(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0134245
(43) 공개일자 2024년09월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/538 (2006.01) *A61K 31/498* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/538 (2013.01)
A61K 31/498 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7029041(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년04월22일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7026808
원출원일자(국제) 2015년04월22일
심사청구일자 2022년08월31일
(85) 번역문제출일자 2024년08월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/027047
(87) 국제공개번호 WO 2015/164480
국제공개일자 2015년10월29일
(30) 우선권주장
61/983,289 2014년04월23일 미국(US)

(71) 출원인
인사이트 홀딩스 코포레이션
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
(72) 발명자
콤스 앤드류 피.
미국 펜실베이니아주 19348 케네트 스퀘어 이스트 도 런 로드 329
마두스키에 토마스 피. 주니어
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 폴크스톤 로드 613
팔라핫피쉐 니코
미국 델라웨어주 19810 윌밍턴 폴크 로드 1822
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **BET 단백질의 저해제로서의 1H-피롤로[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 및 피라졸로[3,4-c]피리딘-7(6H)-온**

(57) 요 약

본 발명은, BRD2, BRD3, BRD4 및 BRD-t와 같은 BET 단백질의 저해제이고, 암과 같은 질환의 치료에 유용한, 치환된 피롤로피리디논 및 치환된 피라졸로피리디논에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

BET 단백질의 저해제 및 하나 이상의 추가적 치료제를 포함하는, 증식성 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

a) 상기 BET 단백질의 저해제는

8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-에틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2-피리딘-2-일-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 2,2,2-트라이플루오로아세테이트;

2-사이클로프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-에틸-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-아이소프로필-6-메톡시-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

[2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일]아세트산;

2-[2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일]-N-메틸아세트아마이드;

2-[2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일]아세트아마이드;

2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-4-(피리딘-4-일메틸)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2,4-다이아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴;

2-아이소프로필-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴;

2-아이소프로필-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복스아마이드;

2-아이소프로필-N-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하

이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복스아마이드;

2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-나이트로-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

4-(2-아이소프로필-6-메톡시-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-8-일)-6-메틸-1,6-다이하이드로-7H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-온;

2-사이클로프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-메톡시-2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-메톡시-2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온;

2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

3,3-다이메틸-5-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3,4-다이하이드로퀴녹살린-2(1H)-온;

2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(모르폴린-4-일카보닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-아이소프로필-N,N-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복스아마이드;

2-사이클로펜틸-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-(하이드록시메틸)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-아이소프로필-6-(메톡시메틸)-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-(아미노메틸)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

N-{[2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일]메틸}에탄설폰아미드;

N-{[2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일]메틸}아세트아마이드;

2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복스아마이드;

2-사이클로펜틸-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-(2-퓨릴)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-아이소프로필-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-(2-하이드록시에틸)-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-아세틸-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-(1-하이드록시에틸)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-(에틸설포닐)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-아이소프로필-6-(아이소프로필설포닐)-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

4-(사이클로프로필메틸)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

4-에틸-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-(에틸설포닐)-2-아이소프로필-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2-아이소프로필-6-(아이소프로필설포닐)-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온;

3,3-다이메틸-5-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-7-(메틸설포닐)-3,4-다이하이드로퀴녹살린-2(1H)-온;

8'-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6'-(메틸설포닐)-1',4'-다이하이드로-3'H-스피로[사이클로펜탄-1,2'-퀴녹살린]-3'-온;

(3S)-3-아이소프로필-5-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-7-(메틸설포닐)-3,4-다이하이드로퀴녹살린-2(1H)-온;

(3R)-3-아이소프로필-5-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-7-(메틸설포닐)-3,4-다이하이드로퀴녹살린-2(1H)-온;

8'-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6'-(메틸설포닐)-1',4'-다이하이드로-3'H-스피로[사이클로뷰탄-1,2'-퀴녹살린]-3'-온;

4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온;

8'-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6'-(메틸설포닐)-1',4'-다이하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,2'-퀴녹살린]-3'-온;

8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온;

4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온;

2-아이소프로필-N,N-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드;

2-아이소프로필-N-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드;

N,N,2,2,4-펜타메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드;

N,N,2,2-테트라메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드;

2-아이소프로필-N,N,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드;

2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(피페리딘-1-일설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(피페리딘-1-일설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

N-아이소프로필-2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드;

2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-(에틸설포닐)-2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-(아이소프로필설포닐)-2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-(에틸설포닐)-2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-(아이소프로필설포닐)-2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-아세틸-2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-(1-하이드록시에틸)-2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-아세틸-2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온;

6-(1-하이드록시에틸)-2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온; 및

2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온으로부터 선택된 화합물, 또는 상기 화합물의 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염이고,

b) 상기 하나 이상의 추가적 치료제는 Pim 키나제 저해제, PI3 키나제 저해제, MEK 저해제, 사이클린 의존적 키나제 저해제, b-RAF 저해제, mTOR 저해제, 프로테아솜 저해제, HDAC-저해제, DNA 메틸 전환효소 저해제, 덱사메타손, 멜팔란 또는 면역조절제인, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 BET 단백질의 저해제는 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 BET 단백질의 저해제는 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 BET 단백질의 저해제는 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 치료제 및 상기 BET 단백질 저해제가 동시에 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 치료제 및 상기 BET 단백질 저해제가 순차적으로 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 증식성 질환이 암인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 암이 혈액학적 암인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 암은 선암, 방광암, 아세포종, 골암, 유방암, 뇌암, 암종, 골수성 육종, 자궁경부암, 대장암, 식도암, 위장암, 다형성 교모세포종, 신경교종, 담낭암, 위암, 두경부암, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 장암, 신장암, 후두암, 백혈병, 폐암, 림프종, 간암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 중피종, 다발성 골수종, AML, DLBCL, 눈암, 시신경 종양, 구강암, 난소암, 뇌하수체 종양, 원발성 중추 신경계 림프종, 전립선암, 췌장암, 인두암, 신장 세포 암종, 직장암, 육종, 피부암, 척추 종양, 소장암, 위암, T 세포 백혈병, T 세포 림프종, 고환암, 갑상선암, 목암, 비뇨생식기암, 요로상피 암종, 자궁암, 질암 또는 윌름스 종양(Wilms' tumor)인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 암은 다발성 골수종, AML 또는 DLBCL인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 증식성 질환은 비암성 증식성 질환인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 Pim 키나제 저해제가 PIM1, PIM2 및 PIM3 중 하나 이상의 저해제인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 PI3 키나제 저해제가 PI3K-델타 선택적 및 광범위 PI3K 저해제인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 프로테아솜 저해제가 보르테조밉 또는 카르필조밉인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 HDAC-저해제가 파노비노스타트 또는 보리노스타트인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 면역조절제가 레놀리도미드 또는 파말리도미드인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, BRD2, BRD3, BRD4 및 BRD-t와 같은 BET 단백질의 저해제이고, 암과 같은 질환의 치료에 유용한, 치환된 피롤로피리디논 및 치환된 피라졸로피리디논에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 진핵생물 유기체의 게놈은 세포의 핵 내에 매우 조직화된다. DNA는 히스톤 단백질의 코어 주위를 둘러쌈으로써 염색질로 포장되어 뉴클레오솜을 형성한다. 이 뉴클레오솜은 응집 및 폴딩(folding)에 의해 추가로 압축되어 매우 농축된 염색질 구조를 형성한다. 다양한 상이한 상태의 농축이 가능하고, 이 구조의 견고함은 세포 주기 동안 변하여서, 세포 분열의 과정 동안 가장 압축된다. 염색질 구조는 DNA에 대한 단백질 접근을 조절함으로써 유전자 전사를 조절하는 데 있어서 중요한 역할을 한다. 염색질 구조는, 주로 코어 뉴클레오솜 구조 뒤로 연장되는 히스톤 H3 및 H4의 꼬리 내에, 히스톤 단백질에 대한 일련의 번역 후 변형에 의해 제어된다. 이 가역적인 변형은 아세틸화, 메틸화, 인산화, 유비퀴틴화 및 수모화(SUMOylation)를 포함한다. 이 후성적 마크는 히스톤 꼬리 내에 특정 잔기를 변형시키는 특정 효소에 의해 쓰여지고 지워져서, 후성적 코드를 형성한다. 다른 핵 단백질은 이 마크에 결합하고, 염색질 구조 및 유전자 전사의 조절을 통해 이 정보에 의해 규정된 결과를 가져온다. 증가하는 증거는 신경퇴행성 장애, 대사 질환, 염증 및 암과 같은 질환에서 비정상 히스톤 마크를 발생시키는 후성적 변형제 및 조절제를 코딩하는 유전자에 유전적 변화를 연결시킨다.

[0003] 변형이 DNA와 히스톤 단백질 사이의 상호작용을 약하게 하여, 전사 기계에 의해 DNA에 대한 더 큰 접근을 허용하면서, 히스톤 아세틸화는 유전자 전사의 활성화와 통상적으로 연관된다. 특정 단백질은 히스톤 내의 아세틸화 라이신 잔기에 결합하여 후성적 코드를 "판독"한다. 브로도도메인이라 불리는 매우 보존된 단백질 모듈은 히스톤 및 다른 단백질에서 아세틸화 라이신 잔기에 결합한다. 인간 게놈에서 60개 초과의 브로도도메인 함유 단백질이 존재한다.

[0004] 브로도도메인 함유 단백질의 BET(Bromodomain and Extra-Terminal: 브로도도메인 및 말단외) 패밀리는 히스톤 및 다른 단백질의 아세틸화 라이신 잔기에 결합할 수 있는 탠덤 N 말단 브로도도메인을 함유하는 보전된 구조 조직을 공유하는 4개의 단백질(BRD2, BRD3, BRD4 및 BRD-t)을 포함한다. BRD2, BRD3 및 BRD4는 편재하여 발현되지만, BRDt는 생식 세포로 제한된다. BRD 단백질은 유전자 전사를 조절하고 세포 성장을 제어하는 데 있어서 필수이지만 중첩하지 않은 역할을 한다. BET 단백질은 중재자를 포함하는 큰 단백질 복합체, PAFc 및 많은 양상의 유전자 전사를 조절하는 초연장 복합체와 연관된다. BRD2 및 BRD4 단백질은 유사분열 동안 염색체와 복합체로 있고, 세포 주기를 개시하는 사이클린 D 및 c-Myc를 포함하는 중요한 유전자의 전사를 촉진하는 데 필요한 것으로 나타났다(Mochizuki J Biol. Chem. 2008 283:9040-9048). BRD4는 RNA 중합효소 II의 인산화를 발생시키는 유도성 유전자의 프로모터에 단백질 번역 연장 인자 B 복합체를 동원하고 생산적 유전자 전사 및 연장을 자극하는 데 필수이다(Jang et al. Mol. Cell 2005 19:523-534). 몇몇 경우에, BRD4의 키나제 활성은 RNA 중합효소 II를 직접적으로 인산화하고 활성화할 수 있다(Devaiah et al. PNAS 2012 109:6927-6932). BRD4가 결여된 세포는 세포 주기를 통해 손상된 진행을 나타낸다. BRD2 및 BRD3은 활성으로 전사된 유전자를 따라 히스톤과 회

합하는 것으로 보고되었고, 전사 연장을 촉진하는 데 관여될 수 있다(Leroy et al, Mol. Cell. 2008 30:51-60). 아세틸화 히스톤 이외에, BET 단백질은 GATA1 및 NF-kB의 RelA 하위단위를 포함하는 아세틸화 전사 인자에 선택적으로 결합하여서, 이 단백질의 전사 활성을 직접적으로 조절하여 염증 및 조혈 분화에 관여된 유전자의 발현을 제어하는 것으로 밝혀졌다(Huang et al, Mol. Cell. Biol. 2009 29:1375-1387; Lamonica Proc. Nat. Acad. Sci. 2011 108:E159-168).

[0005] BRD-NUT인 새로운 융합 암유전자를 형성하기 위한 BRD3 또는 BRD4와의 NUT(고환에서의 핵 단백질)를 수반하는 반복 전위는 상피 신생물형성의 매우 악성 형태에서 발견된다(French et al, Cancer Research 2003 63:304-307; French et al, Journal of Clinical Oncology 2004 22:4135-4139). 이 암유전자의 선택적 절제는 정상 세포 분화를 복구하고 종양형성 표현형을 역전시킨다(Filippakopoulos et al, Nature 2010 468:1068-1073). BRD2, BRD3 및 BRD4의 유전적 넛아웃은 광범위한 혈액학적 및 고형 종양 세포의 성장 및 생존능력을 손상시키는 것으로 나타났다(Zuber et al, Nature 2011 478:524-528; Delmore et al, Cell 2011 146:904-917). 암에서의 역활과 별도로, BET 단백질은 박테리아 시험감염에 대해 염증성 반응을 조절하고, BRD2 저차형태 마우스 모델은 극적으로 더 낮은 염증성 사이토카인의 수준 및 비만 유도 당뇨병으로부터의 보호를 나타냈다(Wang et al Biochem J. 2009 425:71-83; Belkina et al. J. Immunol 2013). 또한, 몇몇 바이러스는 바이러스 복제의 과정의 일부로서 숙주 세포 염색질에 게놈을 테더링하기 위해 이 BET 단백질을 이용하거나, 바이러스 유전자 전사 및 억제를 촉진하기 위해 BET 단백질을 이용한다(You et al, Cell 2004 117:349-60; Zhu et al, Cell Reports 2012 2:807-816).

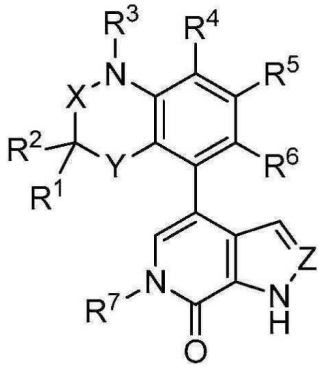
발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 따라서, BET 단백질 연관 질환, 예컨대 암을 치료하기 위해 사용될 수 있는 BRD2, BRD3 및 BRD4를 포함하는 단백질의 BET 패밀리의 활성을 조절하는 화합물에 대한 수요가 존재한다. 본 발명의 화합물은 이 수요를 만족시키는 것을 돕는다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 특히 BET 단백질의 저해제에 관한 것이고, 저해제는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



I

[0008]

[0009] 식 중, 변수는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0010] 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

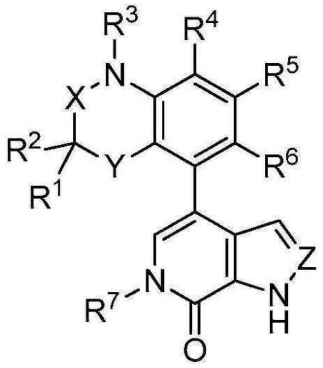
[0011] 본 발명은 추가로 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 BET 단백질과 연관된 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명의 효과

[0012] 본 발명은 BET 단백질과 연관된 질환 또는 병태를 치료하는데 효과적이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명은 특히 BET 단백질의 저해제에 관한 것이고, 저해제는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



I

[0014]

[0015] 식 중,

[0016] X는 C=O 또는 CR^8R^9이고;

[0017] Y는 O, S 또는 NR^{10}이며;

[0018] Z는 CH 또는 N이고;

[0019] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, Cy^1, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ 및 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 선택되며; 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 R^A로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환되거나;

[0020] R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, R^A로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬기 또는 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0021] R^3은 H, 또는 할로, Cy, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ 및 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0022] R^4는 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ 또는 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$이고;

[0023] R^5는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, Cy^2, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$,

$C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ 또는 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$이며; 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 R^B로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환되고;

[0024] R^6은 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, CN 또는 OH이며;

[0025] R^7은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0026] R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되며;

[0027] R^{10}은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0028] 각각의 R^A는 독립적으로 Cy^1, 할로, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ 및 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 선택되며;

[0029] 각각의 R^B는 독립적으로 Cy^2, 할로, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ 및 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$로부터 선택되고;

[0030] 각각의 Cy는 독립적으로 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 R^C로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0031] 각각의 R^C는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ 및 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$로부터 선택되며; 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ 및 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환되고;

[0032] 각각의 Cy^1은 독립적으로 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 R^D로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0033] 각각의 R^D는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$,

$OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ 및 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 선택되며; 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ 및 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환되고;

[0034] 각각의 Cy^2는 독립적으로 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 R^E로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0035] 각각의 R^E는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ 및 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$로부터 선택되며; 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ 및 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환되고;

[0036] 각각의 R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} 및 R^{d1}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5원 내지 10원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬 및 (4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬로부터 선택되며, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5원 내지 10원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬 및 (4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환되거나;

[0037] 임의의 R^{c1} 및 R^{d1}은, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4원, 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고, 상기 C_{1-6}

알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴 및 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환되며;

[0038] 각각의 R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} 및 R^{d2}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5원 내지 10원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬 및 (4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5원 내지 10원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬 및 (4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환되거나;

[0039] 임의의 R^{c2} 및 R^{d2}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4원, 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴 및 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환되며;

[0040] 각각의 R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} 및 R^{d3}은 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0041] 각각의 R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} 및 R^{d4}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5원 내지 10원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬 및 (4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬로부터 선택되며, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬,(5원 내지 10원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬 및 (4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환되거나;

[0042] 임의의 R^{c4} 및 R^{d4}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클로

알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4원, 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴 및 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 각각 임의로 치환되며;

[0043] 각각의 R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} 및 R^{d5}는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐 및 C_{2-4} 알키닐로부터 선택되고, 상기 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 및 C_{2-4} 알키닐은 1개, 2개 또는 3개의 치환기 독립적으로 로부터 선택된 OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬아미노, 다이(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 할로알킬 및 C_{1-4} 할로알콕시에 의해 각각 임의로 치환되거나;

[0044] 임의의 R^{c5} 및 R^{d5}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬아미노, 다이(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 할로알킬 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4원, 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0045] 각각의 R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} 및 R^{e5}는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬 및 CN으로부터 선택된다.

[0046] 몇몇 실시형태에서, X는 C=O이다.

[0047] 몇몇 실시형태에서, X는 CR^8R^9이다.

[0048] 몇몇 실시형태에서, Y는 O이다.

[0049] 몇몇 실시형태에서, Y는 NR^{10}이다.

[0050] 몇몇 실시형태에서, Z는 CH이다.

[0051] 몇몇 실시형태에서, Z는 N이다.

[0052] 몇몇 실시형태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 및 Cy^1로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬은 R^A로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나;

[0053] R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, R^A로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬기를 형성한다.

[0054] 몇몇 실시형태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 C_{6-10} 아릴은 1개 또는 2개의 할로에 의해 임의로 치환되며, 상기 C_{1-3} 알킬은 OH에 의해 임의로 치환되거나;

[0055] R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_{3-6} 사이클로알킬기를 형성한다.

[0056] 몇몇 실시형태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 피란-4-일, 페닐, 피리딘-2-일, 2-클로로-4-페닐 및 2-하이드록시에틸로부터 선택된다.

[0057] 몇몇 실시형태에서, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸

또는 사이클로헥실을 형성한다.

[0058] 몇몇 실시형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 H이고, 다른 하나는 H가 아니다.

[0059] 몇몇 실시형태에서, R^1 및 R^2는 각각 C_{1-6} 알킬이다.

[0060] 몇몇 실시형태에서, R^1 및 R^2는 각각 메틸이다.

[0061] 몇몇 실시형태에서, R^3은 H, 또는 Cy, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 및 $C(=O)OR^{a2}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0062] 몇몇 실시형태에서, R^3은 H, 메틸, 에틸 또는 프로필이고, 상기 메틸은 사이클로프로필, 피리디닐, $-C(=O)NHCH_3$, -C(=O)NH(4-메틸피페라진-1-일) 또는 -C(=O)OH에 의해 임의로 치환된다.

[0063] 몇몇 실시형태에서, R^3은 메틸이다.

[0064] 몇몇 실시형태에서, R^4는 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, CN 또는 OH이다.

[0065] 몇몇 실시형태에서, R^4는 H이다.

[0066] 몇몇 실시형태에서, R^5는 H, C_{1-6} 알킬, Cy^2, CN, NO_2, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ 또는 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$이고; 상기 C_{1-6} 알킬은 R^B로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0067] 몇몇 실시형태에서, R^5는 H, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 2-퓨릴, CN, NO_2, 메톡시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, -C(=O)-(모르폴린-4-일), $-C(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2$-(아이소프로필), $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2$-NH(아이소프로필) 또는 $-SO_2$-(피페리딘-1-일)이다.

[0068] 몇몇 실시형태에서, R^5는 $S(O)_2R^{b4}$이다.

[0069] 몇몇 실시형태에서, R^6은 H이다.

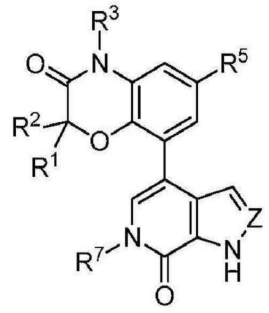
[0070] 몇몇 실시형태에서, R^7은 C_{1-4} 알킬이다.

[0071] 몇몇 실시형태에서, R^7은 메틸이다.

[0072] 몇몇 실시형태에서, R^8 및 R^9는 각각 H이다.

[0073] 몇몇 실시형태에서, R^{10}은 H이다.

[0074] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IIa를 가진다:



IIa

[0075] .

[0076] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, Z는 CH이다.

[0077] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, Z는 N이다.

[0078] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 및 Cy^1로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬은 R^A로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나;

[0079] R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, R^A로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬기를 형성한다.

[0080] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 C_{6-10} 아릴은 1개 또는 2개의 할로에 의해 임의로 치환되며, 상기 C_{1-3} 알킬은 OH에 의해 임의로 치환되거나;

[0081] R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_{3-6} 사이클로알킬기를 형성한다.

[0082] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^2는 각각 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 피란-4-일, 페닐, 피리딘-2-일, 2-클로로-4-페닐 및 2-하이드록시에틸로부터 선택된다.

[0083] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 형성한다.

[0084] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필을 형성한다.

[0085] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^1 및 R^2 중 하나는 H이고, 다른 하나는 H가 아니다.

[0086] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^1 및 R^2는 각각 C_{1-6} 알킬이다.

[0087] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^1 및 R^2는 각각 메틸이다.

[0088] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^3은 H, 또는 Cy, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 및 $C(=O)OR^{a2}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0089] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^3은 H, 메틸, 에틸 또는 프로필이고, 상기 메틸은 사이클로프로필, 피리디닐, $-C(=O)NHCH_3$, -C(=O)NH(4-메틸피페라진-1-일), 또는 -C(=O)OH에 의해 임의로

치환된다.

[0090] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^3은 메틸이다.

[0091] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^3은 에틸이다.

[0092] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^5는 H, C_{1-6} 알킬, Cy^2, CN, NO_2, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ 또는 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$이고; 상기 C_{1-6} 알킬은 R^B로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0093] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^5는 H, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 2-퓨릴, CN, NO_2, 메톡시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, -C(=O)-(모르폴린-4-일), $-C(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2$-(아이소프로필), $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2$-NH(아이소프로필) 또는 $-SO_2$-(피페리딘-1-일)이다.

[0094] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^5는 $S(O)_2R^{b4}$이다.

[0095] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^5는 $S(O)_2CH_3$이다.

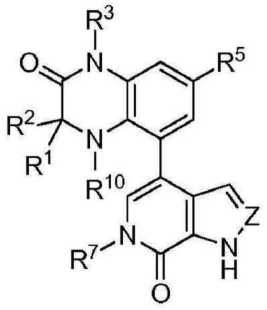
[0096] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^5는 $S(O)_2CH_2CH_3$이다.

[0097] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^5는 $-C(=O)NH_2$이다.

[0098] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^5는 $-CH_2OCH_3$이다.

[0099] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIa를 가지는 경우, R^7은 메틸이다.

[0100] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IIb를 가진다:



IIb

[0101] .

[0102] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, Z는 CH이다.

[0103] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, Z는 N이다.

[0104] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 및 Cy^1로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬은 R^A로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나;

[0105] R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, R^A로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬기를 형성한다.

[0106] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 C_{6-10} 아릴은 1개 또는 2개의 할로에 의해 임의로 치환되며, 상기 C_{1-3} 알킬은 OH에 의해 임의로 치환되거나;

[0107] R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_{3-6} 사이클로알킬기를 형성한다.

[0108] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 피란-4-일, 페닐, 피리딘-2-일, 2-클로로-4-페닐 및 2-하이드록시에틸로부터 선택된다.

[0109] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 형성한다.

[0110] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필을 형성한다.

[0111] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2 중 하나는 H이고, 다른 하나는 H가 아니다.

[0112] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2는 각각 C_{1-6} 알킬이다.

[0113] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2는 각각 메틸이다.

[0114] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^3은 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0115] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^3은 H 또는 메틸이다.

[0116] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^5는 H 또는 $S(O)_2R^{b4}$이다.

[0117] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^5는 H 또는 $-SO_2CH_3$이다.

[0118] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^5는 H 또는 $-SO_2CH_2CH_3$이다.

[0119] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^7은 메틸이다.

[0120] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIb를 가지는 경우, R^{10}은 H이다.

[0121] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가진다:



IIIa



IIIb

[0122] .

[0123] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H,

C_{1-6} 알킬 및 Cy^1로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬은 R^A로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나;

[0124] R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, R^A로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬기를 형성한다.

[0125] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 C_{6-10} 아릴은 1개 또는 2개의 할로에 의해 임의로 치환되며, 상기 C_{1-3} 알킬은 OH에 의해 임의로 치환되거나;

[0126] R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_{3-6} 사이클로알킬기를 형성한다.

[0127] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 로부터 선택된 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 피란-4-일, 페닐, 피리딘-2-일, 2-클로로-4-페닐 및 2-하이드록시에틸.

[0128] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 형성한다.

[0129] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필을 형성한다.

[0130] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2 중 하나는 H이고, 다른 하나는 H가 아니다.

[0131] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2는 각각 C_{1-6} 알킬이다.

[0132] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^1 및 R^2는 각각 메틸이다.

[0133] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^3은 H, 또는 Cy, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 및 $C(=O)OR^{a2}$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0134] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^3은 H, 메틸, 에틸 또는 프로필이고, 상기 메틸은 사이클로프로필, 피리디닐, $-C(=O)NHCH_3$, -C(=O)NH(4-메틸피페라진-1-일), 또는 -C(=O)OH에 의해 임의로 치환된다.

[0135] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^3은 메틸이다.

