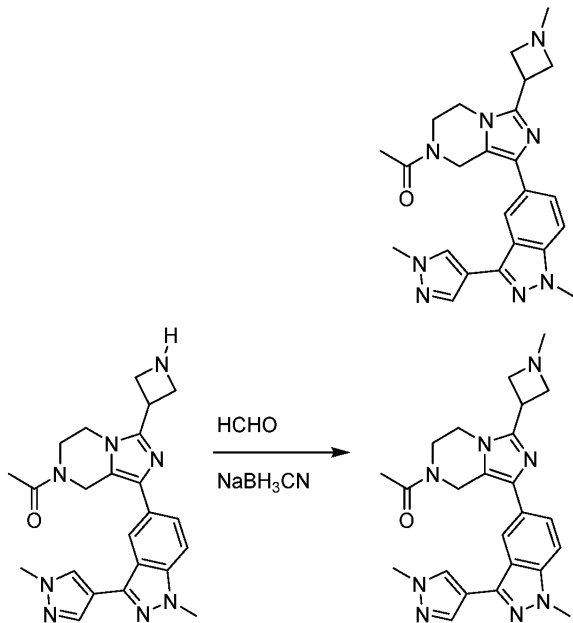
[0758] MS (ES^+): $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2$ 요구값: **472** 발견값: **473** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) (로타머의 2:1 비율) δ 8.24 (br s, 1H), 8.15-8.00 (m, 2H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 5.02 (s, 0.7H), 5.00 (s, 1.3H), 4.63-4.60 (m, 2H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 5H), 4.02-3.99 (m, 6H), 2.24 (s, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.95 (s, 1H).

[0759]

[0760] 실시예 13

[0761] 1-(1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄논



[0762]

[0763] MeOH (10 mL) 중 $37\% \text{ aq.}$ 포름알데히드 ($90.94 \mu\text{L}$, 1.21 mmol) 및 중간체 "H" (55.0 mg , $121 \mu\text{mol}$) 의 용액에 NaBH_3CN (9.15 mg , $146 \mu\text{mol}$) 를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 역상 예비 HPLC (이동상: A = $0.1\% \text{ NH}_4\text{HCO}_3 / \text{H}_2\text{O}$, B = MeCN; 구배: B = $5\% \rightarrow 95\%$ (18 min 이내); 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (34 mg , 63%).

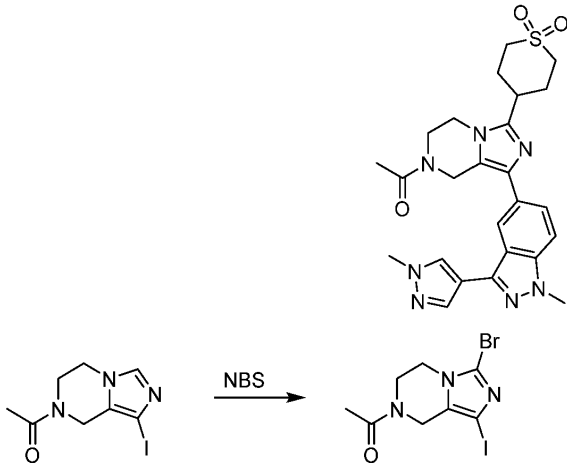
[0764] MS (ES^+): $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}$ 요구값: **444**, 발견값: **445** $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) (로타머의 2:1 비율) δ 8.26 (s, 1H), 8.18-8.01 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.67-7.55 (m, 1H), 5.03 (s, 0.7H), 5.00 (s, 1.3H), 4.11 (appar br s, 4H), 4.06-3.96 (m, 6H), 3.96-3.89 (m, 3H), 3.71-3.58 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 2.19 (s, 1H).

[0765]

[0766] 실시예 14

[0767] 1-[3-(1,1-디옥소티안-4-일)-1-[1-메틸-3-(1-메틸피라졸-4-일)인다졸-5-일]-6,8-디히드로-5H-이미다조[1,5-a]피라진-7-일]에탄논

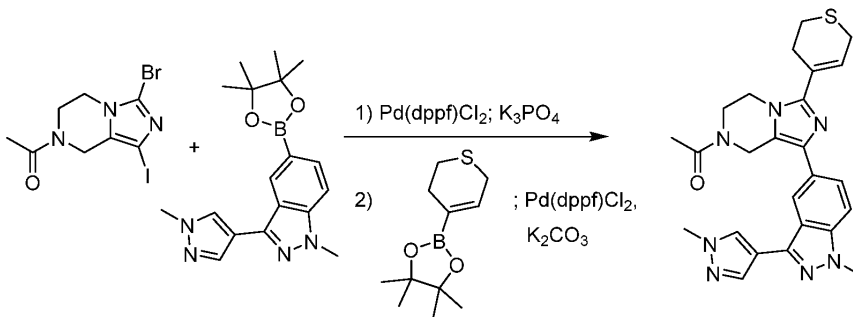


[0768]

[0769] 1-(3-브로모-1-요오도-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에타논.

[0770] MeCN (15 mL) 중 1-(1-요오도-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에타논 (225 mg, 773 μmol) 의 용액에 NBS (170.19 mg, 927.54 μmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 3 h 동안 RT 에서 교반한 후, sat. aq. Na_2SO_3 (1 mL) 및 EtOAc (45 mL) 로 처리하였다. 혼합물을 sat. aq. NaHCO_3 (15 mL X 2) 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (220 mg, 77%).

MS (ES^+): $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrIN}_3\text{O}$ 요구값: 369, 발견값: 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

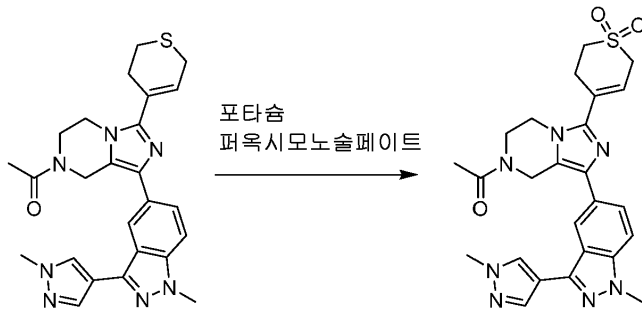


[0771]

[0772] 1-(3-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에타논.

[0773] 1,4-디옥산 / H_2O (3:1, 2 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (200 mg, 541 μmol), 중간체 "F" (182.83 mg, 540.56 μmol), K_3PO_4 (344 mg, 1.62 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (45.05 mg, 54.06 μmol) 의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼징하였다. 혼합물을 90 $^\circ\text{C}$ 에서 3 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 1,4-디옥산/ H_2O (3:1, 2 mL), 2-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (170.73 mg, 754.96 μmoles), K_2CO_3 (223.6 mg, 1.62 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (44.94 mg, 53.93 μmol) 를 첨가하였다.

혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼징하고, 100 $^\circ\text{C}$ 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO_2 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 25% \rightarrow 100% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (105 mg, 41%). MS (ES^+): $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{OS}$ 요구값: 473, 발견값: 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



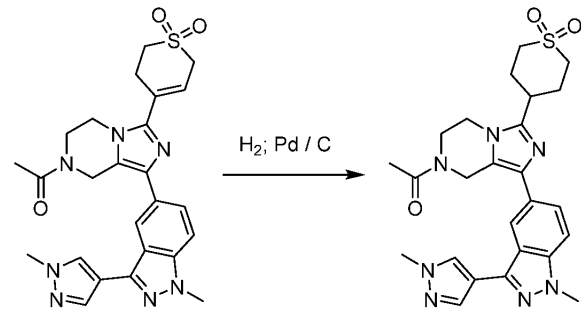
[0774]

[0775]

1-[3-(1,1-디옥소-3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-1-[1-메틸-3-(1-메틸피라졸-4-일)인다졸-5-일]-6,8-디히드로-5H-이미다조[1,5-a]피라진-7-일]에타논.

[0776]

이전 단계로부터의 생성물 (75.0 mg, 0.158 mmol) 및 MeOH/H₂O (10:1, 10 mL) 의 혼합물에 포타슘 퍼옥시모노솔페이트 (275 mg, 1.58 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 5 h 동안 교반하고, 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 CH₂Cl₂ (25 mL) 로 희석하고, 생성된 혼합물을 순차적으로 sat. aq. Na₂SO₃ (5 mL) 및 sat. aq. NaCl (10 mL X 2) 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 생성하였다 (56 mg, 70%). MS (ES⁺): C₂₅H₂₇N₇O₃S 요구값: 505, 발견값: 506 [M+H]⁺.



[0777]

[0778]

1-[3-(1,1-디옥소티안-4-일)-1-[1-메틸-3-(1-메틸피라졸-4-일)인다졸-5-일]-6,8-디히드로-5H-이미다조[1,5-a]피라진-7-일]에타논.

[0779]

MeOH (15 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (56 mg, 110 μmol) 및 20% Pd(OH)₂ / C (30 mg) 의 혼합물을 H₂ 의 대기 하에 밤새 교반하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 역상 예비 HPLC (이동상: A = 0.1% NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 0% → 45% (18 min 이내); 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (6 mg, 11%).

[0780]

MS (ES⁺): C₂₅H₂₉N₇O₃S 요구값: 507, 발견값: 508 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) (로타머의 2:1 비율) δ 8.26 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 5.05 (s, 0.7H), 5.02 (s, 1.3H), 4.24 (appart, J = 5.5 Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 4H), 4.08-3.99 (m, 6H), 3.32-3.20 (m, 4H), 2.61-2.47 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.21 (s, 1H).

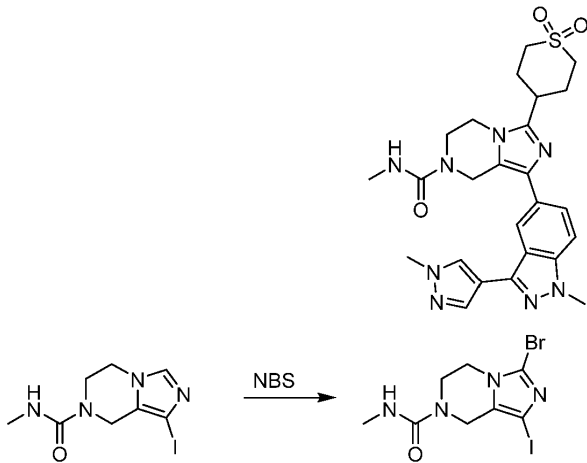
[0781]

[0782]

실시예 15

[0783]

3-(1,1-디옥소티안-4-일)-N-메틸-1-[1-메틸-3-(1-메틸피라졸-4-일)인다졸-5-일]-6,8-디히드로-5H-이미다조[1,5-a]피라진-7-카르복사미드

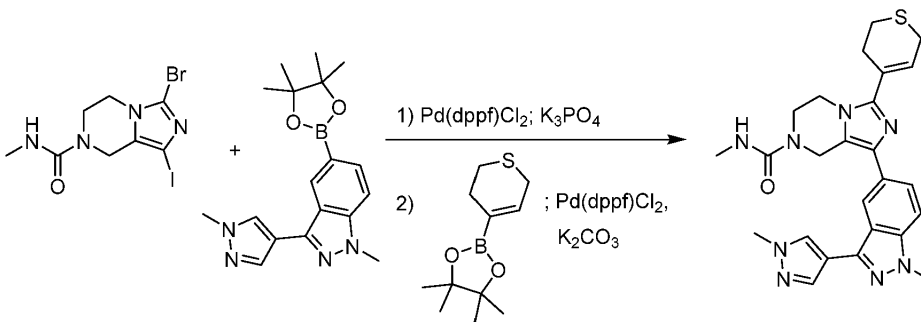


[0784]

[0785] 3-브로모-1-요오도-N-메틸-6,8-디히드로-5H-이미다조[1,5-a]피라진-7-카르복사미드.

[0786]

MeCN (20 mL) 중 1-요오도-N-메틸-6,8-디히드로-5H-이미다조[1,5-a]피라진-7-카르복사미드 (236 mg, 771 μ mol) 의 용액에 NBS (169.76 mg, 925.17 μ mol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 3 h 동안 교반한 후, sat. aq. Na₂SO₃ (1 mL) 및 EtOAc (45 mL) 로 처리하였다. 혼합물을 sat. aq. NaHCO₃ (15 mL X 2) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (251 mg, 85%). MS (ES⁺): C₈H₁₀BrIN₄O 요구값: 384, 발견값: 385 [M+H]⁺.

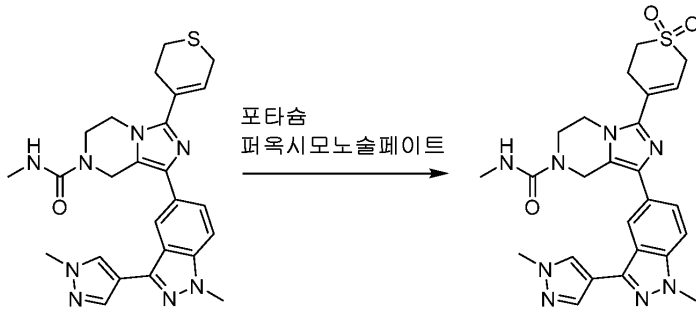


[0787]

[0788] 3-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0789]

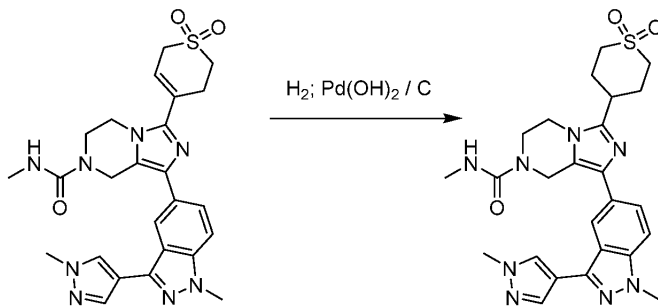
1,4-디옥산/H₂O (3:1, 10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (251 mg, 652 μ mol), 중간체 "F" (220.50 mg, 651.94 μ mol), K₃PO₄ (415 mg, 1.96 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (54.33 mg, 65.19 μ mol) 의 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징하였다. 혼합물을 90 °C 에서 2 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 1,4-디옥산-H₂O (3:1, 2 mL), 2-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (205.75 mg, 909.78 μ mol), K₂CO₃ (269 mg, 1.95 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (54.15 mg, 64.98 μ mol) 를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징하고, 혼합물을 100 °C 에서 5 h 동안 가열한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 25% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 갈색 고체로서 생성하였다 (138 mg, 43%). MS (ES⁺): C₂₅H₂₈N₈OS 요구값: 488, 발견값: 489 [M+H]⁺.



[0790]

[0791] 3-(1,1-디옥소-3,4-디히드로-2H-티오피란-4-일)-N-메틸-1-[1-메틸-3-(1-메틸피라졸-4-일)인다졸-5-일]-6,8-디히드로-5H-이미다조[1,5-a]피라진-7-카르복사미드.

[0792] 이전 단계로부터의 생성물 (75.0 mg, 153 μ mol) 및 MeOH/H₂O (10:1, 10 mL) 의 혼합물에 포타슘 퍼옥시모노솔페이트 (133.06 mg, 767.47 μ mol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한 후, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 CH₂Cl₂ (25 mL) 로 처리하고, 순차적으로 sat. aq. Na₂SO₃ (5 mL) 및 sat. aq. NaCl (10 mL X 2) 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 생성하였다 (42 mg, 53%). MS (ES)⁺: C₂₅H₂₈N₈O₃S 요구값: 520, 발견값: 521 [M+H]⁺.



[0793]

[0794] 3-(1,1-디옥스토안-4-일)-N-메틸-1-[1-메틸-3-(1-메틸피라졸-4-일)인다졸-5-일]-6,8-디히드로-5H-이미다조[1,5-a]피라진-7-카르복사미드.

[0795] MeOH (15 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (42 mg, 81 μ mol) 및 20% Pd(OH)₂ / C (30 mg) 의 혼합물을 H₂ 의 대기 하에 밤새 교반하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 역상 예비 HPLC (이동상: A = 0.1% NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 0% → 45% (18 min 이내); 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (3.1 mg, 7%).

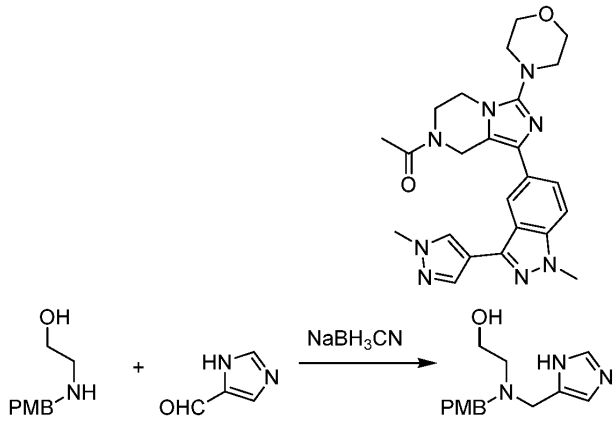
[0796] MS (ES)⁺: C₂₅H₃₀N₈O₃S 요구값: 522, 발견값: 523 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.17-4.08 (m, 5H), 4.06-3.95 (m, 4H), 3.90 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.33-3.14 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.62-2.45 (m, 2H), 2.42-2.24 (m, 2H).

[0797]

[0798] 실시예 16

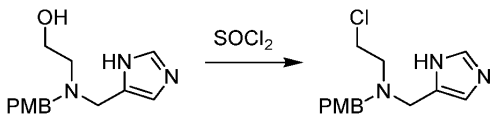
[0799] 1-(1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-모르폴리노-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄논



[0800]

[0801] 2-(((1H-이미다졸-5-일)메틸)(4-메톡시벤질)아미노)에탄올.

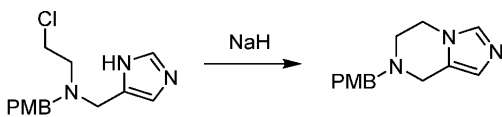
[0802] MeCN (220 mL) 및 MeOH (22 mL) 중 1H-이미다졸-4-카르보알데히드 (14.85 g, 154.5 mmol) 및 2-(4-메톡시벤질아미노)에탄올 (20.00 g, 110.4 mmol) 의 용액에 AcOH (10 mL) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반하고, 0 °C 로 냉각시킨 후, NaBH₃CN (8.32 g, 132 mmol) 로 분획으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT 에서 3 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 CH₂Cl₂ (200 mL) 와 sat. aq. NaHCO₃ (200 mL) 사이에서 분할하였다. 수성 층을 1 M aq. NaOH 로 처리하여 pH 를 14 로 조절한 후, CH₂Cl₂ (75 mL X 4) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 생성하였다 (22.30 g, 77%). MS (ES⁺): C₁₄H₁₉N₃O₂ 요구값: 261, 발견값: 262 [M+H]⁺.



[0803]

[0804] 2-클로로-N-(1H-이미다졸-5-일메틸)-N-[(4-메톡시페닐) 메틸]에탄아민.

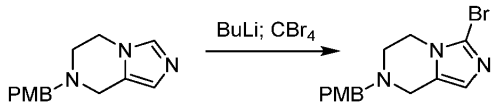
[0805] 1,4-디옥산 (200 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (23.00 g, 88.01 mmoles) 의 용액에 SOCl₂ (25.54 mL, 352 mmol) 를 10 min 에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 60 °C 에서 3 h 동안 교반한 후, RT 로 냉각시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 1,4-디옥산 및 톨루엔에 용해시킨 후, 또다시 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (20.40 g, 83%). MS (ES⁺): C₁₄H₁₈ClN₃O 요구값: 279, 발견값: 280 [M+H]⁺.



[0806]

[0807] 7-[(4-메톡시페닐)메틸]-6,8-디히드로-5H-이미다조[1,5-a]피라진.

[0808] DMF (45 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (5.00 g, 17.9 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 NaH (미네랄 오일 중 60%, 2.86 g, 71.5 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 교반하여, 천천히 RT 로 2 h 동안 가온되게 한 후, sat. aq. NH₄Cl 로 처리하고, CH₂Cl₂ (60 mL X 4) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 생성하였다 (1.62 g, 37%). MS (ES⁺): C₁₄H₁₇N₃O 요구값: 243, 발견값: 244 [M+H]⁺.

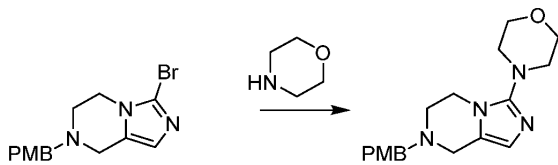


[0809]

[0810] 3-브로모-7-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진.

[0811] THF (20 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (500.0 mg, 2.06 mmol) 의 용액에 -78 °C 에서 BuLi (헥산 중 2.5 M, 1.15 mL, 2.88 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 -78 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 2 mL 의 THF 중 CBr₄ (954 mg, 2.88 mmol) 로 처리하였다. 혼합물을 -78 °C 에서 30 min 동안 교반한 후, sat. aq. NH₄Cl 로 처리하고, RT 로 가온시켰다. 혼합물을 CH₂Cl₂ (20 mL X 3) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고 (20 mL), MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (EtOAc 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (280.0 mg, 42%).

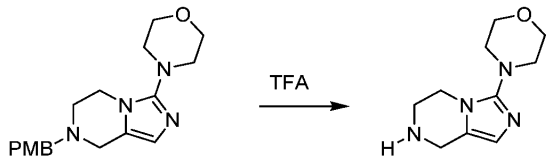
MS (ES⁺): C₁₄H₁₆BrN₃O 요구값: 321, 발견값: 322 [M+H]⁺.



[0812]

[0813] 4-(7-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)모르폴린.

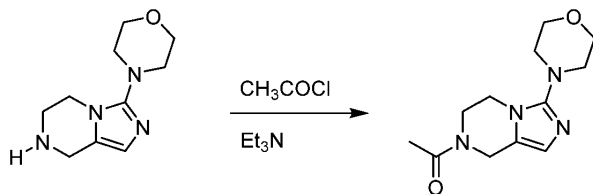
[0814] 이전 단계로부터의 생성물 (200.0 mg, 620.7 μmol) 및 모르폴린 (10 mL) 의 혼합물을 40 h 동안 밀봉된 튜브에서 140 °C 에서 교반한 후, RT 로 냉각시키고, CH₂Cl₂ (45 mL) 로 희석하였다. 혼합물을 sat. aq. NaCl 로 세척하고 (25 mL X 3), MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (EtOAc 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 생성하였다 (180.0 mg, 88%). MS (ES⁺): C₁₈H₂₄N₄O₂ 요구값: 328, 발견값: 329 [M+H]⁺.



[0815]

[0816] 4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)모르폴린.

[0817] TFA (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (160.0 mg, 487.2 μmol) 의 혼합물을 130 °C 에서 25 min 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하여, 미정제 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (100.0 mg, 99%). MS (ES⁺): C₁₀H₁₆N₄O 요구값: 208, 발견값: 209 [M+H]⁺.

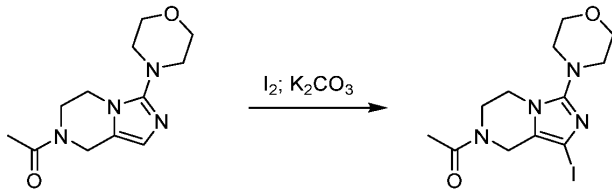


[0818]

[0819] 1-(3-모르폴리노-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄논.

[0820] CH₂Cl₂ (15 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (100.0 mg, 480.2 μmol) 의 용액에 0 °C 에서 Et₃N (0.267 mL, 1.92 mmol) 및 AcCl (51.40 μL, 720.2 μmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 2.5 h 동안 교반한 후, 순차적으로 sat. aq. NaHCO₃ 및 sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다.

잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 5% → 25% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 갈색 고체로서 생성하였다 (110.0 mg, 92%). MS (ES⁺): C₁₂H₁₈N₄O₂ 요구값: 250, 발견값: 251 [M+H]⁺.



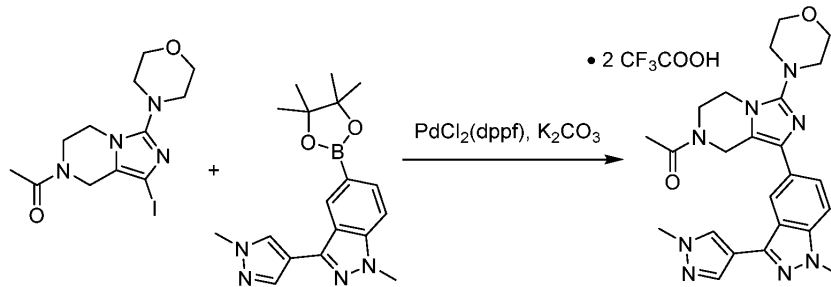
[0821]

1-(1-(1-요오도-3-모르폴리노-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄논.

[0822]

DMF (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (120.0 mg, 479.4 μmol) 및 K₂CO₃ (265 mg, 1.92 mmol) 의 혼합물에 I₂ (182.52 mg, 719.13 μmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 5 h 동안 교반한 후, sat. aq. Na₂SO₃ 로 처리하고, CH₂Cl₂ (15 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고 (10 mL X 3), MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 갈색 오일로서 생성하였다 (60.0 mg, 33%). MS (ES⁺): C₁₂H₁₇IN₄O₂ 요구값: 376, 발견값: 377 [M+H]⁺.

[0823]



[0824]

1-(1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-모르폴리노-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄논 비스(2,2,2-트리플루오로아세트이트).

[0825]

DMF (2 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (60.00 mg, 159.5 μmol), 중간체 "F" (64.73 mg, 191.4 μmol), 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.239 mL, 478 μmol) 및 PdCl₂(dppf) (19.94 mg, 23.92 μmol) 의 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징하였다. 혼합물을 1 h 동안 90 °C 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 역상 예비 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA/물, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 45% (18 min 이내); 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (16.0 mg, 15%).

[0826]

MS (ES⁺): C₂₄H₂₈N₈O₂ 요구값: 460, 발견값: 461 [M+H]⁺.

[0827]

¹H NMR (CD₃OD) (로타머의 2:1 비율) δ 8.26 (s, 1H), 8.22-8.14 (m, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.69-7.52 (m, 1H), 5.06 (s, 0.7H), 4.97 (s, 1.3H), 4.25 (t, J = 6.5 Hz, 1.3H) 4.14 (appar br s, 3.7H), 4.06-3.97 (m, 5H), 3.93-3.91 (m, 4H), 3.53-3.42 (m, 4H), 2.27 (s, 2H), 2.22 (s, 1H).

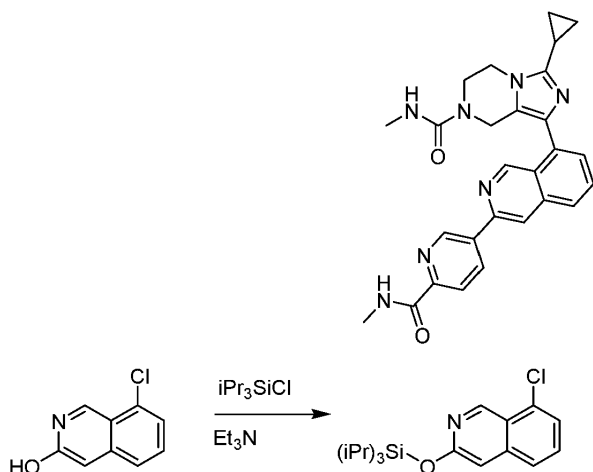
[0828]

실시예 17

[0829]

3-시클로프로필-N-메틸-1-(3-(6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)이소퀴놀린-8-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드

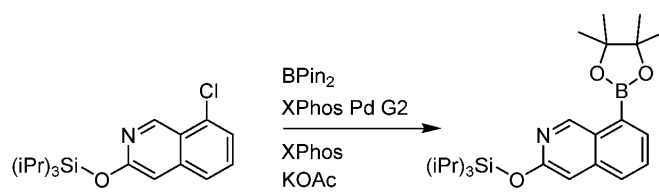
[0830]



[0831]

[0832] 8-클로로-3-(트리이소프로필실릴옥시)이소퀴놀린.

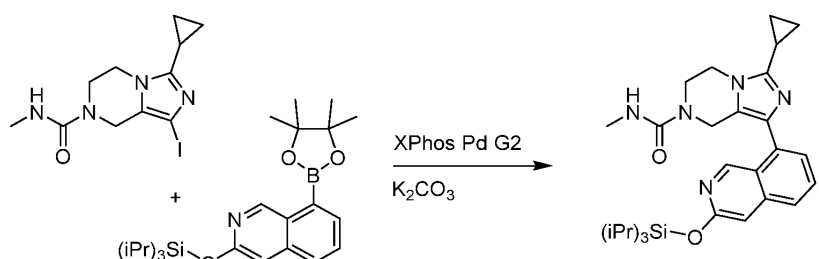
[0833] CH₂Cl₂ (200 mL) 중 8-클로로이소퀴놀린-3-올 (10.0 g, 55.8 mmol) 및 Et₃N (16.9 g, 167 mmol) 의 현탁액에 iPr₃SiCl (16.2 g, 83.7 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT 에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (300 mL) 에 붓고, CH₂Cl₂ (200 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (100% 석유 에테르) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (5.5 g, 29%). MS (ES⁺): C₁₈H₂₆ClNOSi 요구값: 335, 발견값: 336 [M+H]⁺.



[0834]

[0835] 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-(트리이소프로필실릴옥시) 이소퀴놀린.

[0836] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.5 g, 4.5 mmol) 및 XPhos Pd G2 (350 mg, 0.45 mmol), XPhos (210 mg, 167.4 mmol), KOAc (1.30 g, 13.5 mmol) 및 BPin₂ (1.4 g, 5.4 mmol) 의 혼합물을 110 °C 에서 2 h 동안 마이크로웨이브 반응기 중에서 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL) 에 붓고, EtOAc (50 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (100% 석유 에테르) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (1.7 g, 88%). MS (ES⁺): C₂₄H₃₈BNO₃Si 요구값: 427, 발견값: 428 [M+H]⁺.

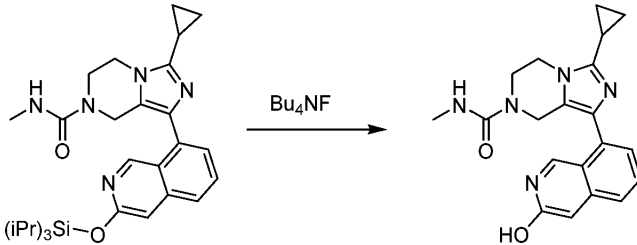


[0837]

[0838] 3-시클로프로필-N-메틸-1-(3-(트리이소프로필실릴옥시)이소퀴놀린-8-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0839] 1,4-디옥산 (20 mL) 및 H₂O (4 mL) 중 중간체 "B" (400 mg, 1.1 mmol), XPhos Pd G2 (87 mg, 0.11 mmol),

K₂CO₃ (456 mg, 3.3 mmol) 및 이전 단계로부터의 생성물 (700 mg, 1.64 mmol) 의 현탁액을 100 °C 에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL) 에 붓고, EtOAc (80 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (100% 석유 에테르) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (210 mg, 25%). MS (ES⁺): C₂₉H₄₁N₅O₂Si 요구값: 519, 발견값: 520 [M+H]⁺.



[0840]

[0841]

3-시클로프로필-1-(3-히드록시이소퀴놀린-8-일)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

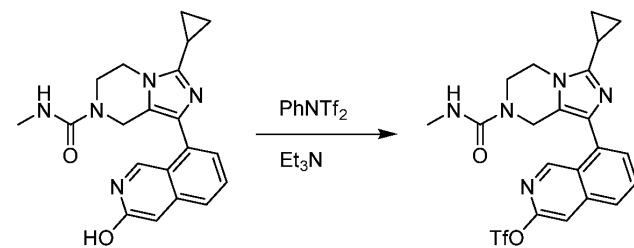
[0842]

1,4-디옥산 (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (210 mg, 0.404 mmol) 의 현탁액에 Bu₄NF (158 mg, 0.604 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL) 에 붓고, EtOAc (80 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 미정제 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하고 (50 mg, 34%), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺): C₂₀H₂₁N₅O₂ 요구값: 363, 발견값: 364 [M+H]⁺.

[0843]

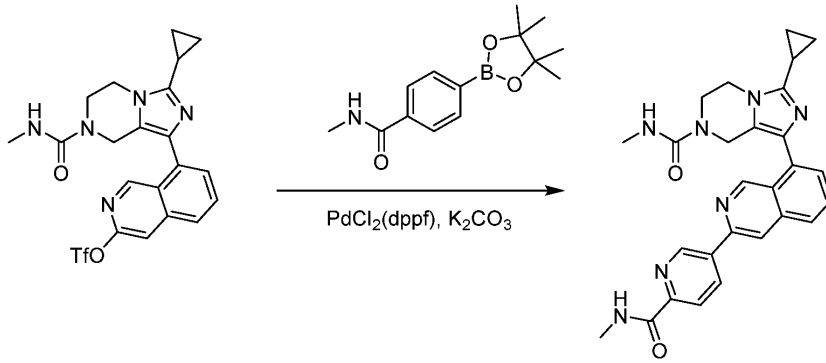
[0844]

[0845]



8-(3-시클로프로필-7-(메틸카르바모일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-일)이소퀴놀린-3-일 트리플루오로메탄술포네이트.

1,4-디옥산 (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (50 mg, 0.14 mmol), 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술포나미드 (75 mg, 0.21 mmol), 및 Et₃N (43 mg, 0.42 mmol) 의 현탁액을 RT 에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL) 에 붓고, CH₂Cl₂ (20 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 미정제 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하고 (70 mg, 100%), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺): C₂₁H₂₀F₃N₅O₄S 요구값: 495, 발견값: 496 [M+H]⁺.



[0846]

[0847]

3-시클로프로필-N-메틸-1-(3-(6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)이소퀴놀린-8-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0848]

1,4-디옥산 (10 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (300 mg, 0.61 mmol), N-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤린아미드 (192 mg, 0.73 mmol), PdCl₂(dppf) (45 mg, 0.061 mmol), 및 K₂CO₃ (253 mg, 1.83 mmol) 의 현탁액을 100 °C 에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL) 에 붓고, EtOAc (80 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 역상 예비 HPLC (이동상: A = 0.1% NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 0% → 45% (18 min 이내); 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (35 mg, 12%).

[0849]

MS (ES)⁺: C₂₇H₂₇N₇O₂ 요구값: 481, 발견값: 482 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.04 (s, 1H), 9.46 (appar br s, 1H), 8.88 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.77 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (appar t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.75 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.56 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.00-0.93 (m, 4H).

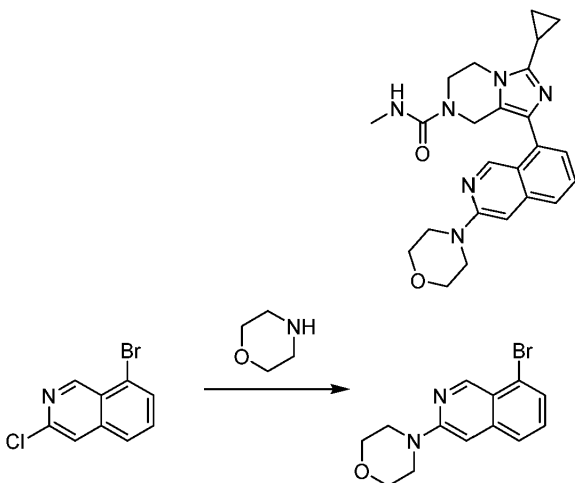
[0850]

[0851]

실시예 18

[0852]

3-시클로프로필-N-메틸-1-(3-모르폴리노이소퀴놀린-8-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[0853]

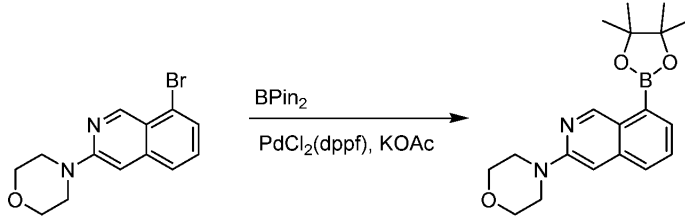
[0854]

4-(8-브로모이소퀴놀린-3-일)모르폴린.

[0855]

DMSO (5 mL) 중 8-브로모-3-클로로이소퀴놀린 (400 mg, 1.65 mmol) 및 모르폴린 (3 mL) 의 용액을 150 °C 에서

1 h 동안 마이크로웨이브 반응기에서 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc (90 mL) 로 희석하고, sat. aq. NaCl 로 세척하고 (25 mL X 3), Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 45% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (325 mg, 67%). MS (ES⁺): C₁₃H₁₃BrN₂O 요구값: 292, 발견값: 293 [M+H]⁺.



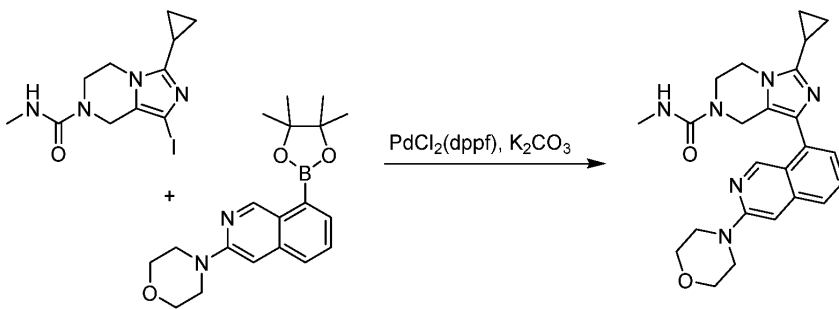
[0856]

[0857]

4-(8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소퀴놀린-3-일)모르폴린.

[0858]

1,4-디옥산 (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (50.0 mg, 171 μmol), BPin₂ (110.49 mg, 426.38 μmol) 및 KOAc (50.73 mg, 511.7 μmol) 의 혼합물에 PdCl₂(dppf) (14.21 mg, 17.06 μmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 90 °C 에서 3 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 20% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 (58 mg, 100%). MS (ES⁺): C₁₉H₂₅BN₂O₃ 요구값: 340, 발견값: 341 [M+H]⁺.



[0859]

[0860]

3-시클로프로필-N-메틸-1-(3-모르폴리노이소퀴놀린-8-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0861]

1,4-디옥산 (3 mL) 중 중간체 "B" (60.0 mg, 0.173 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (70.8 mg, 0.208 mmol), 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.260 mL, 0.520 mmol), 및 PdCl₂(dppf) (14.4 mg, 0.017 mmol) 의 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징하였다. 혼합물을 100 °C 에서 5 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 25% → 100% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 갈색 고체로서 생성하였다 (40 mg, 53%).

[0862]

MS (ES⁺): C₂₄H₂₈N₆O₂ 요구값: 432, 발견값: 433 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) δ 9.13 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.24 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.91-3.84 (m, 4H), 3.58-3.50 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 4H).

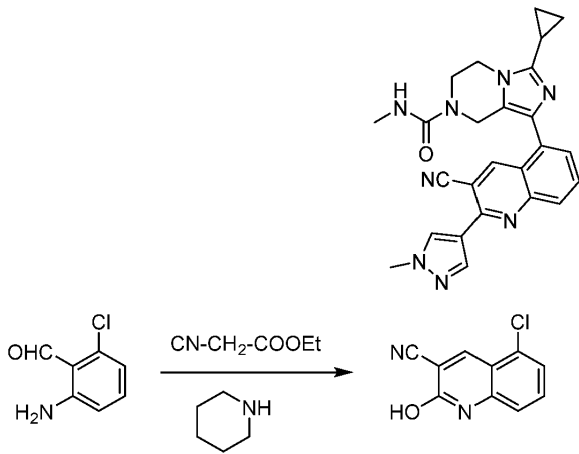
[0863]

[0864]

실시예 19

[0865]

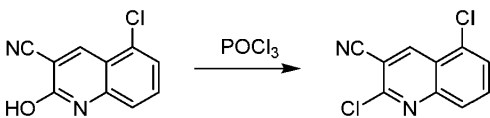
1-(3-시아노-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-5-일)-3-시클로프로필-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[0866]

[0867] 5-클로로-2-히드록시퀴놀린-3-카르보니트릴.

[0868] EtOH (200 mL) 중 2-아미노-6-클로로벤즈알데히드 (3.5 g, 23 mmol) 및 에틸 2-시아노아세테이트 (3.0 g, 27 mmol) 의 혼합물에 피페리딘 (0.50 g, 5.6 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 5 h 동안 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. 형성된 고체를 여과에 의해 단리하고, EtOH (20 mL) 로 세척하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (4.1 g, 88%). MS (ES⁺): C₁₀H₅ClN₂O 요구값: 204, 발견값: 205 [M+H]⁺.

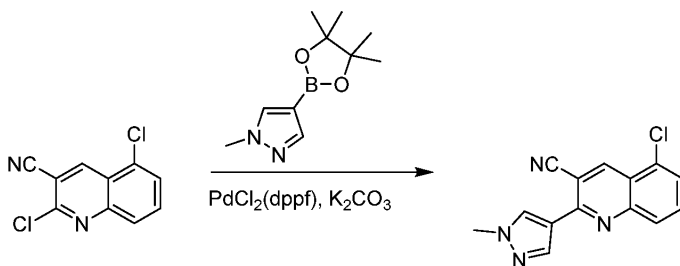


[0869]

[0870] 2,5-디클로로퀴놀린-3-카르보니트릴.

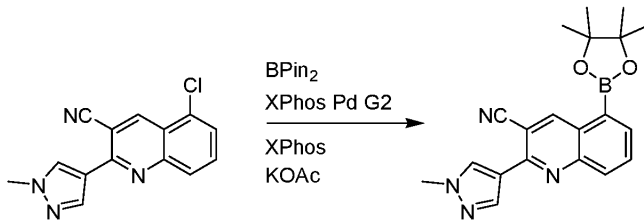
[0871] POCl₃ (100 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (4.1 g, 20 mmol) 의 혼합물을 100 °C 에서 3 h 동안 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, 혼합물의 pH 가 >8 일 때까지 sat. aq. NaHCO₃ 로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL X 4) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 30% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 생성하였다 (4.0 g, 90%). MS (ES⁺): C₁₀H₄Cl₂N₂ 요구값: 222, 발견값: 223 [M+H]⁺.

[0872]



[0873] 5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-3-카르보니트릴.

[0874] 1,4-디옥산/H₂O (20 mL/4 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.1 g, 4.9 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.1 g, 5.4 mmol), K₂CO₃ (2.0 g, 15 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (400 mg, 0.49 mmol) 의 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징한 후, 100 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 50% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (680 mg, 51%). MS (ES⁺): C₁₄H₉ClN₄ 요구값: 268, 발견값: 269 [M+H]⁺.



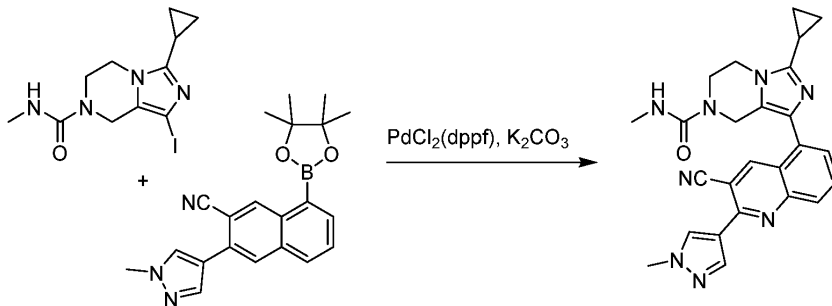
[0875]

[0876]

2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린-3-카르보니트릴

[0877]

건조 1,4-디옥산 (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (100 mg, 0.37 mmol), BPin₂ (114 mg, 0.45 mmol), KOAc (108 mg, 1.1 mmol), XPhos Pd G2 (29 mg, 0.04 mmol) 및 XPhos (35 mg, 0.07 mmol) 의 혼합물을 탈기시키고, Ar 로 퍼징한 후, 100 °C 에서 4 h 동안 교반하였다. 반응을 4 회 반복하고, 합쳐진 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 50% EtOAc) 에 의해 정제하여, 미정제 표제 화합물을 생성하고, 이를 DMF (5 mL) 로 추가 세척하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (375 mg, 69%). MS (ES⁺): C₂₀H₂₁BN₃O₂ 요구값: 360, 발견값: 361 [M+H]⁺.



[0878]

[0879]

1-(3-시아노-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-5-일)-3-시클로프로필-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0880]

1,4-디옥산/H₂O (2 mL/0.4 mL) 중 중간체 "B" (66 mg, 0.19 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (82 mg, 0.23 mmol), K₂CO₃ (78 mg, 0.57 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (16 mg, 0.02 mmol) 의 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징한 후, 100 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔여물을 역상 예비 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 10% → 45% (18 min 이내); 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (50 mg, 58%).

[0881]

MS (ES⁺): C₂₅H₂₄N₈O 요구값: 452, 발견값: 453 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 – 7.81 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 6.75 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.13 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.56 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.07 – 0.82 (m, 4H).

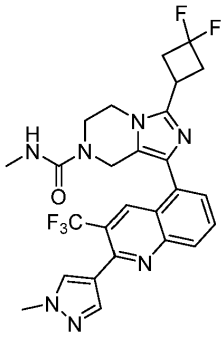
[0882]

[0883]

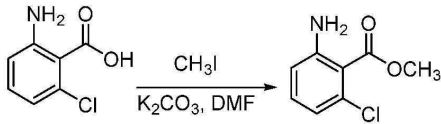
실시예 20

[0884]

3-(3,3-디플루오로시클로부틸)-N-메틸-1-(2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[0885]



[0886]

[0887]

[0888]

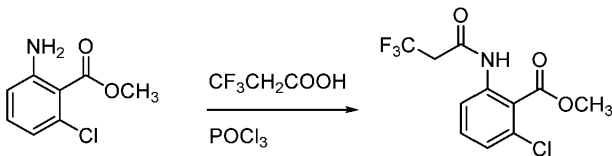
메틸 2-아미노-6-클로로벤조에이트.

DMF (10 mL) 중 2-아미노-6-클로로벤조산 (1.0 g, 5.8 mmol) 의 용액에 CH₃I (99.5 mg, 7.01 mmol) 및 K₂CO₃ (967 mg, 7.01 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 RT 에서 밤새 교반한 후, H₂O (50 mL) 로 처리하고, EtOAc (50 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 순차적으로 물 및 sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 15% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 생성하였다 (800 mg, 93%). MS (ES⁺) C₈H₈ClNO₂ 요구값: 185, 발견값: 186 [M+H]⁺.

[0889]

[0890]

[0891]



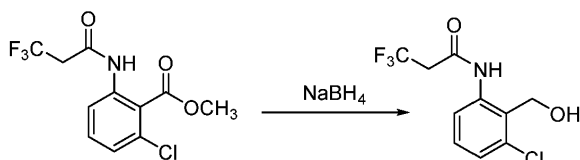
메틸 2-클로로-6-(3,3,3-트리플루오로프로판아미도)벤조에이트.

피리딘 (8 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (800 mg, 4.32 mmol) 의 용액에 3,3,3-트리플루오로프로판산 (664 mg, 5.8 mmol) 및 POCl₃ (793 mg, 5.8 mmol) 를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT 에서 3 h 동안 교반한 후, sat. aq. NaHCO₃ (10 mL) 로 처리하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (3 X 10 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 15% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (500 mg, 39%). MS (ES⁺) C₁₁H₉ClF₃NO₃ 요구값: 295, 발견값: 296 [M+H]⁺.

[0892]

[0893]

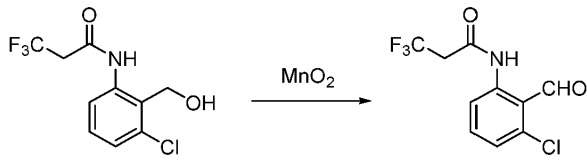
[0894]



N-(3-클로로-2-(히드록시메틸)페닐)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드.

THF (20 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (2000 mg, 6.76 mmol) 의 탈기된 용액에 NaBH₄ (256.88 mg, 6.76 mmol) 를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2 h 동안 RT 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 50% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체

로서 생성하였다 (300 mg, 17%). MS (ES⁺) C₁₀H₉ClF₃NO₂ 요구값: 267, 발견값: 268 [M+H]⁺.

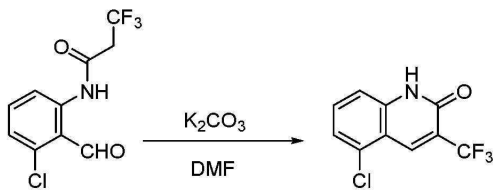


[0895]

[0896] *N*-(3-클로로-2-포르밀페닐)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드.

[0897] CH₂Cl₂ (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (300 mg, 1.12 mmol) 의 탈기된 용액에 MnO₂ (195 mg, 2.24 mmol) 을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반한 후, 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다.

잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 50% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (250 mg, 84%). MS (ES⁺) C₁₀H₇ClF₃NO₂ 요구값: 265, 발견값: 266 [M+H]⁺.

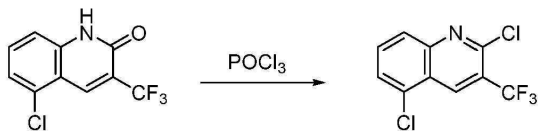


[0898]

[0899] 5-클로로-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2(1H)-온.

[0900] DMF (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (250 mg, 0.943 mmol) 의 탈기된 용액에 K₂CO₃ (260 mg, 1.89 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반한 후, H₂O (10 mL) 로 처리하고, EtOAc (3 X 10 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 30% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (200 mg, 86%).

MS (ES⁺) C₁₀H₅ClF₃NO 요구값: 247, 발견값: 248 [M+H]⁺.

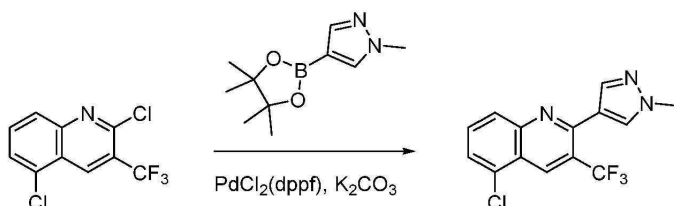


[0901]

[0902] 2,5-디클로로-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린.

[0903] POCl₃ (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (200 mg, 0.810 mmol) 의 탈기된 용액을 3 h 동안 100 °C 에서 교반 하였다. 혼합물에 sat. aq. NaHCO₃ (10 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (3 X 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 20% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (100 mg, 46%).