[0136] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^5는 H, C_{1-6} 알킬, Cy^2, CN, NO_2, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ 또는 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$이고; 상기 C_{1-6} 알킬은 R^B로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0137] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^5는 H, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 2-퓨릴, CN, NO_2, 메톡시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, -C(=O)-(모르폴린-4-일), $-C(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2$-(아이소프로필), $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2$-NH(아이소프로필) 또는 $-SO_2$-(피페리딘-1-일)이다.

[0138] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^5는 $S(O)_2R^{b4}$이다.

[0139] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^5는 $S(O)_2CH_3$이다.

[0140] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IIIa 또는 IIIb를 가지는 경우, R^5는 $S(O)_2CH_2CH_3$이다.

[0141] 명확성을 위해 별개의 실시형태의 맥락으로 기재된 본 발명의 소정의 특징은 단일 실시형태에서 조합하여 또한 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 반대로, 명확성을 위해 단일 실시형태의 맥락에서 기재된 본 발명의 다양한 특징은 별도로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 또한 제공될 수 있다.

[0142] 본 명세서에 사용되는 바대로, 구절 "임의로 치환"는 비치환 또는 치환을 의미한다. 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "치환"는 수소 원자가 제거되고 치환기에 의해 대체된다는 것을 의미한다. 소정의 원자에서의 치환은 원자가에 의해 제한되는 것으로 이해되어야 한다.

[0143] 정의에 걸쳐, 용어 "C_{i-j}"는 종점을 포함하는 범위를 나타내고, 여기서 i 및 j는 정수이고, 탄소의 수를 나타낸다. 예는 C_{1-4}, C_{1-6} 등을 포함한다.

[0144] 용어 "z원"(여기서, z는 정수임)은 고리 형성 원자의 수가 z일 때 모이어티에서의 고리 형성 원자의 수를 통상적으로 기재한다. 예를 들어, 피페리디닐은 6원 헤테로사이클로알킬 고리의 예이고, 피라졸릴은 5원 헤테로아릴 고리의 예이고, 피리딜은 6원 헤테로아릴 고리의 예이고, 1, 2, 3, 4-테트라하이드로-나프탈렌은 10원 사이클로알킬기의 예이다.

[0145] 용어 "탄소"는 하나 이상의 탄소 원자를 의미한다.

[0146] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "C_{i-j} 알킬"는, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, i개 내지 j개의 탄소를 가지는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 포화 탄화수소기를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1개 내지 6개의 탄소 원자 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자, 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 모이어티의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, s-뷰틸 및 t-뷰틸과 같은 화학 기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0147] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "C_{i-j} 알콕시"는, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, 화학식 -O-알킬의 기를 의미하고, 여기서 알킬기는 i개 내지 j개의 탄소를 가진다. 몇몇 실시형태에서, 알콕시기의 알킬기는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 가진다. 예시적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시 및 프로폭시(예를 들어, n-프로폭시 및 아이소프로폭시)를 포함한다.

[0148] 본 명세서에 사용되는 바대로, "C_{i-j} 알케닐"는, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 가지고 i개 내지 j개의 탄소를 가지는 불포화 탄화수소기를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 알케닐 모이어티는 2개 내지 6개 또는 2개 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다. 예시적인 알케닐기는 에텐일, *n*-프로펜일, 아이소프로펜일, *n*-뷰텐일, *sec*-뷰텐일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0149] 본 명세서에 사용되는 바대로, "C_{i-j} 알키닐"는, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 가지고 i개 내지 j개의 탄소를 가지는 불포화 탄화수소기를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 알키닐 모이어티는 2개 내지 6개 또는 2개 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다. 예시적인 알키닐기는 에티닐, 프로핀-1-일, 프로핀-2-일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0150] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "C_{i-j} 알킬아미노"는, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, 화학식 -NH(알킬)의 기를 의미하고, 여기서 알킬기는 i개 내지 j개의 탄소 원자를 가진다. 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1개 내지 6개, 1개 내지 4개, 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 가진다. 예시적인 알킬아미노기는 메틸아미노, 에틸아미노 및 프로필아미노를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0151] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "다이-C_{i-j}-알킬아미노"는, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, 화학식 -N(알킬)$_2$의 기를 의미하고, 여기서 2개의 알킬기의 각각은 독립적으로 i개 내지 j개의 탄소 원자를 가진다. 몇몇 실시형태에서, 각각 알킬기는 독립적으로 1개 내지 6개, 1개 내지 4개, 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 가진다. 몇몇 실시형태에서, 다이알킬아미노기는 -N(C_{1-4} 알킬)$_2$, 예를 들어, 다이메틸아미노, 다이에틸아

미노, N-메틸-N-에틸아미노, 또는 N-메틸-N-프로필아미노 등이다.

[0152] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "C_{i-j} 알킬티오"는, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, 화학식 -S-알킬의 기를 의미하고, 여기서 알킬기는 i개 내지 j개의 탄소 원자를 가진다. 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1개 내지 6개 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 가진다. 몇몇 실시형태에서, 알킬티오기는 C_{1-4} 알킬티오, 예를 들어 메틸티오 또는 에틸티오 등이다.

[0153] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "아미노"는, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, 화학식 $-NH_2$의 기를 의미한다.

[0154] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "아릴,", 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, 단환식 또는 다환식(예를 들어, 2개 이상의 융합 고리를 가짐) 방향족 탄화수소, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등(이들로 제한되지는 않음)을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 아릴기는 C_{6-10} 아릴이다. 몇몇 실시형태에서, 아릴기는 나프탈렌 고리 또는 페닐 고리이다. 몇몇 실시형태에서, 아릴기는 페닐이다.

[0155] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "C_{i-j} 사이클로알킬"는, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, 고리 구조의 일부로서 하나 이상의 알케닐렌기(-C=C-)를 임의로 함유할 수 있는, i개 내지 j개의 고리 형성 탄소 원자를 가지는, 비방향족 사이클릭 탄화수소 모이어티를 의미한다. 사이클로알킬기는 단환식 또는 다환식(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개의 융합 고리를 가짐) 고리 시스템을 포함할 수 있다. 사이클로알킬 고리에 융합된(즉, 이것과 공통의 결합을 가짐) 하나 이상의 방향족 고리를 가지는 모이어티, 예를 들어 사이클로펜탄, 사이클로펜텐, 사이클로헥산 등의 벤조 유도체가 사이클로알킬의 정의에 또한 포함된다. 사이클로알킬기의 하나 이상의 고리 형성 탄소 원자는 산화되어 카보닐 연결을 형성할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 사이클로알킬은 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 C_{5-6} 사이클로알킬이다. 예시적인 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헵타트라이엔일 등을 포함한다. 추가의 예시적인 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 추가의 예시적인 사이클로알킬기는 사이클로프로필을 포함한다.

[0156] 본 명세서에 사용되는 바대로, "C_{i-j} 할로알콕시"는, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, i개 내지 j개의 탄소 원자를 가지는 화학식 -O-할로알킬의 기를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 할로알콕시기는 오직 불소화된다. 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1개 내지 6개, 1개 내지 4개, 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 가진다. 몇몇 실시형태에서, 할로알콕시기는 C_{1-4} 할로알콕시이다. 예시적인 할로알콕시기는 OCF_3이다. 추가적인 예시적인 할로알콕시기는 $OCHF_2$이다.

[0157] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "할로"는, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, F, Cl, I 또는 Br로부터 선택된 할로겐 원자를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, "할로"는 F, Cl 또는 Br로부터 선택된 할로겐 원자를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 할로 치환기는 F이다.

[0158] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "C_{i-j} 할로알킬"는, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, 동일하거나 상이할 수 있는 1개의 할로겐 원자 내지 2s+1개의 할로겐 원자를 가지는 알킬기를 의미하고, 여기서 "s"는 알킬기 내의 탄소 원자의 수이고, 알킬기는 i개 내지 j개의 탄소 원자를 가진다. 몇몇 실시형태에서, 할로알킬기는 오직 불소화된다. 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1개 내지 6개 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 가진다. 몇몇 실시형태에서, 할로알킬기는 플루오로메틸, 다이플루오로메틸 또는 트라이플루오로메틸이다. 몇몇 실시형태에서, 할로알킬기는 트라이플루오로메틸이다.

[0159] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "헤테로아릴"는, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, 탄소 원자 및 질소, 황 및 산소로부터 선택된 하나 이상의 이종원자 고리 구성원을 포함하는 단환식 또는 다환식(예를 들어, 2개 이상의 융합 고리를 가짐) 방향족 헤테로사이클릭 모이어티를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴기는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 이종원자 고리 구성원을 가진다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴기는 1개, 2개 또는 3개의 이종원자 고리 구성원을 가진다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴기는 1개 또는 2개의 이종원자 고리 구성원을 가진다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴기는 1개의 이종원자 고리 구성원을 가진다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴기는 5원 내지 10원 또는 5원 내지 6원이다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴기는 5원이다.

몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴기는 6원이다.

[0160] 헤테로아릴기가 하나 초과의 이종원자 고리 구성원을 함유할 때, 이종원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로아릴기의 고리(들)에서의 질소 원자는 산화되어 N-옥사이드를 형성할 수 있다. 예시적인 헤테로아릴기는 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 피롤, 피라졸, 아졸릴, 옥사졸, 아이속사졸, 티아졸, 아이소티아졸, 이미다졸, 퓨란, 티오펜, 트라이아졸, 테트라졸, 티아다이아졸, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 인돌, 벤조티오펜, 벤조퓨란, 벤즈아이속사졸, 이미다조[1, 2-b]티아졸, 퓨린, 트라이아진 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0161] 5원 헤테로아릴은 5개의 고리 형성 원자를 가지는 헤테로아릴기이고, 여기서 고리 형성 원자 중 하나 이상은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 5원 헤테로아릴기는 1개, 2개 또는 3개의 이종원자 고리 구성원을 가진다. 몇몇 실시형태에서, 5원 헤테로아릴기는 1개 또는 2개의 이종원자 고리 구성원을 가진다. 몇몇 실시형태에서, 5원 헤테로아릴기는 1개의 이종원자 고리 구성원을 가진다. 예적인 고리 형성 구성원은 CH, N, NH, O 및 S를 포함한다. 예시적인 5원 고리 헤테로아릴은 티엔일, 퓨릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 아이소티아졸릴, 아이속사졸릴, 1,2,3-트라이아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아다이아졸릴, 1,2,3-옥사다이아졸릴, 1,2,4-트라이아졸릴, 1,2,4-티아다이아졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,3,4-트라이아졸릴, 1,3,4-티아다이아졸릴 및 1,3,4-옥사다이아졸릴이다.

[0162] 6원 헤테로아릴은 6개의 고리 형성 원자를 가지는 헤테로아릴기이고, 여기서 고리 형성 원자 중 하나 이상은 N이다. 몇몇 실시형태에서, 6원 헤테로아릴기는 1개, 2개 또는 3개의 이종원자 고리 구성원을 가진다. 몇몇 실시형태에서, 6원 헤테로아릴기는 1개 또는 2개의 이종원자 고리 구성원을 가진다. 몇몇 실시형태에서, 6원 헤테로아릴기는 1개의 이종원자 고리 구성원을 가진다. 예시적인 고리 형성 구성원은 CH 및 N을 포함한다. 예시적인 6원 고리 헤테로아릴은 피리딜, 피라지닐, 미리미디닐, 트라이아지닐 및 피리다지닐이다.

[0163] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "헤테로사이클로알킬", 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되어, 고리 구조의 일부로서 하나 이상의 불포화를 임의로 함유할 수 있고, 탄소 원자 및 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 이종원자 고리 구성원을 포함하는 비방향족 헤테로사이클릭 고리 시스템을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬기는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 이종원자 고리 구성원을 가진다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬기는 1개, 2개 또는 3개의 이종원자 고리 구성원을 가진다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬기는 1개 또는 2개의 이종원자 고리 구성원을 가진다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬기는 1개의 이종원자 고리 구성원을 가진다. 헤테로사이클로알킬기가 고리에서 하나 초과의 이종원자를 함유할 때, 이종원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 예시적인 고리 형성 구성원은 CH, CH_2, C(O), N, NH, O, S, S(O) 및 $S(O)_2$를 포함한다. 헤테로사이클로알킬기는 스피로 시스템을 포함하는 단환식 또는 다환식(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개의 융합 고리를 가짐) 고리 시스템을 포함할 수 있다. 비방향족 고리에 융합된(즉, 이것과 공통의 결합을 가짐) 하나 이상의 방향족 고리를 가지는 모이어티, 예를 들어 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린, 다이하이드로벤조퓨란 등이 헤테로사이클로알킬의 정의에 또한 포함된다. 헤테로사이클로알킬기의 고리(들)에서의 탄소 원자 또는 이종원자는 산화되어 카보닐, 설피닐 또는 설포닐기(또는 다른 산화된 연결)를 형성할 수 있거나, 질소 원자는 4급화될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 5원 내지 10원, 4원 내지 10원, 4원 내지 7원, 4원, 5원, 6원 또는 7원이다. 헤테로사이클로알킬기의 예는 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린, 다이하이드로벤조퓨란, 아제티딘, 아제판, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린 및 피란을 포함한다.

[0164] 본 명세서에 기재된 화합물은 비대칭(예를 들어, 하나 이상의 입체중심을 가짐)일 수 있다. 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체 및 부분입체이성질체가 달리 표시되지 않은 한 의도된다. 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학 불활성 출발 물질로부터 광학 활성 형태를 제조하는 방법, 예컨대 라세미 혼합물의 분할 또는 입체선택적 합성에 의한 것은 당해 분야에 공지되어 있다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 많은 기하 이성질체는 또한 본 명세서에 기재된 화합물에 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정한 이성질체는 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되어 있고, 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다.

[0165] 본 발명의 화합물이 키랄 중심을 함유할 때, 화합물은 임의의 가능한 입체이성질체일 수 있다. 단일 키랄 중심을 가지는 화합물에서, 입체 중심의 입체화학은 (R) 또는 (S)일 수 있다. 2개의 키랄 중심을 가지는 화합물에서, 입체 중심의 입체화학은 각각 독립적으로 (R) 또는 (S)일 수 있어서, 키랄 중심의 구성은 (R) 및 (R), (R) 및 (S); (S) 및 (R), 또는 (S) 및 (S)일 수 있다. 3개의 키랄 중심을 가지는 화합물에서, 3개의 입체

중심의 각각의 입체화학은 각각 독립적으로 (R) 또는 (S)일 수 있어서, 키랄 중심의 구성은 (R), (R) 및 (R); (R), (R) 및 (S); (R), (S) 및 (R); (R), (S) 및 (S); (S), (R) 및 (R); (S), (R) 및 (S); (S), (S) 및 (R); 또는 (S), (S) 및 (S)일 수 있다.

[0166] 화합물의 라세미 혼합물의 분할은 당해 분야에 공지된 임의의 다수의 방법에 의해 실행될 수 있다. 예시적인 방법은 광학 활성의 염 형성 유기 산인 키랄 분할 산을 사용한 분별 재결정화를 포함한다. 분별 재결정화 방법에 적합한 분할제는 예를 들어 광학 활성 산, 예컨대 타르타르산, 다이아세틸타르타르산, 다이벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 다양한 광학 활성 캄퍼설폰산, 예컨대 β-캄퍼설폰산의 D 및 L 형태이다. 분별 결정화 방법에 적합한 다른 분할제는 α-메틸-벤질-아민(예를 들어, *S* 및 *R* 형태, 또는 부분입체이성질체상 순수한 형태), 2-페닐글라이시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1, 2-다이아미노사이클로헥산 등의 입체이성질체상 순수한 형태를 포함한다.

[0167] 라세미 혼합물의 분할은 광학 활성 분할제(예를 들어, 다이나이트로벤조일페닐글라이신)이 충전된 칼럼에서 용리에 의해 또한 수행될 수 있다. 적합한 용리 용매 조성물은 당해 분야의 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0168] 본 발명의 화합물은 또한 호변이체 형태를 포함한다. 호변이체 형태는 양성자의 공존 이동과 함께 단일 결합의 인접한 이중 결합과의 스와핑(swapping)으로부터 생긴다. 호변이체 형태는 동일한 실험식 및 전체 전하를 가지는 이성질체 양성자화 상태인 양성자 이전반응(prototropic) 호변이체를 포함한다. 예시적인 양성자 이전반응 호변이체는 케톤-엔올 쌍, 아미드-이미드산 쌍, 락탐-락팀 쌍, 아미드-이미드산 쌍, 엔아민-이민 쌍, 및 양성자가 헤테로사이클릭 시스템의 2개 이상의 위치를 점유할 수 있는 환형 형태, 예를 들어 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1, 2, 4-트라이아졸, 1H- 및 2H-아이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸을 포함한다. 호변이체 형태는 평형에 있거나 적절한 치환에 의해 일 형태로 입체적으로 잠길 수 있다.

[0169] 본 발명의 화합물은 중간체 또는 최종 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 또한 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자수를 가지지만, 상이한 질량수를 가지는 원자를 포함한다.

[0170] 용어 "화합물"는 본 명세서에 사용되는 바대로 도시된 구조의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이체 및 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 달리 기재되지 않은 한 특정한 일 호변이체 형태가 다른 호변이체 형태를 포함하는 것으로 의도되면서, 이 화합물은 본 명세서에서 명칭 또는 구조에 의해 확인된다.

[0171] 모든 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 다른 물질, 예컨대 물 및 용매(예를 들어, 수화물 및 용매화물)와 함께 발견될 수 있거나, 단리될 수 있다.

[0172] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 염은 실질적으로 단리된다. "실질적으로 단리된"란, 화합물이, 이것이 발견되거나 검출되는 환경으로부터, 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리된다는 것을 의미한다. 부분 분리는 예를 들어 본 발명의 화합물에서 농후한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99중량%의 본 발명의 화합물, 또는 이의 염을 함유하는 조성물을 포함할 수 있다. 화합물 및 이의 염을 단리하는 방법은 당해 분야에서 일상적이다.

[0173] 구절 "약학적으로 허용되는"는 충분한 의학 판단의 범위 내에, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 이익/위험 비율에 적합한 이 화합물, 재료, 조성물 및/또는 제형을 의미하도록 본 명세서에서 사용된다.

[0174] "주변 온도" 및 "실온"와 같은 표현은, 본 명세서에 사용되는 바대로, 당해 분야에서 이해되고, 일반적으로 반응이 수행되는 방의 대략 온도, 예를 들어 온도 약 20 내지 약 30인, 반응 온도와 같은 온도를 의미한다.

[0175] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바대로, "약제학적으로 허용 가능한 염"는 모 화합물이 존재하는 산 또는 염기 모이어티를 이의 염 형태로 전환시킴으로써 변형되는 개시된 화합물의 유도체를 의미한다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 광산 염 또는 유기산 염; 산성 잔기, 예컨대 카복실산의 알칼리염 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어 비독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 관습적인 비독성 염을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 염은 관습적인 화학 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 2종의 혼합물 중에 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 알콜(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소-프로판올, 또는 부탄올) 또는 아세토나이트릴(MeCN)과 같은 비수성 매질이

바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, *66*(1), 1-19, 및 Stahl *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002)]에서 확인된다.

[0176] 하기 약어가 본 명세서에서 사용될 수 있다: AcOH(아세트산); Ac_2O(아세트산 무수물); aq.(수성); atm.(기압(들)); Boc(t-뷰톡시카보닐); BOP((벤조트라이아졸-1-일옥시)트리스(다이메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트); br(광대); Cbz(카복시벤질); calc.(계산치); d(이중항); dd(이중항의 이중항); DBU(1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔); DCM(다이클로로메탄); DIAD(N,N'-다이이소프로필 아지도다이카복실레이트); DIEA(N,N-다이이소프로필에틸아민); DIPEA(N,N-다이이소프로필에틸아민); DIBAL(다이이소부틸알루미늄 하이드라이드); DMF(N,N-다이메틸포름아미드); Et(에틸); EtOAc(에틸 아세테이트); FCC(섬광 칼럼 크로마토그래피); g(그램(들)); h(시간(들)); HATU(N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트); HCl(염산); HPLC(고성능 액체 크로마토그래피); Hz(헤르츠); J(커플링 상수); LCMS(액체 크로마토그래피 - 질량 분광법); LDA(리튬 다이이소프로필아미드); m(다중항); M(몰); mCPBA(3-클로로퍼옥시벤조산); MS(질량 분광법); Me(메틸); MeCN(아세토나이트릴); MeOH(메탄올); mg(밀리그램(들)); min.(분(들)); mL(밀리리터(들)); mmol(밀리몰(들)); N(노르말); nM(나노몰); NMP(N-메틸피롤리디논); NMR (핵 자기 공명 분광법); OTf(트리플루오로메탄설포네이트); Ph(페닐); pM(피코몰); RP-HPLC(역상 고성능 액체 크로마토그래피); s(단일항); t(삼중항 또는 삼차항); TBS(tert-부틸다이메틸실릴); tert(3차); tt(삼중항의 삼중항); TFA(트리플루오로아세트산); THF(테트라하이드로퓨란); ㎍(마이크로그램(들));㎕(마이크로리터(들)); μM(마이크로몰); wt%(중량백분율).

[0177] *합성*

[0178] 본 발명의 화합물, 및 이의 염은 공지된 유기 합성 기법을 이용하여 제조될 수 있고, 임의의 다수의 가능한 합성 경로에 따라 합성될 수 있다.

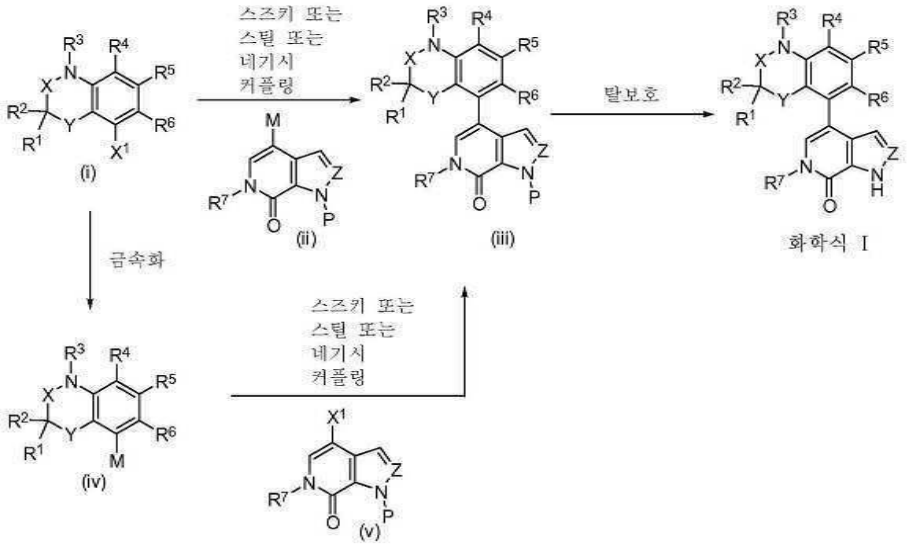
[0179] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성의 분야의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매 중에 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예를 들어 용매의 어는점으로부터 용매의 비점의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체, 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 소정의 반응은 1종의 용매 또는 1종 초과의 용매의 혼합물 중에 수행될 수 있다. 특정한 반응 단계에 따라, 특정한 반응 단계에 적합한 용매는 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0180] 본 발명의 화합물의 제조는 다양한 화학 기의 보호 및 탈보호를 수반할 수 있다. 보호 및 탈보호에 대한 필요, 및 적절한 보호기의 선택은 당해 분야의 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은 예를 들어 문헌[P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (2006)](본 명세서에서 그 전문이 참조문헌으로 포함됨)에서 발견될 수 있다.

[0181] 본 발명의 화합물은 **반응식 I**에 도시된 바대로 제조될 수 있다. 중간체(i)(여기서, X^1은 할로임)를 표준 스즈키(Suzuki) 조건 또는 표준 스틸(Stille) 조건(예를 들어, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기(예를 들어, 바이카보네이트 또는 카보네이트 염기)의 존재 하) 또는 표준 네기시(Negishi) 조건(예를 들어, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재 하) 하에 (ii)(여기서, M은 보론산, 보론산 에스테르, 또는 적절하게 치환된 금속, 예컨대 $Sn(Bu)_4$ 또는 Zn임)에 의해 커플링하여 보호된 유도체(iii)를 생성시킬 수 있다. 보호기(예를 들어, P는 토실 또는 SEM임)를 표준 조건(예를 들어, 토실 탈보호의 경우 NaOH 및 SEM 탈보호의 경우 TFA) 하에 제거하여 본 발명의 화합물을 생성시킬 수 있다.

[0182] 대안적으로, (i)의 X^1 할로기를 적절하게 치환된 금속(iv)(예를 들어, M은 $B(OH)_2$, $Sn(Bu)_4$ 또는 Zn임)으로 전환시키고 이후 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건(예를 들어, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기(예를 들어, 바이카보네이트 또는 카보네이트 염기)의 존재 하) 또는 표준 네기시 조건(예를 들어, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재 하) 하에 헤테로사이클릭 할라이드(v)((X^1은 할로임)로 커플링하여 보호된 유도체(iii)를 생성시킬 수 있고, 이것을 탈보호하여 본 발명의 화합물을 생성시킬 수 있다.