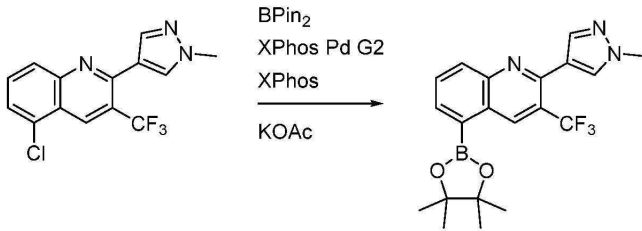
MS (ES⁺) C₁₀H₄Cl₂F₃N 요구값: 265, 발견값: 266 [M+H]⁺.



[0904]

[0905] 5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린.

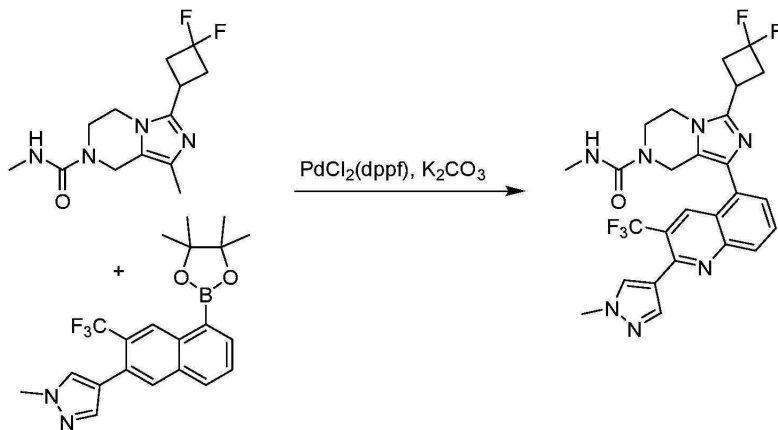
[0906] 1,4-디옥산 (0.7 mL) 및 H₂O (0.3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (100 mg, 0.376 mmol) 의 탈기된 용액에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (93.8 mg, 0.451 mmol), K₂CO₃ (103.8 mg, 0.752 mmol), 및 PdCl₂(dppf) (21.2 mg, 0.038 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 50% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (100 mg, 86%). MS (ES⁺) C₁₄H₉ClF₃N₃ 요구값: 311, 발견값: 312 [M+H]⁺.



[0907]

[0908] 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린.

[0909] 1,4-디옥산 (2.0 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (100 mg, 0.332 mmol) 의 용액에 BPin₂ (168.7 mg, 0.664 mmol), KOAc (63.3 mg, 0.664 mmol), Xphos Pd G2 (30.2 mg, 0.033 mmol), 및 XPhos (13.6 mg, 0.033 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 50% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (90 mg, 67%). MS (ES⁺) C₂₀H₂₁BF₃N₃O₂ 요구값: 403, 발견값: 404 [M+H]⁺.



[0910]

[0911] 3-(3,3-디플루오로시클로부틸)-N-메틸-1-(2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0912] 1,4-디옥산 (0.7 mL) 및 H₂O (0.3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (50 mg, 0.12 mmol) 의 탈기된 용액에 중간체 "E" (49.1 mg, 0.124 mmol), K₂CO₃ (34.2 mg, 0.248 mmol), 및 PdCl₂(dppf) (11.0 mg, 0.012 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔여물을 역상 예비 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 10% → 45% (18 min 이내); 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (32 mg, 59%).

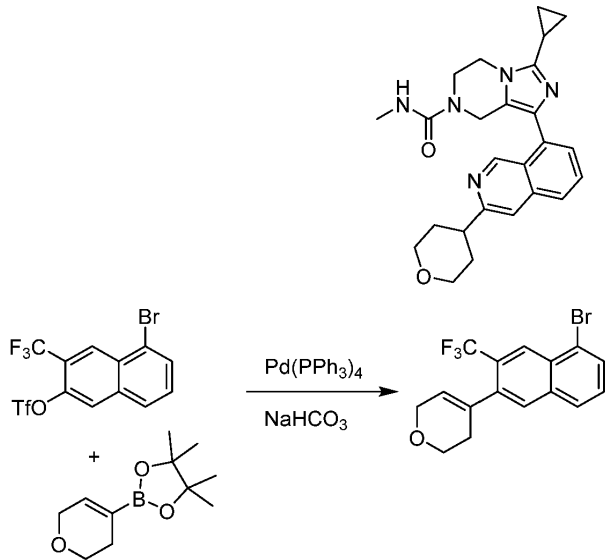
[0913] MS (ES⁺) C₂₆H₂₄F₃N₇O 요구값: 545, 발견값: 546 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 – 7.90 (m, 3H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 6.83 – 6.72 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.00 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.69 – 3.57 (m, 1H), 3.13 – 2.96 (m, 4H), 2.57 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H).

[0914]

[0915] 실시예 21

[0916] 3-시클로프로필-N-메틸-1-(3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)이소퀴놀린-8-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[0917]

[0918] 8-브로모-3-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)이소퀴놀린.

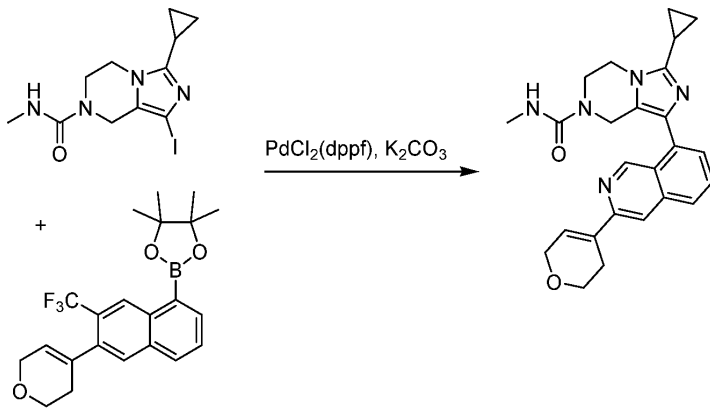
[0919] 1,4-디옥산/H₂O (20 mL/4 mL) 중 8-브로모이소퀴놀린-3-일 트리플루오로메탄술포네이트 (3.0 g, 8.4 mmol), 2-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (1.77 g, 8.45 mmol), NaHCO₃ (2.1 g, 25 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (920 mg, 0.80 mmol) 의 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징하였다. 혼합물을 50 °C 에서 밤새 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 50% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (1.4 g, 57%). MS (ES⁺): C₁₄H₁₂BrNO 요구값: 289, 발견값: 290 [M+H]⁺.

[0920]

[0921] 3-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소퀴놀린.

[0922] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.4 g, 4.8 mmol), BPin₂ (1.5 g, 5.8 mmol) 및 KOAc (1.40 g, 14.4 mmol) 의 혼합물에, PdCl₂(dppf) (400 mg, 0.5 mmol) 를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 로 5 min 동안 퍼징한 후, 밀봉하고, 100 °C 에서 5 h 동안 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 60% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생

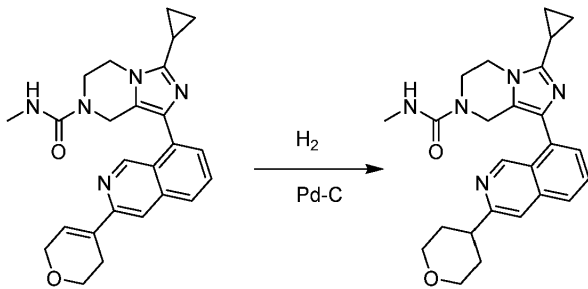
성하였다 (1.0 g, 62%). MS (ES⁺): C₂₀H₂₄BNO₃ 요구값: 337, 발견값: 338 [M+H]⁺.



[0923]

[0924] 3-시클로프로필-1-(3-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)이소퀴놀린-8-일)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0925] 1,4-디옥산/H₂O (5 mL/1 mL) 중 중간체 "B" (150 mg, 0.43 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (175 mg, 0.52 mmol), K₂CO₃ (178 mg, 1.29 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (33 mg, 0.04 mmol) 의 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징하였다. 혼합물을 100 °C 에서 2 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (EtOAc 중 0% → 10% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (100 mg, 54%). MS (ES⁺): C₂₅H₂₇N₅O₂ 요구값: 429, 발견값: 430 [M+H]⁺.



[0926]

[0927] 3-시클로프로필-N-메틸-1-(3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)이소퀴놀린-8-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0928] EtOH (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (100 mg, 0.23 mmol) 및 10% Pd / C (20 mg) 의 혼합물을 탈기시키고, H₂ 로 퍼징한 후, H₂ 의 대기 하에 RT 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 역상 예비 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 10% → 45% (18 min 이내); 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (50 mg, 50%).

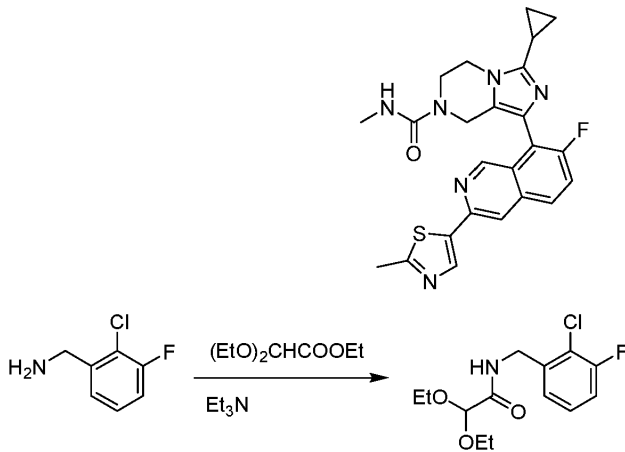
[0929] MS (ES⁺): C₂₅H₂₉N₅O₂ 요구값: 431, 발견값: 432 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.79 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.73 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.12 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.55 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 2.14-1.97 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.07-0.80 (m, 4H).

[0930]

[0931] 실시예 22

[0932] 3-시클로프로필-1-(7-플루오로-3-(2-메틸티아졸-5-일)이소퀴놀린-8-일)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[0933]

[0934] *N*-(2-클로로-3-플루오로벤질)-2,2-디에톡시아세트아미드.

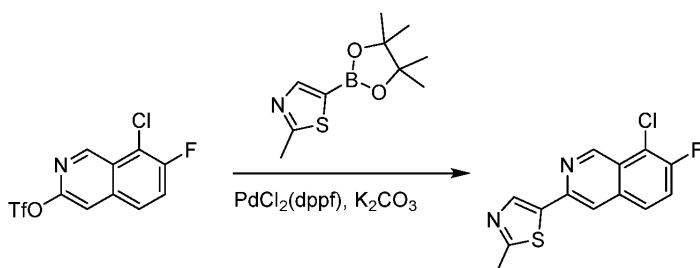
[0935] MeOH (120 mL) 중 (2-클로로-3-플루오로페닐)메탄아민 (12 g, 75 mmol) 및 에틸 2,2-디에톡시아세트아미드 (19.93 g, 113.2 mmol) 의 혼합물에 Et_3N (22.87 g, 226.4 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 80 °C 에서 밤새 교반 한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여 오일을 물 (150 mL) 에 붓고, 혼합물을 Et_2O (150 ml X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO_2 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 40% → 60% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (17.3 g, 79%). MS (ES^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClFNO}_3$ 요구값: 289, 발견값: 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0936]

[0937] 8-클로로-7-플루오로이소퀴놀린-3-일 트리플루오로메탄술포네이트.

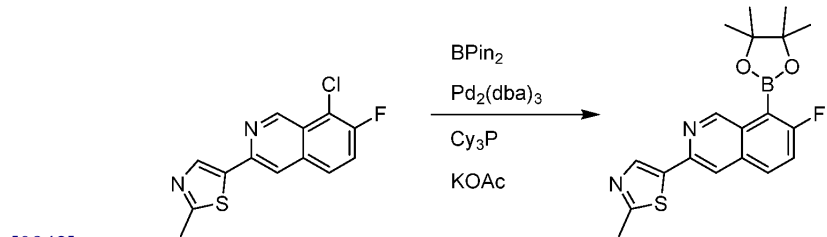
[0938] 이전 단계로부터의 생성물 (17.3 g, 59.9 mmol) 을 conc. aq. H_2SO_4 (200 ml) 에 용해시키고, 혼합물을 RT 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 얼음 물 (400 mL) 에 붓고, pH 를 7 로 조절하고, 혼합물을 Et_2O (400 ml X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 미정제 8-클로로-7-플루오로이소퀴놀린-3-올을 황색 고체 (15.8 g) 로서 생성하였다. CH_2Cl_2 (500 ml) 중 8-클로로-7-플루오로이소퀴놀린-3-올 (15.8 g, 80.2 mmol), 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술포아미드 (34.36 g, 96.24 mmol), 및 Et_3N (24.3 g, 241 mmol) 의 혼합물을 3 h 동안 RT 에서 교반한 후, 물 (500 mL) 에 붓고, CH_2Cl_2 (500 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO_2 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 3% → 5% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (14.7 g, 75%). MS (ES^+) $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{ClF}_4\text{NO}_3\text{S}$ 요구값: 329, 발견값: 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0939]

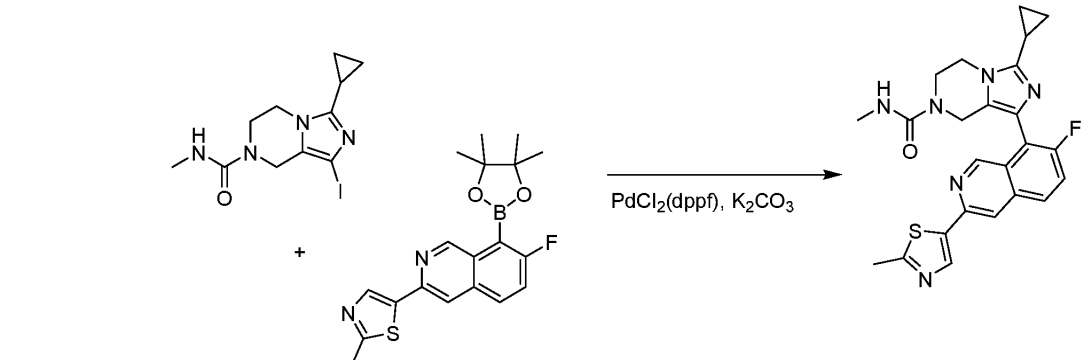


[0940] 5-(8-클로로-7-플루오로이소퀴놀린-3-일)-2-메틸티아졸.

[0941] 1,4-디옥산 (15 mL) 및 H₂O (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (500 mg, 1.52 mmol), 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티아졸 (412 mg, 1.83 mmol), PdCl₂(dppf) (110 mg, 0.15 mmol), 및 K₂CO₃ (630 mg, 4.56 mmol) 의 혼합물을 80 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (40 mL) 에 붓고, EtOAc (40 mL X 3) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 70% → 100% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 회색 고체로서 생성하였다 (460 mg, 100%). MS (ES⁺) C₁₃H₈ClFN₂S 요구값: 278, 발견값: 279 [M+H]⁺.



[0944] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (70 mg, 0.25 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0.03 mmol), Cy₃P (23 mg, 0.08 mmol), KOAc (106 mg, 1.08 mmol) 및 BPin₂ (97 mg, 0.38 mmol) 의 혼합물을 120 °C 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 여과하고, 여과액을 농축하여, 미정제 표제 화합물을 생성하고 (63 mg, 68%), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺) C₁₉H₂₀BFN₂O₂S 요구값: 370, 발견값: 371 [M+H]⁺.



[0947] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (63 mg, 0.17 mmol), 중간체 "B" (59 mg, 0.17 mmol), PdCl₂(dppf) (15 mg, 0.02 mmol), 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.270 mL, 0.54 mmol) 의 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징한 후, 90 °C 에서 1.5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔여물을 역상 예비 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 10% → 45% (18 min 이내); 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 생성하였다 (16 mg, 20%).

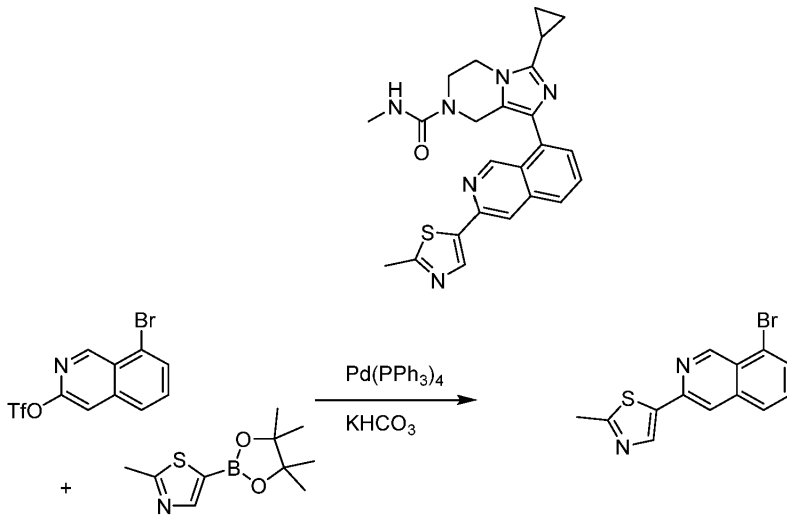
[0948] MS (ES⁺) C₂₄H₂₃FN₆OS 요구값: 462, 발견값: 463 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.80 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.68 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.52 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.07-2.06 (m, 1 H), 0.98-0.95 (m, 2H), 0.93-0.91 (m, 2H).

[0949]

[0950] 실시예 23

[0951] 3-시클로프로필-N-메틸-1-(3-(2-메틸티아졸-5-일)이소퀴놀린-8-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[0952]

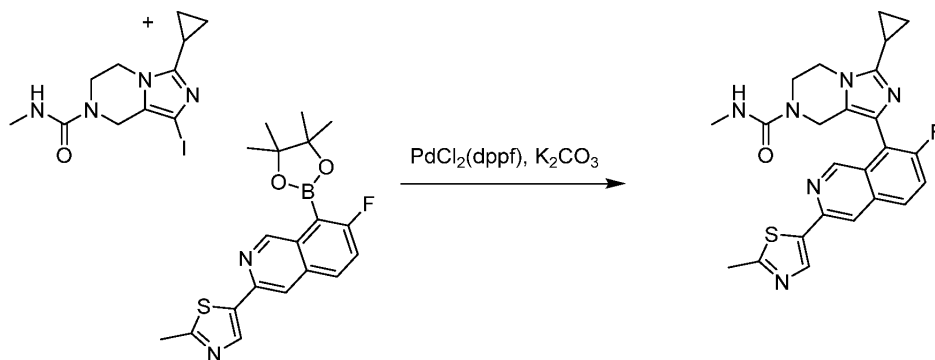
[0953] 5-(8-브로모이소퀴놀린-3-일)-2-메틸티아졸.

[0954] THF/H₂O (20 mL/4 mL) 중 8-브로모이소퀴놀린-3-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.90 g, 2.5 mmol), 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티아졸 (0.57 g, 2.5 mmol), 나트륨 히드로젠 카르보네이트 (0.63 g, 7.5 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (280 mg, 0.25 mmol) 의 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징한 후, 50 °C 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 50% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (450 mg, 60%). MS (ES⁺): C₁₃H₉BrN₂S 요구값: 304, 발견값: 305 [M+H]⁺.

[0955]

[0956] 2-메틸-5-(8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소퀴놀린-3-일)티아졸.

[0957] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (450 mg, 1.48 mmol), BPin₂ (450 mg, 1.78 mmol) 및 KOAc (435 mg, 4.44 mmol) 의 혼합물에 PdCl₂(dppf) (120 mg, 0.15 mmol) 를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5 min 동안 N₂ 로 퍼징한 후, 밀봉하고, 100 °C 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0% → 100% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (400 mg, 76%). MS (ES⁺): C₁₉H₂₁BN₂O₂S 요구값: 352, 발견값: 353 [M+H]⁺.



[0958]

[0959] 3-시클로프로필-N-메틸-1-(3-(2-메틸티아졸-5-일)이소퀴놀린-8-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0960] 1,4-디옥산/H₂O (2 mL/0.4 mL) 중 중간체 "B" (50 mg, 0.14 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (61 mg, 0.17 mmol), K₂CO₃ (58 mg, 0.42 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (11 mg, 0.014 mmol) 의 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징한 후, 100 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔여물을 역상 예비 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 10% → 45% (18 min 이내); 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (30 mg, 48%).

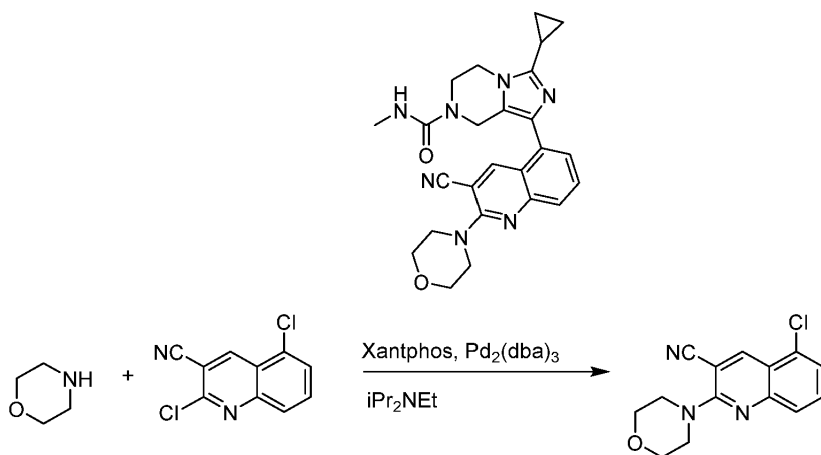
[0961] MS (ES⁺): C₂₄H₂₄N₆O₅ 요구값: 444, 발견값: 445 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.36 (appar s, 2H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (appar t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.74 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.13 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.57 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.05 – 0.83 (m, 4H).

[0962]

[0963] 실시예 24

[0964] 1-(3-시아노-2-모르폴리노퀴놀린-5-일)-3-시클로프로필-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드

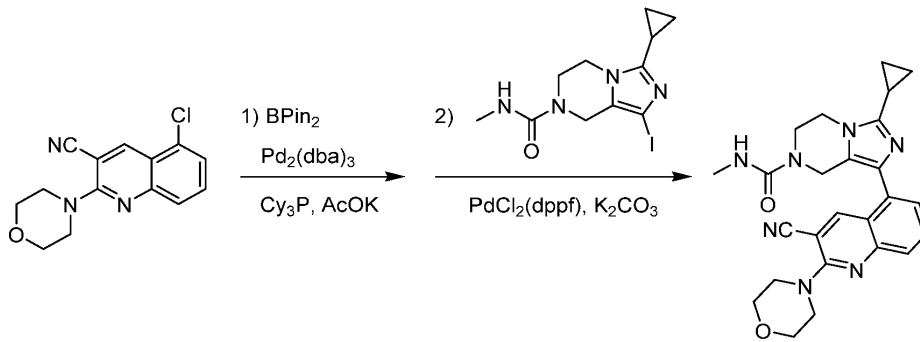


[0965]

[0966] 5-클로로-2-모르폴리노퀴놀린-3-카르보니트릴.

[0967] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 2,5-디클로로퀴놀린-3-카르보니트릴 (100 mg, 0.45 mmol), 모르폴린 (0.088 g, 0.90 mmol), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0.05 mmol), Xantphos (29 mg, 0.05 mmol) 및 iPr₂NEt (116 mg, 0.90 mmol) 의 혼합물을 85 °C 에서 밤새 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 80% → 100% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (102 mg, 83%). MS

(ES⁺): C₁₄H₁₂ClN₃O 요구값: 273, 발견값: 274 [M+H]⁺.



[0968]

[0969]

1-(3-시아노-2-모르폴리노퀴놀린-5-일)-3-시클로프로필-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[0970]

1,4-디옥산 (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (50.0 mg, 0.183 mmol), Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0.02 mmol), Cy₃P (23 mg, 0.08 mmol), AcOK (54.0 mg, 0.549 mmol) 및 BPin₂ (72 mg, 0.28 mmol) 의 혼합물을 120 °C 에서 밤새 교반한 후, RT 로 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 1,4-디옥산 (3 mL), 중간체 "B" (61.0 mg, 0.175 mmol), PdCl₂(dppf) (15 mg, 0.02 mmol), 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.180 mL, 0.36 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N₂ 로 퍼징하고, 90 °C 에서 1.5 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다.

잔여물을 역상 예비 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 10% → 45% (18 min 이내); 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (29 mg, 36%).

[0971]

MS (ES⁺): C₂₅H₂₇N₇O₂ 요구값: 457, 발견값: 458 [M+H]⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.43 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.82-3.78 (m, 6H), 3.62-3.61 (m, 4H), 2.56 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 01.01-0.98 (m, 2H), 0.91-0.88 (m, 2H).

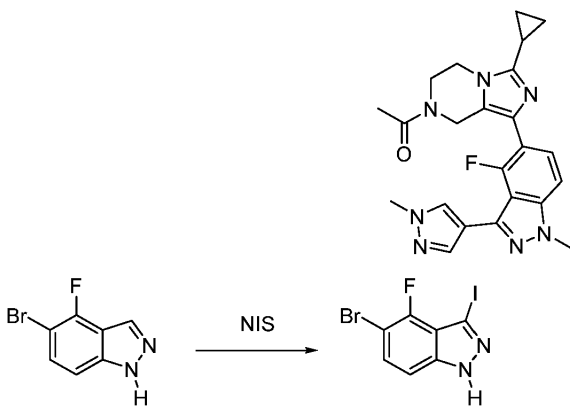
[0972]

[0973]

실시예 25

[0974]

1-(3-시클로프로필-1-(4-플루오로-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온



[0975]

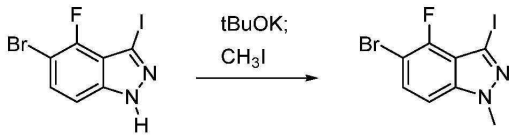
[0976]

5-브로모-4-플루오로-3-요오도-1H-인다졸.

[0977]

DMSO (4 mL) 중 5-브로모-4-플루오로-1H-인다졸 (400 mg, 1.86 mmol) 의 용액에 NIS (419 mg, 1.86 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 90 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. H₂O (20 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3

x 10 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 미정제 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하고 (564 mg, 89%), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺) C₇H₃BrFIN₂ 요구값: 340, 발견값: 341 [M+H]⁺.



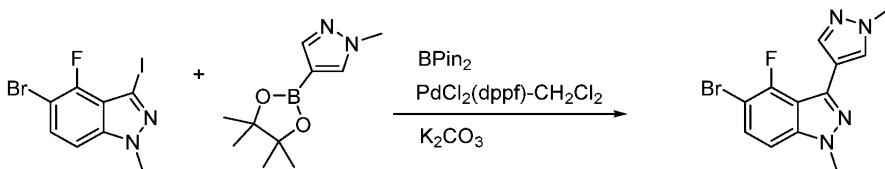
[0978]

[0979]

5-브로모-4-플루오로-3-요오도-1-메틸-1H-인다졸.

[0980]

THF (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (560 mg, 1.64 mmol) 의 용액에 t-BuOK (369 mg, 3.29 mmol) 및 CH₃I (0.308 mL, 4.93 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 70 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 뷰흐너 깔대기를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 30% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (522 mg, 90%). 생성물은 인다졸 1-메틸 및 2-메틸 이성질체의 3:1 혼합물이고, 1-메틸 이성질체를 선호한다. 혼합물을 분리 없이 다음 단계로 이동시켰다. MS (ES⁺) C₈H₃BrFIN₂ 요구값: 354, 발견값: 355 [M+H]⁺.



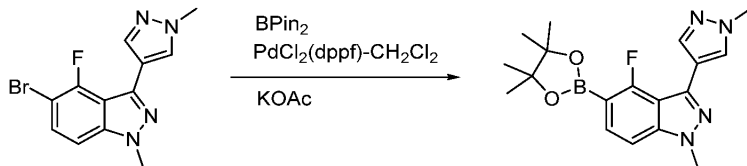
[0981]

[0982]

5-브로모-4-플루오로-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸.

[0983]

DMF (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (522 mg, 1.47 mmol, 2-메틸 이성질체로 오염됨) 의 용액에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (337 mg, 1.62 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (120 mg, 0.147 mmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (1.47 mL, 2.94 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 30% → 70%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하였다. 2 개의 인다졸 이성질체 (1-메틸 및 2-메틸) 를 TFA 염으로서 분리하였다. 두 TFA 염 모두를 sat. aq. NaHCO₃ 로 처리하고, 생성된 혼합물을 EtOAc 로 추출하였다. 유기 층을 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 (252 mg, 55%) 및 5-브로모-4-플루오로-2-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-인다졸을 황갈색 고체로서 (61 mg, 13%) 생성하였다. 두 화합물 모두의 경우, MS (ES⁺) C₁₂H₁₀BrFN₄ 요구값: 308, 발견값: 309 [M+H]⁺.



[0984]

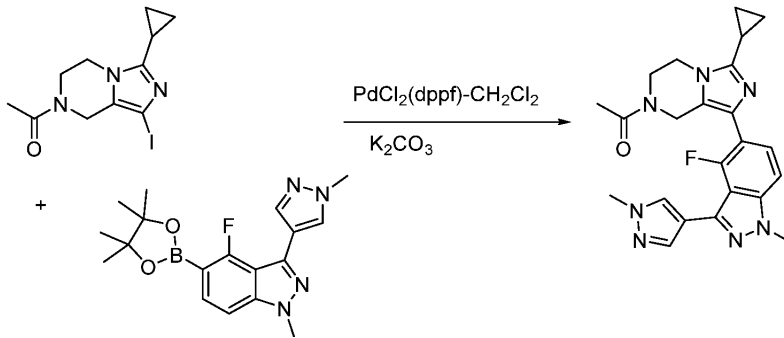
[0985]

4-플루오로-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸.

[0986]

1,4-디옥산 (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (250 mg, 0.809 mmol), BPi₂ (246 mg, 0.970 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (66 mg, 0.081 mmol) 및 KOAc (238 mg, 2.43 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시킨 후, H₂O (20 mL) 로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 4 개의 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압

하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (288 mg, 100%). MS (ES⁺) C₁₈H₂₂BFN₄O₂ 요구값: 356, 발견값: 357 [M+H]⁺.



[0987]

[0988] 1-(3-시클로프로필-1-(4-플루오로-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온.

[0989] DMF (0.5 mL) 중 1-(3-시클로프로필-1-요오도-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄논 (25 mg, 0.075 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (26.9 mg, 0.075 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6.17 mg, 7.55 μmol) 및 K₂CO₃ (0.075 mL, 0.15 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 1 h 동안 교반하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물의 TFA 염을 생성하였다. 이러한 염에 sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성물을 동결 건조하여, 표제 화합물을 백색 분말로서 생성하였다 (15 mg, 48%).

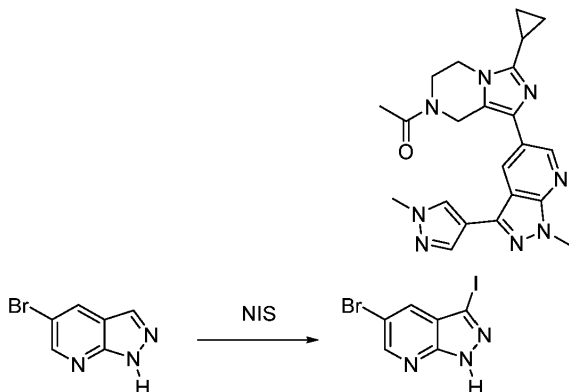
[0990] MS (ES⁺) C₂₃H₂₄FN₇O 요구값: 433, 발견값: 434 [M+H]⁺.

¹H NMR (CDCl₃) (로타머의 2:1 비율) δ 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 4.88-4.83 (m, 2H), 4.45 (t, J = 5.5 Hz, 1.3H), 4.36 (t, J = 5.8 Hz, 0.7H), 4.16-4.10 (m, 5H), 3.97 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 2H).

[0991]

[0992] 실시예 26

[0993] 1-(3-시클로프로필-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온



[0994]

[0995] 5-브로모-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘.

[0996] DMSO (5 mL) 중 5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (200 mg, 1.01 mmol) 의 용액에 NIS (341 mg, 1.52 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 90 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. H₂O (10 mL) 및 sat. aq. Na₂S₂O₃ (1 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 30% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (215 mg, 66%). MS (ES⁺) C₆H₅BrIN₃ 요구값: 323, 발견값: 324 [M+H]⁺.

[0997]

[0998] 5-브로모-3-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘.

[0999] DMF (2 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (215 mg, 0.664 mmol) 의 용액에 K₂CO₃ (275 mg, 1.99 mmol) 및 MeI (0.083 mL, 1.3 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 h 동안 60 °C 에서 교반하였다. H₂O (10 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 30% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (224 mg, 100%). MS (ES⁺) C₇H₅BrIN₃ 요구값: 337, 발견값: 338 [M+H]⁺.

[1000]

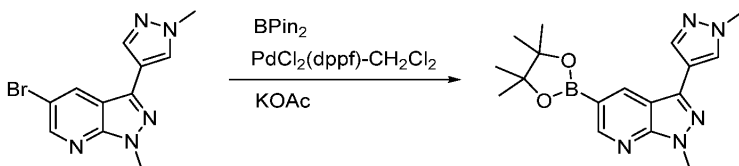
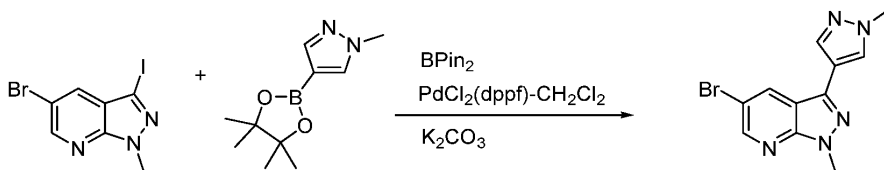
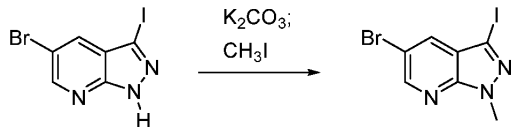
[1001] 5-브로모-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘.

[1002] DMF (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (224 mg, 0.663 mmol) 의 용액에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (152 mg, 0.729 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (54.1 mg, 0.066 mmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.663 mL, 1.33 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 90 °C 에서 1 h 동안 교반하였다. H₂O (10 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (188 mg, 97%). MS (ES⁺) C₁₁H₁₀BrN₅ 요구값: 291, 발견값: 292 [M+H]⁺.

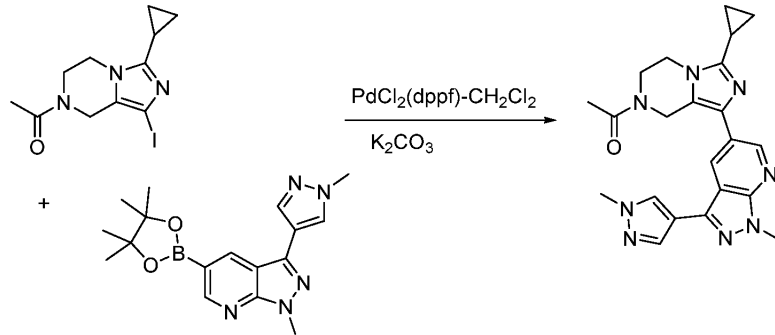
[1003]

[1004] 1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘.

[1005] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (188 mg, 0.644 mmol), BPin₂ (196 mg, 0.772 mmol),



PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (52.6 mg, 0.064 mmol) 및 KOAc (189 mg, 1.93 mmol) 의 탈기된 혼합물을 90 °C 에서 16 h 동안 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. H₂O (20 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (95 mg, 44%). MS (ES⁺) C₁₇H₂₂BN₅O₂ 요구값: 339, 발견값: 340 [M+H]⁺.



[1006]

[1007]

1-(3-시클로프로필-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온.

[1008]

DMF (0.5 mL) 중 1-(3-시클로프로필-1-요오도-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄논 (25 mg, 0.075 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (25.6 mg, 0.075 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6.17 mg, 7.55 μmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.075 mL, 0.15 mmol) 의 탈기된 혼합물을 90 °C 에서 1 h 동안 교반하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/ H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 TFA 염으로서 생성하였다. 이러한 염에 sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 동결 건조하여, 표제 화합물을 백색 분말로서 생성하였다 (9 mg, 19%).

[1009]

MS (ES⁺) C₂₂H₂₄N₆O 요구값: 416, 발견값: 417 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) (로타머의 2:1 비율) δ 8.73-8.70 (m, 1H), 8.62 (s, 0.3H),

8.60 (s, 0.7H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.05 (s, 0.7H), 5.01 (s, 1.3H) 4.47-4.44 (t, J = 5.6

Hz, 1.3H), 4.37-4.34 (t, J = 5.3 Hz, 0.7H) 4.18-4.11 (m, 5H), 4.01 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H),

2.26 (s, 2 H), 2.17 (s, 1 H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 2H).

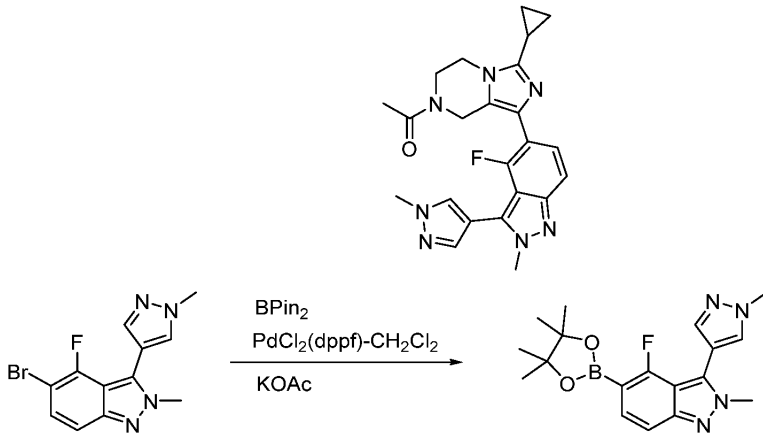
[1010]

[1011]

실시예 27

[1012]

1-(3-시클로프로필-1-(4-플루오로-2-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온



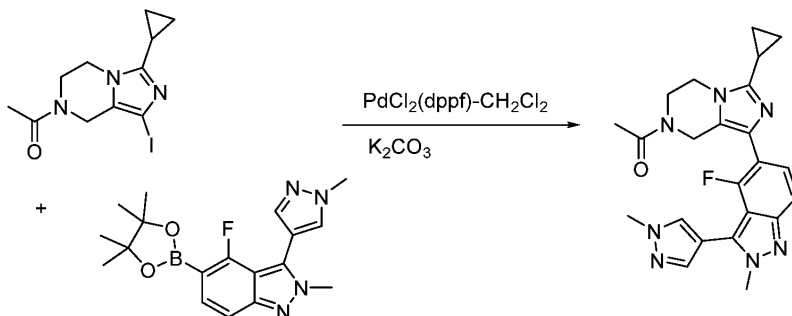
[1013]

[1014]

4-플루오로-2-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2H-인다졸.

[1015]

1,4-디옥산 (2 mL) 중 5-브로모-4-플루오로-2-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-인다졸 (60 mg, 0.19 mmol) (5-브로모-4-플루오로-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸의 제조로부터의 부산물), BPin₂ (59.1 mg, 0.233 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (15.85 mg, 0.019 mmol) 및 KOAc (57.1 mg, 0.582 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 16 h 동안 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. H₂O (20 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (62 mg, 90%). MS (ES⁺) C₁₈H₂₂BFN₄O₂ 요구값: 356, 발견값: 357 [M+H]⁺.



[1016]

[1017]

1-(3-시클로프로필-1-(4-플루오로-2-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-올.

[1018]

DMF (0.5 mL) 중 1-(3-시클로프로필-1-요오도-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄올 (20 mg, 0.060 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (21.51 mg, 0.060 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4.93 mg, 6.04 μmol) 및 K₂CO₃ (0.060 mL, 0.12 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/ H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 TFA 염으로서 생성하였다. 이러한 염에 sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 동결 건조하여, 표제 화합물을 백색 분말로서 생성하였다 (6 mg, 15%).

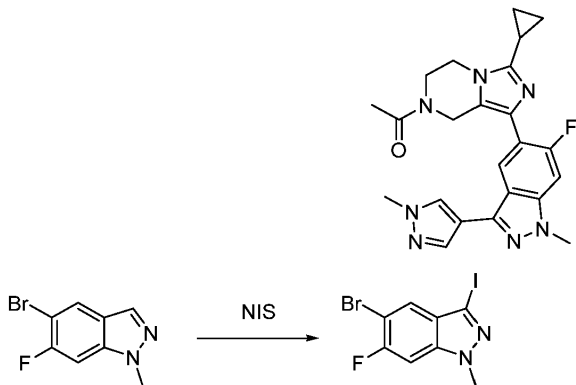
[1019] MS (ES⁺) C₂₃H₂₄FN₇O 요구값: 433, 발견값: 434 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) (로타머의 2:1 비율) δ 8.12 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 2H), 4.44-4.42 (m, 1.3 H), 4.32-4.30 (m, 0.7H), 4.21 (s, 3H), 4.15-4.07 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 3H), 2.14 (s, 1 H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 2H).

[1020]

[1021] 실시예 28

[1022] 1-(3-시클로프로필-1-(6-플루오로-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온



[1023]

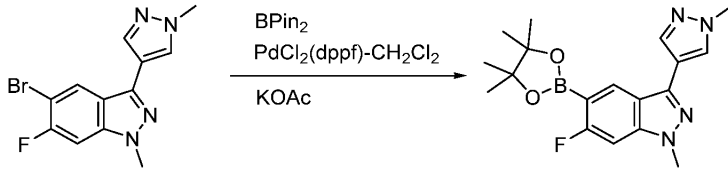
[1024] 5-브로모-6-플루오로-3-요오도-1-메틸-1H-인다졸.

[1025] DMSO (5 mL) 중 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-1H-인다졸 (500 mg, 2.18 mmol) 의 용액에 NIS (982 mg, 4.37 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 90 °C 에서 16 h 동안 교반하였다. H₂O (30 mL) 및 sat. aq. Na₂S₂O₃ (3 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 15% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (688 mg, 89%). MS (ES⁺) C₈H₆BrFIN₂ 요구값: 354, 발견값: 355 [M+H]⁺.

[1026]

[1027] 5-브로모-6-플루오로-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸.

[1028] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (674 mg, 1.90 mmol) 의 용액에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (435 mg, 2.09 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (155 mg, 0.190 mmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (1.899 mL, 3.80 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C 에서 6 h 동안 교반하였다. H₂O (30 mL) 을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 20 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 20% → 100% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (360 mg, 61%). MS (ES⁺) C₁₂H₁₀BrFN₄ 요구값: 308, 발견값: 309 [M+H]⁺.



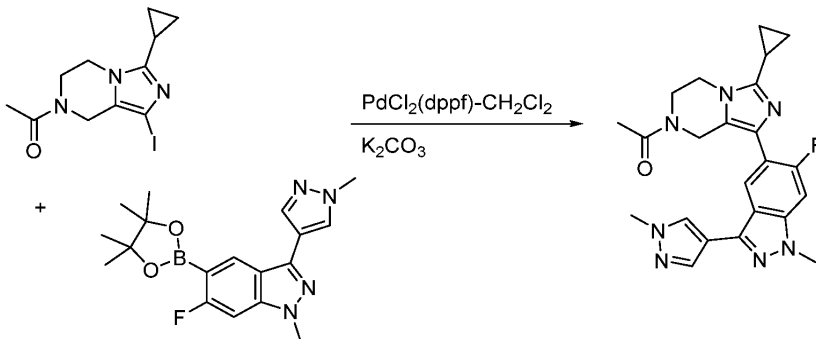
[1029]

[1030]

6-플루오로-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸.

[1031]

1,4-디옥산 (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (360 mg, 1.16 mmol), BPin₂ (355 mg, 1.40 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (95 mg, 0.12 mmol) 및 KOAc (343 mg, 3.49 mmol) 의 탈기된 혼합물을 100 °C 에서 4 h 동안 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. H₂O (20 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (288 mg, 69%). MS (ES⁺) C₁₈H₂₂BFN₄O₂ 요구값: 356, 발견값: 357 [M+H]⁺.



[1032]

[1033]

1-(3-시클로프로필-1-(6-플루오로-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온.

[1034]

DMF (0.5 mL) 중 1-(3-시클로프로필-1-요오도-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄은 (15 mg, 0.045 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (16.13 mg, 0.045 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3.70 mg, 4.53 μmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.045 mL, 0.090 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 TFA 염으로서 생성하였다. 이러한 염에 sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 동결 건조하여, 표제 화합물을 백색 분말로서 생성하였다 (15 mg, 50%).

[1035]

MS (ES⁺) C₂₃H₂₄FN₇O 요구값: 433, 발견값: 434 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) (로타머의 2:1 비율) δ 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.5 Hz, 0.3H), 8.13 (d, J = 6.7 Hz, 0.7H), 8.06 (s, 0.3H), 8.05 (s, 0.7H), 7.60-7.56 (m, 1H), 4.93-4.87 (m, 2H), 4.46 (t, J = 5.6 Hz, 1.3H), 4.36 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 4.16-4.11 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.39-1.34 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 2H).

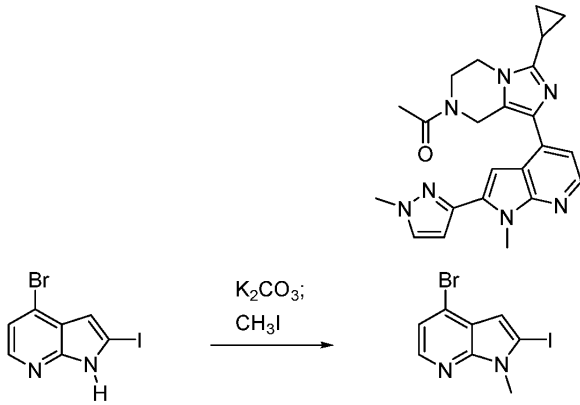
[1036]

[1037]

실시예 29

[1038]

1-(3-시클로프로필-1-(1-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온



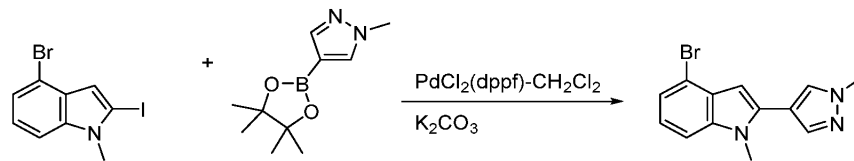
[1039]

[1040]

4-브로모-2-요오도-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘.

[1041]

DMF (2 mL) 중 4-브로모-2-요오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (215 mg, 0.666 mmol) 의 용액에 K₂CO₃ (276 mg, 2.00 mmol) 및 MeI (0.083 mL, 1.3 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60 °C 에서 1 h 동안 교반하였다. H₂O (10 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (101 mg, 45%). MS (ES⁺) C₈H₆BrIN₂ 요구값: 336, 발견값: 337 [M+H]⁺.



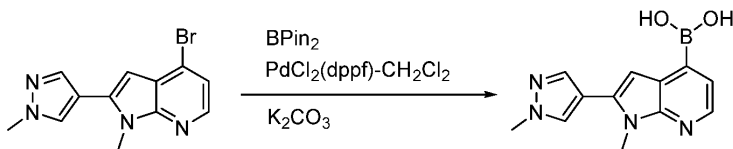
[1042]

[1043]

4-브로모-1-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘.

[1044]

1,4-디옥산 (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (90 mg, 0.27 mmol) 의 용액에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (61.1 mg, 0.294 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (21.81 mg, 0.027 mmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.267 mL, 0.534 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 90 °C 에서 1 h 동안 교반하였다. H₂O (10 mL) 을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (71 mg, 91%). MS (ES⁺) C₁₁H₁₀BrN₅ 요구값: 291, 발견값: 292 [M+H]⁺.



[1045]

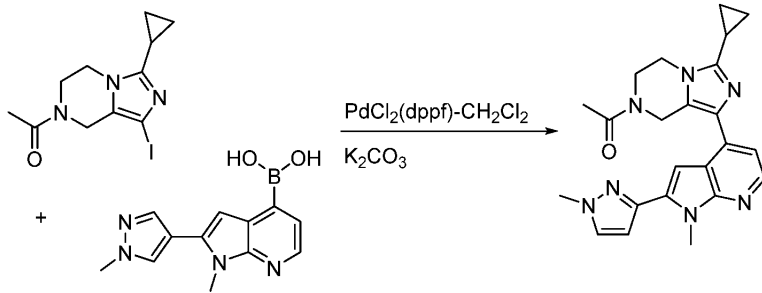
[1046]

(1-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)보론산.

[1047]

1,4-디옥산 (2 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (70 mg, 0.24 mmol), BPin₂ (73.3 mg, 0.289 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19.63 mg, 0.024 mmol) 및 KOAc (70.8 mg, 0.721 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 16 h 동안 교반한 후, RT 로 냉가하였다. H₂O (10 mL) 을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에

농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (58 mg, 94%). MS (ES⁺) C₁₂H₁₃BN₄O₂ 요구값: 256, 발견값: 257 [M+H]⁺.



[1048]

[1049] 1-(3-시클로프로필-1-(1-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온.

[1050] DMF (0.5 mL) 중 1-(3-시클로프로필-1-요오도-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄 (15 mg, 0.045 mmol), (1-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)보론산 (21.89 mg, 0.065 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (5.28 mg, 6.47 μmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.065 mL, 0.130 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동층: A = 0.1% TFA/ H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 0% → 30%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (5 mg, 12%).

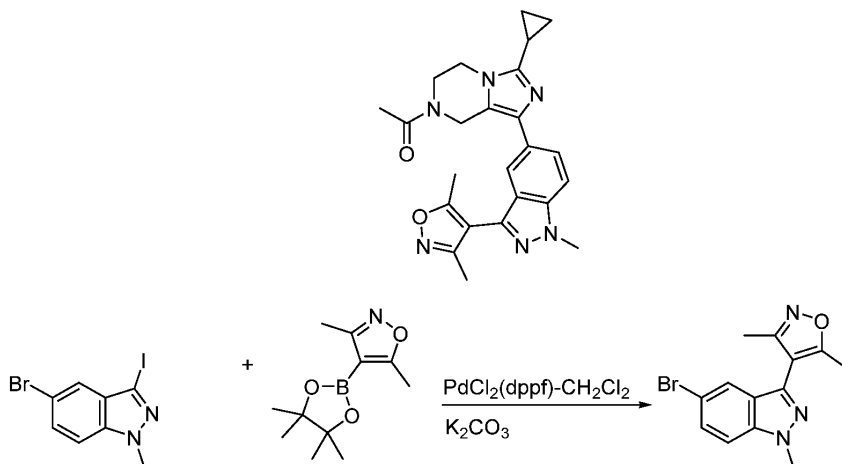
[1051] MS (ES⁺) C₂₃H₂₅N₇O 요구값: 415, 발견값: 416 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) (로타머의 2:1 비율) δ 8.38-8.33 (m, 1H), 8.14 (s, 0.7H), 8.13 (s, 0.3 H), 7.94 (s, 0.7H), 7.91 (s, 0.3H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.69 (s, 0.7H), 6.67 (s, 0.3H), 4.90 (s, 2H), 4.47 (t, J = 5.6 Hz, 1.3H), 4.37 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 6H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.39-1.34 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 2H).