반응식 I

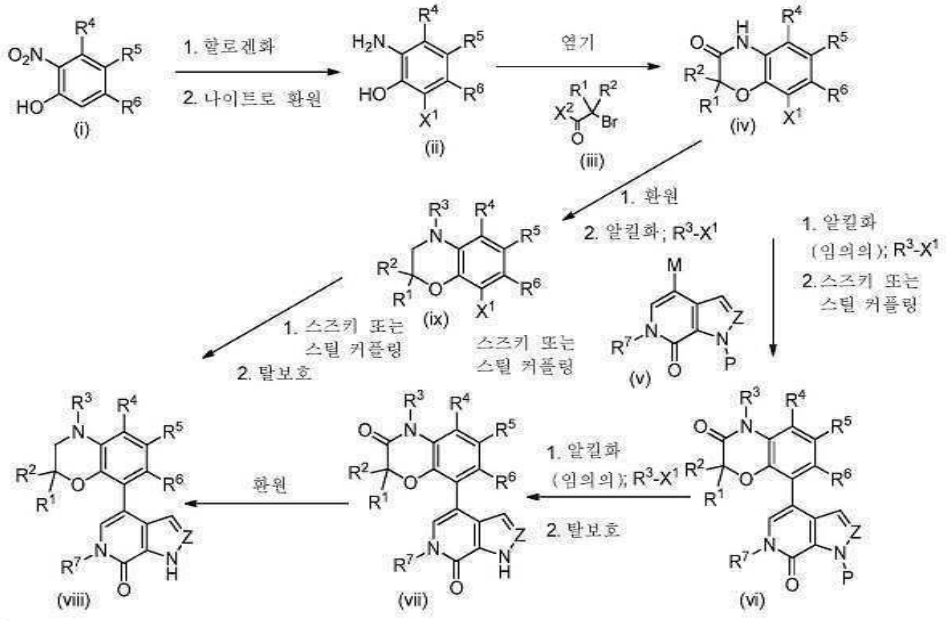


[0183]

[0184] 본 발명의 화합물은 **반응식 II**에 도시된 바대로 제조될 수 있다. 나이트로-페놀(i)을 적합한 시약, 예컨대 N-클로로숙신이미드, N-브로모숙신이미드, Br_2 또는 N-요오도숙신이미드에 의해 활로겐화하여 할라이드(여기서, X^1 = Cl, Br 또는 I임)를 생성시킬 수 있고, 후속하여 표준 조건(예를 들어, Fe 또는 Zn) 하에 나이트로기를 환원시켜 아미노 중간체(ii)를 생성시킬 수 있다. 표준 알킬화 조건을 이용하여 (ii)를 $X^2C(=O)C(R^1R^2)$-Br(iii)(여기서, X^2는 C_{1-4} 알콕시, 예컨대 에톡시임)에 의해 알킬화하여 에테르를 생성시킬 수 있고, 이것을 인시츄로 폐환시킬 수 있거나 가열 시 이환식 유도체(iv)를 제공할 수 있다. 대안적으로, 표준 아실화 조건 하에 (ii)의 아민을 $BrC=OCR^1R^2$-Br(iii)에 의해 아실화하여 아미드를 생성시킬 수 있고, 이것을 인시츄로 폐환시킬 수 있거나 가열 시 이환식 유도체(iv)를 제공할 수 있다. R^3을 도입하기 위한 임의의 N-알킬화 단계 후, 화합물(iv)을 상기 언급된 바와 같은 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에 중간체(v)(여기서, M은 보론산, 보론산 에스테르, 또는 적절하게 치환된 금속, 예컨대 $Sn(Bu)_4$ 또는 Zn임)에 의해 커플링하여 보호된 유도체(vi)를 생성시킬 수 있다. 대안적으로, 알킬화를 통한 R^3의 도입을 유도체(vi)의 형성 후 수행할 수 있다. 예를 들어, 피리돈(vi)을 R^3-X^1(여기서, X^1 = 할로(Br, Cl 또는 I)임), 및 염기, 예컨대 트리에틸아민, NaH 또는 Na_2CO_3과 반응시킴으로써 알킬화할 수 있고, 후속하여 표준 조건 조건(예를 들어, 토실 탈보호의 경우 NaOH 및 SEM 탈보호의 경우 TFA) 하에 탈보호하여 본 발명의 화합물(vii)을 생성시킬 수 있다.

[0185] 임의로, 환원제, 예컨대 보란에 의한 (iv)의 카보닐의 환원, 이어서 R^3-X^1 및 염기에 의한 알킬화는 본 발명의 화합물(ix)을 생성시킬 수 있다. 이 화합물을 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에 (v)와 커플링하여 보호된 유도체를 생성시킬 수 있고, 이을 후속하여 표준 조건 하에 탈보호하여 본 발명의 화합물(viii)을 제공할 수 있다.

반응식 II

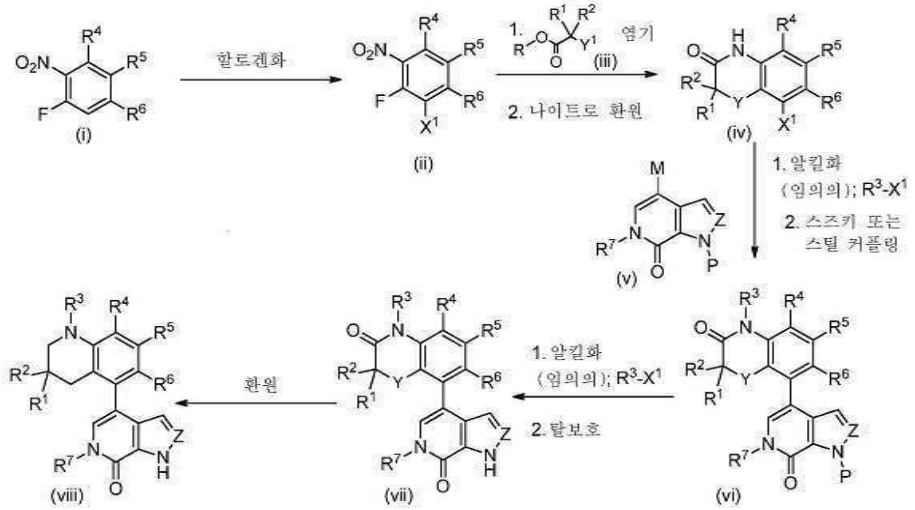


[0186]

[0187] 본 발명의 화합물은 **반응식 III**에 도시된 바대로 형성될 수 있다. 나이트로 화합물(i)을 적합한 시약, 예컨대 N-클로로숙신이미드, N-브로모숙신이미드 또는 Br_2 또는 N-요오도숙신이미드에 의해 할로겐화하여 할라이드(여기서, X^1 = Cl, Br 또는 I임)를 생성시킬 수 있다. 나이트로-할라이드(ii)를 에스테르(iii), 예컨대 $RO_2CCR^1R^2$-Y^1(여기서, R은 C_{1-4} 알킬이고, Y^1은 OH 또는 NR^{10}임)과 반응시켜 나이트로-중간체 유도체를 생성시킬 수 있고, 이것을 표준 조건(예를 들어, Fe 또는 Zn) 하에 나이트로기를 환원 시 상응하는 아민을 제공할 수 있고, 이것을 인시츄로 폐환시킬 수 있거나 가열 시 이환식 유도체(iv)를 제공할 수 있다. 중간체(iv)를 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에 (v)(여기서, M은 보론산, 보론산 에스테르 또는 적절하게 치환된 금속, 예컨대 $Sn(Bu)_4$ 또는 Zn임)로 커플링하여 보호된 유도체(vi)를 생성시킬 수 있다. 피리돈(vi)을 R^3-X^1(여기서, X^1 = Br, Cl 또는 I임) 및 염기, 예컨대 트리에틸아민, NaH 또는 Na_2CO_3과의 반응에 의해 알킬화할 수 있다. 이후, 탈보호를 표준 조건 하에 수행하여 본 발명의 화합물(vii)을 제공할 수 있다.

[0188] 임의로, 화합물(iv)을 처음에 R^3-X^1에 의해 알킬화하고, 이후 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에 (v)로 커플링하여 보호된 유도체(vi)를 생성시킬 수 있다. 이후, 탈보호를 표준 조건 하에 수행하여 본 발명의 화합물(vii)을 제공할 수 있다. (vii)의 카보닐을 환원제, 예컨대 보란에 의해 환원시켜 본 발명의 화합물(viii)을 생성시킬 수 있다.

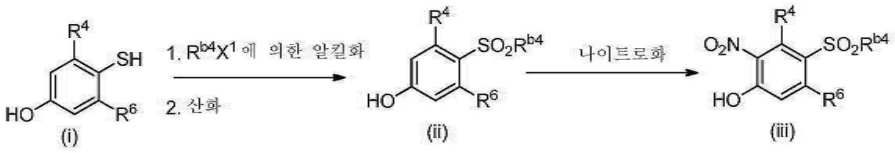
반응식 III



[0189]

[0190] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 중간체는 **반응식 IV**에 도시된 바대로 제조될 수 있다. 티오페놀(i)을 $R^{b4}X^1$ (여기서, X^1 = Br, Cl 또는 I임) 및 염기, 예컨대 트리에틸아민, NaH 또는 Na_2CO_3에 의해 알킬화하여 티오에테르를 제공할 수 있고, 이것을 적합한 시약, 예컨대 *m*CPBA 또는 H_2O_2 또는 다이옥시란에 의해 산화시켜 설폭사이드를 생성시킬 수 있고, 이것을 산화제, 예컨대 *m*CPBA 또는 H_2O_2 또는 다이옥시란에 의해 추가로 산화시켜 설폰(ii)을 생성시킬 수 있다. 설폰(ii)을 표준 조건(예를 들어, Fe 또는 H_2SO_4 촉매와 함께 또는 이것 없이 HNO_3) 하에 니트레이트화시켜 나이트로-페놀(iii)을 생성시킬 수 있다. 본 발명의 화합물은 **반응식 II**에 기재된 방법을 이용하여 중간체(iii)로부터 합성될 수 있다.

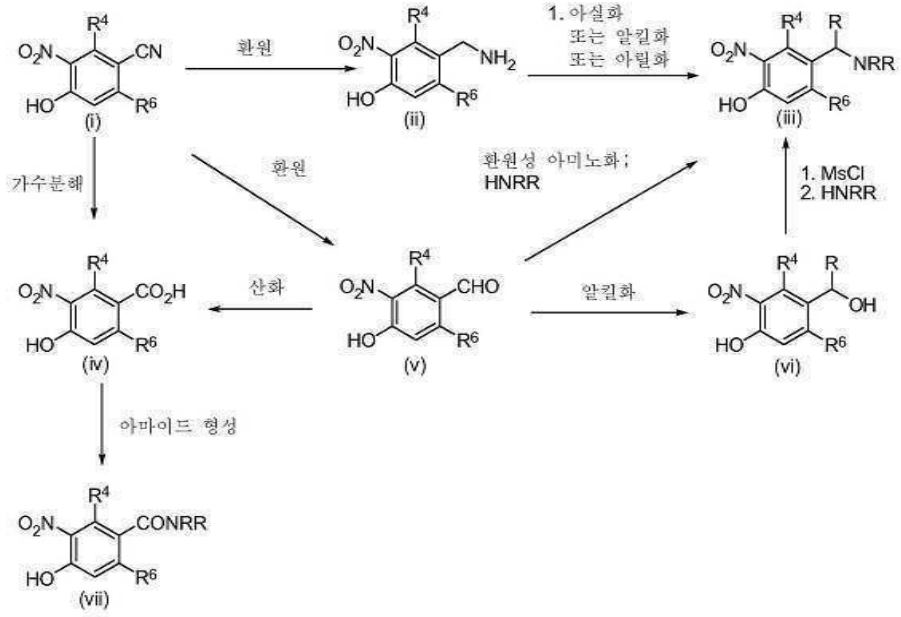
반응식 IV



[0191]

[0192] 본 발명의 화합물은 **반응식 V**에 도시된 바대로 제조될 수 있다. 사이아노페놀(i)을 적합한 시약(예를 들어, $LiBH_4$ 또는 보란)에 의해 환원시켜 아민(ii)을 생성시킬 수 있고, 이것을 표준 조건 하에 아실화, 아릴레이트화 또는 알킬화할 수 있다. 대안적으로, 사이아노페놀(i)을 환원제, 예컨대 DIBAL에 의해 알데하이드(v)로 환원시키고, 이후 표준 조건(예를 들어, $NaCNBH_4$, HNRR(여기서, R은 각각 독립적으로, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 이의 치환된 유도체 등임)) 하에 환원으로 아미노화시켜 아미노 유도체(iii)를 생성시킬 수 있다. 알데하이드(v)를 표준 조건(예를 들어, 화학식 $R-MgX^1$(X^1 = 할로임)의 그리나드(Grignard) 시약) 하에 또한 알킬화시켜 알콜(vi)을 생성시킬 수 있고, 이것을 이탈기, 예컨대 메실레이트로 전환시키고, 아민, HNRR에 의해 대체하여 유도체(iii)를 생성시킬 수 있다. 또한, 사이아노페놀(i)을 이의 카복실산(iv)으로 가수분해하고 이후 표준 아미드 커플링제(예를 들어, HBTU, HATU 또는 EDC)를 사용하여 아민, HNRR로 커플링하여 아미드(vii)를 생성시킬 수 있다. 본 발명의 화합물은 **반응식 II**에 기재된 방법을 이용하여 나이트로페놀 유도체(i-vii)로부터 합성될 수 있다.

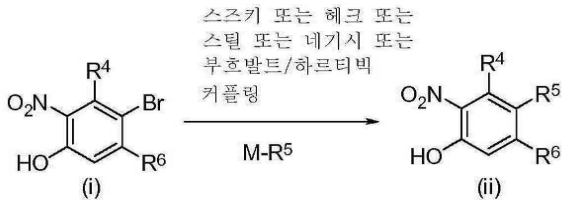
반응식 V



[0193]

[0194] 본 발명의 화합물은 **반응식 VI**에 도시된 바대로 제조될 수 있다. 할라이드 유도체(i)를 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에 M-R^5(여기서, M은 보론산, 보론산 에스테르 또는 적절하게 치환된 금속 $Sn(Bu)_4$ 또는 Zn-R^5임)에 커플링하여 유도체(ii)를 생성시킬 수 있다. M-R^5는 또한 아민 함유 헤테로사이클(여기서, M은 H이고 헤테로사이클 R^5의 아민 질소에 부착됨)일 수 있고, (i)의 할라이드에 대한 커플링을 염기와의 가열 시 또는 부흐발트(Buchwald)/하르트빅(Hartwig) 조건(예를 들어, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기(예를 들어, 알콕사이드 염기)의 존재 하) 하에 수행하여 유도체(ii)를 생성시킬 수 있다. 본 발명의 화합물은 **반응식 II**에 기재된 방법을 이용하여 중간체(ii)로부터 합성될 수 있다.

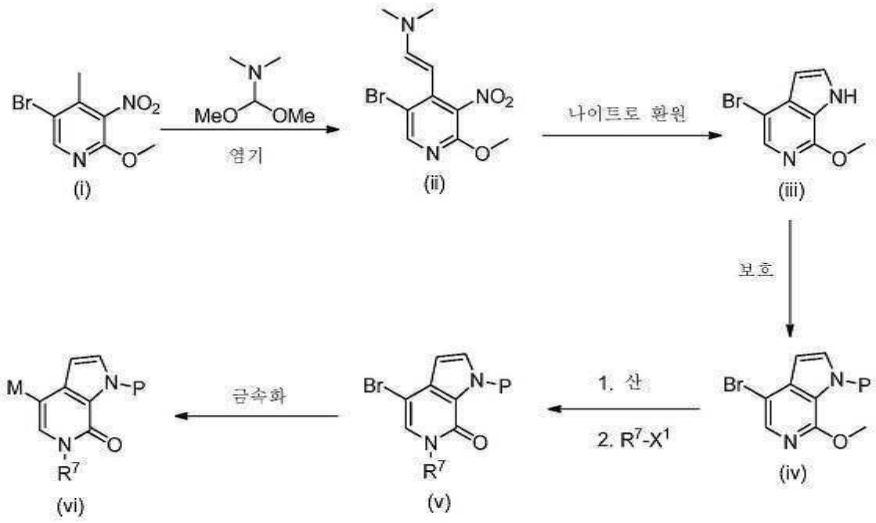
반응식 VI



[0195]

[0196] 본 발명의 화합물의 제조를 위한 중간체는 **반응식 VII**에 도시된 바대로 제조될 수 있다. 피리딜 유도체(i)를 1,1-다이메톡시-N,N-다이메틸메탄아민과 반응시켜 올레핀(ii)을 생성시킬 수 있다. 표준 조건(예를 들어, Fe 또는 Zn) 하에 나이트로를 환원시켜 아미노 화합물을 생성시킬 수 있고, 이것을 인시츄로 폐환시킬 수 있거나 가열 시 이환식 유도체(iii)를 제공할 수 있다. (iii)의 아미노기를 표준 조건(예를 들어, 토실-Cl 또는 SEM-Cl) 하에 적합한 보호기(P)(여기서, 예를 들어 P는 토실 또는 SEM임)에 의해 보호하여 보호된 헤테로사이클(iv)을 생성시킬 수 있다. 표준 조건 하에 R^7-X^1(여기서, X^1 = 할로) 및 염기, 예컨대 트리에틸아민, NaH 또는 Na_2CO_3에 의한 에테르의 산 가수분해 및 아미드의 알킬화는 피리돈(v)을 제공할 수 있다. (v)의 브롬을 표준 조건 하에 금속(예를 들어, M은 $B(OR)_2$, SnR_3, Zn임)으로 전환시켜 중간체(vi)를 생성시킬 수 있다. 본 발명의 화합물은 **반응식 I-III**에 기재된 방법을 이용하여 (vi)로부터 합성될 수 있다. (또한, WO 2013/097601, p. 92 참조),

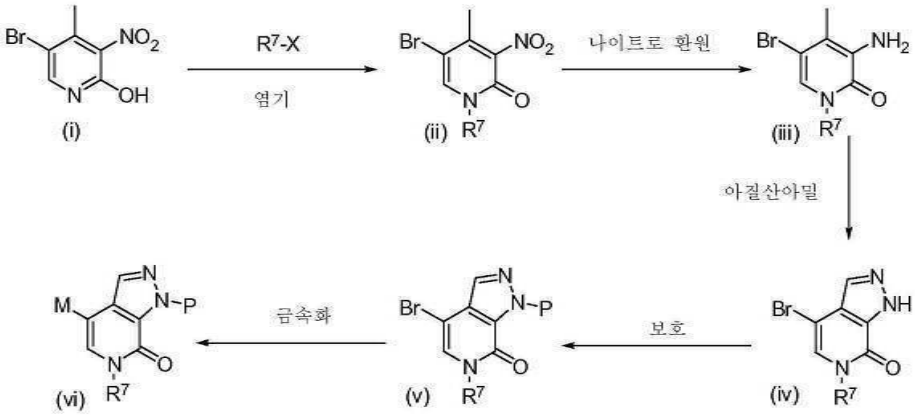
반응식 VII



[0197]

[0198] 본 발명의 화합물의 제조를 위한 중간체는 **반응식 VIII**에 도시된 바대로 제조될 수 있다. 피리딜 유도체(i)를 표준 조건 하에 R^7-X^1(여기서, X^1 = Br, Cl 또는 I) 및 염기, 예컨대 트리에틸아민, NaH 또는 Na_2CO_3에 의해 알킬화하여 피리돈(ii)을 생성시킬 수 있다. 표준 조건(예를 들어, Fe 또는 Zn) 하에 (ii)의 나이트로를 환원시켜 아미노 화합물을 생성시킬 수 있고, 이것을 아밀 니트리트와의 반응시 인시츄로 폐환시킬 수 있거나 가열 시 이환식 유도체(iv)를 제공할 수 있다. 헤테로사이클릭 아민(iv)을 표준 조건(예를 들어, 토실-Cl 또는 SEM-Cl) 하에 적합한 보호기에 의해 보호하여 보호된 헤테로사이클(v)을 생성시킬 수 있다. 브롬(v)을 표준 조건 하에 금속(M)(예를 들어, M은 $B(OR)_2$, SnR_3, Zn임)으로 전환시켜 중간체(vi)를 생성시킬 수 있다. 본 발명의 화합물은 **반응식 I-III**에 기재된 방법을 이용하여 중간체(vi)로부터 합성될 수 있다. (또한, WO 2013/097601, p. 92 참조).

반응식 VIII



[0199]

[0200] 특정한 화합물의 합성을 위해, 상기 기재된 일반적인 반응식은 변형될 수 있다. 예를 들어, 생성물 또는 중간체는 특정한 작용기를 도입하기 위해 변형될 수 있다. 대안적으로, 치환은 예를 들어 라록(Larock)에 의해 기재된 바대로[*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* (Wiley, 1999); and Katritzky *et al.* (Ed.), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Pergamon Press 1996)] 당해 분야의 당업자에게 공지된 방법에 의해 전체 합성의 임의의 단계에서 변형될 수 있다.

[0201] 합성이 본 명세서에 기재되지 않은 출발 물질, 시약 및 중간체는 상업적으로 구입 가능하거나, 문헌에 공지되거나, 당해 분야의 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0202] 기재된 공정이 본 발명의 화합물이 합성될 수 있는 배타적인 수단이 아니라는 것 및 본 발명의 화합물을 합성하는 데 잠재적으로 이용되는 합성 유기 반응의 광범위한 레파토리가 이용 가능하다는 것이 당해 분야의 당업자에 의해 이해될 것이다. 당해 분야의 당업자는 적절한 합성 경로를 선택하고 실행하는 방법을 알고 있다. 출발 물

질, 중간체 및 생성물에 적합한 합성 방법은 참조 소스, 예컨대 [*Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012); Carreira, *et al.* (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) and Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky, *et al.* (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky *et al.* (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2nd Edition, 2004); Katritzky *et al.* (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky *et al.*, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Trost *et al.* (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991)]를 포함하는 문헌에 참조로 확인될 수 있다.

[0203] *사용 방법*

[0204] 본 발명의 화합물은 BET 단백질 저해제이고, 따라서 BET 단백질의 활성과 연관된 질환 및 장애를 치료하는 데 유용하다. 본 명세서에 기재된 용도를 위해, 본 발명의 임의의 화합물, 및 임의의 이의 실시형태가 사용될 수 있다.

[0205] 본 발명의 화합물은 BET 단백질 BRD2, BRD3, BRD4 및 BRD-t 중 하나 이상을 저해할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 또 다른 것에 비해 하나 이상의 BET 단백질을 선택적으로 저해한다. "선택적"는 이 화합물이 표준품, 예컨대 또 다른 BET 단백질과 비교할 때 각각 더 높은 친화도 또는 효력으로 BET 단백질에 결합하거나 이를 저해한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 이 화합물은 BRD3, BRD4 및 BRD-t에 비해 BRD2에 선택적, BRD2, BRD4 및 BRD-t에 비해 BRD3에 선택적, BRD2, BRD3 및 BRD-t에 비해 BRD4에 선택적, 또는 BRD2, BRD3 및 BRD4에 비해 BRD-t에 선택적일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 이 화합물은 2개 이상의 BET 단백질, 또는 모든 BET 단백질을 저해한다. 일반적으로, 선택도는 적어도 약 5배, 적어도 약 10배, 적어도 약 20배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 500배 또는 적어도 약 1000배일 수 있다.

[0206] 본 발명의 화합물은 따라서 BET 단백질 매개 장애를 치료하는 데 유용하다. 용어 "BET 매개"는 BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRD-t 중 하나 이상, 또는 이들의 돌연변이체가 역할을 하는 임의의 질환 또는 병태를 의미하고, 여기서 질환 또는 병태는 BET 단백질 중 하나 이상의 발현 또는 활성과 연관된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRD-t, 또는 이들의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 공지된 질환 및 병태를 치료하거나 이의 중증도를 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0207] 본 발명의 화합물을 사용하여 치료 가능한 질환 및 병태는 암 및 다른 증식성 장애, 자가면역 질환, 만성 염증성 질환, 급성 염증성 질환, 패혈증 및 바이러스 감염을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 질환은 치료적 유효량 또는 용량의 본 발명의 화합물, 또는 임의의 이의 실시형태, 또는 이의 약제학적 조성물을 이러한 치료를 필요로 하는 개인(예를 들어, 환자)에게 투여함으로써 치료될 수 있다. 본 개시내용은 또한 BET 매개 질환 또는 장애의 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 임의의 이의 실시형태, 또는 이의 약제학적 조성물을 제공한다. BET 매개 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 화합물, 또는 임의의 이의 실시형태, 또는 이의 약제학적 조성물의 용도가 또한 제공된다.

[0208] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 질환은 암을 포함한다. 암은 부신암, 선방 세포 암종, 청신경종, 선단 흑자성 흑색종, 선단 한선종, 급성 호산구성 백혈병, 급성 적혈구성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 거핵아구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 선암, 선양 낭성 암종, 선종, 선종양 치성 종양, 선상피 암종, 지방조직 조직 신생물, 부신피질 암종, 성인 T 세포 백혈병/림프종, 공격성 NK 세포 백혈병, AIDS 관련 림프종, 포상 횡문근육종, 포상 연부 육종, 사기질모세포성 섬유종, 역형성 대세포 림프종, 미분화 갑상선암, 혈관면역아구성 T 세포 림프종, 혈관근육지방종, 혈관육종, 성상세포종, 비정형 유기형 간상 종양, B 세포 만성 림프구성 백혈병, B 세포 전림프구성 백혈병, B 세포 림프종, 기저 세포 암종, 담도암, 방광암, 아세포종, 골암, 브레너 종양(Brenner tumor), 브라운 종양(Brown tumor), 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma), 유방암, 뇌암, 암종, 상피내 암종, 암육종, 연골 종양, 백악종, 골수성 육종, 연골종, 척색종, 융모암, 맥락총 유두종, 신장의 투명 세포 육종, 두개인두종, 피부 T 세포 림프종, 자궁경부암, 대장암, 도고스병(Degos disease), 결체조직 작은 원형 세포 종양, 미만성 거대 B 세포 림프종, 이형성 배아성 신경상피 종양, 미분화배세포종, 배아 암종, 내분비선 신생물, 내배엽동 종양, 장질환 조합 T 세포 림프종, 식도암, 산전 진단, 섬유종, 섬유육종, 소포성 림프종, 소포성 갑상선암, 신결절세포종, 위장암, 생식 세포 종양, 임신성 융모암, 거대 세포 섬유아세포종, 골의 거대 세포 종양, 신경교 종양, 악성 교모세포종, 신경교종, 대뇌 신경교종증, 글루카곤종, 생식아세

포종, 과립막 세포 종양, 남여아세포종, 담관암, 위암, 모발 세포 백혈병, 혈관아세포종, 두경부암, 혈관주위세포종, 혈액 종양, 간아세포종, 장병변 T 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 침윤성 소엽 암종, 장암, 신장암, 후두암, 악성 흑색점, 치사성 중앙선 암종, 백혈병, 라이디히 세포 종양, 지방육종, 폐암, 림프관종, 림프관 육종, 림프상피종, 림프종, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 간암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, MALT 림프종, 악성 섬유성 조직구종, 악성 말초 신경초 종양, 악성 트리톤 종양, 맨틀 세포 림프종, 가장자리 구역 B 세포 림프종, 비만 세포 백혈병, 종격 생식 세포 종양, 유방의 수질 암종, 수질 갑상선암, 수모세포종, 흑색종, 뇌수막종, 메르켈 세포 암, 중피종, 전이성 요로상피 암종, 혼합 뮬러관 종양, 점액성 종양, 다발성 골수종, 근육 조직 신생물, 균상 식육종, 점액성 지방육종, 점액종, 점액육종, 비인두 암종, 신경초종, 신경아세포종, 신경섬유종, 신경종, 결절성 흑색종, 눈암, 혼합교종(oligoastrocytoma), 희돌기교종, 호산성세포종, 시신경 수막종, 시신경 종양, 구강암, 골육종, 난소암, 판코스타 종양(Pancoast tumor), 유두상 갑상선암, 부신경절종, 송과체아세포종, 송과체세포종, 과립세포종, 뇌하수체선종, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 다배아종, 전구체 T 림프아구성 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 원발성 복막암, 전립선암, 췌장암, 인두암, 가성 점액종, 신장 세포 암종, 신장 수질 암종, 망막아세포종, 횡문근종, 횡문근육종, 릭터 형질전환(Richter's transformation), 직장암, 육종, 신경초종증, 정상피종, 세르톨리 세포 종양, 성끈-생식선 간질성 종양(sex cord-gonadal stromal tumor), 인환 세포 암종, 피부암, 작은 청색 원형 세포 종양, 소세포 암종, 연조직 육종, 소마토스타틴종, 검댕-사마귀(soot wart), 척추 종양, 비장 가장자리 구역 림프종, 편평 세포 암종, 활막 육종, 세자리병, 소장 암, 편평 암종, 위암, T 세포 림프종, 고환암, 협막세포종, 갑상선암, 이행 세포 암종, 목암, 요막관 암, 비뇨생식기 암, 요로상피 암종, 포도막 흑색종, 자궁암, 우취성 암종, 시각 경로 신경교종, 외음부 암, 질암, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 왈틴씨 종양(Warthin's tumor) 및 윌름스 종양(Wilms' tumor)을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시형태에서, 암은 선암, 성인 T 세포 백혈병/림프종, 방광암, 아세포종, 골암, 유방암, 뇌암, 암종, 골수성 육종, 자궁경부암, 대장암, 식도암, 위장암, 다형성 교모세포종, 신경교종, 담낭암, 위암, 두경부암, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 장암, 신장암, 후두암, 백혈병, 폐암, 림프종, 간암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 중피종, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia: AML), 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL), 눈암, 시신경 종양, 구강암, 난소암, 뇌하수체 종양, 원발성 중추 신경계 림프종, 전립선암, 췌장암, 인두암, 신장 세포 암종, 직장암, 육종, 피부암, 척추 종양, 소장암, 위암, T 세포 림프종, 고환암, 갑상선암, 목암, 비뇨생식기암, 요로상피 암종, 자궁암, 질암 또는 윌름스 종양일 수 있다.