[1052]

[1053] 실시예 30

[1054] 1-(3-시클로프로필-1-(3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온

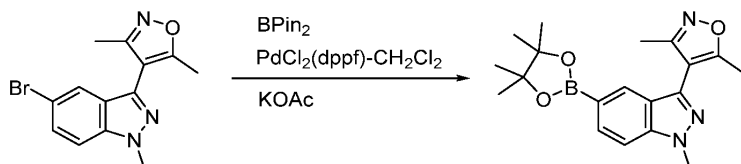


[1055]

[1056] 4-(5-브로모-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-3,5-디메틸이속사졸.

[1057] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 5-브로모-3-요오도-1-메틸-1H-인다졸 (100 mg, 0.297 mmol) 의 용액에 3,5-디메틸-4-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이속사졸 (72.8 mg, 0.326 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (24.24 mg, 0.030 mmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.297 mL, 0.594 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C 에서 6 h 동안 교반하였다. H₂O (10 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 20% → 100% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (64 mg, 70%). MS (ES⁺) C₁₃H₁₂BrN₃O 요구값: 305, 발견값: 306 [M+H]⁺.



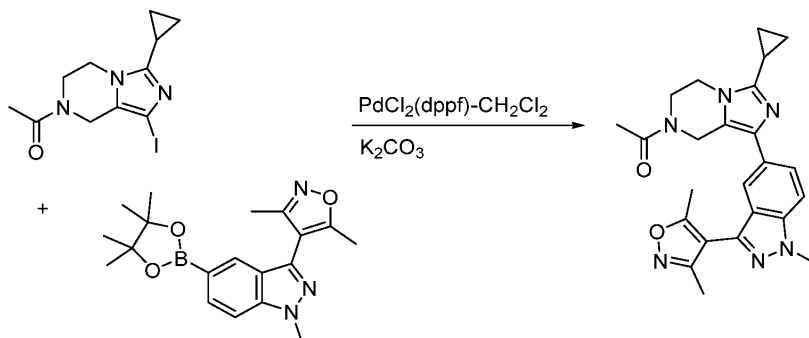
[1058]

3,5-디메틸-4-(1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸-3-일)이속사졸.

[1059]

1,4-디옥산 (2 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (60 mg, 0.20 mmol), BPin₂ (59.7 mg, 0.235 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (16.00 mg, 0.020 mmol) 및 KOAc (57.7 mg, 0.588 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 16 h 동안 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. H₂O (10 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 생성하였다 (44 mg, 64%). MS (ES⁺) C₁₉H₂₄BN₃O₃ 요구값: 353, 발견값: 354 [M+H]⁺.

[1060]



[1061]

1-(3-시클로프로필-1-(3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온.

[1062]

DMF (0.5 mL) 중 1-(3-시클로프로필-1-요오도-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄은 (12 mg, 0.036 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (15.36 mg, 0.043 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2.96 mg, 3.62 μmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.036 mL, 0.072 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 TFA 염으로서 생성하였다. 이러한 염에 sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 동결 건조하여, 표제 화합물을 백색 분말로서 생성하였다 (12 mg, 50%).

[1063]

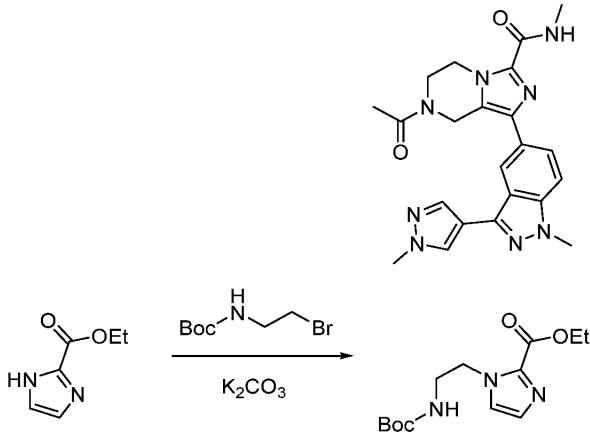
[1064] MS (ES⁺) C₂₄H₂₆N₆O₂ 요구값: 430, 발견값: 431 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) (로타머의 2:1 비율) δ 7.85-7.82 (m, 1H), 7.81 (s, 0.3H), 7.79 (s, 0.7H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 0.7H), 4.96 (s, 1.3H), 4.42 (t, J = 5.5 Hz, 1.3H), 4.32 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 4.19 (s, 3H), 4.14-4.09 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.12 (m, 3H), 2.14 (s, 1H) 1.37-1.32 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H).

[1065]

[1066] 실시예 31

[1067] 7-아세틸-N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-3-카르복사미드

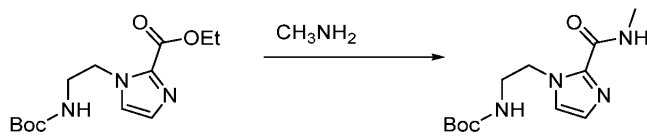


[1068]

[1069] 에틸 1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트.

[1070] DMF (10 mL) 중 에틸 1H-이미다졸-2-카르복실레이트 (500 mg, 3.57 mmol) 의 용액에 tert-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트 (800 mg, 3.57 mmol) 및 K₂CO₃ (986 mg, 7.14 mmol) 를 첨가하고, 생성된 백색 현탁액을 60 °C 에서 16 h 동안 교반하여, RT 로 냉각시킨 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 20% → 100% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (751 mg, 74%). MS (ES⁺) C₁₃H₂₁N₃O₄ 요구값: 283, 발견값: 284 [M+H]⁺.

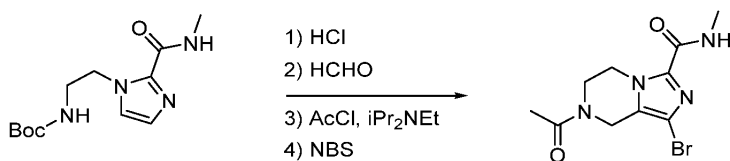
[1071]



[1072] tert-부틸 (2-(2-(메틸카르바모일)-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트.

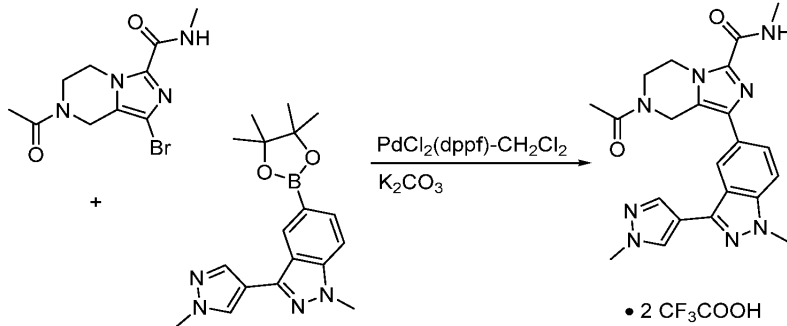
[1073] 이전 단계로부터의 생성물 (400 mg, 1.41 mmol) 에 THF 중 2.0 M MeNH₂ (3530 μl, 7.06 mmol) 을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16 h 동안 80 °C 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (366 mg, 97%). MS (ES⁺) C₁₂H₂₀N₄O₃ 요구값: 268, 발견값: 269 [M+H]⁺.

[1074]



[1075] 7-아세틸-1-브로모-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-3-카르복사미드.

[1076] MeOH 중 HCl 의 용액 (MeOH (8 mL) 에 AcCl (2 mL) 를 첨가함으로써 사전 제조됨) 에 이전 단계로부터의 생성물 (366 mg, 1.36 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. EtOH (10.00 mL) 중 잔여물의 용액에 50% aq. 포름알데히드 (1.503 mL, 27.3 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 °C 에서 1 h 동안 교반한 후 감압 하에 농축하였다. CH₂Cl₂ (10.00 mL) 중 잔여물의 용액에 iPr₂NEt (1.191 mL, 6.82 mmol) 및 AcCl (0.291 mL, 4.09 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. DMF (5 mL) 중 잔여물의 용액에 NBS (728 mg, 4.09 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 액체로서 생성하였다 (125 mg, 30%). MS (ES⁺) C₁₆H₁₃BrN₄O₂ 요구값: 301, 발견값: 302 [M+H]⁺.



[1077]

[1078] 7-아세틸-N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-3-카르복사미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세트레이트).

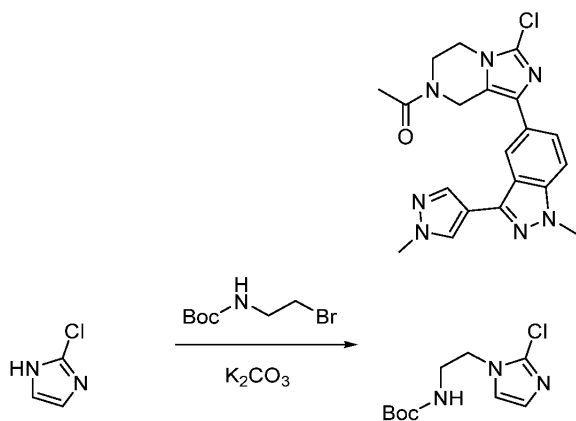
[1079] DMF (0.5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (12 mg, 0.040 mmol), 중간체 "F" (27.0 mg, 0.040 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3.25 mg, 3.98 μmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.040 mL, 0.080 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (6 mg, 23%). MS (ES⁺) C₂₂H₂₄N₆O₂ 요구값: 432, 발견값: 433 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) (로타머의 2:1 비율) δ 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 0.3H), 8.06 (s, 0.7H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.70 (t, J = 5.5 Hz, 1.3H), 4.61 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 4.11 (s, 3H), 4.06-3.96 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 2.21 (s, 1H).

[1080]

[1081] 실시예 32

[1082] 1-(3-클로로-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온



[1083]

[1084] *tert*-부틸 (2-(2-클로로-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트.

[1085] DMF (5 mL) 중 2-클로로-1H-이미다졸 (250 mg, 2.44 mmol) 의 용액에 K₂CO₃ (1011 mg, 7.32 mmol) 및 *tert*-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트 (601 mg, 2.68 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 °C 에서 16 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. H₂O (20 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (394 mg, 66%). MS (ES⁺) C₁₀H₁₆ClN₃O₂ 요구값: 245, 발견값: 246 [M+H]⁺.

[1086]

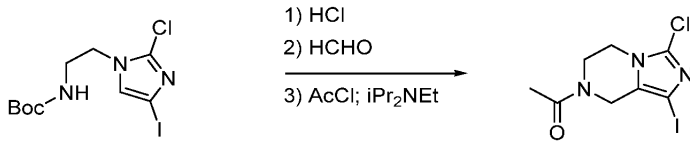
[1087] *tert*-부틸 (2-(2-클로로-4,5-디요오도-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트.

[1088] THF (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (380 mg, 1.55 mmol) 의 용액에 NIS (1044 mg, 4.64 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 2 h 동안 80 °C 에서 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. H₂O (20 mL) 및 sat. aq. Na₂S₂O₃ (5 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 50% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (366 mg, 48%). MS (ES⁺) C₁₀H₁₅ClI₂N₃O₂ 요구값: 497, 발견값: 498 [M+H]⁺.

[1089]

[1090] *tert*-부틸 (2-(2-클로로-4-요오도-1H-이미다졸-1-일)에틸)카르바메이트.

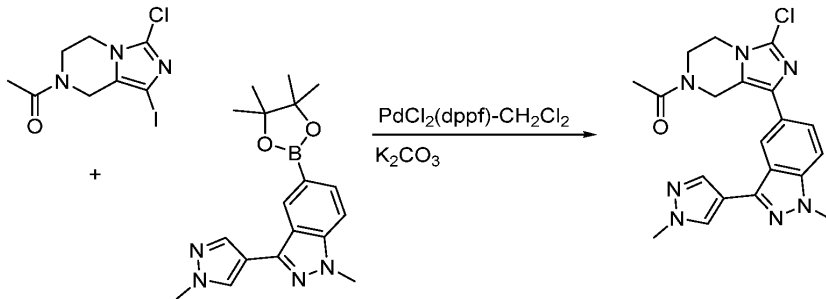
[1091] THF (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (366 mg, 0.734 mmol) 의 용액에 -78 °C 에서 *i*PrMgCl (1.160 mL, 2.320 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78 °C 에서 0.5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 sat. aq. NH₄Cl (20 mL) 로 처리하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 60% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (285 mg, 50%). MS (ES⁺) C₁₀H₁₅ClIN₃O₂ 요구값: 371, 발견값: 372 [M+H]⁺.



[1092]

[1093] 1-(3-클로로-1-요오도-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄논.

[1094] HCl/MeOH (MeOH (10 mL) 에 AcCl (2 mL) 를 적하하여 사전 제조됨) 중 이전 단계로부터의 생성물 (200 mg, 0.538 mmol) 의 용액을 20 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. EtOH (5 mL) 중 잔여물의 혼합물에 50% aq. 포름알데히드 (0.297 mL, 10.8 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C 에서 3 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. CH₂Cl₂ (5.00 mL) 중 잔여물의 혼합물에 0 °C 에서 iPr₂NEt (0.470 mL, 2.69 mmol) 및 AcCl (0.057 mL, 0.81 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 0.5 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (98 mg, 56%). MS (ES⁺) C₈H₉ClIN₃O 요구값: 325, 발견값: 326 [M+H]⁺.



[1095]

[1096] 1-(3-클로로-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온.

[1097] DMF (0.5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (20 mg, 0.061 mmol), 중간체 "F" (20.78 mg, 0.061 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (5.02 mg, 6.14 μmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.061 mL, 0.12 mmol) 의 탈기된 혼합물을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 담황색 고체로서 생성하였다 (10 mg, 40%).

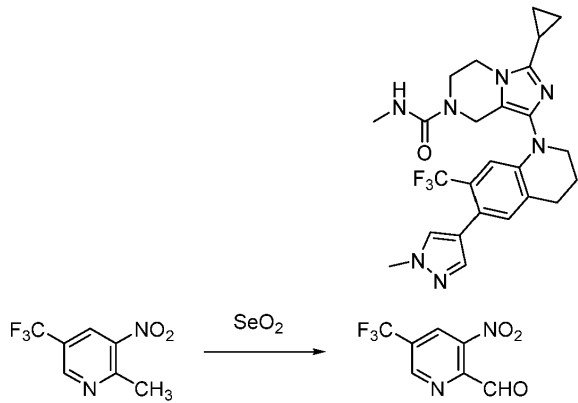
[1098] MS (ES⁺) C₂₀H₂₀ClN₇O 요구값: 409, 발견값: 410 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) (로타머의 2:1 비율) δ 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (0.3H), 8.06 (0.7H), 7.67-7.57 (m, 2H), 5.05 (s, 0.7H), 5.03 (s, 1.3H), 4.17-3.99 (m, 10H), 2.24 (s, 2H), 2.21 (s, 1H).

[1099]

[1100] 실시예 33

[1101] 3-시클로프로필-N-메틸-1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-1,5-나프티리딘-1(2H)-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



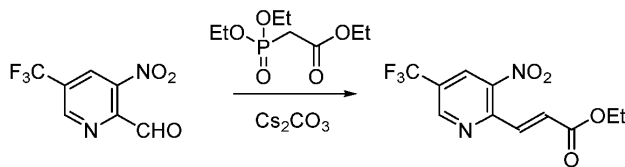
[1102]

[1103]

3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피롤린알데히드.

[1104]

1,4-디옥산 (20 mL) 중 2-메틸-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (1.00 g, 4.85 mmol) 의 용액에 SeO₂ (1.077 g, 9.70 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C 에서 6 h 동안 교반한 후, RT 로 냉각하였다. 혼합물을 CELITE[®] 를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 60% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (912 mg, 85%). MS (ES⁺) C₇H₃F₃N₂O₃ 요구값: 220, 발견값: 221 [M+H]⁺.



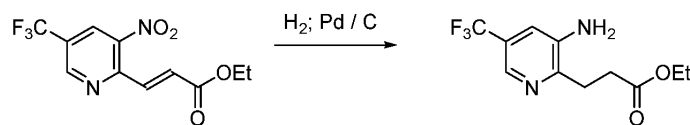
[1105]

[1106]

(E)-에틸 3-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아크릴레이트.

[1107]

THF (30 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (725 mg, 3.29 mmol) 의 용액에 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트 (886 mg, 3.95 mmol) 및 Cs₂CO₃ (1288 mg, 3.95 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 0.5 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CELITE[®] 를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 15% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 액체로서 생성하였다 (624 mg, 65%). MS (ES⁺) C₁₁H₉F₃N₂O₄ 요구값: 290, 발견값: 291 [M+H]⁺.



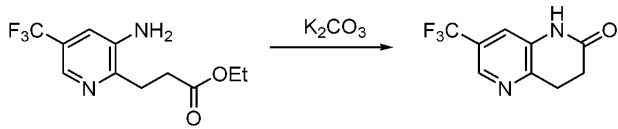
[1108]

[1109]

에틸 3-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로파노에이트.

[1110]

반응 용기를 N₂ 대기 하에 이전 단계로부터의 생성물 (620 mg, 2.14 mmol), 10% Pd / C (227 mg) 및 EtOH (10 mL) 로 충전하였다. 현탁액을 2 min 동안 N₂ 를 버블링하여 탈기시킨 후, H₂ 로 2 min 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 1 h 동안 1 atm 에서 H₂ 의 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 N₂ 로 퍼징하고, CELITE[®] 를 통해 여과하고, 감압 하에 농축하여, 표제 화합물을 무색 액체로서 생성하고 (502 mg, 90%), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺) C₁₁H₁₁F₃N₂O₄ 요구값: 262, 발견값: 263 [M+H]⁺.



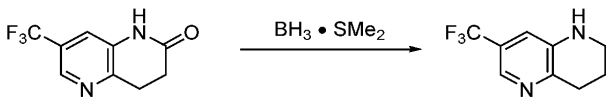
[1111]

[1112]

[1113]

7-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온.

DMF (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (500 mg, 1.91 mmol) 의 용액에 K₂CO₃ (791 mg, 5.72 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 4 h 동안 80 °C 에서 교반하고, RT 로 냉각시킨 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (388 mg, 94%). MS (ES⁺) C₉H₇F₃N₂O 요구값: 216, 발견값: 217 [M+H]⁺.



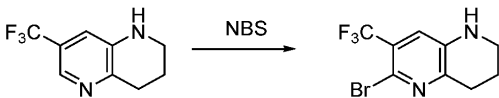
[1114]

[1115]

[1116]

7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘.

THF (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (385 mg, 1.78 mmol) 의 용액에 BH₃·SMe₂ (0.169 mL, 1.78 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60 °C 에서 2 h 동안 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. MeOH (10 mL) 을 적가하고, 생성된 혼합물을 1 h 동안 60 °C 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (325 mg, 90%). MS (ES⁺) C₉H₉F₃N₂ 요구값: 202, 발견값: 203 [M+H]⁺.



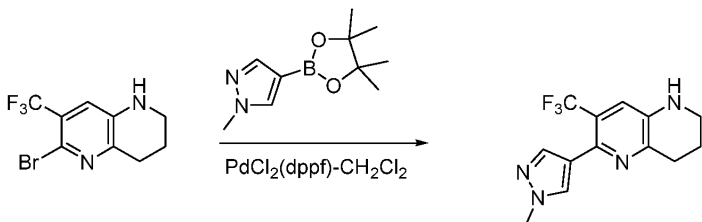
[1117]

[1118]

[1119]

6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘.

THF (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (300 mg, 1.48 mmol) 의 용액에 NBS (291 mg, 1.63 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 1 h 동안 교반하였다. H₂O (20 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 40% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (344 mg, 82%). MS (ES⁺) C₉H₈BrF₃N₂ 요구값: 280, 발견값: 281 [M+H]⁺.



[1120]

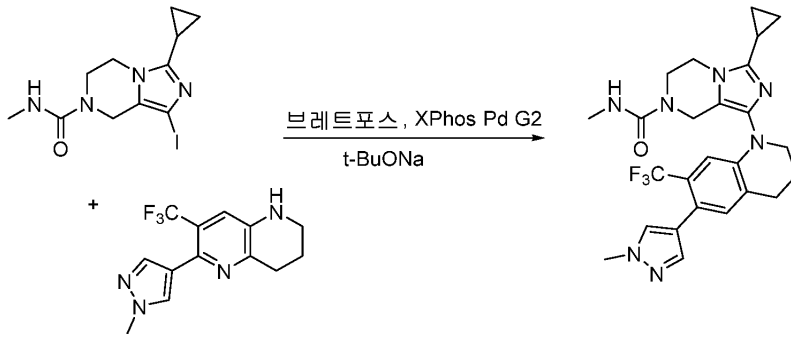
[1121]

[1122]

6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘.

DMF (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (250 mg, 0.889 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (222 mg, 1.07 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (72.6 mg, 0.089 mmol) 및 K₂CO₃ (0.889 mL, 1.78 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다

(186 mg, 74%). MS (ES⁺) C₁₃H₁₃F₃N₄ 요구값: 282, 발견값: 283 [M+H]⁺.



[1123]

[1124] 3-시클로프로필-N-메틸-1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-1,5-나프티리딘-1(2H)-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[1125] 1,4-디옥산 (0.5 mL) 중 중간체 "B" (10 mg, 0.029 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (8.15 mg, 0.029 mmol), t-BuONa (5.55 mg, 0.058 mmol), BrettPhos (1.551 mg, 2.89 μmol) 및 XPhos Pd G2 (2.273 mg, 2.89 μmol) 의 탈기된 용액을 120 °C 에서 16 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (6 mg, 42%).

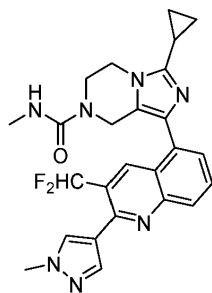
[1126] MS (ES⁺) C₂₄H₂₇F₃N₅O 요구값: 500, 발견값: 501 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.02-0.97 (m, 2H), 0.92-0.88 (m, 2H).

[1127]

[1128] 실시예 34

[1129] 3-시클로프로필-1-(3-(디플루오로메틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-5-일)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드

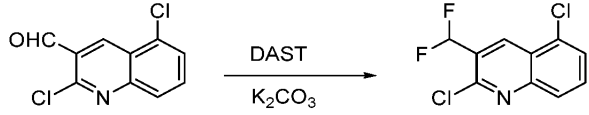


[1130]

[1131] 2,5-디클로로퀴놀린-3-카르보알데히드.

[1132] THF (5 mL) 중 iPr₂NH₂ (0.157 mL, 1.10 mmol) 의 용액에 -20 °C 에서 헥산 중 1.6 M BuLi 의 용액 (0.687 mL, 1.10 mmol) 을 적가하였다. 생성된 용액을 0 °C 에서 30 min 동안 교반한 후, -78 °C 로 냉각하였다. 용액에 THF (5 mL) 중 2,5-디클로로퀴놀린 (198 mg, 1.00 mmol) 의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -78 °C 에서 30 min 동안 교반한 후, DMF (0.116 mL, 1.50 mmol) 를 적가하여 처리하였다. 혼합물을 -78 °C 에서 30 min 동안 교반한 후, sat. aq. NH₄Cl 로 처리하고, RT 로 가온시키고, EtOAc (20 mL) 와 물 (10 mL) 사이에

서 분할하였다. 유기 층을 순차적으로 물 및 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 15% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (108 mg, 48%). MS (ES⁺) C₁₀H₅Cl₂NO 요구값: 225, 발견값: 226 [M+H]⁺.



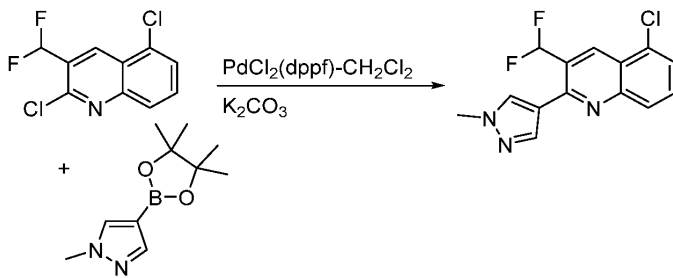
[1133]

[1134]

2,5-디클로로-3-(디플루오로메틸)퀴놀린.

[1135]

CH₂Cl₂ (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (100 mg, 0.442 mmol) 의 용액에 DAST (0.175 mL, 1.33 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 2 h 동안 교반한 후, sat. aq. NaHCO₃ (10 mL) 로 처리하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 15% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (98 mg, 89%). MS (ES⁺) C₁₀H₅Cl₂F₂N 요구값: 247, 발견값: 248 [M+H]⁺.



[1136]

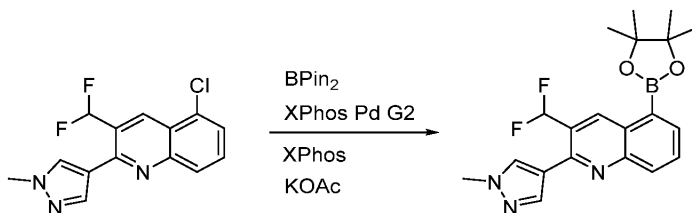
[1137]

5-클로로-3-(디플루오로메틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린.