[0209] 몇몇 실시형태에서, 암은 혈액학적 암이다.

[0210] 몇몇 실시형태에서, 암은 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다.

[0211] 본 발명의 화합물을 사용하여 치료 가능한 질환은 또한 MYC 의존적 암을 포함하고, 여기서 암은 myc RNA 발현 또는 MYC 단백질 발현 중 적어도 하나와 연관된다. 환자는 암성 조직 또는 세포에서 myc RNA 발현 또는 MYC 단백질 발현을 결정함으로써 이러한 치료에 확인될 수 있다.

[0212] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 질환은 또한 비암성 증식성 장애를 포함한다. 치료될 수 있는 증식성 장애의 예는 양성 연조직 종양, 골 종양, 뇌 및 척추 종양, 눈꺼풀 및 안와 종양, 육아종, 지방종, 뇌수막종, 다수의 내분비 신생물, 비용종, 뇌하수체 종양, 프로락틴종, 대뇌 유사종양(pseudocarcinoma cerebri), 지루성 각화증, 위 용종, 갑상선 결절, 췌장의 낭성 신생물, 혈관종, 성대 결절, 용종, 및 낭종, 캐틀만병(Castleman disease), 만성 모소 질환, 피부섬유종, 모낭포, 화농성 육아종 및 연소성 폴립증 증후군을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0213] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 질환 및 병태는 또한 만성 자가면역 및 염증성 병태를 포함한다. 치료될 수 있는 자가면역 및 염증성 병태의 예는 이식 장기의 급성, 초급성 또는 만성 거부, 급성 통풍, 급성 염증성 반응(예컨대, 급성 호흡기 곤란 증후군 및 허혈/재관류 손상), 애디슨병, 무감마글로불린혈증, 알레르기성 비염, 알레르기, 탈모, 알츠하이머병, 충수염, 죽상동맥경화증, 천식, 골관절염, 연소성 관절염, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 아토피성 피부염, 자가면역 탈모, 자가면역 용혈성 및 혈소판감소성 상태, 자가면역 뇌하수체기능저하증, 자가면역 다선성 질환, 베체트병, 수포성 피부 질환, 담낭염, 만성 특발성 혈소판감소성 자반증, 만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease: COPD), 간경변증, 퇴행성 관절 질환, 우울증, 피부염, 피부근염, 습진, 장염, 뇌염, 위염, 사구체신염, 거대 세포 동맥염, 굿패스쳐 증후군, 갈랑 바레 증후군, 치은염, 그레이브병, 하시모토 갑상선염, 간염, 뇌하수체염, 염증성 장 질환(크론병 및 궤양

성 대장염), 염증성 골반 질환, 과민성 장 증후군, 가와사키병(Kawasaki disease), LPS 유도 내독소 쇼크, 수막염, 다발성 경화증, 심근염, 중증 근무력증, 균상 식육종, 근염, 신장염, 골척수염, 췌장염, 파킨슨병, 심낭염, 악성 빈혈, 폐렴, 원발성 담즙성 경화성 담관염, 결절성 다발동맥염, 건선, 망막염, 공막염, 경화증, 경피증, 부비강염, 쇼그렌병, 패혈증, 패혈성 쇼크, 일광화상, 전신 홍반성 낭창, 조직 이식편 거부, 갑상선염, I형 당뇨병, 타까야수 동맥염, 요도염, 포도막염, 혈관염, 혈관염, 예컨대 거대 세포 동맥염, 장기 침범을 수반한 혈관염, 예컨대 사구체신염, 백반증, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 베게너 육아종증을 포함한다.

[0214] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 질환 및 병태는 또한 박테리아, 바이러스, 진균, 기생충 또는 이의 독소에 의한 감염에 대한 염증성 반응을 수반하는 질환 및 병태, 예컨대 패혈증, 패혈증 증후군, 패혈성 쇼크, 내독소혈증, 전신 염증성 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome: SIRS), 다중 장기 기능이상 증후군, 독성 쇼크 증후군, 급성 폐 손상, ARDS(성인 호흡기 곤란 증후군), 급성 신부전, 전격성 간염, 화상, 급성 췌장염, 수술 후 증후군, 유육종증, 헤륵스하이머 반응(Herxheimer reaction), 뇌염, 척수염, 수막염, 말라리아, 바이러스 감염, 예컨대 인플루엔자, 대상 포진, 단순 포진 및 코로나바이러스와 연관된 SIRS를 포함한다.

[0215] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 다른 질환은 바이러스 감염을 포함한다. 치료될 수 있는 바이러스 감염의 예는 엡스테인-바 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 헤르페스 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 인간 유두종 바이러스, 아데노바이러스, 폭스바이러스 및 다른 에피솜 기반 DNA 바이러스를 포함한다. 이 화합물은 따라서 단순 포진 감염 및 재활성화, 입술 발진, 대상 포진 감염 및 재활성화, 수두, 헝글(shingle), 인간 유두종 바이러스, 자궁경부 신생물, 아데노바이러스 감염, 예컨대 급성 호흡기 질환, 및 폭스바이러스 감염, 예컨대 우두 및 두창 및 아프리카 돼지 열병 바이러스와 같은 질환 및 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특정한 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 피부 또는 자궁경부 상피의 인간 유두종 바이러스 감염의 치료에 적응된다.

[0216] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 질환 및 병태는 또한 허혈-재관류 손상과 연관된 병태를 포함한다. 이러한 병태의 예는 심근 경색, 뇌혈관 허혈(뇌졸중), 급성 관상동맥 증후군, 신장 재관류 손상, 장기 이식, 관상동맥 우회로 조성술 및 폐, 신장, 간, 위장관 또는 말초 사지 색전증과 같은 병태를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0217] 본 발명의 화합물은 APO-A1의 조절을 통한 지질 대사의 장애, 예컨대 고콜레스테롤혈증, 죽상동맥경화증 및 알츠하이머병의 치료에서 또한 유용하다.

[0218] 본 발명의 화합물은 특발성 폐 섬유증, 신장 섬유증, 수술 후 협착, 켈로이드 형성, 경피증 및 심장 섬유증과 같은 섬유증 병태의 치료에서 또한 유용하다.

[0219] 본 발명의 화합물 안구건조증과 같은 안과학적 적응증을 치료하기 위해 또한 사용될 수 있다.

[0220] 본 발명의 화합물은 또한 심장 질환, 예컨대 심부전을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0221] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "접촉시키는 것"는 실험실내 시스템 또는 생체내 시스템에서 표시된 모이어티가 함께 있게 하는 것을 의미한다. 예를 들어, BET 단백질을 본 발명의 화합물과 "접촉시키는 것"는 개인 또는 환자, 예컨대 BET 단백질을 가지는 인간에 대한 본 발명의 화합물의 투여, 및 예를 들어 본 발명의 화합물을 세포를 함유하는 샘플 또는 BET 단백질을 함유하는 정제된 제제로 혼입하는 것을 포함한다.

[0222] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "개인" 또는 "환자"는 상호교환적으로 사용되어 포유류, 바람직하게는 마우스, 랫트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 원시류, 가장 바람직하게는 인간을 포함하는 임의의 동물을 의미한다.

[0223] 본 명세서에 사용되는 바대로, 구절 "치료적 유효량"는 조사자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의가 조직, 시스템, 동물, 개인 또는 인간에서 추구하는 생물학적 또는 의학적 반응을 발생시키는 활성 화합물 또는 약제학적 물질의 양을 의미한다.

[0224] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질환을 저해하는 것; 예를 들어 질환, 병태 또는 장애의 병적 측면 또는 증상 측면을 경험하거나 나타내는 개인에서 질환, 병태 또는 장애를 저해하는 것(즉, 병적 측면 및/또는 증상 측면의 추가의 진행을 정지시키는 것) 또는 질환을 경감시키는 것; 예를 들어 질환, 병태 또는 장애의 병적 측면 또는 증상 측면을 경험하거나 나타내는 개인에서 질환, 병태 또는 장애를 경감시키는 것(즉, 병적 측면 및/또는 증상 측면을 역전시키는 것), 예컨대 질환의 중증도를 감소시키는 것을 의미한다.

[0225] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "예방하는" 또는 "예방"는 질환을 예방하는 것; 예를 들어 질환, 병태 또는

장애의 소인이 있을 수 있지만, 질환의 병적 측면 또는 증상 측면을 아직 경험하거나 나타내지 않은 개인에서 질환, 병태 또는 장애를 예방하는 것을 의미한다.

[0226] *병용 치료*

[0227] 본 발명의 화합물은, 본 발명의 화합물이 다른 치료, 예컨대 하나 이상의 추가적인 치료제의 투여와 함께 투여되는, 병용 치료에서 사용될 수 있다. 추가적인 치료제는 통상적으로 치료하고자 하는 특정한 병태를 치료하기 위해 보통 사용되는 것이다. 추가적인 치료제는 BET 단백질 연관 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위해 예를 들어 화학치료제, 소염제, 스테로이드, 면역억제제, 및 Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK 및 JAK 키나제 저해제를 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가적인 약제학적 물질은 동시에 또는 순차적으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0228] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 후성적 조절제를 표적화하는 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 후성적 조절제의 예는 히스톤 라이신 메틸전환효소, 히스톤 아르기닌 메틸 전환효소, 히스톤 데메틸라제, 히스톤 데아세틸라제, 히스톤 아세틸라제 및 DNA 메틸전환효소를 포함한다. 히스톤 데아세틸라제 저해제는 예를 들어 보리노스타트를 포함한다.

[0229] 암 및 다른 증식성 질환의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 화학치료제, 또는 다른 증식방지제와 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 의학 치료, 수술 또는 방사선치료, 예를 들어 감마-방사선, 중성자 빔 방사선치료, 전자 빔 방사선치료, 양성자 치료, 단생 치료 및 전신 방사성 동위원소 등과 조합되어 사용될 수 있다. 적합한 화학치료제의 예는 아바렐릭스, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 알트레타민, 아나스트로졸, 삼산화비소, 아스파라기나제, 아자시티딘, 베바시주맙, 벡사로텐, 블레오마이신, 보르테좀비, 보르테조밉, 정맥용 부술판, 경구용 부술판, 칼루스테론, 카페시타빈, 카보플라틴, 카르무스틴, 세툭시맙, 클로르암부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이클로포스파미드, 사이타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 달테파린, 나트륨, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데니류킨, 데니류킨 이프티톡스, 덱스라족산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에쿨리주맙, 에피루비신, 에를로티닙, 에스트라무스틴, 에토포사이드 포스페이트, 에토포시드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스팀, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로유라실, 플베스트란트, 게피티닙, 겜시타빈, 겜투주맙 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙 티욱세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파티닙 다이토실레이트, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 머캅토퓨린, 메토트렉세이트, 메톡살렌, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 펜프로피오네이트, 넬라라빈, 노페투모맙, 옥살플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파니투무맙, 페가스파가제, 페그필그라스팀, 페메트렉시드이나트륨, 펜토스타틴, 피포브로만, 플리카마이신, 프로카바진, 퀴나크린, 라스부리카스, 리툭시맙, 룩소리티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레에이트, 타목시펜, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스토락톤, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, 유라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트 및 졸레드로네이트 중 임의를 포함한다.

[0230] 암 및 다른 증식성 질환의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 룩소리티닙과 조합되어 사용될 수 있다.

[0231] 자가면역 또는 염증성 병태의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 코르티코스테로이드, 예컨대 트리암시놀론, 덱사메타손, 플루오시놀론, 코르티손, 프레드니솔론 또는 플루메톨론과 조합되어 투여될 수 있다.

[0232] 자가면역 또는 염증성 병태의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 면역 억제제, 예컨대 플루오시놀론 아세토니드(Retisert(등록상표)), 리멕솔론(AL-2178, Vexol, Alcon) 또는 사이클로스포린(Restasis(등록상표))과 조합되어 투여될 수 있다.

[0233] 자가면역 또는 염증성 병태의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 데하이드렉스(Dehydrex)(상표명)(홀리스 랩스(Holles Labs)), 시바미드(Opko), 나트륨 히알우로네이트(Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), 사이클로스포린(ST-603, 시리온 써라퓨틱스(Sirion Therapeutics)), ARG101(T)(테스토스테론, 아르겐티스(Argentis)), AGR1012(P)(아르겐티스), 에카베트 나트륨(Senju-Ista), 게파르네이트(Santen), 15-(S)-하이드록시에이코사테트라엔산(15(S)-HETE), 세빌레민, 독시사이클린(ALTY-0501, Alacrity), 미노사이클린, 이데스트린(iDestrin)(상표명)(NP50301, 나센트 파마슈티컬즈(Nascent Pharmaceuticals)), 사이클로스포린 A(Nova22007, 노바갈리(Novagali)), 옥시테트라사이클린(듀라마이신, MOLI1901, 란티바이오(Lantibio)), CF101(2S, 3S, 4R, 5R)-3,4-다이하이드록시-5-[6-[(3-요오도페닐)메틸아미노]퓨린-9-일]-N-메틸-옥솔란-2-카바밀, 캔-피트 바이오파마(Can-Fite Biopharma)), 보클로스포린(LX212 또는 LX214, 룩스 바이오사이언시스(Lux Biosciences)), ARG103(아르겐

티스), RX-10045(합성 레솔빈 유사체, 레솔빅스(Resolvyx)), DYN15(다이나믹스 써라퓨틱스(Dyanmis Therapeutics)), 리보글리타존(DE011, 다이이치 산쿄(Daiichi Sanko)), TB4(레게네Rx(RegeneRx)), OPH-01(옵탈미스 모나코(Ophtalmis Monaco)), PCS101(페리코르 사이언스(Pericor Science)), REV1-31(에볼루텍(Evolutec)), 라크리틴(센주(Senju)), 레바미피드(Otsuka-Novartis), OT-551(오테라(Othera)), PAI-2(펜실베니아 대학교 및 템플 대학교), 필로카르핀, 타크롤리무스, 피메크롤리무스(AMS981, 노바티스(Novartis)), 로테프레드놀 에타보네이트, 리톡시맙, 디쿠아포솔 테트라나트륨(INS365, 인스파이어(Inspire)), KLS-0611(키세이 파마슈티컬즈(Kissei Pharmaceuticals)), 데하이드로에피안드로스테론, 아나킨라, 에팔리주맙, 마이코페놀레이트 나트륨, 에타네르셉트(엠브렐(Embrel)(등록상표)), 하이드록시클로로퀸, NGX267(토레이피네스 써라퓨틱스(TorreyPines Therapeutics)) 또는 탈리도미드로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 물질과 조합되어 투여될 수 있다.

[0234] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 마취제, 소염제(스테로이드성 및 비스테로이드성 소염제 포함) 및 항알레르기제로부터 선택된 하나 이상의 물질과 조합되어 투여될 수 있다. 적합한 약제의 예는 아미노글리코사이드, 예컨대 아미카신, 겐타마이신, 토브라마이신, 스트렙토마이신, 네틸마이신 및 카나마이신; 플루오로퀴놀론 예컨대 시프로플록사신, 노르플록사신, 오플록사신, 트로바플록사신, 로메플록사신, 레보플록사신 및 에녹사신; 나프티리딘; 설폰아미드; 폴리믹신; 클로르암페니콜; 네오마이신; 파라모마이신; 콜리스티메테이트; 바시트라신; 반코마이신; 테트라사이클린; 리팜핀 및 이의 유도체("리팜핀류"); 사이클로세린; 베타-락탐; 세팔로스포린; 암포테리신; 플루코나졸; 플루사이토신; 나타마이신; 미코나졸; 케토코나졸; 코르티코스테로이드; 디클로페낙; 플루르비프로펜; 케토롤락; 수프로펜; 크로몰린; 로독사미드; 레보카바스틴; 나파졸린; 안타졸리; 페니라민; 또는 아자리드 항생제를 포함한다.

[0235] 제공된 화합물이 하나 이상과 또한 조합될 수 있는 물질의 다른 예는 알츠하이머병의 치료제, 예컨대 도네페질 및 리바스티그민; 파킨슨병의 치료제, 예컨대 L-DOPA/카르비도판, 엔타카폰, 로피니롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골리드, 트리헥시페니딜 및 아만타딘; 다발성 경화증(MS)의 치료제, 예컨대 베타 인터페론(예를 들어, 아보넥스(Avonex)(등록상표) 및 레비프(Rebif)(등록상표)), 글라티라머 아세테이트 및 미톡산트론; 천식의 치료제, 예컨대 알부테롤 및 몬테루카스트; 조현병의 치료제, 예컨대 자이프렉사, 리스페르달, 쎄로켈 및 할로페리돌; 소염제, 예컨대 코르티코스테로이드, 예컨대 덱사메타손 또는 프레드니손, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 및 설파살라진; 면역조절제, 예컨대 면역억제제, 예컨대 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린 및 설파살라진; 신경영양 인자, 예컨대 아세틸콜린에스테라제 저해제, MAO 저해제, 인터페론, 항경련제, 이온 채널 차단제, 릴루졸 또는 항파키슨병제; 심혈관 질환의 치료제, 예컨대 베타 차단제, ACE 저해제, 이뇨제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제 또는 스타틴; 간 질환의 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론, 및 항바이러스제; 혈액 장애의 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 항백혈병제 또는 성장 인자; 또는 면역결핍 장애의 치료제, 예컨대 감마 글로불린을 포함한다.

[0236] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 JAK 키나제 저해제(예를 들어, 룩소리티닙, 토파시티닙, 바리시티닙, CYT387, GLPG0634, 레스타우르티닙, 파크리티닙, TG101348 또는 JAK1 선택적 저해제), Pim 키나제 저해제(PIM1, PIM2 및 PIM3 중 하나 이상의 저해제 포함), PI3 키나제 저해제, 예컨대 PI3K-델타 선택적 및 광범위 PI3K 저해제, MEK 저해제, 사이클린 의존적 키나제 저해제, b-RAF 저해제, mTOR 저해제, 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조밉, 카르필조밉), HDAC-저해제(예를 들어, 파노비노스타트, 보리노스타트), DNA 메틸 전환효소 저해제, 덱사메타손, 멜팔란 또는 면역조절제(예를 들어, 레놀리도미드, 파말리도미드)와 조합되어 투여된다.

[0237] *제제, 제형 및 투여*

[0238] 의약품으로서 사용될 때, 본 발명의 화합물은 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이 조성물은 약제학적 분야에 널리 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 국소 또는 전신 치료가 요망되는지의 여부 및 치료되는 부위에 따라 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여는 국소(경피, 표피, 안과, 및 비강내, 질 및 직장 전달을 포함하는 점막을 포함), 폐(예를 들어, 분무기에 의한 것을 포함하는 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기법에 의해; 기관내 또는 비강내), 경구 또는 비경구일 수 있다. 투여는 국소(경피, 표피, 안과, 및 비강내, 질 및 직장 전달을 포함하는 점막을 포함), 폐(예를 들어, 분무기에 의한 것을 포함하는 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기법에 의해; 기관내 또는 비강내), 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 단일 볼루스 용량의 형태일 수 있거나, 예를 들어 연속 관류 펌프에 의할 수 있다. 국소 투여를 위한 약제학적 조성물 및 제제는 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 겔, 점액(drop), 좌제, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 관습적인 약제학적

담체, 수성, 분말 또는 유성 기제, 증점제 등이 필요하거나 요망될 수 있다.

[0239] 본 발명은 또한, 활성 성분으로서, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체(부형제)와 조합하여 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 약제학적 조성물을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 이 조성물은 국소 투여에 적합하다. 본 발명의 조성물을 제조하는 데 있어서, 활성 성분은 통상적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제에 의해 희석되거나, 예를 들어 캡슐, 샤세, 페이퍼 또는 다른 용기의 형태로 이러한 담체 내에 동봉된다. 부형제가 희석제로서 작용할 때, 이것은 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 따라서, 이 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 샤세, 카세, 엘릭시르, 현탁액, 에멀션, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서의 또는 액체 매질의 중의), 예를 들어 10중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 무균 주사용 용액, 및 무균 포장 분말의 형태일 수 있다.

[0240] 제제를 제조하는 데 있어서, 활성 화합물은 다른 성분과 배합하기 전에 적절한 입자 크기를 제공하기 위해 분쇄될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성인 경우, 이것은 200 메쉬 미만의 입자 크기로 분쇄될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 수용성인 경우, 입자 크기는 약 40 메쉬와 같은 제제에서 실질적으로 균일한 분포를 제공하도록 분쇄에 의해 조정될 수 있다.

[0241] 본 발명의 화합물은 정제 형성 및 다른 제제 유형에 적절한 입자 크기를 얻기 위해 공지된 분쇄 절차, 예컨대 습식 분쇄를 이용하여 분쇄될 수 있다. 본 발명의 화합물의 미세하게 분할된 (나노미립자) 제제는 당해 분야에 공지된 공정(예를 들어, 국제 특허 WO 제2002/000196호 참조)에 의해 제조될 수 있다.

[0242] 적합한 부형제의 몇몇 예는 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 검 아카시아, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸스, 젤라틴, 규산칼슘, 미결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제제는 활택제, 예컨대 탈크, 스테아르산마그네슘 및 광유; 습윤제; 유화 및 현탁제; 보존제, 예컨대 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미료; 및 항료를 추가적으로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 당해 분야에 공지된 절차를 이용함으로써 환자에 대한 투여 후 활성 성분의 속효성, 지효성 또는 완효성 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다.

[0243] 조성물은 단위 제형으로 제제화될 수 있고, 각각의 투약량은 약 5 내지 약 1,000㎎(1g), 더욱 보통 약 100㎎ 내지 약 500㎎의 활성 성분을 함유한다. 용어 "단위 제형"는 인간 대상체 및 다른 포유류에 대한 단위 투약량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 의미하고, 각각의 단위는 적합한 약제학적 부형제와 연관되어 원하는 치료학적 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 수량의 활성 물질을 함유한다.

[0244] 활성 화합물은 넓은 투약량 범위에 걸쳐 효과적일 수 있고, 일반적으로 약제학적 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양이 보통 치료되는 병태, 선택된 투여 경로, 투여된 실제 화합물, 개인 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함하는 관련 상황에 따라 의사에 의해 결정되는 것으로 이해될 것이다.

[0245] 고체 조성물, 예컨대 정제의 제조를 위해, 주요 활성 성분은 약제학적 부형제와 혼합되어 본 발명의 화합물의 균일한 혼합물을 함유하는 고체 예비제제 조성물을 형성한다. 이 예비제제 조성물이 균일하다고 말할 때, 활성 성분은 통상적으로 조성물에 걸쳐 균등하게 분산되어서, 이 조성물은 정제, 환제 및 캡슐과 같은 동등하게 효과적인 단위 제형으로 용이하게 하위분할될 수 있다. 이후, 이 고체 예비제제는 예를 들어 약 0.1 내지 약 1000㎎의 본 발명의 활성 성분을 함유하는 상기 기재된 유형의 단위 제형으로 하위분할된다.

[0246] 본 발명의 정제 또는 환제는 코팅되거나 그렇지 않으면 연장 작용의 이점을 제공하는 제형을 제공하도록 배합될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투약량 및 외부 투약량 성분을 포함할 수 있고, 후자는 형성제에 비해 엔벨로프(envelope)의 형태이다. 2종의 성분은 위에서의 붕괴에 저항하고 내부 성분이 십이지장으로 온전하게 통과하게 하거나 방출이 지연되게 하도록 작용하는 장용 층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질은 이러한 장용 층 또는 코팅에 사용될 수 있고, 이러한 물질은 다수의 중합체 산 및 중합체 산와 쉘락, 세틸 알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질과의 혼합물을 포함한다.

[0247] 경구 또는 주사에 의한 투여를 위해 본 발명의 화합물 및 조성물이 혼입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적절히 가향된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 식용 오일, 예컨대 면실유, 참깨유, 코코넛유 또는 땅콩유를 가지는 가향 에멀션, 및 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다.