[1138]

1,4-디옥산 (4 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (112 mg, 0.421 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (88 mg, 0.42 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (17.19 mg, 0.021 mmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.421 mL, 0.842 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. H₂O (10 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (83 mg, 63%). MS (ES⁺) C₁₄H₉ClF₂N₃ 요구값: 292, 발견값: 293 [M+H]⁺.

[1139]



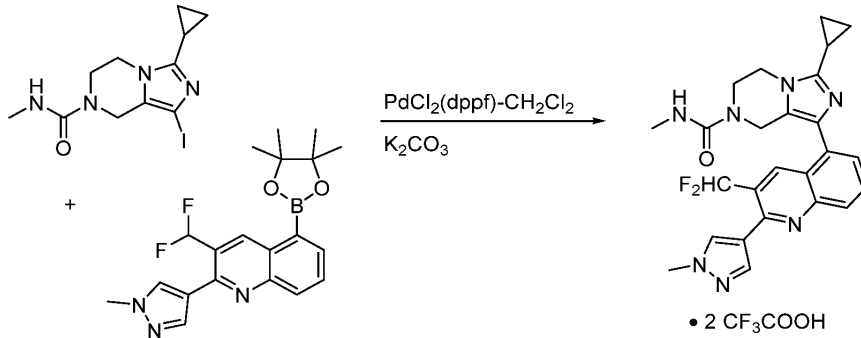
[1140]

3-(디플루오로메틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린.

[1141]

1,4-디옥산 (2 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (75 mg, 0.26 mmol) 의 탈기된 용액에 BPin₂ (78 mg, 0.31 mmol), KOAc (75 mg, 0.77 mmol), XPhos Pd G2 (20.09 mg, 0.026 mmol), 및 XPhos (12.17 mg, 0.026 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C 에서 4 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로

마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (96 mg, 98%). MS (ES⁺) C₂₀H₂₂BF₂N₃O₂ 요구값: 385, 발견값: 386 [M+H]⁺.



[1142]

[1143] 3-시클로프로필-1-(3-(디플루오로메틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-5-일)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세트레이트).

[1144] DMF (0.5 mL) 중 중간체 "B" (15 mg, 0.043 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (16.69 mg, 0.043 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3.54 mg, 4.33 μmol) 및 K₂CO₃ (0.043 mL, 0.087 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (19 mg, 62%).

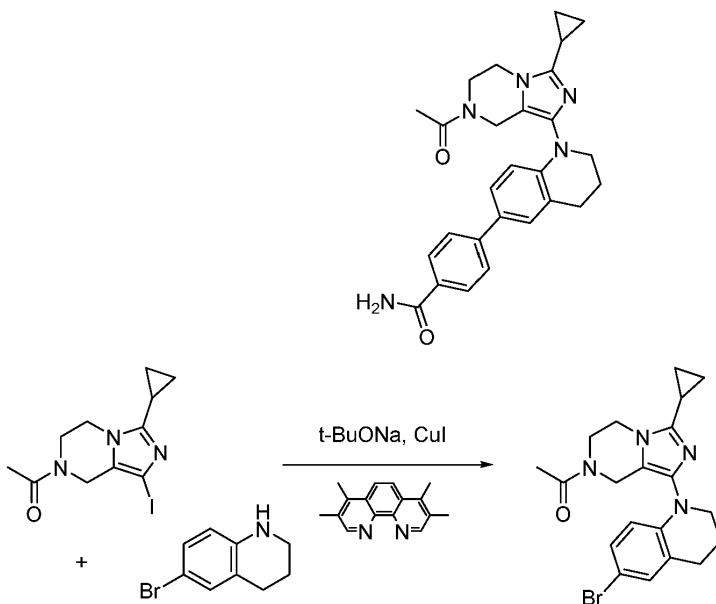
[1145] MS (ES⁺) C₂₅H₂₅F₂N₇O 요구값: 477, 발견값: 478 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.41 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.04-4.00 (m, 5H), 2.69 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 2H).

[1146]

[1147] 실시예 35

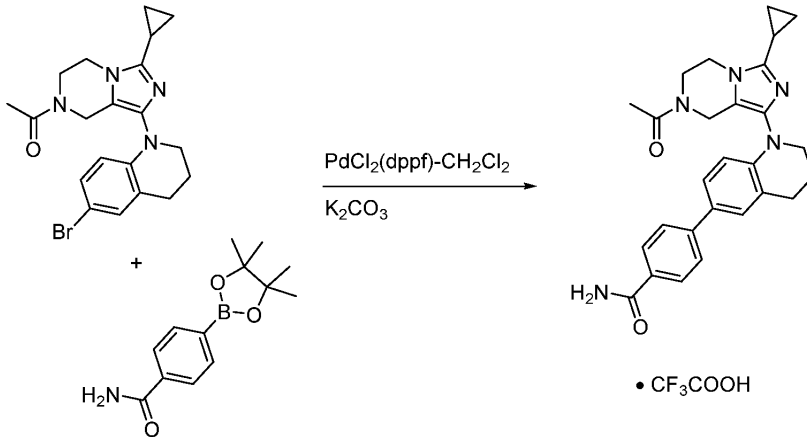
[1148] 4-(1-(7-아세틸-3-시클로프로필-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)벤즈아미드



[1149]

[1150] 1-(1-(6-브로모-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-3-시클로프로필-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온.

[1151] 중간체 "A" (800 mg, 2.4 mmol), 6-브로모-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (616 mg, 2.9 mmol), CuI (46 mg, 0.24 mmol), 3,4,7,8-테트라메틸-1,10-페난트롤린 (118 mg, 0.48 mmol) 및 t-BuONa (116 mg, 0.12 mmol) 의 혼합물을 1,4-디옥산 (5 mL) 에 현탁시키고, 반응 혼합물을 N₂ 를 버블링하여 탈기시켰다. 혼합물을 100 °C 에서 16 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 15% 이소프로판올) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 오일로서 생성하였다 (496 mg, 49%). MS (ES⁺) C₂₀H₂₃BrN₄O 요구값: 414, 발견값: 415 [M+H]⁺.



[1152]

[1153] 4-(1-(7-아세틸-3-시클로프로필-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)벤즈아미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트

[1154] 1,4-디옥산/물 (5:1, 2.4 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (20 mg, 0.048 mmol) 의 용액에 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드 (15 mg, 0.058 mmol), K₂CO₃ (14 mg, 0.096 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4 mg, 0.005 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 110 °C 에서 12 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 50%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 분말로서 생성하였다 (9 mg, 33%).

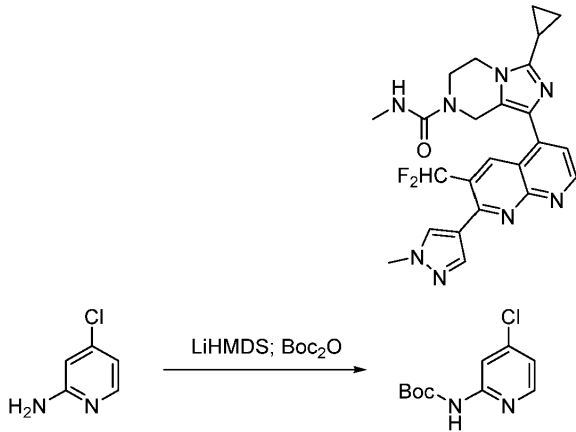
[1155] MS (ES⁺) C₂₇H₂₉N₅O₂ 요구값: 455, 발견값: 456 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) (로타머의 1.2:0.8 비율) δ 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60-7.39 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 0.4H), 6.59 (d, J = 8.3 Hz, 0.6H), 4.46 (s, 0.8H), 4.45 (s, 1.2H), 4.45 (t, J = 5.5 Hz, 1.2H), 4.35 (t, J = 5.7 Hz, 0.8H), 4.20-4.11 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 3H), 2.23-2.13 (m, 3H), 1.29-1.15 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H).

[1156]

[1157] 실시예 36

[1158] 3-시클로프로필-1-(6-(디플루오로메틸)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,8-나프티리딘-4-일)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카복사미드

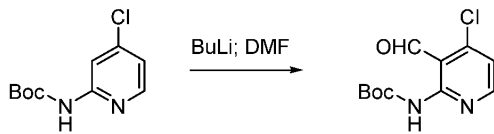


[1159]

[1160] *tert*-부틸 (4-클로로피리딘-2-일)카르바메이트.

[1161] THF (20 mL) 중 4-클로로피리딘-2-아민 (643 mg, 5.00 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 LiHMDS (THF 중 1.0 M, 10.00 mL, 10.00 mmol) 를 첨가한 후, THF (10 mL) 중 Boc₂O (1310 mg, 6.00 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 sat. aq. NH₄Cl (10 mL) 로 처리하고, 층을 분리하였다.

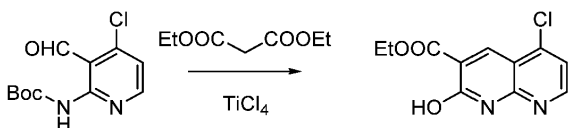
수성 층을 EtOAc (3 x 20 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 15% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (577 mg, 50%). MS (ES⁺) C₁₀H₁₃ClN₂O₂ 요구값: 228, 발견값: 229 [M+H]⁺.



[1162]

[1163] *tert*-부틸 (4-클로로-3-포르밀피리딘-2-일)카르바메이트.

[1164] THF (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (500 mg, 2.19 mmol) 의 용액에 -78 °C 에서 BuLi (헥산 중 1.6 M, 3.42 mL, 5.47 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78 °C 에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 DMF (0.847 mL, 10.9 mmol) 를 적가하여 처리하고, 생성된 혼합물을 -78 °C 에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 sat. aq. NH₄Cl (10 mL) 로 처리하고, 생성된 혼합물을 RT 로 가온한 후, EtOAc (30 mL) 와 H₂O (20 mL) 사이에서 분할하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 15% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (455 mg, 81%). MS (ES⁺) C₁₁H₁₃ClN₂O₃ 요구값: 256, 발견값: 257 [M+H]⁺.

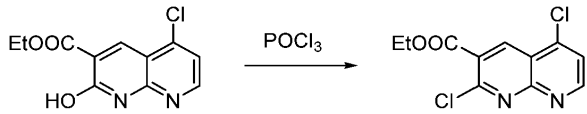


[1165]

[1166] *에틸 5-클로로-2-히드록시-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트*.

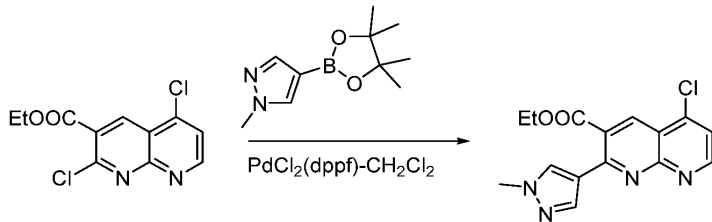
[1167] THF (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (450 mg, 1.75 mmol) 및 디에틸 말로네이트 (562 mg, 3.51 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 CH₂Cl₂ (1.75 mL) 중 TiCl₄ (0.193 mL, 1.75 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 5 h 동안 교반한 후, MeOH (2 mL) 로 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) 로 처리하고, EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로

건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 고체를 Et₂O 와 함께 가루로 만들고, 여과에 의해 단리하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (305 mg, 69%). MS (ES⁺) C₁₁H₉ClN₂O₃ 요구값: 252, 발견값: 253 [M+H]⁺.



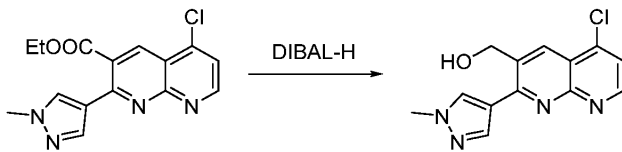
[1169] 에틸 2,5-디클로로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트.

[1170] MeCN (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (300 mg, 1.19 mmol) 의 용액에 POCl₃ (0.332 mL, 3.56 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 90 °C 에서 3 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) 로 처리하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (302 mg, 94%). MS (ES⁺) C₁₁H₈Cl₂N₂O₂ 요구값: 270, 발견값: 271 [M+H]⁺.



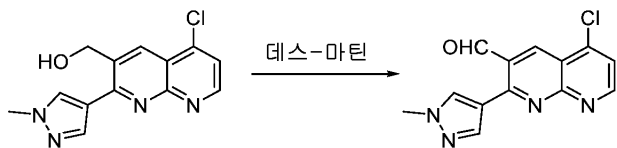
[1172] 에틸 5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트.

[1173] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (600 mg, 2.21 mmol) 의 용액에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (507 mg, 2.44 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (90 mg, 0.11 mmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (2.213 mL, 4.43 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 90 °C 에서 16 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 20% → 60%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (298 mg, 43%). MS (ES⁺) C₁₃H₁₃ClN₄O₂ 요구값: 316, 발견값: 317 [M+H]⁺. 에틸 2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트를 또한 단리하였다 (86 mg, 12%).



[1175] (5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,2-디히드로-1,8-나프티리딘-3-일)메탄올.

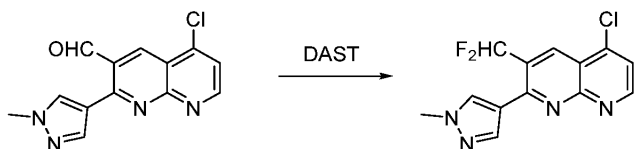
[1176] CH₂Cl₂ (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (298 mg, 0.941 mmol) 의 용액에 78 °C 에서 DIBAL-H (톨루엔 중 1.0 M, 4.70 mL, 4.70 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78 °C 에서 0.5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (30 mL) 및 15% aq. NaOH (5 mL) 로 처리하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (215 mg, 83%). MS (ES⁺) C₁₃H₁₃ClN₄O 요구값: 276, 발견값: 277 [M+H]⁺.



[1177]

[1178] 5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,8-나프티리딘-3-카르브알데히드.

[1179] CH₂Cl₂ (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (210 mg, 0.759 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 데스-마틴 페리오디난 (Dess-Martin Periodinane) (966 mg, 2.28 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 10 min 동안 교반 하였다. 혼합물을 sat. aq. Na₂S₂O₃ (10 mL) 로 처리하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 순차적으로 sat. aq. NaHCO₃ 및 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조 시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (188 mg, 91%). MS (ES⁺) C₁₃H₉ClN₄O 요구 값: 272, 발견값: 273 [M+H]⁺.



[1180]

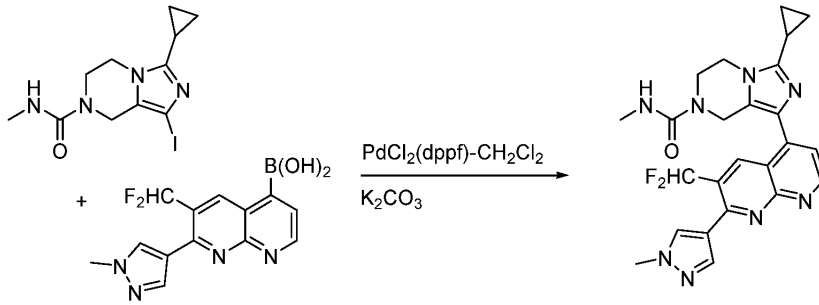
[1181] 5-클로로-3-(디플루오로메틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,8-나프티리딘.

[1182] CH₂Cl₂ (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (185 mg, 0.678 mmol) 의 용액에 DAST (0.090 mL, 0.678 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 sat. aq. NaHCO₃ (10 mL) 로 처리하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (127 mg, 64%). MS (ES⁺) C₁₃H₉ClF₂N₄ 요구 값: 294, 발견값: 295 [M+H]⁺.

[1183]

[1184] (6-(디플루오로메틸)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,8-나프티리딘-4-일)보론산.

[1185] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (60 mg, 0.20 mmol) 의 탈기된 용액에 BPin₂ (62.0 mg, 0.244 mmol), KOAc (59.9 mg, 0.611 mmol), XPhos Pd G2 (16.02 mg, 0.020 mmol), 및 XPhos (9.71 mg, 0.020 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C 에서 4 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 0% → 30%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 담황색 고체로서 생성하였다 (13 mg, 21%). MS (ES⁺) C₁₃H₁₁BF₂N₄O₂ 요구 값: 304, 발견값: 305 [M+H]⁺.



[1186]

[1187] 3-시클로프로필-1-(6-(디플루오로메틸)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,8-나프티리딘-4-일)-N-메틸-5,6-디히드로 이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[1188] DMF (0.5 mL) 중 중간체 "B" (12 mg, 0.035 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (10.54 mg, 0.035 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2.83 mg, 3.47 μmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.035 mL, 0.070 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (6 mg, 36%).

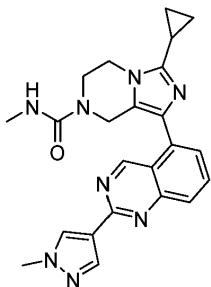
[1189] MS (ES⁺) C₂₄H₂₄F₂N₈O 요구값: 478, 발견값: 479 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) δ 9.48 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.24 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.94 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.12-1.04 (m, 4H).

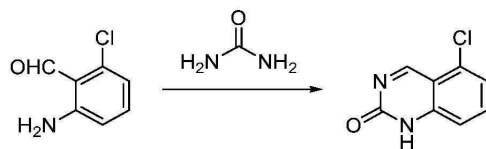
[1190]

[1191] 실시예 37

[1192] 3-시클로프로필-N-메틸-1-(2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



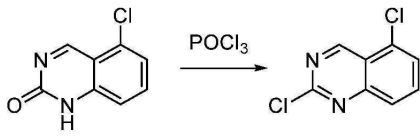
[1193]



[1194]

[1195] 5-클로로퀴나졸린-2(1H)-온.

[1196] 2-아미노-6-클로로벤즈알데히드 (300 mg, 1.93 mmol) 및 우레아 (1158 mg, 19.28 mmol) 의 혼합물을 180 °C 에서 2 h 동안 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. 혼합물을 물 (20 mL) 로 처리하고, 초음파처리하고 (sonicate), 여과하여, 미정제 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하고 (315 mg, 90%), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺) C₈H₅ClN₂O 요구값: 180; 발견값: 181 [M+H]⁺.



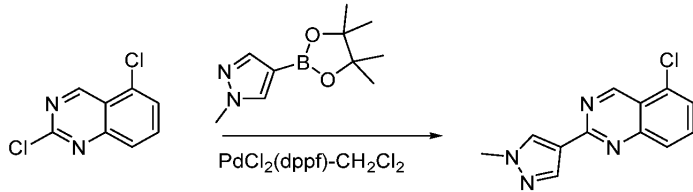
[1197]

[1198]

[1199]

2,5-디클로로퀴나졸린.

이전 단계로부터의 생성물 (310 mg, 1.72 mmol) 및 POCl₃ (3200 μl, 34.3 mmol) 의 혼합물을 110 °C 에서 3 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 혼합물을 얼음으로 처리하고, 혼합물을 10% NaOH 용액을 사용하여 pH 7 로 중성화시켰다. 고체를 여과에 의해 단리하여, 표제 화합물을 담황색 고체로서 생성하고 (298 mg, 87%), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺) C₈H₄Cl₂N₂ 요구값: 198, 발견값: 199 [M+H]⁺.



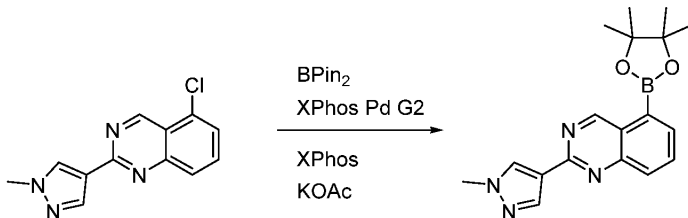
[1200]

[1201]

[1202]

5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린.

DMF (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (295 mg, 1.48 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (308 mg, 1.48 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (60.5 mg, 0.074 mmol), 및 K₂CO₃ (1.482 mL, 2.96 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 H₂O (30 mL) 로 처리하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (186 mg, 51%). MS (ES⁺) C₁₂H₉ClN₄ 요구값: 244, 발견값: 245 [M+H]⁺.



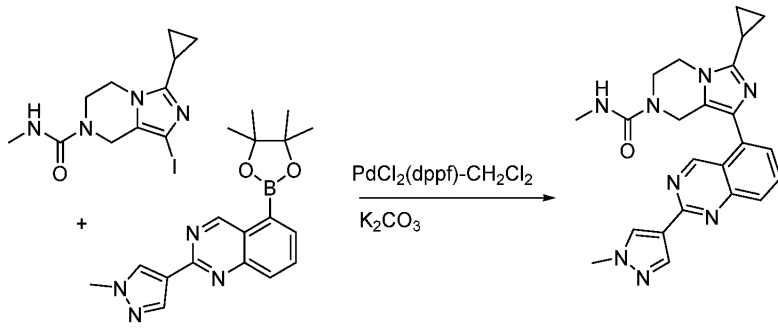
[1203]

[1204]

[1205]

2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린.

1,4-디옥산 (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (180 mg, 0.736 mmol) 의 탈기된 용액에 BPin₂ (224 mg, 0.883 mmol), KOAc (217 mg, 2.21 mmol), Xphos Pd G2 (57.9 mg, 0.074 mmol), 및 XPhos (35.1 mg, 0.074 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C 에서 4 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (96 mg, 39%). MS (ES⁺) C₁₈H₂₁BN₄O₂ 요구값: 336, 발견값: 337 [M+H]⁺.



[1206]

[1207]

3-시클로프로필-N-메틸-1-(2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[1208]

DMF (0.5 mL) 중 중간체 "B" (30 mg, 0.087 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (29.1 mg, 0.087 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7.08 mg, 8.67 μmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.087 mL, 0.174 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (17 mg, 46%). MS (ES⁺) C₂₃H₂₄N₈O 요구값: 428, 발견값: 429 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) δ 9.74 (s, 1H), 8.39

(s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (appar t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.0

Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.23 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.70 (s,

3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.08-1.01 (m, 4H).

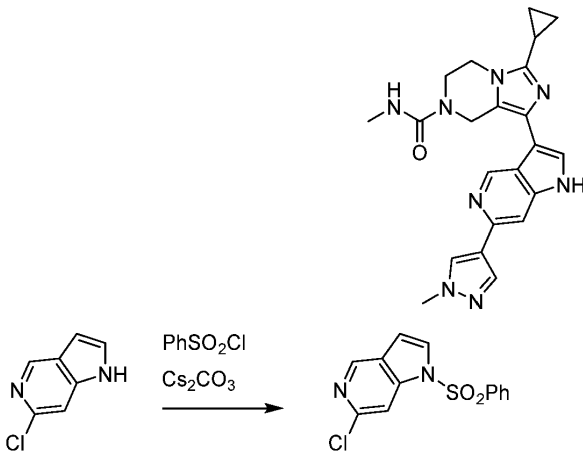
[1209]

[1210]

실시예 38

[1211]

3-시클로프로필-N-메틸-1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[1212]

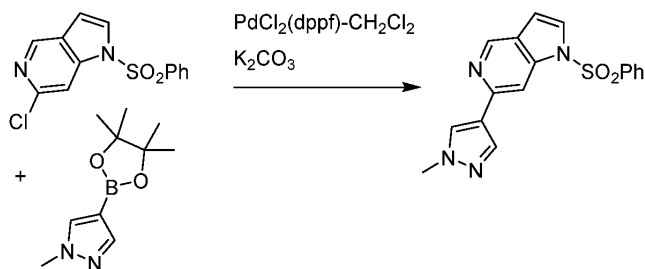
[1213]

6-클로로-1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘.

[1214]

DMF (5 mL) 중 6-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (153 mg, 1.00 mmol) 의 용액에 PhSO₂Cl (195 mg, 1.10 mmol) 및 Cs₂CO₃ (653 mg, 2.01 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60 °C 에서 3 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 H₂O (20 mL) 로 처리하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 미정제 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하고 (290 g, 99%), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺) C₁₃H₉ClN₂O₂S 요구값: 292,

발견값: 293 [M+H]⁺.

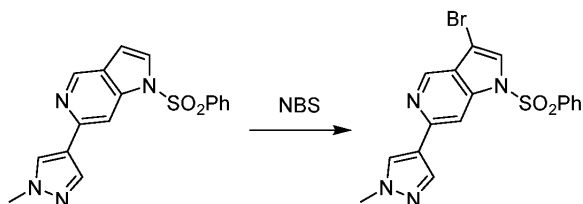


[1215]

[1216] 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘.

[1217] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (290 mg, 0.991 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (247 mg, 1.19 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (40.5 mg, 0.050 mmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.991 mL, 1.98 mmol) 의 탈기된 혼합물을 80 °C 에서 16 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 H₂O (20 mL) 로 처리하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 액체로서 생성하였다 (285 mg, 85%).

MS (ES⁺) C₁₇H₁₄N₄O₂S 요구값: 338, 발견값: 339 [M+H]⁺.

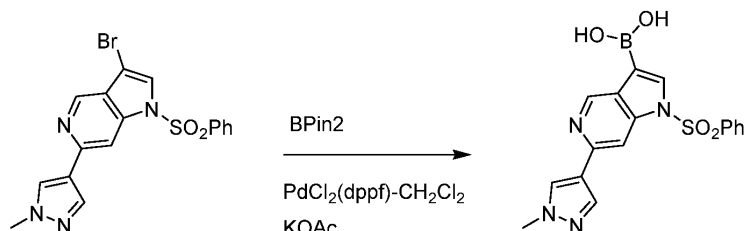


[1218]

[1219] 3-브로모-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘.

[1220] DMF (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (285 mg, 0.842 mmol) 의 용액에 NBS (165 mg, 0.926 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (20 mL) 로 처리하고, EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (198 mg, 56%). MS (ES⁺) C₁₇H₁₃BrN₄O₂S 요구값: 416, 발견값: 417

[M+H]⁺.

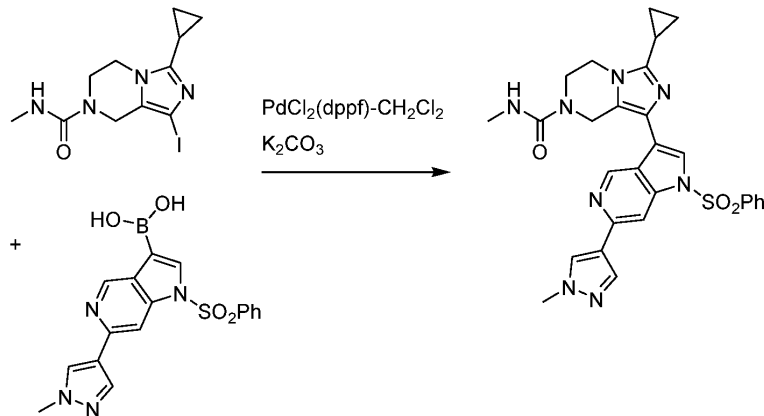


[1221]

[1222] (6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)보론산.

[1223] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (198 mg, 0.475 mmol) 의 탈기된 용액에 BPIn₂ (145 mg, 0.569 mmol), KOAc (140 mg, 1.42 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (38.7 mg, 0.047 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C 에서 5 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂

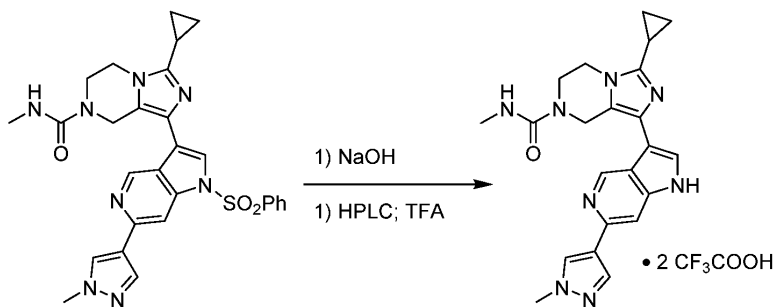
중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (133 mg, 73%). MS (ES⁺) C₁₇H₁₅N₄O₄S 요구값: 382, 발견값: 383 [M+H]⁺.



[1224]

[1225] 3-시클로프로필-N-메틸-1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드.

[1226] DMF (0.5 mL) 중 중간체 "B" (20 mg, 0.058 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (22.08 mg, 0.058 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4.72 mg, 5.78 μmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.058 mL, 0.116 mmol) 의 탈기된 혼합물을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (17 mg, 53%). MS (ES⁺) C₂₈H₂₈N₈O₃S 요구값: 556, 발견값: 557 [M+H]⁺.



[1227]

[1228] 3-시클로프로필-N-메틸-1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세트레이트).

[1229] THF (0.5 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (17 mg, 0.031 mmol) 의 용액에 NaOH (12.22 mg, 0.305 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60 °C 에서 2 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 역 층 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 0% → 30%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 담황색 고체로서 생성하였다 (6 mg, 31%).

[1230] MS (ES⁺) C₂₂H₂₄N₈O 요구값: 416, 발견값: 417 [M+H]⁺.

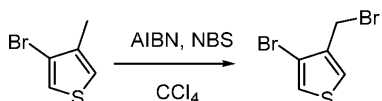
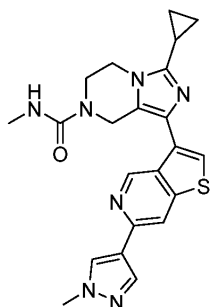
¹H NMR (CD₃OD) δ 9.14 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.37 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.01 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.38-1.34 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H).

[1231]

[1232] 실시예 39

[1233] 3-시클로프로필-N-메틸-1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-

a] 피라진-7(8H)-카르복사미드



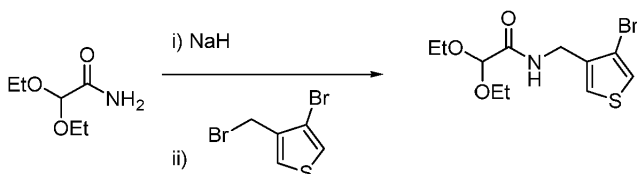
[1234]

[1235]

3-브로모-4-(브로모메틸)티오펜.

[1236]

CCl₄ (15 mL) 중 3-브로모-4-메틸티오펜 (1000 mg, 5.65 mmol) 의 용액에 NBS (1005 mg, 5.65 mmol) 및 AIBN (46.4 mg, 0.282 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 °C 에서 2 h 동안 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (100% 헥산) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 액체로서 생성하였다 (922 mg, 64%).



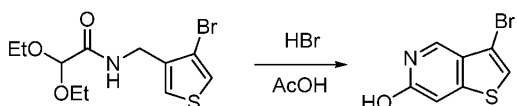
[1237]

[1238]

N-((4-브로모티오펜-3-일)메틸)-2,2-디에톡시아세트아미드.

[1239]

THF (15 mL) 중 NaH (미네랄 오일 중 60%, 173 mg, 4.31 mmol) 의 현탁액에 2,2-디에톡시아세트아미드 (635 mg, 4.31 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 20 °C 에서 5 min 동안 교반하였다. 혼합물을 이후 이전 단계로부터의 생성물 (920 mg, 3.59 mmol) 및 NaI (539 mg, 3.59 mmol) 로 처리하고, 70 °C 에서 2 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 H₂O (30 mL) 로 처리하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 60% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 액체로서 생성하였다 (418 mg, 36%). MS (ES⁺) C₁₁H₁₆BrNO₃S 요구값: 321, 발견값: 344 [M+Na]⁺.



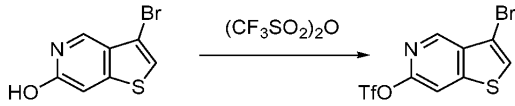
[1240]

[1241]

3-브로모티오펜에노[3,2-c]피리딘-6-올.

[1242]

AcOH (3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (415 mg, 1.29 mmol) 의 현탁액에 AcOH 중 33% HBr (1 mL) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, RT 로 냉각시켰다. 고체를 뷰흐너 여과에 의해 분리하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고체로서 생성하였다 (115 mg, 39%). MS (ES⁺) C₇H₇BrNOS 요구값: 229, 발견값: 230 [M+H]⁺.



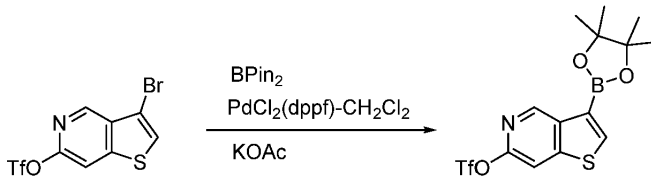
[1243]

[1244]

3-브로모티에노[3,2-*c*]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트.

[1245]

CH₂Cl₂ (3 mL) 및 피리딘 (1 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (115 mg, 0.500 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 (CF₃SO₂)₂O (0.127 mL, 0.750 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 H₂O (10 mL) 로 처리하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (hexan 중 0% → 10% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 액체로서 생성하였다 (62 mg, 34%). MS (ES⁺) C₈H₃BrF₃NO₃S₂ 요구값: 361, 발견값: 362 [M+H]⁺.



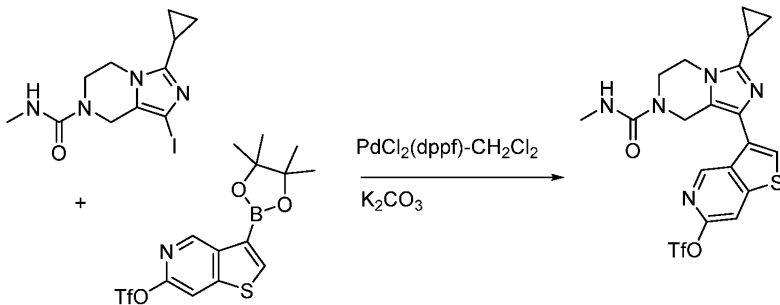
[1246]

[1247]

3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티에노[3,2-*c*]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트.

[1248]

1,4-디옥산 (1 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (60 mg, 0.17 mmol) 의 탈기된 용액에 BPin₂ (50.5 mg, 0.199 mmol), KOAc (48.8 mg, 0.497 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (13.53 mg, 0.017 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 100 °C 에서 2 h 동안 교반하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여, 미정제 표제 화합물을 생성하고 (50 mg, 85%), 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ES⁺) C₁₄H₁₅BF₃NO₅S₂ 요구값: 409, 발견값: 410 [M+H]⁺.



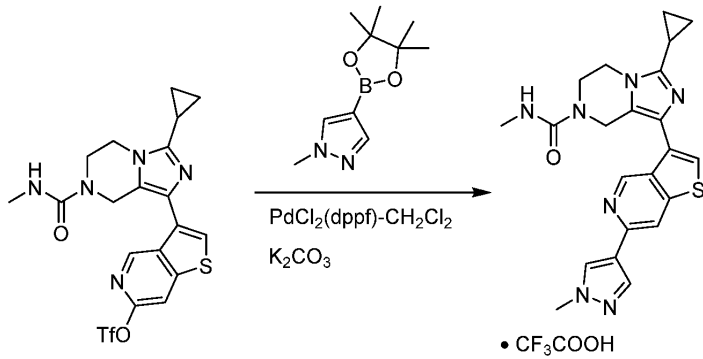
[1249]

[1250]

3-(3-시클로프로필-7-(메틸카르바모일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-*a*]피라진-1-일)티에노[3,2-*c*]피리딘-6-일 트리플루오로메탄술포네이트.

[1251]

DMF (0.5 mL) 중 중간체 "B" (50 mg, 0.14 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (59.1 mg, 0.144 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11.80 mg, 0.014 mmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.144 mL, 0.288 mmol) 의 탈기된 혼합물을 1 h 동안 90 °C 에서 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (11 mg, 15%). MS (ES⁺) C₁₉H₁₈F₃N₅O₄S₂ 요구값: 501, 발견값: 502 [M+H]⁺.



[1252]

[1253]

3-시클로프로필-N-메틸-1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트.

[1254]

DMF (0.5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (5 mg, 10 μ mol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.489 mg, 0.012 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.814 mg, 0.997 μ mol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (9.97 μ l, 0.020 mmol) 의 탈기된 혼합물을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동 층: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (1 mg, 18%).

[1255]

MS (ES)⁺ C₂₂H₂₃N₇OS 요구값: 433, 발견값: 434 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) δ 9.44 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 4H).

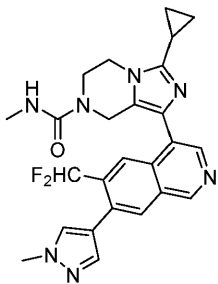
[1256]

[1257]

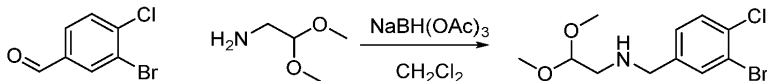
실시예 40

[1258]

3-시클로프로필-1-(6-(디플루오로메틸)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이소퀴놀린-4-일)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드



[1259]



[1260]

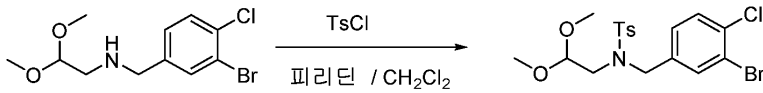
[1261]

N-(3-브로모-4-클로로벤질)-2,2-디메톡시에탄-1-아민.

[1262]

CH₂Cl₂ (10 ml) 중 3-브로모-4-클로로벤즈알데히드 (1.2 g, 5.5 mmol) 의 용액에 2,2-디메톡시에탄-1-아민 (1.725 g, 16.40 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (3.48 g, 16.4 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) 로 세척하고, 수성 층을 CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 액

체로서 생성하였다 (1.44 g, 85%). MS (ES⁺) C₁₁H₁₃BrClNO₂ 요구값: 307, 발견값: 308 [M+H]⁺.



[1263]

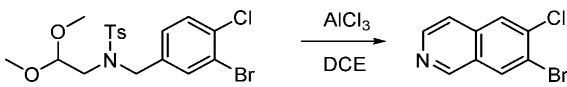
[1264] *N*-(3-브로모-4-클로로벤질)-*N*-(2,2-디메톡시에틸)-4-메틸벤젠술폰아미드.

[1265] CH₂Cl₂ (20 mL) 및 피리딘 (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.44 g, 4.67 mmol) 의 용액에 TsCl (1.334 g, 7.00 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 4 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 H₂O (50 mL) 로 처리하고, 혼합물을 CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq.

NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피

(hexan 중 0% → 15% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 생성하였다 (2.09 g, 97%).

MS (ES⁺) C₁₈H₂₁BrClNO₄S 요구값: 461, 발견값: 484 [M+Na]⁺.

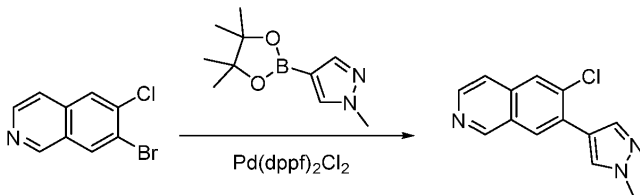


[1266]

[1267] 7-브로모-6-클로로이소퀴놀린.

[1268] 1,2-디클로로에탄 (10 mL) 중 AlCl₃ (2.88 g, 21.6 mmol) 의 현탁액에 0 °C 에서 1,2-디클로로에탄 (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (2.00 g, 4.32 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 물에 붓고, 층을 분리하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (hexan 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 담황색 고체로서 생성하였다

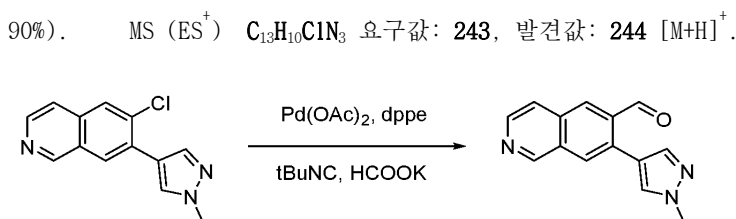
(745 mg, 71%). MS (ES⁺) C₉H₅BrClN 요구값: 241, 발견값: 242 [M+H]⁺.



[1269]

[1270] 6-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이소퀴놀린.

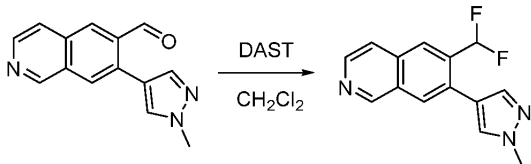
[1271] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (744 mg, 3.07 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (670 mg, 3.22 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (125 mg, 0.153 mmol) 및 2.0 M aq. K₂CO₃ (3.07 ml, 6.14 mmol) 의 탈기된 용액을 90 °C 로 가열하고, 2 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 H₂O (50 mL) 로 처리하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 갈색 액체로서 생성하였다 (675 mg, 90%). MS (ES⁺) C₁₃H₁₀ClN₃ 요구값: 243, 발견값: 244 [M+H]⁺.



[1272]

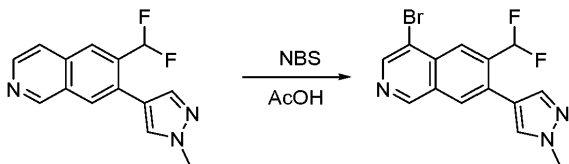
[1273] 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이소퀴놀린-6-카르보알데히드.

[1274] DMSO (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (700 mg, 2.87 mmol) 의 용액에 Pd(OAc)₂ (32.2 mg, 0.144 mmol), dppe (114 mg, 0.287 mmol), 2-이소시아노-2-메틸프로판 (0.357 ml, 3.16 mmol) 및 포타슘 포르메이트 (483 mg, 5.74 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 120 °C 에서 5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 sat. aq. NaHCO₃ (30 mL) 로 처리하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (552 mg, 81%). MS (ES⁺) C₁₄H₁₁N₃O 요구값: 237, 발견값: 238 [M+H]⁺.



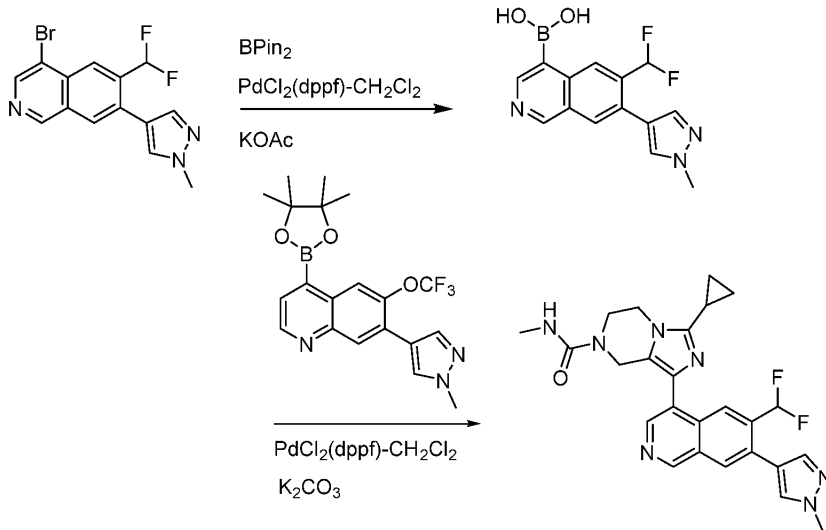
[1275] 6-(디플루오로메틸)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이소퀴놀린.

[1277] CH₂Cl₂ (10 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (550 mg, 2.32 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 DAST (0.919 ml, 6.95 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C 에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 sat. aq. NaHCO₃ (30 mL) 로 처리하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) 로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 5% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 액체로서 생성하였다 (144 mg, 24%). MS (ES⁺) C₁₄H₁₁F₂N₃ 요구값: 259, 발견값: 260 [M+H]⁺.



[1278] 4-브로모-6-(디플루오로메틸)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이소퀴놀린.

[1280] AcOH (5 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (140 mg, 0.540 mmol) 의 용액에 NBS (144 mg, 0.810 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 90 °C 에서 2 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) 로 처리하고, CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 sat. aq. NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 SiO₂ 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0% → 3% MeOH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 액체로서 생성하였다 (60 mg, 33%). MS (ES⁺) C₁₄H₁₀BrF₂N₃ 요구값: 337, 발견값: 338 [M+H]⁺.



[1281]

[1282] 3-시클로프로필-1-(6-(디플루오로메틸)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이소퀴놀린-4-일)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세트레이트).

[1283] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (16 mg, 0.047 mmol) 의 탈기된 용액에 BPin₂ (14.42 mg, 0.057 mmol), KOAc (13.93 mg, 0.142 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3.86 mg, 4.73 μmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 90 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, CELITE[®] 를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 중간체 "B" (10 mg, 0.029 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2.359 mg, 2.89 μmol), 2.0 M aq. K₂CO₃ (0.029 ml, 0.058 mmol) 및 DMF (0.5 ml) 를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, 90 °C 에서 1 h 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 질량-트리거 예비 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/MeCN; 구배: B = 10% → 40%; 12 min; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 생성하였다 (2 mg, 10%).

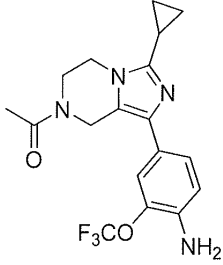
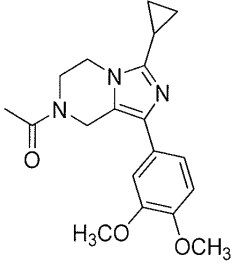
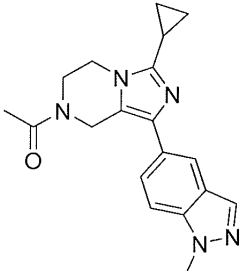
[1284] MS (ES⁺) C₂₅H₂₅F₂N₇O 요구값: 477, 발견값: 478 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD) δ 9.54 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.04 (t, 1H, J = 54 Hz), 4.63 (s, 2H), 4.42 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 4.05-3.99 (m, 5H), 2.70 (s, 3H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H).

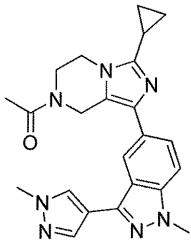
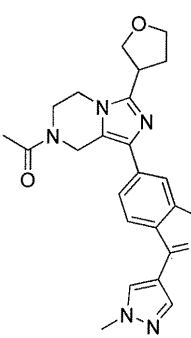
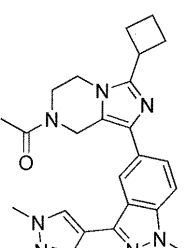
[1285]

[1286]

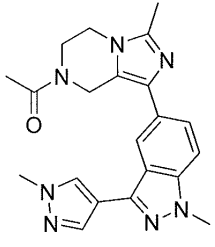
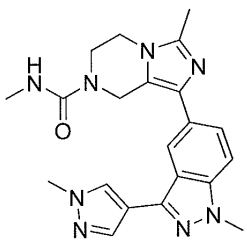
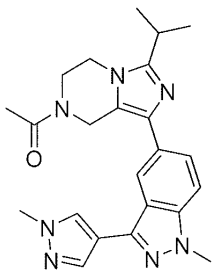
표 1. 실시예 화합물 41 내지 126

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
41		1-(1-(6-아미노-5-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)-3-시클로프로필-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	381 / 382	4
42		1-(3-시클로프로필-1-(3,4-디메톡시페닐)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	341 / 342	5
43		1-(3-시클로프로필-1-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	335 / 336	6

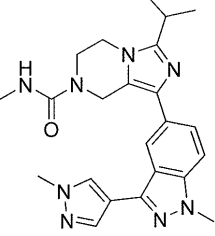
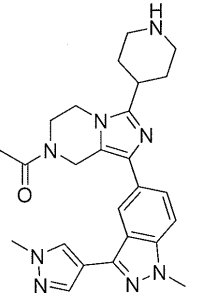
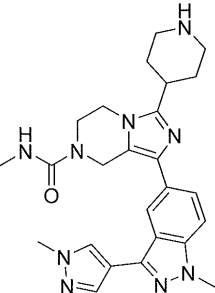
[1287]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
44		1-(3-시클로프로필-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	415 / 416	7
45		1-(1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(테트라히드로푸란-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	445 / 446	8
46		1-(3-시클로부틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	429 / 430	9

[1288]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
47		1-(3-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	389 / 390	10
48		N,3-디메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	404 / 405	11
49		1-(3-이소프로필-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	417 / 418	12

[1289]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
50		3-이소프로필-N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	432 / 433	13
51		1-(1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(피페리딘-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	458 / 459	14
52		N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(피페리딘-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	473 / 474	15

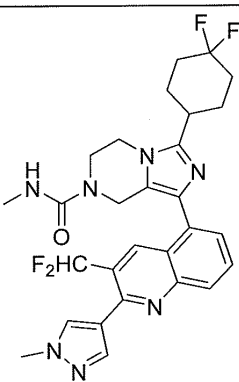
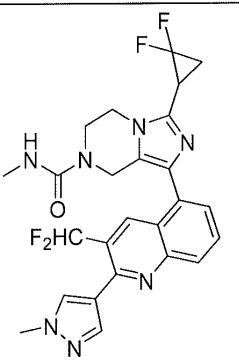
[1290]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
53		1-(4-(7-아세틸-1-(1- 메틸-3-(1-메틸-1H- 피라졸-4-일)-1H-인다졸- 5-일)-5,6,7,8- 테트라하이드로이미다조[1,5-a]피라진-3- 일)피페리딘-1-일)에탄- 1-온	500 / 501	16
54		1-(1-(1-메틸-3-(1-메틸- 1H-피라졸-4-일)-1H- 인다졸-5-일)-3-(1- 메틸피페리딘-4-일)-5,6- 디하이드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)-일)에탄- 1-온	472 / 473	17
55		3-(1-아세틸피페리딘-4- 일)-N-메틸-1-(1-메틸-3- (1-메틸-1H-피라졸-4- 일)-1H-인다졸-5-일)-5,6- 디하이드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	515 / 516	18

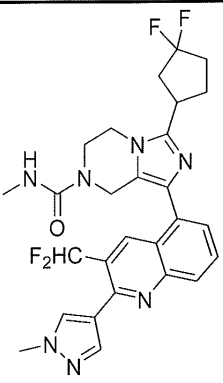
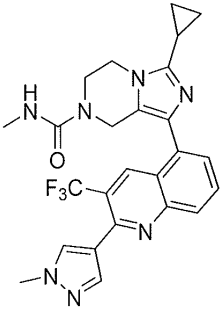
[1291]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
56		N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	487 / 488	19
57		N-메틸-1-(3-(6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)이소퀴놀린-8-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	525 / 526	20
58		3-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-5-일)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-	527 / 528	21