[0248] 흡입 또는 통기법을 위한 조성물은 약학적으로 허용되는, 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중에 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기 기재된 바대로 적합한 약제학적으로 허용 가능

한 부형제를 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 이 조성물은 소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡기 경로에 의해 투여된다. 이 조성물은 불활성 가스의 사용에 의해 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접적으로 들이쉬어 질 수 있거나, 분무 장치는 얼굴 마스크 텐트, 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제제를 전달하는 장치로부터 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0249] 국소 제제는 하나 이상의 관습적인 담체를 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 연고는 물 및 예를 들어 액체 파라핀, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 프로필렌 글리콜, 백색 바셀린 등으로부터 선택된 하나 이상의 소수성 담체를 함유할 수 있다. 크림의 담체 조성물은 글리세롤 및 하나 이상의 다른 성분, 예를 들어 글리세린모노스테아레이트, PEG-글리세린모노스테아레이트 및 세틸스테아릴 알콜과 조합되어 물에 기초할 수 있다. 겔은 예를 들어 글리세롤, 하이드록시에틸 셀룰로스 등과 같은 다른 성분과 적합하게 조합되어 이소프로필 알콜 및 물을 사용하여 제제화될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 국소 제제는 적어도 약 0.1, 적어도 약 0.25, 적어도 약 0.5, 적어도 약 1, 적어도 약 2, 또는 적어도 약 5중량%의 본 발명의 화합물을 함유한다. 국소 제제는, 선택 적응증, 예를 들어 건선 또는 다른 피부 병태의 치료를 위한 설명서와 임의로 연관된, 예를 들어 100g의 관에서 적합하게 포장될 수 있다.

[0250] 환자에게 투여되는 화합물 또는 조성물의 양은 무엇이 투여되는지, 투여의 목적, 예컨대 예방 또는 치료, 환자의 상태, 투여 방식 등에 따라 변할 것이다. 치료학적 용도에서, 이 조성물은 질환 및 이의 합병증의 증상을 치유하거나 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 질환을 이미 겪는 환자에게 투여될 수 있다. 유효 용량은 치료되는 질환 병태에 의해 그리고 질환의 중증도, 환자의 연령, 체중, 및 일반 상태 등과 같은 인자에 따라 주치 임상의의 판단에 의해 달라질 것이다.

[0251] 환자에게 투여되는 조성물은 상기 기재된 약제학적 조성물의 형태로 사용될 수 있다. 이 조성물은 관습적인 무균 기법에 의해 무균될 수 있거나, 무균 여과될 수 있다. 수용액은 그대로 또는 동결건조된 채 포장될 수 있고, 동결건조 제제는 투여 전에 무균 수성 담체와 조합된다. 화합물 제제의 pH는 통상적으로 3 내지 11, 더 바람직하게는 5 내지 9, 가장 바람직하게는 7 내지 8일 것이다. 소정의 상기 부형제, 담체, 또는 안정화제의 사용이 약제학적 염을 형성시키는 것으로 이해될 것이다.

[0252] 본 발명의 화합물의 치료학적 투약량은 예를 들어 어떤 치료가 이루어지는지에 대한 특정한 사용, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 상태, 및 처방 전문의의 판단에 따라 달라질 수 있다. 약제학적 조성물에서 본 발명의 화합물의 비율 또는 농도는 투약량, 화학적 특징(예를 들어, 소수화도) 및 투여 경로를 포함하는 다수의 인자에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 비경구 투여를 위해 약 0.1 내지 약 10% w/v의 화합물을 함유하는 수성 생리학적 완충제 용액으로 제공될 수 있다. 몇몇 통상적인 용량 범위는 매일 약 1㎍/kg 내지 약 1g/kg(체중)이다. 몇몇 실시형태에서, 용량 범위는 매일 약 0.01㎎/kg 내지 약 100㎎/kg(체중)이다. 투약량은 질환 또는 장애의 유형 및 이의 진행의 정도, 특정한 환자의 전체 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 부형제의 제제 및 이의 투여 경로와 같은 변수에 따를 것이다. 유효 용량은 실험실내 또는 동물 동물 시험 시스템으로부터 유도한 용량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다.

[0253] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 추가적인 약제학적 물질, 예컨대 화학치료제, 스테로이드, 항염증성 화합물 또는 면역억제제를 추가로 포함할 수 있고, 이의 예는 하기 기재되어 있다.

[0254] *표지된 화합물 및 검정 방법*

[0255] 본 발명의 또 다른 양태는 영상화 기법에서뿐만 아니라, 인간을 포함하는 조직 샘플에서 BET 단백질을 국재화하고 정량화하며, 표지된 화합물의 저해 결합에 의해 BET 단백질 리간드를 확인하기 위한, 실험실내 및 생체내 검정 둘 다에서 유용한 본 발명의 표지된 화합물(방사성 표지, 형광 표지 등)에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 이러한 표지된 화합물을 함유하는 BET 단백질 검정을 포함한다.

[0256] 본 발명은 추가로 본 발명의 동위원소로 표지된 화합물을 포함한다. "동위원소로" 또는 "방사성 표지된" 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는(즉, 천연 발생) 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 가지는 원자에 의해 대체되거나 치환된 본 발명의 화합물이다. 본 발명의 화합물에서 혼입될 수 있는 적합한 방사성핵종은 ^{3}H(삼중수소에 대해 T로 또한 기재됨), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 방사성 표지된 화합물에서 혼입되는 방사성핵종은 그 방사성 표지된 화합물의 구체적인 분야에 따라 달라질 것이다. 예를

들어, 실험실내 BET 단백질 라벨링 및 경쟁 검정의 경우, ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, 또는 ^{35}S를 혼입하는 화합물은 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사선 영상 분야의 경우, ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br 또는 ^{77}Br이 일반적으로 가장 유용할 것이다.

[0257] "방사성 표지된" 또는 "표지된 화합물"은 적어도 하나의 방사성핵종이 혼입된 화합물인 것으로 이해되어야 한다. 몇몇 실시형태에서, 방사성핵종은 ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S 및 ^{82}Br로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 1개, 2개 또는 3개의 중수소 원자를 혼입시킨다.

[0258] 본 발명은 본 발명의 화합물로 방사성 동위원소를 혼입하기 위한 합성 방법을 추가로 포함할 수 있다. 유기 화합물로 방사성 동위원소를 혼입하기 위한 합성 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 당해 분야의 당업자는 본 발명의 화합물에 적용 가능한 방법을 용이하게 인식할 것이다.

[0259] 본 발명의 표지된 화합물은 화합물을 확인/평가하기 위한 스크리닝 검정에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 표지되는 새롭게 확인되거나 확인된 화합물(즉, 시험 화합물)은 라벨링의 추적을 통해 BET 단백질과 접촉할 때 이의 농도 변화를 모니터링함으로써 BET 단백질에 결합하는 이의 능력에 대해 평가될 수 있다. 예를 들어, (표지된) 시험 화합물은 BET 단백질에 결합하는 것으로 공지된 또 다른 화합물(즉, 표준 화합물)의 결합을 감소시키는 이의 능력에 대해 평가될 수 있다. 따라서, BET 단백질에 대한 결합에 대해 표준 화합물과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 이의 결합 친화도와 직접적으로 상관된다. 반대로, 몇몇 다른 스크리닝 검정에서, 표준 화합물이 표지되고, 시험 화합물이 표지되지 않는다. 따라서, 표지된 표준 화합물의 농도는 표준 화합물과 시험 화합물 사이의 경쟁을 평가하기 위해 모니터링되고, 시험 화합물의 상대 결합 친화도가 이에 따라 확인된다.

[0260] 본 발명은 구체적인 실시예로 더 자세히 기재될 것이다. 하기 실시예는 예시 목적을 위해 제공되고, 임의의 방식으로 본 발명을 제한하도록 의도되지 않는다. 당해 분야의 당업자는 필수적으로 동일한 결과를 생성하도록 변경되거나 변형될 수 있는 다양한 중요하지 않은 매개변수를 용이하게 인식할 것이다. 실시예의 화합물은 하기 기재된 바대로 하나 이상의 BET 단백질의 저해제인 것으로 밝혀졌다.

[0261] **실시예**

[0262] 본 발명의 화합물에 대한 실험 절차가 하기 제공된다. 제조된 화합물 중 몇몇의 분취용 LC-MS 정제를 Waters 질량 지도 분별화 시스템에서 수행하였다. 이들 시스템의 조작을 위한 기본 장비 설정, 프로토콜 및 제어 소프트웨어는 문헌에 자세히 기재되어 있다. 예를 들어 문헌["Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (**2002**); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (**2003**); 및 "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (**2004**)]을 참조한다. 분리된 화합물을 통상적으로 하기 조건 하에 순도 분석을 위해 분석 액체 크로마토그래피 질량 분광법(LCMS)으로 처리하였다: 기기; 애질런트(Agilent) 1100 시리즈, LC/MSD, 칼럼: Waters Sunfire(상표명) C_{18} 5㎛, 2.1 x 50mm, 완충제: 이동상 A: 물 중의 0.025% TFA 및 이동상 B: 아세토나이트릴; 2.0㎖/분의 유속으로 3분에 구배 2% 내지 80%의 B.

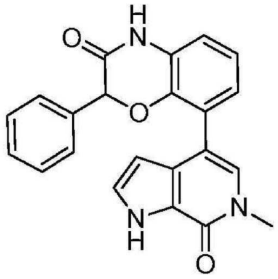
[0263] 제조된 화합물 중 몇몇은 실시예에 기재된 바대로 MS 검출기에 의한 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC) 또는 섬광 크로마토그래피(실리카 겔)에 의해 분취 규모로 또한 분리되었다. 통상적인 분취용 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC) 칼럼 조건은 하기와 같다:

[0264] pH = 2 정제: 이동상 A: 물 중의 0.1% TFA(트리플루오로아세트산) 및 이동상 B: 아세토나이트릴에 의해 용리되는 Waters Sunfire(상표명) C_{18} 5㎛, 19 x 100mm 칼럼; 유속은 30㎖/분이고, 분리 구배는 문헌["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004) 참조]에 기재된 바대로 화합물 특정 방법 최적화 프로토콜을 이용하여 각각의 화합물에 대해 최적화된다. 통상적으로, 30 x 100mm 칼럼에 의해 사용된 유속은 60㎖/분이었다.

[0265] pH = 10 정제: 이동상 A: 물 중의 0.15% NH_4OH 및 이동상 B: 아세토나이트릴에 의해 용리되는 Waters XBridge C_{18} 5㎛, 19 x 100mm 칼럼; 유속은 30㎖/분이고, 분리 구배는 문헌["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**,

874-883 (2004) 참조]에 기재된 바대로 화합물 특정 방법 최적화 프로토콜을 이용하여 각각의 화합물에 대해 최적화된다. 통상적으로, 30 x 100㎜ 칼럼에 의해 사용된 유속은 60㎖/분이었다.

[0266] **실시예 1. 8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0267]

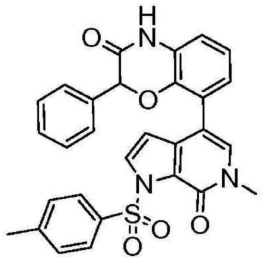
[0268] *단계 1. 8-브로모-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*



[0269]

[0270] 2-아미노-6-브로모페놀(0.10g, 0.53mmol)(프린트(Frinton) 카탈로그 번호 FR-2404) 및 α-브로모-벤젠아세트산 메틸 에스터(0.084㎖, 0.53mmol)(알드리치(Aldrich) 카탈로그 번호 365270)를 밀봉 관 내에서 *N*-메틸피롤리디논(2.0㎖) 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(0.080㎖, 0.53mmol)과 합했다. 혼합물을 마이크로파에서 5분 동안 140로 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 1N HCl, 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고, 농축시켜 어두운 오일을 얻었다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 반고체(0.1g, 60%)로서 8-브로모-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. $C_{14}H_{11}BrNO_2$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 304.0, 306.0; 측정치: 303.8, 305.8.

[0271] *단계 2. 8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*



[0272]

[0273] 8-브로모-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(0.02g, 0.06mmol)을 물(0.50㎖) 중의 탄산칼륨(0.018g, 0.13mmol) 및 1,4-다이옥산(1.5㎖)의 혼합물 중의 6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,6-다이하이드로-7H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-온(0.028g, 0.066mmol)(WO2013097601, p. 92)과 합했다. 반응물을 질소에 의해 탈기시키고 다이클로로메탄(1:1)(0.005g, 0.006mmol)과 함께 촉매 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체를 첨가하였다. 반응물을 밀봉 관 내에서 2시간 동안 100로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고, 농축시켜 어두운 오일로서 8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(0.025g, 83%)을 얻었다. $C_{29}H_{24}N_3O_5S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 526.1; 측정치: 526.1.

[0274] *단계 3. 8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

[0275] 8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 물(1.0㎖) 중의 에탄올(3.0㎖) 및 1.0M 수산화나트륨의 혼합물 중에 용해시키고 오일 욕 내에서 1시간 동안 80로 가열하였다. 혼합물을 이후 실온으로 냉각시키고 트라이플루오로아세트산(TFA)에 의해 산성화시켰다. 생성물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(25mg)로서 표제 생성물을 얻었다. $C_{22}H_{18}N_3O_3$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 372.1; 측정치: 372.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.28(ddd, J = 8.5, 6.4, 3.9 Hz, 5H), 7.17 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.05 - 6.89 (m, 3H), 6.02 - 5.95 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.47 (s, 3H).

[0276] **실시예 2 내지 4.**

[0277] 실시예 2 내지 4의 화합물 및 이를 제조하기 위해 사용된 실험 절차는 하기 표 1에 기재되어 있다.

표 1

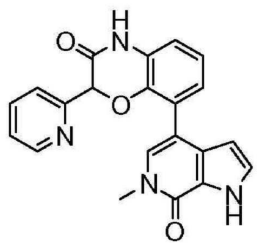
표 1



실시예 번호	명칭	R^1	합성 절차
2	2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	*i*-Prop	실시예 번호 1
3	2-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	Me	실시예 번호 1
4	2-에틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	Et	실시예 번호 1

[0278]

[0279] **실시예 5. 8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2-피리딘-2-일-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 2,2,2-트라이플루오로아세테이트**



[0280]

[0281] *단계 1. 메틸 브로모(피리딘-2-일)아세테이트*



[0282]

[0283] 벤조일 퍼옥사이드(80mg, 0.3mmol)를 사염화탄소(5㎖) 중의 메틸 2-피리딜아세테이트(500mg, 3mmol)(알드리치 카탈로그 번호 M78305) 및 *N*-브로모숙신이미드(600mg, 3mmol)의 용액에 일 분액으로 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 100로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 여과시켜 고체를 제거하였다. 용매를 증발시켜 어두운 황색의 반고체로서 메틸 브로모(피리딘-2-일)아세테이트를 얻었다. $C_8H_9BrNO_2$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 229.9, 231.9; 측정치 = 229.9, 231.8.

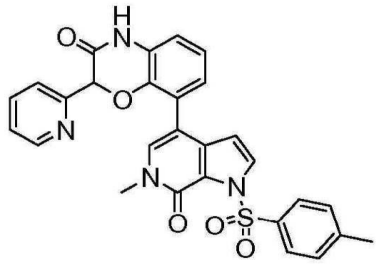
[0284] *단계 2. 8-브로모-2-피리딘-2-일-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*



[0285]

[0286] *N*-메틸피롤리디논(3㎖) 중의 2-아미노-6-브로모페놀(100mg, 0.5mmol), 메틸 브로모(피리딘-2-일)아세테이트(100 mg, 0.5mmol) 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(80㎕, 0.5mmol)의 혼합물을 마이크로파에서 140에서 10분 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트에 의해 희석하고 물에 의해 세척하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물로서 8-브로모-2-피리딘-2-일-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(0.15g, 90%)을 얻었다. $C_{13}H_{10}BrN_2O_2$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 304.9 306.9; 측정치 = 305.0, 307.0.

[0287] *단계 3. 8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2-피리딘-2-일-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 2,2,2-트라이플루오로아세테이트*



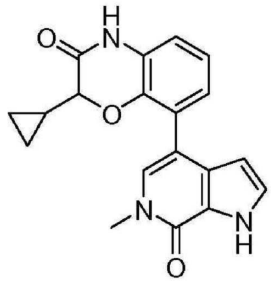
[0288]

[0289] 8-브로모-2-피리딘-2-일-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(15mg, 0.049mmol) 및 6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,6-다이하이드로-7H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-온(25mg, 0.059mmol)을 물(0.8㎖) 중의 1,4-다이옥산(2㎖) 및 탄산칼륨(10mg, 0.07mmol)의 혼합물 중에 용해시켰다. 반응물을 질소에 의해 탈기시키고 다이클로로메탄(1:1)(5mg, 0.006mmol)과 함께 촉매 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체를 첨가하였다. 반응물을 100에서 4시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 물과 EtOAc에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색의 고체(0.015g, 58%)로서 8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2-피리딘-2-일-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 2,2,2-트라이플루오로아세테이트를 얻었다. $C_{28}H_{23}N_4O_5S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 527.1; 측정치: 527.1.

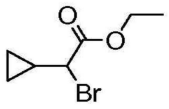
[0290] *단계 4. 8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2-피리딘-2-일-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 2,2,2 트라이플루오로아세테이트*

[0291] 8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2-피리딘-2-일-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 2,2,2 트라이플루오로아세테이트 0.015g, 0.028mmol)를 물(1㎖) 중의 에탄올(2㎖,) 및 1.0M 수산화나트륨의 혼합물 중에 용해시키고 80에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 후처리 없이 정제하여 백색의 고체(0.004g, 30%)로서 표제 생성물을 얻었다. $C_{21}H_{17}N_4O_3$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 373.1; 측정치: 373.0.

[0292] **실시예 6. 2-사이클로프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**

[0293] 

[0294] *단계 1. 에틸 브로모(사이클로프로필)아세테이트*

[0295] 

[0296] 티오닐 클로라이드(0.46㎖, 6.3mmol)를 실온에서 1,2-다이클로로에탄(5.2㎖) 중의 사이클로프로필아세트산(0.5g, 5mmol)(오크우드(Oakwood) 카탈로그 번호 003710)의 용액에 분액으로 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 환류로 가열하고, 이후 실온으로 냉각시키고, 이때 *N*-브로모숙신이미드(1.12g, 6.27mmol) 및 브롬화수소(2㎕, 0.04mmol)(48% 수용액)를 연속하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2일 동안 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 실온으로 냉각시키고, 에탄올(4㎖)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 농축시켜 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 사염화탄소 중에 용해시키고 실리카 겔의 짧은 패드를 통해 통과시키고 농축시켜 오일로서 에틸 브로모(사이클로프로필)아세테이트(0.70g, 70%)를 얻었다.

[0297] *단계 2. 2-사이클로프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

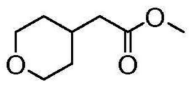
[0298] 실시예 5와 유사한 방법을 이용하지만, 에틸 브로모(사이클로프로필)아세테이트를 사용하여, 표제 화합물을 제조하고, TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색의 비정질 고체(0.007g, 40%)로서 2-사이클로프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. $C_{19}H_{18}N_3O_3$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 336.1; 측정치: 336.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 6.55 (q, *J* = 4.7, 4.1 Hz, 1H), 5.83 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 0.82 (ddt, *J* = 13.0, 8.2, 4.3 Hz, 1H), 0.21 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 0.14 - 0.05 (m, 3H).

[0299] **실시예 7. 8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0300]

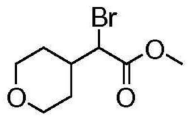
[0301] *단계 1. 메틸 테트라하이드로-2H-피란-4-일아세테이트*



[0302]

[0303] 메탄올(10㎕) 중의 테트라하이드로-2H-피란-4-일아세트산(500㎎, 3㎜ol)(콤비 블록스(Combi Blocks) 카탈로그 번호 AM-1005) 및 황산(20㎕, 0.4㎜ol)의 혼합물을 12시간 동안 환류로 가열하였다. 혼합물을 이후 냉각시키고 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 생성된 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$에 의해 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 미정제 생성물로서 메틸 테트라하이드로-2H-피란-4-일아세테이트(510㎎, 100%)를 얻었다.

[0304] *단계 2. 메틸 브로모(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세테이트*



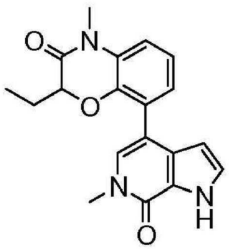
[0305]

[0306] 헥산 1.6M 중의 *n*-뷰틸리튬(2㎖, 3㎜ol)을 -78에서 테트라하이드로퓨란(5㎖) 중의 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.6㎖, 3㎜ol)의 용액에 분액으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고 이후 테트라하이드로퓨란(5㎖) 중의 메틸 테트라하이드로-2H-피란-4-일아세테이트(500㎎, 3㎜ol)의 차가운 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이후 클로로트라이메틸실란(0.4㎖, 3㎜ol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온으로 가온시키고, -78로 냉각시키고, *N*-브로모숙신이미드(0.6g, 3㎜ol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 추가로 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 실리카 겔 패드를 통해 여과시키고, 고체를 에틸 에터에 의해 세척하였다. 유기 용액을 농축시켜 오일(0.30g, 40%)로서 미정제 메틸 브로모(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세테이트를 얻었다.

[0307] *단계 3. 8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

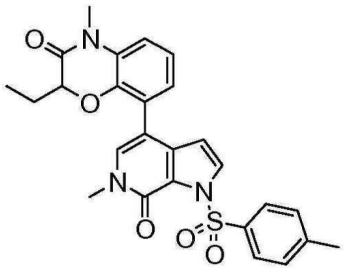
[0308] 실시예 5와 유사한 방법을 이용하지만, 메틸 브로모(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세테이트를 사용하여, 표제 화합물을 백색의 비정질 고체(0.008g, 40%)로서 제조하였다. $C_{21}H_{22}N_3O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 380.1; 측정치: 380.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.88 (dd, *J* = 6.6, 2.7 Hz, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.46 - 1.26 (m, 4H).

[0309] **실시예 8. 2-에틸-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0310]

[0311] *단계 1. 2-에틸-4-메틸-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*



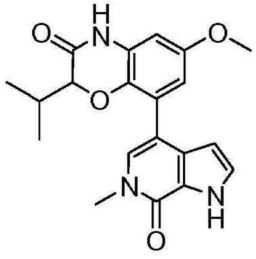
[0312]

[0313] 실시예 4의 2-에틸-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(20mg, 0.04mmol)을 *N,N*-다이메틸폼아마이드(1mℓ) 중에 용해시키고, 광유 중의 수소화나트륨(2mg, 0.08mmol)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드(4㎕, 0.06mmol)를 첨가하고 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고, 농축시켜 유리(20mg, 100%)로서 미정제 2-에틸-4-메틸-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. $C_{26}H_{26}N_3O_5S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 492.1; 측정치: 491.9.

[0314] *단계 2. 2-에틸-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

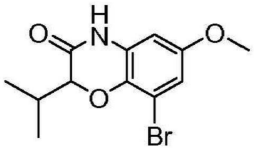
[0315] 미정제 2-에틸-4-메틸-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(20mg, 0.04mmol)을 물(1mℓ) 중의 에탄올(2mℓ) 및 1.0M 수산화나트륨의 혼합물 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 80에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 LC-MS에 의해 후처리 없이 정제하여 백색의 고체(6mg, 40%)로서 2-에틸-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. $C_{19}H_{20}N_3O_3$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 338.1; 측정치: 338.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.19 - 7.03 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 4.54 (dd, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.81 (dd, *J* = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 1.65(dt, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 0.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[0316] **실시예 9. 2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



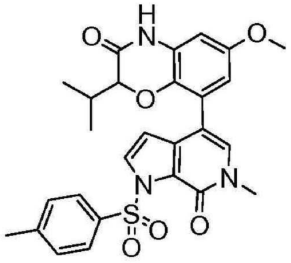
[0317]

[0318] *단계 1. 8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

[0319] 

[0320] 2-아미노-6-브로모-4-메톡시페놀(0.1g, 0.4mmol)(알드리치 카탈로그 번호 653705) 및 에틸 2-브로모-3-메틸뷰타노에이트(0.11㎖, 0.69mmol)(Alpha 카탈로그 번호 B22525)를 밀봉 관 내에서 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(0.14㎖, 0.92mmol)과 함께 *N*-메틸피롤리디논(1.0㎖) 중에 합했다. 반응 혼합물을 마이크로파에서 15분 동안 140로 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 냉각시키고 에틸 아세테이트와 1N HCl에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고, 농축시켜 어두운 오일을 얻었다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 반고체(0.03g, 30%)로서 8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. $C_{12}H_{15}BrNO_3$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 300.1, 302.1; 측정치: 300.0, 302.0.

[0321] *단계 2. 2-아이소프로필-6-메톡시-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

[0322] 

[0323] 8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(0.03g, 0.1mmol)을 1,4-다이옥산(2.5㎖) 중의 6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,6-다이하이드로-7H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-온(0.043g, 0.10mmol) 및 물(0.84㎖) 중의 탄산칼륨(0.031g, 0.22mmol)과 합했다. 반응물을 질소에 의해 탈기시키고 다이클로로메탄(1:1)(0.009g, 0.01mmol)과 함께 촉매 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체를 첨가하였다. 반응물을 밀봉 관 내에서 2시간 동안 100로 가열하였다. 혼합물을 이후 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고, 농축시켜 어두운 오일(0.03g, 60%)로서 2-아이소프로필-6-메톡시-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. $C_{27}H_{28}N_3O_6S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 522.1; 측정치: 522.1.

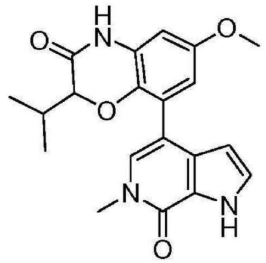
[0324] *단계 3. 2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

[0325] 2-아이소프로필-6-메톡시-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(0.03g, 0.06 mol)을 물(1.7㎖) 중의 에탄올(5.1㎖) 및 1.0M 수산화나트륨의 혼합물 중에 용해시키고 오일 욕 내에서 1시간 동안 80로 가열하였다. 혼합물을 이후 실온으로 냉각시키고 TFA에 의해 산성화시켰다. 미정제 생성물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(0.02g, 50%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{20}H_{22}N_3O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 368.1; 측정치 = 368.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.28 - 2.09 (m, 1H), 0.80 (dd, *J* = 11.7, 6.8 Hz, 6H).

[0326] **실시예 9A. 2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-**

1,4-벤족사진-3(4H)-온(거울상이성질체 1)

[0327] **실시예 9B. 2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(거울상이성질체 2)**



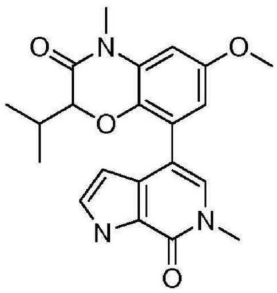
[0328]

[0329] 실시예 9의 거울상이성질체를 하기 키랄 분리 조건을 사용하여 분취용 키랄 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다: 칼럼: 키랄팩 IA C-2 5㎛, 21, 2x250㎜; 이동상: 30% EtOH/헥산; 구배 조건: 14㎖/분에서 등용매(isocratic); 로딩: 900㎕에서 1.0㎎; 실행 시간: 17분; 피크 시간: 11.0 및 14.4분.

[0330] 실시예 9A, 고체 잔류물로서의 피크 1(11.0분). $C_{20}H_{22}N_3O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 368.1; 측정치 = 368.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.28 - 2.09 (m, 1H), 0.80 (dd, *J* = 11.7, 6.8 Hz, 6H).

[0331] 실시예 9B, 고체 잔류물로서의 피크 2(14.4). $C_{20}H_{22}N_3O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 368.1; 측정치 = 368.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.28 - 2.09 (m, 1H), 0.80 (dd, *J* = 11.7, 6.8 Hz, 6H).

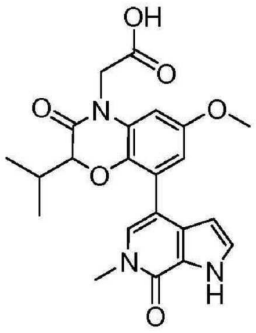
[0332] **실시예 10. 2-아이소프로필-6-메톡시-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0333]

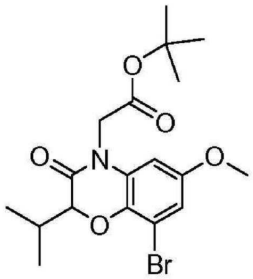
[0334] 실시예 10의 화합물을 실시예 8의 화합물의 합성에 사용된 것과 유사한 실험 절차에 따라 합성하였다. LCMS 측정치 $(M+H)^+$: 382.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.19 (bs, 1H), 4.32 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 0.77 (dd, *J* = 15.1, 6.8 Hz, 6H).

[0335] **실시예 11. [2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일]아세트산**



[0336]

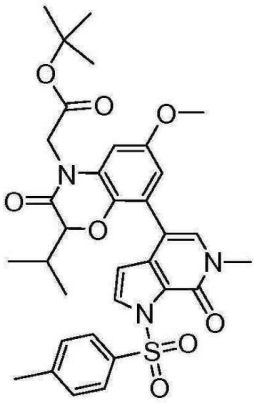
[0337] *단계 1. tert-뷰틸(8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)아세테이트*



[0338]

[0339] 실시예 10의 8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(0.15g, 0.50mmol)을 질소 하에 실온에서 *N,N*-다이메틸폼아마이드(2.0㎖, 26mmol) 중에 용해시켰다. 광유 중의 수소화나트륨(0.024g, 0.60mmol)을 첨가하고 반응물을 15분 동안 교반하였다. 아세트산, 브로모-, 1,1-다이메틸에틸 에스터(0.11㎖, 0.75mmol)를 이후 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 물에 의해 급냉시키고 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고, 농축시켜 반고체로서 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 유리(0.15g, 95%)로서 *tert*-뷰틸(8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)아세테이트를 얻었다. $C_{18}H_{25}BrNO_5$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 414.1, 416.1; 측정치 = 358.1, 360.1(M+H-*t*뷰틸).

[0340] *단계 2. tert-뷰틸(2-아이소프로필-6-메톡시-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)아세테이트*



[0341]

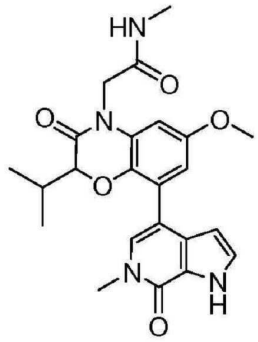
[0342] *tert*-뷰틸(8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)아세테이트(0.030g, 0.072mmol)를 1,4-다이옥산(1.8㎖) 중의 6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,6-다이하이드로-7H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-온(0.031g, 0.072mmol) 및 물(0.61㎖) 중의 탄산칼륨(0.022g, 0.16mmol)과 합했다. 혼합물을 질소에 의해 탈기시키고 다이클로로메탄(1:1)(0.006g, 0.008mmol)과

함께 촉매 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉관 내에서 1시간 동안 100로 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고, 농축시켜 어두운 오일(0.04g, 85%)로서 *tert*-뷰틸(2-아이소프로필-6-메톡시-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)아세테이트를 얻었다. $C_{33}H_{38}N_3O_8S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 636.2; 측정치 = 636.2.

[0343] *단계 3. [2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일]아세트산*

[0344] *tert*-뷰틸(2-아이소프로필-6-메톡시-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)아세테이트(0.04g, 0.06mmol)를 물(1.2㎖) 중의 에탄올(3.7㎖) 및 1.0M 수산화나트륨 중에 용해시켰다. 혼합물을 오일 욕 내에서 1시간 동안 80로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, TFA에 의해 산성화시켰다. 생성물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(0.02g, 65%)로서 표제 생성물을 얻었다. $C_{22}H_{24}N_3O_6$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 426.1; 측정치 = 426.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.20 (bs, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.13 (dd, *J* = 12.3, 6.5 Hz, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[0345] **실시예 12. 2-[2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일]-N-메틸아세트아마이드**

[0346] 

[0347] *단계 1. 2-(8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)아세트산*

[0348] 

[0349] 실시예 11의 *tert*-뷰틸 2-(8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)아세테이트(0.190g, 0.459mmol)를 실온에서 2시간 동안 메틸렌 클로라이드(3.0㎖) 및 트라이플루오로아세트산(1.0㎖) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 오일로서 미정제 2-(8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)아세트산(0.163g, 100%)을 얻었다. $C_{14}H_{17}BrNO_5$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 358.1, 360.1; 측정치 = 358.0, 360.0.

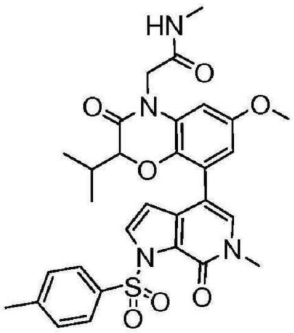
[0350] *단계 2. 2-(8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)-N-메틸아세트아마이드*



[0351]

[0352] 2-(8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)아세트산(0.05g, 0.1mmol)을 *N,N*-다이메틸폼아마이드(2.0㎖), 및 메탄올 중의 2.0M 메틸아민(0.35㎖, 0.70mmol) 중에 용해시키고, *N,N,N′,N′*-테트라메틸-O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(0.064g, 0.17mmol)(오크우드 카탈로그 번호 023926)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 이후 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 유기 층을 1N HCl, 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고, 농축시켜 오일(0.05g, 100%)로서 미정제 2-(8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)-N-메틸아세트아마이드를 얻었다. $C_{15}H_{20}BrN_2O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 371.1, 373.1; 측정치 = 371.0, 373.0.

[0353] *단계 3. 2-(2-아이소프로필-6-메톡시-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)-N-메틸아세트아마이드*



[0354]

[0355] 2-(8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)-N-메틸아세트아마이드(0.027g, 0.072mmol)를 1,4-다이옥산(1.8㎖) 중의 6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,6-다이하이드로-7H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-온(0.031g, 0.072mmol) 및 물(0.61㎖) 중의 탄산칼륨(0.022g, 0.16mmol)과 합했다. 혼합물을 질소에 의해 탈기시키고 다이클로로메탄(1:1)(0.006g, 0.008mmol)과 함께 촉매 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체를 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉 관 내에서 1시간 동안 100로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고, 농축시켜 어두운 오일(0.035g, 83%)로서 미정제 2-(2-아이소프로필-6-메톡시-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)-N-메틸아세트아마이드를 얻었다. $C_{30}H_{33}N_4O_7S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 593.1; 측정치 = 593.2.

[0356] *단계 4. 2-[2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일]-N-메틸아세트아마이드*

[0357] 2-(2-아이소프로필-6-메톡시-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일)-*N*-메틸아세트아마이드(0.035g, 0.059mmol)를 물(1.2㎖) 중의 에탄올(3.7㎖) 및 1.0M 수산화나트륨의 혼합물 중에 용해시키고 오일 욕 내에서 1시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 이후 실온으로 냉각시키고 TFA에 의해 산성화시켰다. 생성물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(0.015g, 47%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{23}H_{27}N_4O_5$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 439.1; 측정치 = 439.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.23 - 6.14 (m, 1H), 4.58 - 4.38 (m, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.0

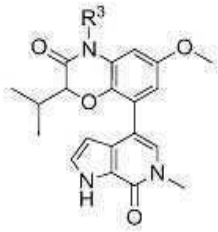
Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.63 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.16 (dd, *J* = 11.9, 6.9 Hz, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

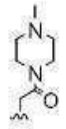
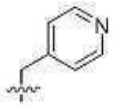
[0358] **실시예 13 내지 16.**

[0359] 실시예 13 내지 16의 화합물 및 이를 제조하기 위해 사용된 실험 절차는 하기 표 2에 기재되어 있다.

표 2

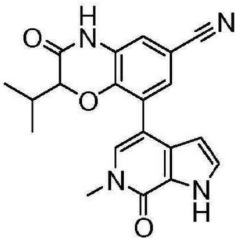
표 2



실시예 번호	명칭	R^3	합성 절차
13	2-[2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-4H-1,4-벤족사진-4-일]아세트아마이드		실시예 번호 12
14	2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온		실시예 번호 12
15	2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-4-(피리딘-4-일메틸)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온		실시예 번호 8
16	2,4-다이아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	*i*-Prop	실시예 번호 8

[0360]

[0361] **실시예 17. 2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴**



[0362]

[0363] *단계 1. 3-브로모-4-하이드록시-5-나이트로벤조나이트릴*



[0364]

[0365] 브롬(500㎎, 3㎜ol)을 실온에서 4-하이드록시-3-나이트로벤조나이트릴(500㎎, 3㎜ol)(알드리치 카탈로그 번호 344575), 염화제이철(100㎎, 0.9㎜ol) 및 아세트산(20㎖)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 50 로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물(100㎖)을 첨가하였다. 침전물이 천천히 형성되었고, 이것을 수집하고, 물에 의해 세척하고, 건조시켜 황색의 고체로서 3-브로모-4-하이드록시-5-나이트로벤조나이트릴(0.50g, 70%)을 얻었다. $C_7H_4BrN_2O_3$에 계산된 LCMS (M+H)+: m/z = 242.9, 244.9; 측정치 = 242.9, 244.9.

[0366] *단계 2. 3-아미노-5-브로모-4-하이드록시벤조나이트릴*



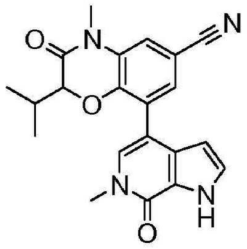
[0367]

[0368] 철 충전제(300㎎, 5㎜ol)를 아세트산(20㎖) 중의 3-브로모-4-하이드록시-5-나이트로벤조나이트릴(400㎎, 2㎜ol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 이후 질소에 의해 탈기시키고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 아세트산을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 수성 포화 중탄산나트륨에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 어두운 고체(250㎎, 70%)로서 미정제 3-아미노-5-브로모-4-하이드록시벤조나이트릴을 얻었다. $C_7H_6BrN_2O$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 212.9, 214.9; 측정치 = 212.9, 214.9.

[0369] *단계 3. 2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴*

[0370] 실시예 9에서의 조건과 유사한 방법을 이용하지만, 3-아미노-5-브로모-4-하이드록시벤조나이트릴을 사용하여, 표제 화합물을 제조하고, TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색의 비정질 고체(0.007g, 40%)로서 2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴을 얻었다. $C_{20}H_{19}N_4O_3$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 363.1; 측정치: 363.0. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.24 - 6.13 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 0.78 (dd, *J* = 6.8, 3.9 Hz, 6H).

[0371] **실시예 18. 2-아이소프로필-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴**



[0372]

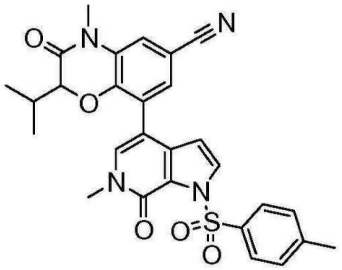
[0373] *단계 1. 8-브로모-2-아이소프로필-4-메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴*



[0374]

[0375] 광유 중의 수소화나트륨(2mg, 0.07mmol)을 *N,N*-다이메틸폼아마이드(2㎖) 중의 실시예 17의 8-브로모-2-아이소프로필-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴(20mg, 0.07mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, 메틸 요오다이드(5.1㎕, 0.081mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 이후 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 유리(0.020g, 100%)로서 미정제 8-브로모-2-아이소프로필-4-메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴을 얻었다. $C_{13}H_{14}BrN_2O_2$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 309.1, 311.1; 측정치 = 308.9, 310.7.

[0376] *단계 2. 2-아이소프로필-4-메틸-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴*



[0377]

[0378] 8-브로모-2-아이소프로필-4-메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴(16mg, 0.051mmol) 및 6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,6-다이하이드로-7H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-온(26mg, 0.061mmol)을 물(0.9㎖) 중의 탄산칼륨(10mg, 0.08mmol)과 1,4-다이옥산(2㎖) 중에 용해시키고 혼합물을 질소에 의해 탈기시켰다. 다이클로로메탄(1:1)(5mg, 0.006mmol)과 함께 촉매 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체를 첨가하고 혼합물을 100에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 냉각시키고 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$에 의해 건조시키고 농축시켜 유리(0.027g, 100%)로서 미정제 2-아이소프로필-4-메틸-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴을 얻었다. $C_{28}H_{27}N_4O_5S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 531.1; 측정치 = 531.2.

[0379] *단계 3. 2-아이소프로필-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴*

[0380] 2-아이소프로필-4-메틸-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴(0.027g, 0.051mmol)을 물(1㎖) 중의 에탄올(2㎖) 및 1.0M 수산화나트륨의 혼합물 중에 용해시켰다. 혼합물을 이후 80에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 후처리 없이 정제하여 백색의 비정질 고체(0.005g, 26%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{21}H_{21}N_4O_3$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 377.1; 측정치 = 377.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.21 - 6.14 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 0.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

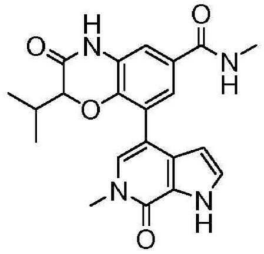
[0381] **실시예 19. 2-아이소프로필-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복스아마이드**



[0382]

[0383] 실시예 18의 2-아이소프로필-4-메틸-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴을 물(1㎖) 중의 에탄올(2㎖) 및 1.0M 수산화나트륨의 혼합물 중에 용해시켰다. 혼합물을 이후 80에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 후처리 없이 정제하여 백색의 비정질 고체(0.007g, 20%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{21}H_{23}N_4O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 395.1; 측정치 = 395.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.15 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.21 (dd, *J* = 11.4, 6.7 Hz, 1H), 0.77 (dd, *J* = 6.6 Hz, 6H).

[0384] **실시예 20. 2-아이소프로필-N-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복스아마이드**



[0385]

[0386] *단계 1. 8-브로모-2-아이소프로필-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복실산*



[0387]

[0388] 농축 염산(1㎖, 30mmol) 중의 8-브로모-2-아이소프로필-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴(실시예 18로부터, 30mg, 0.1mmol)의 용액을 100에서 10시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 진공하에 농축시키고, 이후 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 고체 잔류물(30mg, 100%)로서 미정제 8-브로모-2-아이소프로필-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복실산을 얻었다. $C_{12}H_{13}BrNO_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 314.0, 316.0; 측정치 = 313.9, 315.9.

[0389] *단계 2. 8-브로모-2-아이소프로필-N-메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복스아마이드*



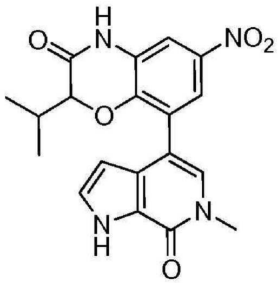
[0390]

[0391] *N,N,N',N'*-테트라메틸-O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(54mg, 0.14mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(30㎕, 0.2mmol)을 DMF(2㎖) 중의 8-브로모-2-아이소프로필-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복실산(30mg, 0.1mmol)의 용액에 첨가하였다. 에탄올 중의 메틸아민(3M, 48㎕, 0.14mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 1N HCl과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 유리(30mg, 90%)로서 미정제 8-브로모-2-아이소프로필-N-메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복스아마이드를 얻었다. $C_{13}H_{16}BrN_2O_3$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 327.1, 329.1; 측정치 = 327.0, 329.0.

[0392] *단계 3. 2-아이소프로필-N-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복스아마이드*

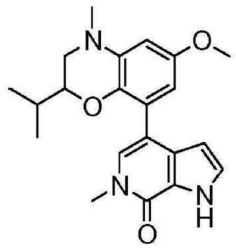
[0393] 실시예 9에서의 조건과 유사한 방법을 이용하지만, 단계 2로부터의 8-브로모-2-아이소프로필-N-메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복스아마이드를 사용하여, 표제 화합물을 제조하고, TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색의 비정질 고체(5mg, 30%)로서 2-아이소프로필-N-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복스아마이드를 얻었다. $C_{21}H_{23}N_4O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 395.1; 측정치 = 395.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.73 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 0.79 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 6H).

[0394] **실시예 21. 2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-나이트로-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**

[0395] 

[0396] 실시예 21의 화합물을 실시예 9의 화합물의 합성에 사용된 것과 유사한 실험 절차에 따라 합성하였다. LCMS 측정치 $(M+H)^+$: 383.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[0397] **실시예 22. 4-(2-아이소프로필-6-메톡시-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-8-일)-6-메틸-1,6-다이하이드로-7H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-온**

[0398] 

[0399] *단계 1. 8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진*



[0400]

[0401] 톨루엔(400㎕, 0.7mmol) 중의 2.0M 보란-다이메틸 설파이드 착체(알드리치 카탈로그 번호 194824)를 실온에서 실시예 9의 8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(100mg, 0.4mmol)의 혼합물에 분액으로 첨가하고 혼합물을 이후 밤새 60에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MeOH에 의해 희석하고, 60에서 추가로 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 이후 실온으로 냉각시키고 농축시켜 미정제 생성물을 생성시켰다. 미정제 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 투명한 오일(70mg, 70%)로서 8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진을 얻었다. $C_{12}H_{17}BrNO_2$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 286.1, 288.1; 측정치 = 286.0, 288.0.

[0402] *단계 2. 4-(2-아이소프로필-6-메톡시-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-8-일)-6-메틸-1,6-다이하이드로-7H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-온*

[0403] 실시예 8에서의 조건과 유사한 방법을 이용하지만, 단계 1로부터의 8-브로모-2-아이소프로필-6-메톡시-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진을 사용하여, 표제 화합물을 제조하고, TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색의 비정질 고체(5mg, 30%)로서 4-(2-아이소프로필-6-메톡시-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-8-일)-6-메틸-1,6-다이하이드로-7H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-온을 얻었다. $C_{21}H_{26}N_3O_3$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 368.1; 측정치 = 368.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 7.21 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.30 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

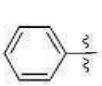
[0404] **실시예 23 내지 24.**

[0405] 실시예 23 내지 24의 화합물 및 이를 제조하기 위해 사용된 실험 절차는 하기 표 3에 기재되어 있다.

표 3

표 3

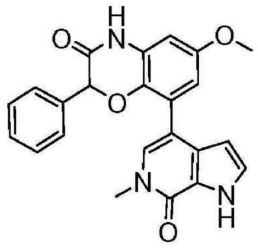


실시예 번호	명칭	R^1	합성 절차
23	2-사이클로프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온		실시예 번호 6
24	6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온		실시예 번호 6

[0406]

[0407] **실시예 24A. 6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(거울상이성질체 1)**

[0408] **실시예 24B. 6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(거울상이성질체 2)**



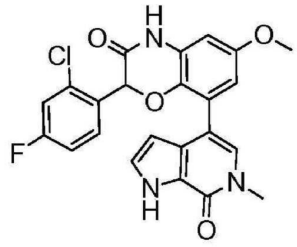
[0409]

[0410] 실시예 24의 거울상이성질체를 하기 조건을 사용하여 분취용 키랄 HPLC에 의해 분리하였다: 칼럼: 페노메넥스 룩스 셀룰로스 C-4, 5㎛, 21.2x25㎜; 이동상: 헥산 중의 30% 에탄올; 구배: 18㎖/분; 로딩: 1800㎕에서 2㎎; 실행 시간: 28분; 피크 보유 시간: 20.9 및 24.0분.

[0411] 실시예 24A, 고체 잔류물로서의 피크 1(20.9분). $C_{23}H_{20}N_3O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 402.1; 측정치: 402.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 4H), 7.13 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

[0412] 실시예 24B, 고체 잔류물로서의 피크 2(24.0분). $C_{23}H_{20}N_3O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 402.1; 측정치: 402.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 4H), 7.13 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

[0413] **실시예 25. 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)- 6-메톡시 -8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0414]

[0415] *단계 1. 메틸 브로모(2-클로로-4-플루오로페닐)아세테이트*



[0416]

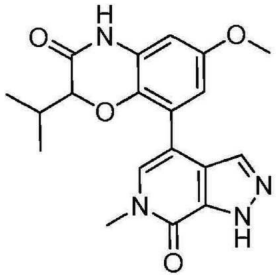
[0417] 사염화탄소(0.7㎖) 중의 메틸(2-클로로-4-플루오로페닐)아세테이트(100㎎, 0.5㎜ol)(아크로스 오가닉스(Acros Organics) 카탈로그 번호 30478) 및 *N*-브로모숙신이미드(90㎎, 0.5㎜ol)의 용액을 1시간 동안 100로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 밝은 황색의 반고체(120㎎, 90%)로서 미정제 메틸 브로모(2-클로로-4-플루오로페닐)아세테이트를 얻었다.

[0418] *단계 2. 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)- 6-메톡시 -8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-*

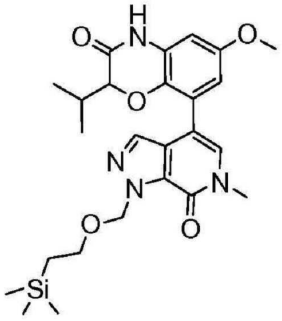
4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온

[0419] 실시예 9에서의 조건과 유사한 방법을 이용하지만, 단계 1로부터의 메틸 브로모(2-클로로-4-플루오로페닐)아세테이트를 사용하여, 표제 화합물을 제조하고, TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색의 비정질 고체(4mg, 20%)로서 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. $C_{23}H_{18}ClFN_3O_4$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 454.1; 측정치 = 454.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.13 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.46 (s, 3H).

[0420] **실시예 26. 2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**

[0421] 

[0422] *단계 1. 2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

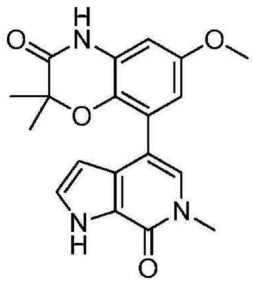
[0423] 

[0424] 실시예 9에서의 조건과 유사한 방법을 이용하지만, 6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온(0.081g, 0.20mmol)(WO2013097601)을 사용하여, 표제 화합물을 오일로서 제조하였다. $C_{25}H_{35}N_4O_5Si$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 499.2; 측정치 = 499.2.

[0425] *단계 2. 2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

[0426] 2-아이소프로필-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 메틸렌 클로라이드 및 TFA의 혼합물(2:1) 중에 용해시키고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 오일 잔류물을 얻었다. 이 잔류물을 에탄올(3mℓ) 및 수산화암모늄(1mℓ) 중에 용해시키고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 이후 진공 하에 농축시켜 유리 잔류물을 얻었다. 생성물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(25mg, 42%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{19}H_{21}N_4O_4$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 369.1; 측정치 = 369.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 0.76 (dd, J = 6.6, 3.4 Hz, 6H).

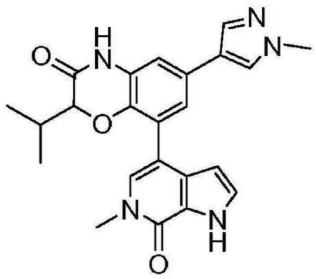
[0427] **실시예 27. 6-메톡시-2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0428]

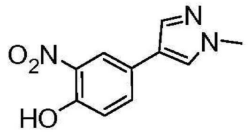
[0429] 실시예 27의 화합물을 실시예 9의 화합물의 합성에 사용된 것과 유사한 실험 절차에 따라 합성하여 백색의 비정질 고체(15mg, 25%)를 얻었다. LCMS 측정치 $(M+H)^+$: 354.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.22 - 6.12 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 1.30 (s, 6H).

[0430] **실시예 28. 2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0431]

[0432] *단계 1. 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-나이트로페놀*



[0433]

[0434] 4-브로모-2-나이트로페놀(1.0g, 4.6mmol)(알드리치 카탈로그 번호 309877)을 1,4-다이옥산(20㎖) 중의 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(1.0g, 5.0mmol)(아크로스 오가닉스 카탈로그 번호 38296) 및 물(10㎖) 중의 불화세슘(1.5g, 10mmol)과 합했다. 혼합물을 질소에 의해 탈기시키고, 촉매 4-(다이-*tert*-뷰틸포스피노)-*N*,*N*-다이메틸아닐린-다이클로로팔라듐(2:1)(0.1g, 0.2mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉 관 내에서 1시간 동안 100로 가열하였다. 혼합물을 이후 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고, 농축시켜 어두운 오일을 생성시켰다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 황색의 고체(0.20g, 20%)로서 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-나이트로페놀을 얻었다. $C_{10}H_{10}N_3O_3$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 220.1; 측정치 =220.1.

[0435] *단계 2. 2-브로모-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-나이트로페놀*



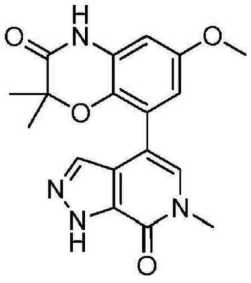
[0436]

[0437] 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-나이트로페놀(0.10g, 0.46mmol)을 아세트산(3.9㎖) 중에 용해시키고 물(0.56㎖) 중의 염화제이철(0.01g, 0.09mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반한 후, 아세트산(2㎖) 중의 브롬(0.073g, 0.46mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하고, 이후 물에 의해 희석하여 슬러리를 생성시켰다. 이 슬러리를 여과시키고 고체를 물에 의해 세척하고 건조시켰다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 반고체(0.12g, 85%)로서 2-브로모-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-나이트로페놀을 얻었다. $C_{10}H_9BrN_3O_3$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 298.1, 300.1; 측정치 = 297.9, 299.9.