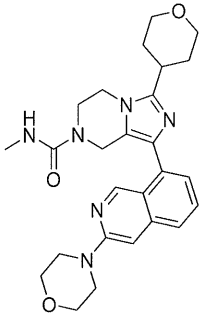
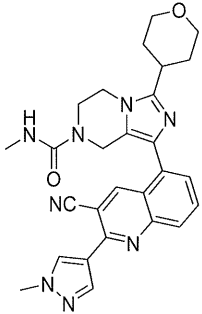
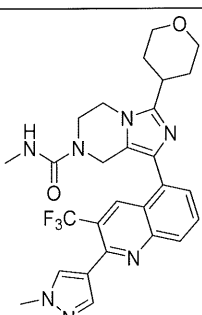
[1292]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
		a]피라진-7(8H)- 카르복사미드		
59		3-(4,4- 디플루오로시클로헥실)- 1-(3-(디플루오로메틸)- 2-(1-메틸-1H-피라졸-4- 일)퀴놀린-5-일)-N-메틸- 5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	555 / 556	22
60		3-(2,2- 디플루오로시클로프로 필)-1-(3- (디플루오로메틸)-2-(1- 메틸-1H-피라졸-4- 일)퀴놀린-5-일)-N-메틸- 5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	513 / 514	23

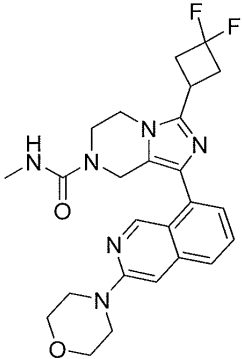
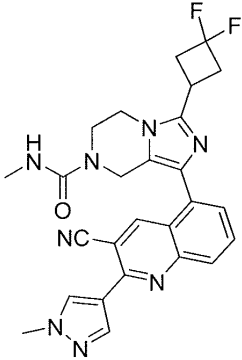
[1293]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
61		<p>3-(3,3- 디플루오로시클로펜틸)- 1-(3-(디플루오로메틸)- 2-(1-메틸-1H-피라졸-4- 일)퀴놀린-5-일)-N-메틸- 5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드</p>	541 / 542	24
62		<p>3-시클로프로필-N-메틸- 1-(2-(1-메틸-1H-피라졸- 4-일)-3- (트리플루오로메틸)퀴놀 린-5-일)-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드</p>	495 / 496	25

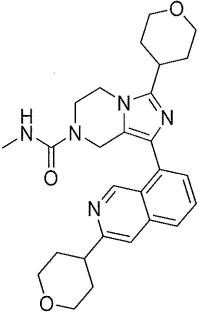
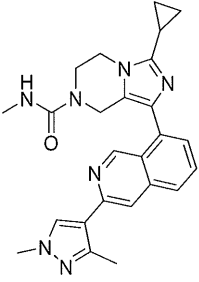
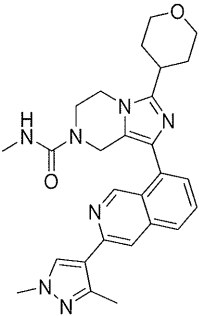
[1294]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
63		N-메틸-1-(3- 모르폴리노이소퀴놀린- 8-일)-3-(테트라히드로- 2H-피란-4-일)-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	476 / 477	26
64		1-(3-시아노-2-(1-메틸- 1H-피라졸-4-일)퀴놀린- 5-일)-N-메틸-3- (테트라히드로-2H-피란- 4-일)-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	496 / 497	27
65		N-메틸-1-(2-(1-메틸-1H- 피라졸-4-일)-3- (트리플루오로메틸)퀴놀 린-5-일)-3- (테트라히드로-2H-피란- 4-일)-5,6- 디히드로이미다조[1,5-	539 / 540	28

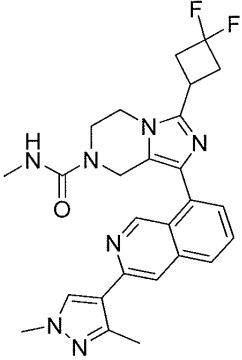
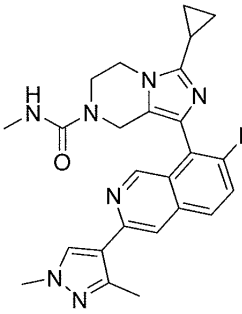
[1295]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
		a)피라진-7(8H)- 카르복사미드		
66		3-(3,3- 디플루오로시클로부틸)- N-메틸-1-(3- 모르폴리노이소퀴놀린- 8-일)-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	482 / 483	29
67		1-(3-시아노-2-(1-메틸- 1H-피라졸-4-일)퀴놀린- 5-일)-3-(3,3- 디플루오로시클로부틸)- N-메틸-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	502 / 503	30

[1296]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
68		N-메틸-3-((테트라히드로-2H-피란- 4-일)-1-(3- (테트라히드로-2H-피란- 4-일)이소퀴놀린-8-일)- 5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	475 / 476	31
69		3-시클로프로필-1-(3- (1,3-디메틸-1H-피라졸- 4-일)이소퀴놀린-8-일)- N-메틸-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	441 / 442	32
70		1-(3-(1,3-디메틸-1H- 피라졸-4- 일)이소퀴놀린-8-일)-N- 메틸-3-(테트라히드로- 2H-피란-4-일)-5,6- 디히드로이미다조[1,5-	485 / 486	33

[1297]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
		a]피라진-7(8H)- 카르복사미드		
71		3-(3,3- 디플루오로시클로부틸)- 1-(3-(1,3-디메틸-1H- 피라졸-4- 일)이소퀴놀린-8-일)-N- 메틸-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	491 / 492	34
72		3-시클로프로필-1-(3- (1,3-디메틸-1H-피라졸- 4-일)-7- 플루오로이소퀴놀린-8- 일)-N-메틸-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	459 / 460	35

[1298]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
73		1-(3-(1,3-디메틸-1H- 피라졸-4-일)-7- 플루오로이소퀴놀린-8- 일)-N-메틸-3- (테트라히드로-2H-피란- 4-일)-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	503 / 504	36
74		3-(4,4- 디플루오로시클로헥실)- N-메틸-1-(3- 모르폴리노이소퀴놀린- 8-일)-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	510 / 511	37
75		3-시클로프로필-1-(7- 플루오로-3- (테트라히드로-2H-피란- 4-일)이소퀴놀린-8-일)- N-메틸-5,6-	449 / 450	38

[1299]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
		디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드		
76		3-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(3-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)이소퀴놀린-8-일)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	519 / 520	39
77		3-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1-(3-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로이소퀴놀린-8-일)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	509 / 510	40

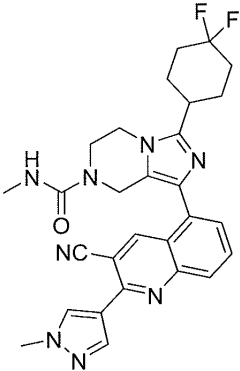
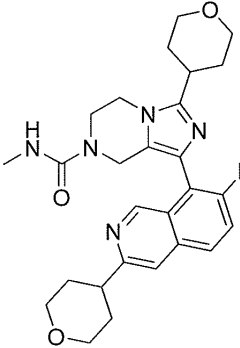
[1300]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
78		3-(4,4- 디플루오로시클로헥실)- N-메틸-1-(2-(1-메틸-1H- 피라졸-4-일)-3- (트리플루오로메틸)퀴놀 린-5-일)-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	573 / 574	40
79		3-(3,3- 디플루오로시클로부틸)- N-메틸-1-(3-(1-메틸-1H- 피라졸-3- 일)이소퀴놀린-8-일)- 5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	477 / 478	40

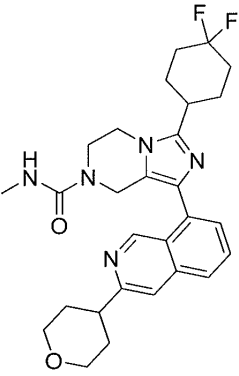
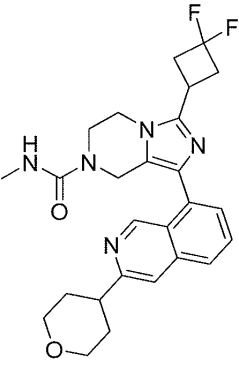
[1301]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
80		3-(4,4- 디플루오로시클로헥실)- N-메틸-1-(3-(1-메틸-1H- 피라졸-3- 일)이소퀴놀린-8-일)- 5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	505 / 506	40
81		3-(4,4- 디플루오로시클로헥실)- 1-(3-(1,3-디메틸-1H- 피라졸-4-일)-7- 플루오로이소퀴놀린-8- 일)-N-메틸-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	537 / 538	40

[1302]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
82		1-(3-시아노-2-(1-메틸- 1H-피라졸-4-일)퀴놀린- 5-일)-3-(4,4- 디플루오로시클로헥실)- N-메틸-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	530 / 531	40
83		1-(7-플루오로-3- (테트라히드로-2H-피란- 4-일)이소퀴놀린-8-일)- N-메틸-3- (테트라히드로-2H-피란- 4-일)-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	493 / 494	40

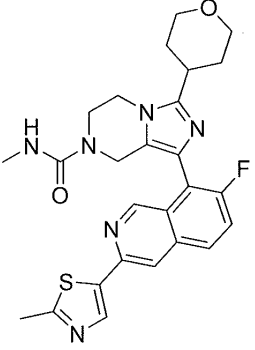
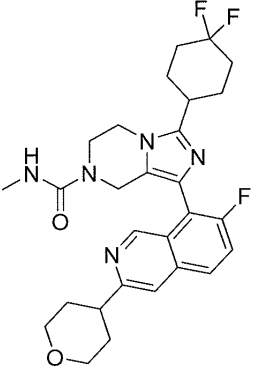
[1303]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
84		<p>3-(4,4- 디플루오로시클로헥실)- N-메틸-1-(3- (테트라히드로-2H-피란- 4-일)이소퀴놀린-8-일)- 5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드</p>	<p>509 / 510</p>	<p>7</p>
85		<p>3-(3,3- 디플루오로시클로부틸)- N-메틸-1-(3- (테트라히드로-2H-피란- 4-일)이소퀴놀린-8-일)- 5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드</p>	<p>481 / 482</p>	<p>40</p>

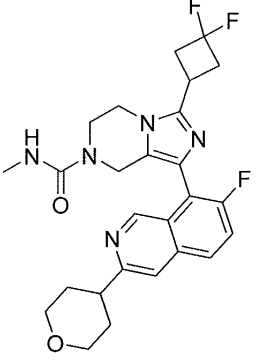
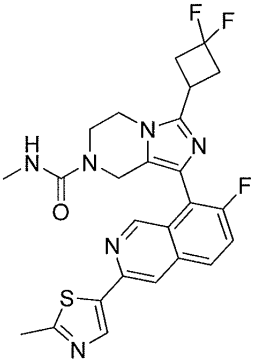
[1304]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
86		N-메틸-1-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)이소퀴놀린-8-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	471 / 472	7
87		3-시클로프로필-N-메틸-1-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)이소퀴놀린-8-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	427 / 428	13
88		3-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(7-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)이소퀴놀린-8-일)-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-	523 / 524	8

[1305]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
		a]피라진-7(8H)- 카르복사미드		
89		1-(7-플루오로-3-(2- 메틸티아졸-5- 일)이소퀴놀린-8-일)-N- 메틸-3-(테트라히드로- 2H-피란-4-일)-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	506 / 507	12
90		3-(4,4- 디플루오로시클로헥실)- 1-(7-플루오로-3- (테트라히드로-2H-피란- 4-일)이소퀴놀린-8-일)- N-메틸-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	527 / 528	13

[1306]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
91		<p>3-(3,3- 디플루오로시클로부틸)- 1-(7-플루오로-3- (테트라히드로-2H-피란- 4-일)이소퀴놀린-8-일)- N-메틸-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드</p>	<p>499 / 500</p>	<p>9</p>
92		<p>3-(3,3- 디플루오로시클로부틸)- 1-(7-플루오로-3-(2- 메틸티아졸-5- 일)이소퀴놀린-8-일)-N- 메틸-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드</p>	<p>512 / 513</p>	<p>8</p>

[1307]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
93		3-(4,4- 디플루오로시클로헥실)- 1-(7-플루오로-3-(2- 메틸티아졸-5- 일)이소퀴놀린-8-일)-N- 메틸-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	540 / 541	17
94		1-(7-플루오로-3-(1-메틸- 1H-피라졸-3- 일)이소퀴놀린-8-일)-N- 메틸-3-(테트라히드로- 2H-피란-4-일)-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	489 / 490	34

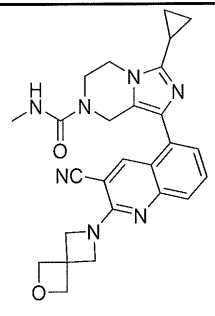
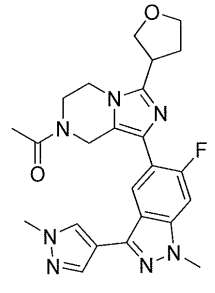
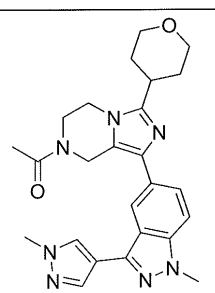
[1308]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
97		3-(4,4- 디플루오로시클로헥실)- N-메틸-1-(3-(2- 메틸티아졸-5- 일)이소퀴놀린-8-일)- 5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	522 / 523	34
98		1-(3-시아노-2-(1,3- 디메틸-1H-피라졸-4- 일)퀴놀린-5-일)-3- 시클로프로필-N-메틸- 5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	466 / 467	20
99		1-(3-시아노-2-(6- (메틸카르바모일)피리딘 -3-일)퀴놀린-5-일)-3- 시클로프로필-N-메틸- 5,6- 디히드로이미다조[1,5-	506 / 507	18

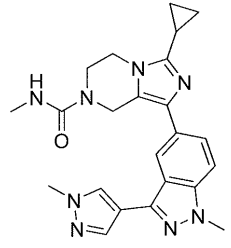
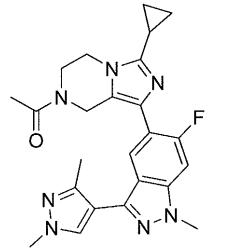
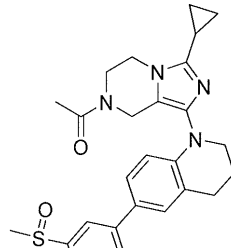
[1310]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
		a]피라진-7(8H)- 카르복사미드		
100		1-(3-시아노-2-(2- 메틸티아졸-5- 일)퀴놀린-5-일)-3- 시클로프로필-N-메틸- 5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	469 / 470	19
101		3-시클로프로필-1-(2- (1,3-디메틸-1H-피라졸- 4-일)-3- (트리플루오로메틸)퀴놀 린-5-일)-N-메틸-5,6- 디히드로이미다조[1,5- a]피라진-7(8H)- 카르복사미드	509 / 510	20

[1311]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
102		1-(3-시아노-2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)퀴놀린-5-일)-3-시클로프로필-N-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	469 / 470	18
103		1-(1-(6-플루오로-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(테트라히드로푸란-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	463 / 464	19
104		1-(1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-	459 / 460	21

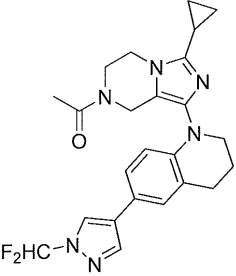
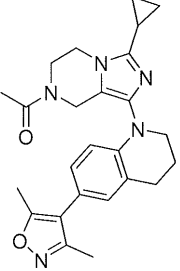
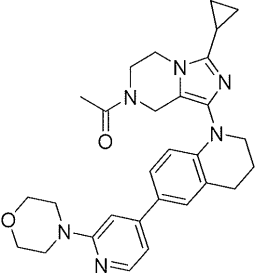
[1312]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
		a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온		
105		3-시클로프로필-N-메틸-1-(1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	430 / 431	23
106		1-(3-시클로프로필-1-(3-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	429 / 430	23
107		1-(3-시클로프로필-1-(6-(5-(메틸술폴닐)피리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-5,6-	491 / 492	23

[1313]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
		디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온		
108		1-(3-시클로프로필-1-(6-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	442 / 443	22
109		1-(3-시클로프로필-1-(6-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	486 / 487	22

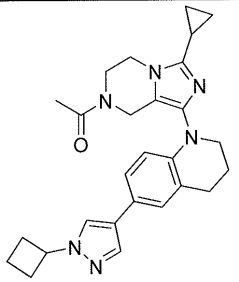
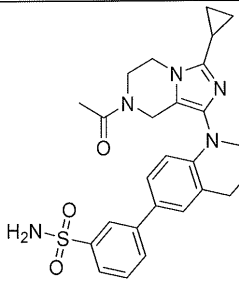
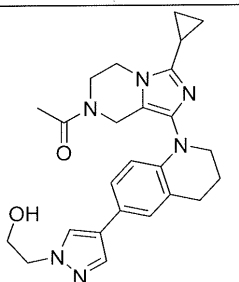
[1314]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
110		1-(3-시클로프로필-1-(6-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	452 / 453	18
111		1-(3-시클로프로필-1-(6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	431 / 432	IACS-015726
112		1-(3-시클로프로필-1-(6-(2-모르폴리노피리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	498 / 499	23

[1315]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
113		5-(1-(7-아세틸-3-시클로프로필-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	443 / 444	22
114		1-(3-시클로프로필-1-(6-(피리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	413 / 414	20
115		1-(3-시클로프로필-1-(6-(1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	456 / 457	23

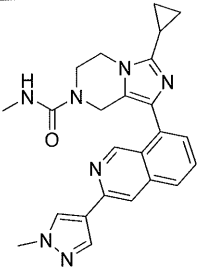
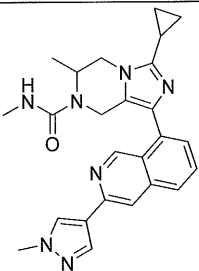
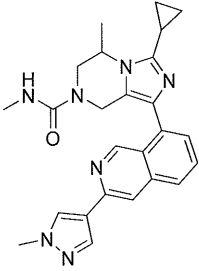
[1316]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
		디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온		
119		1-(1-(6-(1-시클로부틸-1H-피라졸-4-일)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-3-시클로프로필-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	456 / 457	IACS-015726
120		3-(1-(7-아세틸-3-시클로프로필-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)벤젠술폰아미드	491 / 492	21
121		1-(3-시클로프로필-1-(6-(1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-5,6-	446 / 447	21

[1318]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
		디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온		
122		1-(3-시클로프로필-1-(6-(1-(2-모르폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)에탄-1-온	515 / 516	23
123		1-(3-(디플루오로메틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-5-일)-N-메틸-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	521 / 522	23

[1319]

실시예	구조	IUPAC 명칭	MWt / [M+H]	실시 방법
124		3-시클로프로필-N-메틸-1-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이소퀴놀린-8-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	427 / 428	11
125		3-시클로프로필-N,6-디메틸-1-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이소퀴놀린-8-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	441 / 442	11
126		3-시클로프로필-N,5-디메틸-1-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이소퀴놀린-8-일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복사미드	441 / 442	11

[1320]

[1321]

CBP 및 BRD4 의 억제제로서 실시예 1-126 의 화합물의 활성은 하기 검정에서 설명된다. 아직 제조되지 않았고/않았거나 시험되지 않은 상기 열거된 다른 화합물은, 마찬가지로 이러한 검정에서 활성을 가질 것으로 예측된다.

[1322]

생물학적 활성 검정

[1323]

H4 히스톤 기질로부터 유래된 아세틸화 펩티드 (테트라 아세틸화 H4(1-21) Ac-K5/8/12/16) 에 대한 CBP 또는 BRD4 브로모도메인의 특이적인 결합은 억제제의 부재 하에 또는 존재 하에 측정되었다. CBP (1081-1197) 및 BRD4 (49-170) 의 GST 태그된 브로모도메인은 BPS Bioscience 로부터 입수하였고, 비오틴화 H4(1-21) Ac-K5/8/12/16 (AnaSpec. 64989) 에 대한 결합은 AlphaScreen technology (Perkin Elmer) 를 통해 평가되었다.

[1324]

CBP AlphaScreen 검정: 5nM GST-CBP(1081-1197) 및 20nM 비오틴- H4(1-21) Ac-K5/8/12/16 (AnaSpec. 64989) 을 50mM HEPES 7.5, 100nM NaCl, 1mM TCEP, 및 0.003% Tween-20 을 함유하는 완충액 15 µL 중 다양한 농도의 CBP 억제제와 함께 배양하였다. 실온에서 30 분 배양 이후, 7 µg/mL 의 Glutathione AlphaLISA 수용체 비

이드 (Perkin Elmer AL109) 및 14 $\mu\text{g/mL}$ 의 Streptavidin 공여체 비이드 (Perkin Elmer 676002) 를 함유하는 15 μL 의 검출 완충액 (BPS Bio. 33006) 을 이후 이전의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 추가 2 시간 동안 실온에서 배양하고, AlphaScreen 신호를 Envision Multilabel 플레이트 리더를 사용하여 정량화하였다. 음성 대조군으로서, GST-CBP(**1081-1197**) 를 비아세틸화 비오틴-H4(1-21) 펩티드 (AnaSpec. 62555) 와 함께 그리고 0.25% 의 최종 DMSO 농도의 존재 하에 배양하였다.

[1325] BRD4 AlphaScreen 검정: 10nM 비오틴-H4(1-21) Ac-K5/8/12/16 (AnaSpec. 64989) 에 대한 2.5nM 의 BRD4(**49-170**) 의 결합을 CBP 검정에 관해 상기 기재된 바에 따라 평가하였다. 표준 투약량 반응 곡선을, 가변-기울기 모델을 사용하여 Genedata Screener Software 에 의해 피팅 (fit) 하였다:

[1326]
$$\text{신호} = \text{신호}_{\text{음성 대조군}} + (\text{신호}_{\text{DMSO 대조군}} - \text{신호}_{\text{음성 대조군}}) / (1 + (\text{IC}_{50} / \text{투약량})^{\text{Hill 기울기}}).$$

[1327] 방정식에서 오로지 신호 및 투약량만이 공지된 값으로서 처리되었다.

[1328] 결과는 아래 표 1 에 주어져 있고, 이는 본 발명의 화합물이 CBP 를 억제하고 BRD4 에 대해 선택적임을 보여준다.

[1329]

표 1. 생물학적 활성

실시예 번호	평균 CBP IC50, nM	평균 BRD4 IC50, nM
1	47	>10000
2	3	8900
3	5	>10000
4	1262	15440
5	106	13903
6	24	8210
7	9	>10000
8	115	>10000
9	63	>10000
10	197	>10000
11	26	>10000
12	341	>10000
13	1382	>10000
14	286	>25000
15	46	21939
16	392	>25000
17	1	5093
18	50	>25000
19	5	>25000
20	18	25000
21	20	>25000
22	3	7060
23	1	3852
24	6	9106
25	57	15927

실시예 번호	평균 CBP IC50, nM	평균 BRD4 IC50, nM
26	181	>25000
27	1217	>25000
28	33	18642
29	324	>25000
30	1185	>25000
31	611	7466
32	439	>10000
33	40	>10000
34	37	17305
35	79	>25000
36	38	9713
37	16	14320
38	32	19824
39	33	14840
40	2	4779
41	4487	>25000
42	4261	>25000
43	3191	>25000
44	47	12148
45	124	6294
46	52	>10000
47	153	>10000
48	36	>10000
49	67	>10000
50	12	>10000

[1330]

실시예 번호	평균 CBP IC50, nM	평균 BRD4 IC50, nM
51	149	>10000
52	20	>10000
53	176	>10000
54	141	>10000
55	18	>10000
56	22	>10000
57	1	5967
58	49	>10000
59	5	18997
60	18	15810
61	25	13867
62	5	13494
63	14	23575
64	4	22766
65	4	13732
66	74	>25000
67	36	>25000
68	16	>25000
69	17	10129
70	12	12289
71	38	13379
72	54	17139
73	40	>25000
74	4	>25000
75	22	>25000

실시예 번호	평균 CBP IC50, nM	평균 BRD4 IC50, nM
76	3	11884
77	45	>25000
78	1	13471
79	6	14775
80	2	11947
81	11	10494
82	3	17862
83	16	19390
84	4	12111
85	15	18130
86	2	11188
87	3	8490
88	3	11322
89	2	6840
90	4	10171
91	48	22422
92	10	>25000
93	2	>25000
94	12	>25000
95	1	3475
96	2	5539
97	1	3323
98	25	9579
99	11	8707
100	4	7949

[1331]

실시예 번호	평균 CBP IC50, nM	평균 BRD4 IC50, nM
101	19	24678
102	19	>25000
103	147	>25000
104	107	3734
105	15	7529
106	286	>25000
107	510	>25000
108	148	14329
109	349	13786
110	185	11187
111	1449	10288
112	270	20984
113	193	3459

실시예 번호	평균 CBP IC50, nM	평균 BRD4 IC50, nM
114	615	>25000
115	679	>25000
116	1280	>25000
117	739	>25000
118	715	>25000
119	313	>25000
120	358	>25000
121	576	>25000
122	500	>25000
123	19	>25000
124	2	6481
125	19	>10000
126	39	17129

[1332]

[1333]

본 출원에서 언급된 모든 참고 문헌, 특허 또는 출원 (미국 또는 외국) 은 그 전체가 본원에 기재된 바와 같이 본원에서 참조 인용된다. 어떠한 불일치가 발생하면 본원에 문자 그대로 개시된 자료가 규제한다.

[1334]

상기 상세한 설명으로부터, 당업자는 본 개시의 본질적인 특성을 쉽게 확인할 수 있고, 이의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서, 이를 다양한 용도 및 병상에 적합화시키기 위해 본 개시내용을 다양하게 변화 및 변형시킬 수 있다.