[0438] *단계 3. 2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

[0439] 실시예 9에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 그러나 단계 2로부터의 2-브로모-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-나이트로페놀을 사용하여, 미정제 생성물을 제조하였다. 생성물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(18mg, 30%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{23}H_{24}N_5O_3$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 418.2; 측정치 = 418.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.38 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.29 - 2.11 (m, 1H), 0.87 - 0.73 (m, 6H).

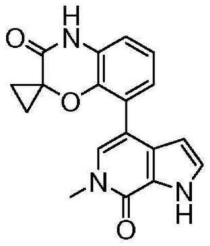
[0440] **실시예 29.6-메톡시-2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0441]

[0442] 실시예 29의 화합물을 실시예 9 및 26의 화합물의 합성에 사용된 것과 유사한 실험 절차에 따라 합성하여 비정질 백색의 고체(22mg, 37%)로서 표제 화합물을 얻었다. LCMS 측정치 $(M+H)^+$: 355.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.60 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.30 (s, 6H).

[0443] **실시예 30. 8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온**



[0444]

[0445] *단계 1. 메틸 1-(2-브로모-6-나이트로페녹시)사이클로프로판카복실레이트*



[0446]

[0447] 광유 중의 수소화나트륨(22㎎, 0.94㎜ol)을 테트라하이드로퓨란(2㎖) 중의 메틸 1-하이드록시사이클로프로판카복실레이트(40㎎, 0.4㎜ol)(아크로스 오가닉스 카탈로그 번호 30211)의 용액에 첨가하였다. 10분 후, 15-크라운-5(5㎕, 0.02㎜ol) 및 1-브로모-2-플루오로-3-나이트로벤젠(100㎎, 0.4㎜ol)(아르크 파마(Ark Pharma) 카탈로그 번호 AK-35754)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이후 메탄올(1㎖)에 의해 급냉시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 생성시켰다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 반고체(50㎎, 40%)로서 메틸 1-(2-브로모-6-나이트로페녹시)사이클로프로판카복실레이트를 얻었다. $C_{11}H_{11}BrNO_5$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 316.1, 318.1; 측정치 = 315.9, 318.0.

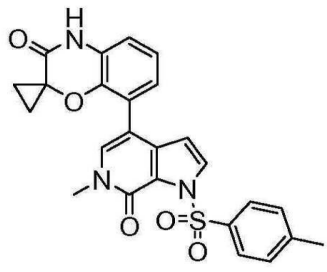
[0448] *단계 2. 8-브로모스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온*



[0449]

[0450] 철 분말(40㎎, 0.8㎜ol)을 아세트산(20㎖) 중의 메틸 1-(2-브로모-6-나이트로페녹시)사이클로프로판카복실레이트(50㎎, 0.2㎜ol)의 혼합물에 첨가하고, 이것을 질소에 의해 탈기시켰다. 반응 혼합물을 60에서 2시간 동안 가열하고 후속하여 농축시켜 아세트산을 제거하였다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트와 수성 포화 중탄산나트륨에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 8-브로모스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온(40㎎, 100%)을 얻었다. $C_{10}H_9BrNO_2$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 254.1, 256.1; 측정치 = 253.9, 256.0.

[0451] *단계 3. 8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온*



[0452]

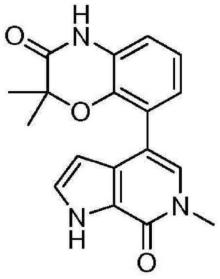
[0453] 8-브로모스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온(13㎎, 0.050㎜ol) 및 6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포

닐]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,6-다이하이드로-7H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-온(26㎎, 0.060㎜ol)을 물(1㎖) 중의 1-뷰탄올(4㎖) 및 불화세슘(26㎎, 0.17㎜ol)의 혼합물 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 이후 질소에 의해 탈기시키고 4-(다이-*tert*-뷰틸포스피노)-*N*,*N*-다이메틸아닐린-다이클로로팔라듐(2:1)(20㎎, 0.02㎜ol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 100로 가열하였다. 이 혼합물을 이후 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 생성시켰다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 반고체(20㎎, 63%)로서 8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온을 얻었다. $C_{25}H_{22}N_3O_5S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 476.1; 측정치 = 476.1.

[0454] *단계 4. 8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온*

[0455] 8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온을 에탄올(4㎖) 및 물 중의 1.0M 수산화나트륨(2㎖)의 혼합물 중에 용해시키고 생성된 혼합물을 80에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 농축시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 생성시켰다. 생성물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(7㎎, 40%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{18}H_{16}N_3O_3$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 322.1; 측정치 = 322.1 ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 6.09 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.25 - 1.14 (m, 2H), 1.09 - 0.99 (m, 2H).

[0456] **실시예 31. 2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**

[0457] 

[0458] 실시예 31의 화합물을 실시예 1의 화합물의 합성에 사용된 것과 유사한 실험 절차에 따라 합성하여 비정질 백색의 고체(15㎎, 25%)로서 표제 화합물을 얻었다. LCMS 측정치 $(M+H)^+$: 324.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 5.7, 3.6 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.33 (s, 6H).

[0459] **실시예 32. 3,3-다이메틸-5-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3,4-다이하이드로퀴녹살린-2(1H)-온**

[0460] 

[0461] *단계 1. 메틸 2-[(2-브로모-6-나이트로페닐)아미노]-2-메틸프로파노에이트*



[0462]

[0463] 중탄산나트륨(70mg, 0.83mmol)을 *N*-메틸피롤리디논(1mℓ) 중의 1-브로모-2-플루오로-3-나이트로벤젠(100mg, 0.4mmol) 및 메틸 2-아미노-2-메틸프로파노에이트 하이드로클로라이드(90mg, 0.6mmol)(알드리치 카탈로그 번호 A8754)의 용액에 첨가하고 생성된 용액을 100에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 잔류물을 생성시켰다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 반고체(50mg, 30%)로서 메틸 2-[(2-브로모-6-나이트로페닐)아미노]-2-메틸프로파노에이트를 얻었다. $C_{11}H_{14}BrN_2O_4$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 317.1, 319.1; 측정치 = 317.0, 319.0.

[0464] *단계 2. 3,3-다이메틸-5-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3,4-다이하이드로퀴녹살린-2(1H)-온*

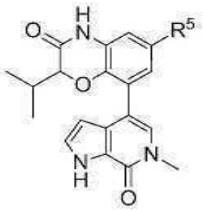
[0465] 실시예 30에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 그러나 단계 1로부터의 메틸 2-[(2-브로모-6-나이트로페닐)아미노]-2-메틸프로파노에이트를 사용하여, 미정제 생성물을 제조하였다. 생성물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(4mg, 20%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{18}H_{19}N_4O_2$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 323.1; 측정치 = 323.1.

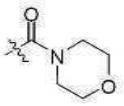
[0466] **실시예 33 내지 34.**

[0467] 실시예 33 내지 34의 화합물 및 이를 제조하기 위해 사용된 실험 절차는 하기 표 4에 기재되어 있다.

표 4

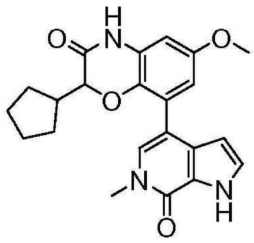
표 4



실시예 번호	명칭	R^5	합성 절차
33	2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(모르폴린-4-일카보닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온		20
34	2-아이소프로필-N,N-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복스아마이드		20

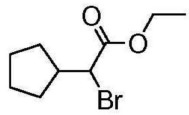
[0468]

[0469] **실시예 35. 2-사이클로펜틸-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0470]

[0471] *단계 1. 에틸 브로모(사이클로펜틸)아세테이트*



[0472]

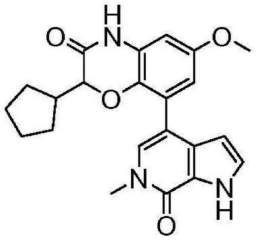
[0473] 티오닐 클로라이드(0.35㎖, 4.8mmol)를 실온에서 1,2-다이클로로에탄(20㎖) 중의 사이클로펜탄아세트산(0.5g, 4mmol)(알파 에이사르(Alfa Aesar) 카탈로그 번호 A15696)의 용액에 분액으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류로 가열하고, 이후 실온으로 냉각시키고, 이때 *N*-브로모숙신이미드(850mg, 4.8mmol) 및 브롬화수소(5㎕, 0.09mmol)(48% 수용액)에 연속하여 첨가하였다. 이 혼합물을 이후 2일 동안 환류로 가열하였다. 혼합물을 이후 실온으로 냉각시키고, 에탄올(5㎖, 80mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 농축시켜 미정제 잔류물을 얻었다. 이 잔류물을 사염화탄소 중에 현탁시키고, 실리카겔의 짧은 패드를 통해 통과시키고, 농축시켜 오일(0.8g, 90%)로서 미정제 에틸 브로모(사이클로펜틸)아세테이트를 얻었다. $C_9H_{16}BrO_2$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 235.1; 측정치 = 235.1.

[0474] *단계 2. 2-사이클로펜틸-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

[0475] 실시예 9에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 그러나 단계 1로부터의 에틸 브로모(사이클로펜틸)아세테이트를 사용하여, 미정제 생성물을 제조하였다. 생성물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(8mg, 40%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{22}H_{24}N_3O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 394.1; 측정치 = 394.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.58 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.63 - 1.18 (m, 8H).

[0476] **실시예 35A. 2-사이클로펜틸-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(거울상이성질체 1)**

[0477] **실시예 35B. 2-사이클로펜틸-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(거울상이성질체 2)**



[0478]

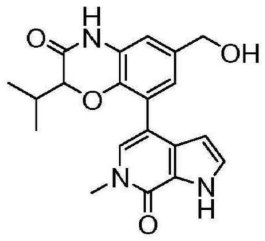
[0479] 화합물 실시예 35의 거울상이성질체를 하기 조건을 사용하여 키랄 칼럼 HPLC에 의해 분리하였다: 칼럼: 페노메넥스 룩스 셀룰로스 C-4, 5㎛, 21.2x250mm; 이동상: 헥산 중의 60% 에탄올; 구배: 18㎖/분 등용매; 로딩: 900㎕에서 1mg; 실행 시간: 11분; 보유 시간: 7.7 및 8.7분.

[0480] 실시예 35A, 피크 1(7.7분). $C_{22}H_{24}N_3O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 394.1; 측정치 = 394.2. ^{1}H NMR (500 MHz,

DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.36 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.63 - 1.18 (m, 8H).

[0481] 실시예 35B, 피크 2(8.7분). $C_{22}H_{24}N_3O_4$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 394.1; 측정치 = 394.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.36 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.63 - 1.18 (m, 8H).

[0482] **실시예 36. 6-(하이드록시메틸)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**

[0483] 

[0484] *단계 1. 8-브로모-6-(하이드록시메틸)-2-아이소프로필-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

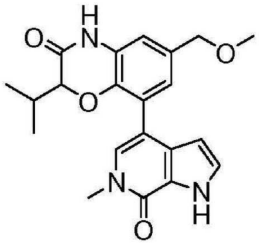
[0485] 

[0486] 아이소뷰틸 클로로폼에이트(50㎕, 0.38mmol)를 0로 냉각된 테트라하이드로퓨란(10mℓ) 및 트라이에틸아민(53㎕, 0.38mmol) 중의 8-브로모-2-아이소프로필-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복실산(실시예 20으로부터, 100mg, 0.3mmol)의 용액에 분액으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 이후 0℃에서 물(4mℓ) 중의 나트륨 테트라하이드로보레이트(40mg, 1mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 가온시키고 추가로 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후 1N HCl을 사용하여 산성화시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 생성시켰다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 반고체(80mg, 80%)로서 8-브로모-6-(하이드록시메틸)-2-아이소프로필-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. $C_{12}H_{15}BrNO_3$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 300.1, 302.1; 측정치 = 300.0, 302.1.

[0487] *단계 2. 6-(하이드록시메틸)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

[0488] 실시예 9에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 그러나 단계 1로부터의 8-브로모-6-(하이드록시메틸)-2-아이소프로필-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 사용하여, 미정제 생성물을 제조하였다. 생성물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(50mg, 70%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{20}H_{22}N_3O_4$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 368.1; 측정치 = 368.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 6.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.24 - 6.15 (m, 1H), 4.45 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.29 - 2.11 (m, 1H), 0.89 - 0.72 (m, 6H).

[0489] **실시예 37. 2-아이소프로필-6-(메톡시메틸)-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0490]

[0491] *단계 1. 8-브로모-2-아이소프로필-6-(메톡시메틸)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*



[0492]

[0493] 메탄올(2㎖, 50mmol) 중의 실시예 36의 8-브로모-6-(하이드록시메틸)-2-아이소프로필-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(20mg, 0.07mmol)의 용액을 *p*-톨루엔설폰산 일수화물(10mg, 0.07mmol)에 의해 처리하고 생성된 혼합물을 마이크로파에서 90에서 40분 동안 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 투명한 오일(20mg, 100%)로서 8-브로모-2-아이소프로필-6-(메톡시메틸)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. $C_{13}H_{17}BrNO_3$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 314.1, 316.1; 측정치 = 314.0, 316.1.

[0494] *단계 2. 2-아이소프로필-6-(메톡시메틸)-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

[0495] 실시예 9에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 그러나 단계 1로부터의 8-브로모-2-아이소프로필-6-(메톡시메틸)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 사용하여, 미정제 생성물을 제조하였다. 생성물을 TFA에 의해 pH 2에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(6mg, 30%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{21}H_{24}N_3O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 382.1; 측정치 = 382.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.18 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 0.82 (dd, *J* = 15.5, 6.8 Hz, 6H).

[0496] **실시예 38. 6-(아미노메틸)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0497]

[0498] *단계 1. tert-뷰틸 [(8-브로모-2-아이소프로필-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일)메틸]카바메이트*



[0499]

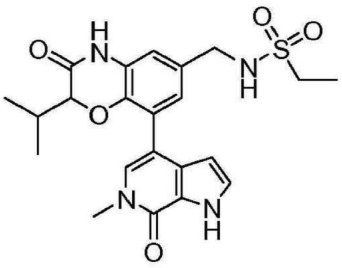
[0500] 메탄올(5㎖) 중의 8-브로모-2-아이소프로필-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카보나이트릴(실시예

17로부터, 100mg, 0.3mmol)의 얼음 냉각된 용액에 다이-*tert*-뷰틸다이카보네이트(100mg, 0.7mmol) 및 니켈 클로라이드 6수화물(8mg, 0.03mmol)을 첨가한 후, 나트륨 테트라하이드로보레이트(90mg, 2mmol)를 분액으로 첨가하였다. 생성된 검정색의 용액을 0에서 30분 동안 교반하고, 이후 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. N^1-(2-아미노에틸)에탄-1,2-다이아민(10mg, 0.1mmol)을 이후 첨가하고, 혼합물을 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 10% 시트르산, 이어서 포화 중탄산나트륨에 의해 세척하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 생성시켰다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 반고체(100mg, 70%)로서 *tert*-뷰틸 [(8-브로모-2-아이소프로필-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일)메틸]카바메이트를 얻었다. $C_{17}H_{23}BrN_2O_4$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 399.1, 401.1; 측정치 = 399.1, 401.0.

[0501] *단계 2. 6-(아미노메틸)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

[0502] 실시예 9에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 그러나 단계 1로부터의 *tert*-뷰틸 [(8-브로모-2-아이소프로필-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일)메틸]카바메이트를 사용하여, 미정제 생성물을 제조하였다. 생성물을 pH 10에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(5mg, 50%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{20}H_{23}N_4O_3$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 367.1; 측정치 = 367.2.

[0503] **실시예 39. N-{[2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일]메틸}에탄설폰아미드**

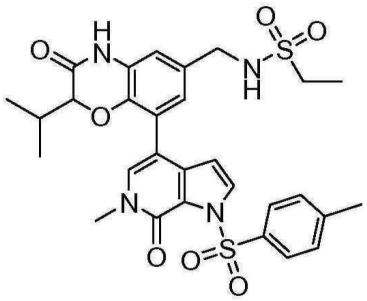
[0504] 

[0505] *단계 1. 6-(아미노메틸)-2-아이소프로필-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 하이드로클로라이드*

[0506] 

[0507] 실시예 38의 *tert*-뷰틸 [(2-아이소프로필-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일)메틸]카바메이트(100mg, 0.2mmol)를 실온에서 다이옥산(5mℓ) 중의 4M 염화수소 중에 용해시키고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 이후 농축시켜 백색의 염(100mg, 100%)으로서 미정제 6-(아미노메틸)-2-아이소프로필-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 하이드로클로라이드를 얻었다. $C_{27}H_{29}N_4O_5S$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 521.1; 측정치 = 521.2.

[0508] *단계 2. N-[(2-아이소프로필-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일)메틸]에탄설폰아미드*



[0509]

[0510] 에탄설포닐 클로라이드(4.1㎎, 0.032㎜ol)를 0에서 메틸렌 클로라이드(1.0㎖) 및 트라이에틸아민(8㎕, 0.06㎜ol) 중의 6-(아미노메틸)-2-아이소프로필-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 하이드로클로라이드(16㎎, 0.029㎜ol)의 용액에 첨가하고 혼합물을 0에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 유기 층을 이후 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 반고체(15㎎, 85%)로서 미정제 *N*-[(2-아이소프로필-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일)메틸]에탄설폰아미드를 얻었다. $C_{29}H_{33}N_4O_7S_2$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 613.1; 측정치 = 613.2.

[0511] *단계 3. N-{[2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일]메틸}에탄설폰아미드*

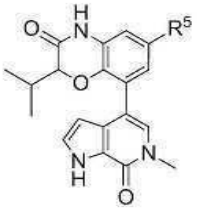
[0512] 실시예 9에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 그러나 단계 2로부터의 *N*-[(2-아이소프로필-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일)메틸]에탄설폰아미드를 사용하여, 미정제 생성물을 제조하였다. 생성물을 pH 10에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(6㎎, 40%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{22}H_{27}N_4O_5S$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 459.1.1; 측정치: 459.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.29 - 2.12 (m, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (dd, *J* = 14.0, 6.8 Hz, 6H).

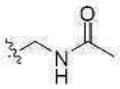
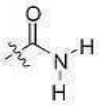
[0513] **실시예 40 내지 41.**

[0514] 실시예 40 내지 41의 화합물 및 이를 제조하기 위해 사용된 실험 절차는 하기 표 5에 기재되어 있다.

표 5

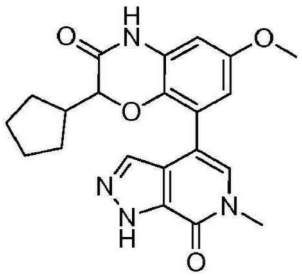
표 5



실시예 번호	명칭	R^5	합성 절차
40	N-{[2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일]메틸}아세트아마이드		실시예 번호 39
41	2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-카복스아마이드		실시예 번호 20

[0515]

[0516] **실시예 42. 2-사이클로펜틸-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0517]

[0518] 실시예 42의 화합물을 실시예 35 및 26의 화합물의 합성에 사용된 것과 유사한 실험 절차에 따라 합성하여 비정질 백색의 고체(50mg, 50%)로서 표제 화합물을 얻었다. LCMS 측정치 $(M+H)^+$ = 395.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 1.59 - 1.19 (m, 8H).

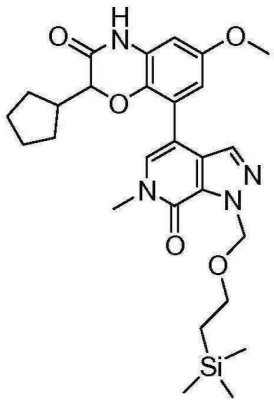
[0519] **실시예 42A. 2-사이클로펜틸-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(거울상이성질체 1)**

[0520] **실시예 42B. 2-사이클로펜틸-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(거울상이성질체 2)**



[0521]

[0522] *단계 1. 2-사이클로펜틸-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*



[0523]

[0524] 실시예 42에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 중간체 생성물 2-사이클로펜틸-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 한 쌍의 거울상이성질체로서 제조하였다. 거울상이성질체를 하기 조건을 사용하여 키랄 칼럼 HPLC에 의해 분리하였다: 칼럼: 페노메넥스 룩스 셀룰로스 C-4, 5㎛, 21.2x250㎜; 이동상: 헥산 중의 60% 에탄올; 구배: 18㎖/분 등용매; 로딩: 900㎕에서 1㎎; 실행 시간: 7분; 보유 시간: 2.9 및 5.0분.

[0525] 중간체 피크 1(2.9분). $C_{27}H_{37}N_4O_5Si$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 525.1; 측정치 = 525.2.

[0526] 중간체 피크 2(5.0분). $C_{27}H_{37}N_4O_5Si$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 525.1; 측정치 = 525.2.

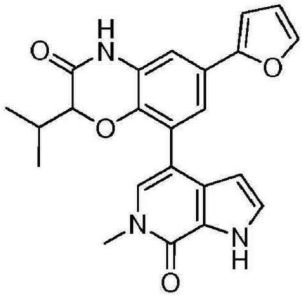
[0527] *단계 2. 2-사이클로펜틸-6-메톡시-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

[0528] 실시예 42에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 그러나 단계 1의 정제된 거울상이성질체를 사용하여, 미정제 생성물을 제조하였다. 생성물을 pH 10에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0529] 실시예 42A. 피크 1. $C_{21}H_{23}N_4O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 395.1; 측정치 = 395.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 1.59 - 1.19 (m, 8H).

[0530] 실시예 42B. 피크 2. $C_{21}H_{23}N_4O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 395.1; 측정치 = 395.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 1.59 - 1.19 (m, 8H).

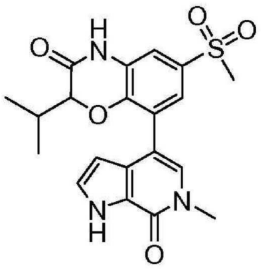
[0531] **실시예 43. 6-(2-퓨릴)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0532]

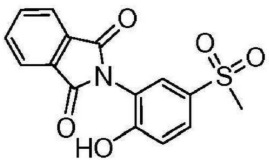
[0533] 실시예 43의 화합물을 실시예 28의 화합물의 합성에 사용된 것과 유사한 실험 절차에 따라 합성하여 비정질 백색의 고체(15㎎, 25%)로서 표제 화합물을 얻었다. LCMS 측정치 $(M+H)^+$ = 404.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 20.1 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[0534] **실시예 44. 2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0535]

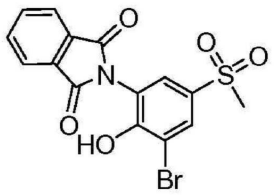
[0536] *단계 1. 2-[2-하이드록시-5-(메틸설포닐)페닐]-1H-아이소인돌-1,3(2H)-다이온*



[0537]

[0538] 프탈산 무수물(1.7g, 12㎜ol)을 아세트산(40.0㎖) 중의 2-아미노-4-(메틸설포닐)페놀(2.0g, 11㎜ol)(TCI 카탈로그 번호 A2198)의 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 18시간 동안 120로 가열하였다. 반응물을 이후 실온으로 냉각시키고 물(150㎖)에 붓고, 여기서 이것은 침전물을 천천히 형성하였다. 고체를 수집하고 건조시켜 황갈색의 결정질 고체(3.0g, 80%)로서 2-[2-하이드록시-5-(메틸설포닐)페닐]-1H-아이소인돌-1,3(2H)-다이온을 얻었다. $C_{15}H_{12}NO_5S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 318.1; 측정치 = 318.0.

[0539] *단계 2. 2-[3-브로모-2-하이드록시-5-(메틸설포닐)페닐]-1H-아이소인돌-1,3(2H)-다이온*



[0540]

[0541] 아세트산(2㎖) 중의 브롬(0.52㎖, 10㎜ol)을 실온에서 아세트산(160㎖) 중의 2-[2-하이드록시-5-(메틸설포닐)페닐]-1H-아이소인돌-1,3(2H)-다이온(3.2g, 10.㎜ol) 및 물(32㎖) 중의 염화제이철(0.3g, 2㎜ol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고 이후 물에 의해 희석하여 슬러리를 생성시켰다. 고체를 여과시

키고, 물에 의해 세척하고, 건조시켜 회백색의 분말(3.1g, 78%)로서 2-[3-브로모-2-하이드록시-5-(메틸설포닐)페닐]-1H-아이소인돌-1,3(2H)-다이온을 얻었다. $C_{15}H_{11}BrNO_5S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 396.1, 398.1; 측정치 = 396.0, 398.0.

[0542] *단계 3. 2-아미노-6-브로모-4-(메틸설포닐)페놀*

[0543] 

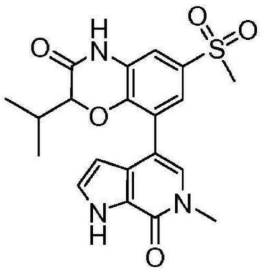
[0544] 하이드라진(0.48㎖, 15mmol)을 실온에서 에탄올(150㎖) 중의 2-[3-브로모-2-하이드록시-5-(메틸설포닐)페닐]-1H-아이소인돌-1,3(2H)-다이온(3.0g, 7.6mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하여 슬러리를 형성하였다. 혼합물을 이후 18시간 동안 100로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 모액을 진공 하에 농축시켜 반고체 잔류물을 생성시켰다. 이 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 현탁시키고, 여과시키고, 농축시켜 점성의 오일(1.8g, 90%)로서 2-아미노-6-브로모-4-(메틸설포닐)페놀을 얻었다. $C_7H_9BrNO_3S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 266.1, 268.1; 측정치 = 265.9, 267.9.

[0545] *단계 4. 2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

[0546] 실시예 9에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 그러나 단계 1로부터의 2-아미노-6-브로모-4-(메틸설포닐)페놀을 사용하여, 미정제 생성물을 제조하였다. 생성물을 pH 10에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(55mg, 68%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{20}H_{22}N_3O_5S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 416.1; 측정치 = 416.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.29 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.62 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0547] **실시예 44A. 2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**

[0548] **실시예 44B. 2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**

[0549] 

[0550] 화합물 실시예 44의 거울상이성질체를 하기 조건을 사용하여 분취용 키랄 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다: 칼럼: 페노메넥스 룩스 셀룰로스 C-4, 5㎛, 21, 2x250㎜; 이동상: 80% EtOH/헥산; 구배 조건: 18㎖/분에서 등용매; 로딩: 900㎕에서 1.5mg; 실행 시간: 17분; 피크 보유 시간: 11.6 및 14.8분.

[0551] 실시예 44A. 고체 잔류물로서의 피크 1(11.6분). $C_{20}H_{22}N_3O_5S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 416.1; 측정치 = 416.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.29 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.62 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

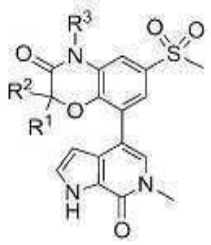
[0552] 실시예 44B. 고체 잔류물로서의 피크 2(14.8분). $C_{20}H_{22}N_3O_5S$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 416.1; 측정치 = 416.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.29 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.62 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0553] **실시예 45 내지 47.**

[0554] 실시예 45 내지 47의 화합물 및 이를 제조하기 위해 사용된 실험 절차는 하기 표 6에 기재되어 있다.

표 6

표 6

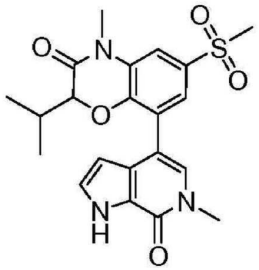


[0555]

실시예 번호	명칭	R^1	R^2	R^3	합성 절차
45	2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	CH_3-	CH_3-	H	44
46	8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2-페닐-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온		H	H	44
47	2-아이소프로필-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	*i*-Prop	H	Me	44, 8

[0556] **실시예 47A. 2-아이소프로필-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**

[0557] **실시예 47B. 2-아이소프로필-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0558]

[0559] 화합물 실시예 47의 거울상이성질체를 하기 조건을 사용하여 분취용 키랄 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다: 칼럼: 키랄팩 IA, 5㎛, 21, 2x250㎜; 이동상: 80% EtOH/헥산; 구배 조건: 8㎖/분에서 등용매; 로딩: 900㎕에서 16.0㎎; 실행 시간: 70분; 피크 보유 시간: 27.3 및 51.3분.

[0560] 실시예 47A, 피크 1(27.3분). $C_{21}H_{24}N_3O_5S$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 430.1; 측정치 = 430.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 0.73 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 6H).

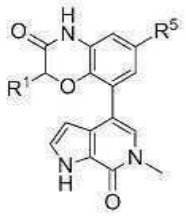
[0561] 실시예 47B, 피크 2(51.3분). $C_{21}H_{24}N_3O_5S$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 430.1; 측정치 = 430.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 0.73 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 6H).

[0562] **실시예 48 내지 49.**

[0563] 실시예 48 내지 49의 화합물 및 이를 제조하기 위해 사용된 실험 절차는 하기 표 7에 기재되어 있다.

표 7

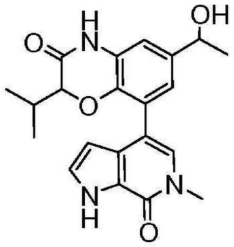
표 7



실시예 번호	명칭	R^1	R^5	합성 절차
48	2-(2-하이드록시에틸)-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온			실시예 번호 44
49	6-아세틸-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	*i*-Prop		실시예 번호 9

[0564]

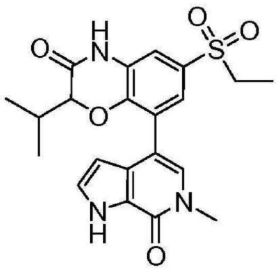
[0565] **실시예 50. 6-(1-하이드록시에틸)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0566]

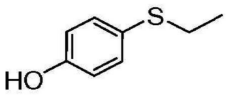
[0567] 6-아세틸-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(실시예 49로부터, 0.050g, 0.13mmol)을 실온에서 메탄올(5.0㎖) 중에 용해시키고 나트륨 테트라하이드로보레이트(0.010g, 0.26mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고 생성물을 pH 10에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 후처리 없이 정제하여 백색의 비정질 고체(25mg, 50%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{21}H_{24}N_3O_4$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 382.1; 측정치: 382.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 5.3, 1.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 5.8, 1.9 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.23 - 2.05 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.76 (dd, *J* = 12.5, 6.8 Hz, 6H).

[0568] **실시예 51. 6-(에틸설포닐)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0569]

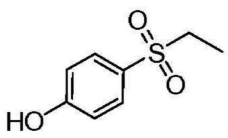
[0570] *단계 1. 4-(에틸티오)페놀*



[0571]

[0572] 4-머캅토페놀(0.5g, 4mmol)(알드리치 카탈로그 번호 559938-5)을 아세톤(10.0㎖) 중에 용해시키고 탄산칼륨(0.684g, 4.95mmol) 및 요오도에탄(0.396㎖, 4.95mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트에 의해 희석하고, 여과시켰다. 유기 층을 진공 하에 농축시켜 황색의 오일을 생성하였다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 투명한 오일로서 4-(에틸티오)페놀을 얻고, 이것은 정치 시 결정화되었다(0.5g, 80%).

[0573] *단계 2. 4-(에틸설포닐)페놀*

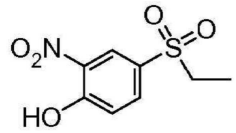


[0574]

[0575] 옥손(0.99g, 6.5mmol)(알드리치 카탈로그 번호 22803-6)을 실온에서 에탄올(10.0㎖) 및 물(10.0㎖) 중의 4-(에틸티오)페놀(0.50g, 3.2mmol)의 용액에 분액으로 첨가한다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 이후 에틸 아

세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 반고체(0.58g, 96%)로서 4-(에틸설포닐)페놀을 얻었다. $C_8H_{11}O_3S$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 187.0; 측정치: 187.0.

[0576] *단계 3. 4-(에틸설포닐)-2-나이트로페놀*



[0577]

[0578] 질산(0.1㎖, 3mmol)을 실온에서 아세트산(9㎖) 중의 4-(에틸설포닐)페놀(0.5g, 3mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 80로 가열하고, 이후 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 생성시켰다. 생성물을 에틸 에터로부터 결정화하여 미황색의 고체(0.59g, 100%)로서 4-(에틸설포닐)-2-나이트로페놀을 얻었다. $C_8H_{10}NO_5S$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 232.1; 측정치: 232.0.

[0579] *단계 4. 2-브로모-4-(에틸설포닐)-6-나이트로페놀*



[0580]

[0581] 아세트산(5㎖) 중의 브롬(0.41g, 2.6mmol)을 실온에서 아세트산(20㎖) 중의 4-(에틸설포닐)-2-나이트로페놀(0.6g, 2mmol) 및 물(0.3㎖) 중의 염화제이철(0.08g, 0.5mmol)의 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 이후 물(70㎖)에 의해 희석하여 슬러리를 형성하였다. 고체를 수집하고, 물에 의해 세척하고, 건조시켜 회백색의 분말(0.72g, 80%)로서 2-브로모-4-(에틸설포닐)-6-나이트로페놀을 얻었다. $C_8H_9BrNO_5$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 310.0, 312.0; 측정치: 310.0, 311.9.

[0582] *단계 5. 2-아미노-6-브로모-4-(에틸설포닐)페놀*



[0583]

[0584] 2-브로모-4-(에틸설포닐)-6-나이트로페놀(0.20g, 0.64mmol)을 에탄올(7.0㎖, 120mmol) 중에 용해시키고, 질소에 의해 탈기시키고, 라이니 니켈(75㎎)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 고체로부터 경사여과하고 진공 하에 농축시켜 유리(0.11g, 47%)로서 2-아미노-6-브로모-4-(에틸설포닐)페놀을 얻었다. $C_8H_{11}BrNO_3S$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 280.1, 282.1; 측정치: 280.0, 282.0.

[0585] *단계 6. 6-(에틸설포닐)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

[0586] 실시예 44에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 그러나 단계 5로부터의 2-아미노-6-브로모-4-(에틸설포닐)페놀을 사용하여, 미정제 생성물을 제조하였다. 생성물을 pH 10에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(25㎎, 20%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{21}H_{24}N_3O_5S$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 430.1; 측정치: 430.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H),

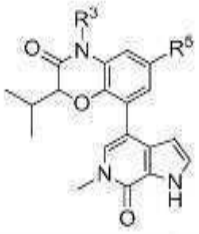
10.95 (bs, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 10.2, 2.4 Hz, 2H), 6.14 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.21 (q, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 1.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

[0587] **실시예 52 내지 56.**

[0588] 실시예 52 내지 56의 화합물 및 이를 제조하기 위해 사용된 실험 절차는 하기 표 8에 기재되어 있다.

표 8

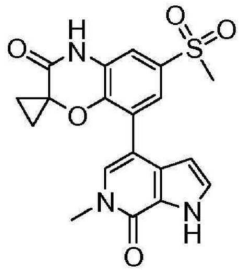
표 8



실시예 번호	명칭	R^3	R^5	합성 절차
52	2-아이소프로필-6-(아이소프로필설포닐)-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	H		44
53	4-(사이클로프로필메틸)-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온			44, 8
54	4-에틸-2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	Et		44, 8
55	6-(에틸설포닐)-2-아이소프로필-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	Me		44, 8
56	2-아이소프로필-6-(아이소프로필설포닐)-4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	Me		44, 8

[0589]

[0590] **실시예 57. 8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온**



[0591]

[0592] *단계 1. 1-브로모-2-플루오로-5-(메틸설포닐)-3-나이트로벤젠*



[0593]

[0594] 브롬(1g, 9mmol)을 황산(10㎖) 중의 1-플루오로-4-(메틸설포닐)-2-나이트로벤젠(2g, 9mmol)(오크우드 카탈로그 번호 009288)의 용액 에 분액으로 첨가하고, 이후 질산(0.42㎖, 10.mmol)을 분액으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5시간 동안 80로 가열하고, 이후 냉각시키고 얼음에 부었다. 수성 층을 메틸렌 클로라이드에 의해 추출하고 합한 유기 층을 포화 $Na_2S_2O_3$, 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 물질을 생성시켰다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 유리(0.80g, 30%)로서 1-브로모-2-플루오로-5-(메틸설포닐)-3-나이트로벤젠을 얻었다. $C_7H_6BrNO_4S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 298.1, 300.1; 측정치: 277.9, 299.7.

[0595] *단계 2. 메틸 1-[2-브로모-4-(메틸설포닐)-6-나이트로페녹시]사이클로프로판*카복실레이트



[0596]

[0597] 광유 중의 수소화나트륨(45mg, 1.9mmol)을 테트라하이드로퓨란(5㎖) 중의 메틸 1-하이드록시사이클로프로판카복실레이트(40mg, 0.3mmol)의 용액에 첨가하였다. 10분 후, 15-크라운-5(10㎕, 0.05mmol) 및 1-브로모-2-플루오로-5-(메틸설포닐)-3-나이트로벤젠(100mg, 0.3mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이후 MeOH(1㎖)에 의해 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트와 물에 분배하고, 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 생성시켰다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 유리(45mg, 30%)로서 메틸 1-[2-브로모-4-(메틸설포닐)-6-나이트로페녹시]사이클로프로판카복실레이트를 얻었다. $C_{12}H_{13}BrNO_7S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 394.1, 396.1; 측정치: 393.7, 395.8.

[0598] *단계 3. 8-브로모-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온*



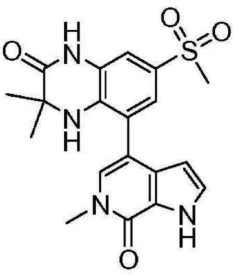
[0599]

[0600] 철 충전제(20㎎, 0.4㎜ol)를 아세트산(3㎖) 중의 메틸 1-[2-브로모-4-(메틸설포닐)-6-나이트로페녹시]사이클로프로판카복실레이트(40㎎, 0.1㎜ol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 60에서 3시간 동안 가열하고, 에틸 아세테이트에 의해 희석하고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 이후 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$에 의해 세척하였다. 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 물질로서 8-브로모-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온을 얻었다. $C_{11}H_{11}BrNO_4S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 332.0, 334.0; 측정치: 331.8, 333.8.

[0601] *단계 4. 8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온*

[0602] 실시예 44에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 그러나 단계 3으로부터의 8-브로모-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온을 사용하여, 미정제 생성물을 제조하였다. 생성물을 pH 10에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(10㎎, 30%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{19}H_{18}N_3O_5S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 400.1; 측정치 = 400.0.

[0603] **실시예 58. 3,3-다이메틸-5-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-7-(메틸설포닐)-3,4-다이하이드로퀴녹살린-2(1H)-온**

[0604] 

[0605] *단계 1. 메틸 2-{[2-브로모-4-(메틸설포닐)-6-나이트로페닐]아미노}-2-메틸프로파노에이트*

[0606] 

[0607] *N*-메틸피롤리디논(4㎖) 중의 실시예 57로부터의 1-브로모-2-플루오로-5-(메틸설포닐)-3-나이트로벤젠(70㎎, 0.2㎜ol), 메틸 2-아미노-2-메틸프로파노에이트 하이드로클로라이드(50㎎, 0.3㎜ol)(시그마(Sigma) 알드리치 카탈로그 번호 A8754), 및 중탄산나트륨(40㎎, 0.5㎜ol)의 혼합물을 100에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 이후 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 생성시켰다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 유리(60㎎, 60%)로서 메틸 2-{[2-브로모-4-(메틸설포닐)-6-나이트로페닐]아미노}-2-메틸프로파노에이트를 얻었다. $C_{12}H_{16}BrN_2O_6S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 395.1, 397.1; 측정치 = 395.0, 397.0.

[0608] *단계 2. 3,3-다이메틸-5-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-7-(메틸설포닐)-3,4-다이하이드로퀴녹살린-2(1H)-온*

[0609] 실시예 57에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 그러나 단계 1로부터의 메틸 2-{[2-브로모-4-(메틸설포닐)-6-나이트로페닐]아미노}-2-메틸프로파노에이트를 사용하여, 미정제 생성물을 제조하였다. 생성물을 pH 10에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체

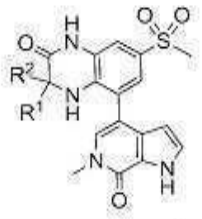
(12mg, 30%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{19}H_{21}N_4O_4S$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 401.1; 측정치 = 401.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.24 (s, 6H).

[0610] **실시예 59 내지 62.**

[0611] 실시예 59 내지 62의 화합물 및 이를 제조하기 위해 사용된 실험 절차는 하기 표 9에 기재되어 있다.

표 9

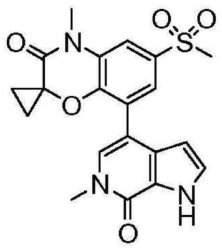
표 9



실시예 번호	명칭	R^1	R^2	합성 절차
59	8'-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6'-(메틸설포닐)-1',4'-다이하이드로-3'H-스피로[사이클로펜탄-1,2'-퀴녹살린]-3'-온	 R^1 및 R^2는 함께 취해짐		실시예 번호 58
60	(3S)-3-아이소프로필-5-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-7-(메틸설포닐)-3,4-다이하이드로퀴녹살린-2(1H)-온		H	실시예 번호 58
61	(3R)-3-아이소프로필-5-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-7-(메틸설포닐)-3,4-다이하이드로퀴녹살린-2(1H)-온		H	실시예 번호 58
62	8'-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6'-(메틸설포닐)-1',4'-다이하이드로-3'H-스피로[사이클로뷰탄-1,2'-퀴녹살린]-3'-온	 R^1 및 R^2는 함께 취해짐		실시예 번호 58

[0612]

[0613] **실시예 63. 4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온**



[0614]

[0615] *단계 1. 1-브로모-2-플루오로-5-(메틸설포닐)-3-나이트로벤젠*



[0616]

[0617] 질산(0.42㎖, 10.mmol)을 황산(10㎖) 및 브롬(1g, 9mmol) 중의 1-플루오로-4-(메틸설포닐)-2-나이트로벤젠(2g, 9mmol)의 용액에 분액으로 첨가하고 반응물을 5시간 동안 80로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 얼음에 부었다. 수성 층을 메틸렌 클로라이드에 의해 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 $Na_2S_2O_3$, 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 미정제 물질을 얻었다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 백색의 고체(0.80g, 30%)로서 1-브로모-2-플루오로-5-(메틸설포닐)-3-나이트로벤젠을 얻었다.

[0618] *단계 2. 메틸 1-[2-브로모-4-(메틸설포닐)-6-나이트로페녹시]사이클로프로판카복실레이트*



[0619]

[0620] 광유 중의 수소화나트륨(110㎎, 4.7mmol)을 0에서 *N,N*-다이메틸폼아마이드(20㎖) 중의 메틸 1-하이드록시사이클로프로판카복실레이트(100㎎, 0.8mmol)의 용액에 첨가하였다. 5분 후, 1-브로모-2-플루오로-5-(메틸설포닐)-3-나이트로벤젠(250㎎, 0.84mmol)을 첨가하고 반응물을 0에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH(3㎖)에 의해 급냉시키고 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 미정제 물질을 얻었다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 황색의 오일(0.10g, 67%)로서 메틸 1-[2-브로모-4-(메틸설포닐)-6-나이트로페녹시]사이클로프로판카복실레이트를 얻었다. $C_{12}H_{13}BrNO_7S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 394.0 396.0; 측정치: 394.0, 395.9.

[0621] *단계 3. 8-브로모-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온*



[0622]

[0623] 철 분말(500㎎, 8mmol)을 아세트산(40㎖) 중의 메틸 1-[2-브로모-4-(메틸설포닐)-6-나이트로페녹시]사이클로프로판카복실레이트(700㎎, 2mmol)의 용액에 첨가하고, 이것을 질소에 의해 탈기시켰다. 반응물을 60에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트에 의해 희석하고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 $NaHCO_3$에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로

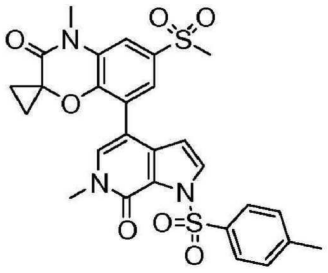
건조시키고, 여과시키고 농축시켜 고체(0.50g, 90%)로서 미정제 물질을 얻었다. $C_{11}H_{11}BrNO_4S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 331.9, 333.9; 측정치: 331.9, 333.8.

[0624] *단계 4. 8-브로모-4-메틸-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온*

[0625] 

[0626] 광유 중의 수소화나트륨(30.mg, 1.3mmol)을 0에서 *N,N*-다이메틸폼아마이드(50mℓ) 중의 8-브로모-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온(280mg, 0.84mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 20분 동안 교반하고 메틸 요오다이드(63㎕, 1.0mmol)를 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올에 의해 급냉시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 미정제 물질을 얻었다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 반고체(0.286g, 96%)로서 8-브로모-4-메틸-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온을 얻었다. $C_{12}H_{13}BrNO_4S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 346.1 및 348.1; 측정치: 346.1, 348.1.

[0627] *단계 5. 4-메틸-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온*

[0628] 

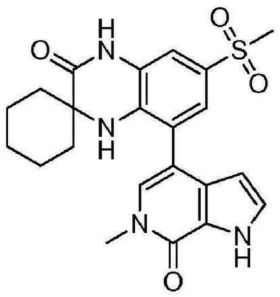
[0629] 8-브로모-4-메틸-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온(260mg, 0.75mmol) 및 6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,6-다이하이드로-7H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-온(390mg, 0.90mmol)을 물(10mℓ) 중의 불화세슘(300mg, 2mmol)과 함께 1,4-다이옥산(40mℓ) 중에 용해시키고 반응물을 질소에 의해 탈기시켰다. 촉매 4-(다이-*tert*-뷰틸포스피노)-*N,N*-다이메틸아닐린-다이클로로팔라듐(2:1)(200mg, 0.2mmol)을 첨가하고, 질소에 의해 탈기시키고 반응물을 2시간 동안 100로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고 $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 미정제 물질을 얻었다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 고체 잔류물(0.27g, 63%)로서 4-메틸-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온을 얻었다. $C_{27}H_{26}N_3O_7S_2$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 568.1; 측정치: 568.1.

[0630] *단계 6. 4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온*

[0631] 물 중의 1.0M 수산화나트륨(2mℓ, 2mmol)을 에탄올(6mℓ) 중의 4-메틸-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온의 용액에 첨가하였다. 반응물을 80에서 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 생성물을 pH 10에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-19 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 후처리 없이 정제하여 백색의 비정질 고체(0.12g, 39%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.14 (d, *J* =

2.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.32 - 1.25 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H). $C_{20}H_{20}N_3O_5S$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 414.1; 측정치: 414.1.

[0632] **실시예 64. 8'-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6'-(메틸설포닐)-1',4'-다이하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,2'-퀴녹살린]-3'-온**



[0633]

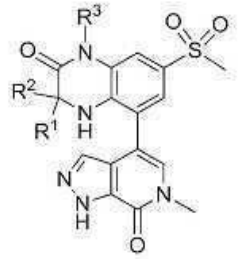
[0634] 실시예 64의 화합물을 실시예 58의 화합물의 합성에 사용된 것과 유사한 실험 절차에 따라 합성하여 백색의 비정질 고체(5mg, 10%)로서 표제 화합물을 얻었다. LCMS 측정치 (M+H)$^+$ = 441.2.

[0635] **실시예 65 내지 66.**

[0636] 실시예 65 내지 66의 화합물 및 이를 제조하기 위해 사용된 실험 절차는 하기 표 10에 기재되어 있다.

표 10

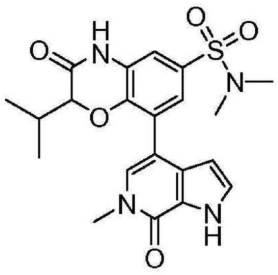
표 10



실시예 번호	명칭	R^1	R^2	R^3	합성 절차
65	8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온	 R^1 및 R^2는 함께 취해짐		H	실시예 번호 57, 26
66	4-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)스피로[1,4-벤족사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온	 R^1 및 R^2는 함께 취해짐		CH_3-	실시예 번호 57, 26, 8

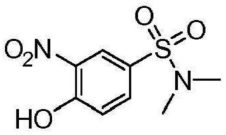
[0637]

[0638] **실시예 67. 2-아이소프로필-N,N-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드**



[0639]

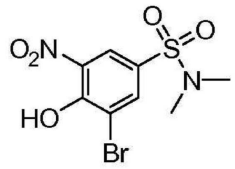
[0640] *단계 1. 4-하이드록시-N,N-다이메틸-3-나이트로벤젠설폰아미드*



[0641]

[0642] THF 중의 2.0M 다이메틸아민(0.2㎖, 0.4mmol)을 실온에서 테트라하이드로퓨란(5㎖) 중의 4-하이드록시-3-나이트로벤젠설포닐 클로라이드(100mg, 0.4mmol)(Ma트라이x 카탈로그 번호 084425) 및 4-*N,N*-다이메틸아미노피리딘(50 mg, 0.4mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 이후 에틸 아세테이트와 1N HCl에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 고체(90mg, 90%)로서 미정제 4-하이드록시-*N,N*-다이메틸-3-나이트로벤젠설폰아미드를 얻었다. $C_8H_{11}N_2O_5S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 247.1; 측정치 = 247.0.

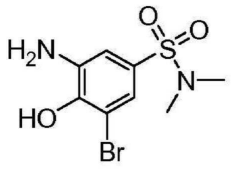
[0643] *단계 2. 3-브로모-4-하이드록시-N,N-다이메틸-5-나이트로벤젠설폰아미드*



[0644]

[0645] 브롬(10㎕, 0.2mmol)을 실온에서 아세트산(2㎖) 중의 4-하이드록시-*N,N*-다이메틸-3-나이트로벤젠설폰아미드(50mg, 0.2mmol) 및 물(0.5㎖) 중의 염화제이철(7mg, 0.04mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 이후 포화 $NaHCO_3$과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, $MgSO_4$ 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 유리로서 미정제 3-브로모-4-하이드록시-*N,N*-다이메틸-5-나이트로벤젠설폰아미드(60mg, 80%)를 얻었다. $C_8H_{10}BrN_2O_5S$에 계산된 LCMS $(M+H)^+$: m/z = 325.1, 327.1; 측정치 = 324.9, 326.9.

[0646] *단계 3. 3-아미노-5-브로모-4-하이드록시-N,N-다이메틸벤젠설폰아미드*



[0647]

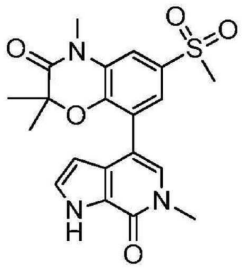
[0648] 라이니 니켈(25mg)을 파르(Parr) 진탕기 병에서 에탄올(5㎖) 중의 3-브로모-4-하이드록시-*N,N*-다이메틸-5-나이트로벤젠설폰아미드(50mg, 0.2mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 질소에 의해 탈기시키고 30psi 수소로 충전하였다. 혼합물을 2시간 동안 진탕시키고, 여과시키고, 농축시켜 황색의 오일(40mg, 90%)로서 미정제 3-아미노-

5-브로모-4-하이드록시-*N,N*-다이메틸벤젠설폰아미드를 얻었다. $C_8H_{12}BrN_2O_3S$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 295.1, 297.1; 측정치 = 295.0, 297.0.

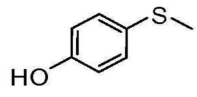
[0649] *단계 4. 2-아이소프로필-N,N-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드*

[0650] 실시예 9에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 그러나 단계 3으로부터의 3-아미노-5-브로모-4-하이드록시-*N,N*-다이메틸벤젠설폰아미드를 사용하여, 미정제 생성물을 제조하였다. 생성물을 pH 10에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색의 비정질 고체(4mg, 40%)로서 표제 화합물을 얻었다. $C_{21}H_{25}N_4O_5S$에 계산된 LCMS (M+H)$^+$: m/z = 445.1; 측정치 = 445.2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.1 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.3-2.2 (m, 1H), 0.80 (dd, 6H).

[0651] **실시예 75. 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**

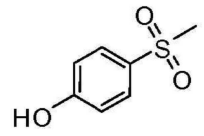
[0652] 

[0653] 단계 1. 4-(메틸티오)페놀

[0654] 

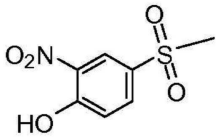
[0655] 4-머캅토페놀(0.5g, 4mmol)(알드리치 카탈로그 번호 559938-5)을 아세톤(10.0mℓ) 중에 용해시키고, 이후 탄산칼륨(0.684g, 4.95mmol) 및 요오도메탄(0.396mℓ, 4.95mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트에 의해 희석하고, 여과시켰다. 유기 층을 진공 하에 농축시켜 황색의 오일을 생성하였다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 투명한 오일로서 4-(메틸티오)페놀을 얻고, 이것은 정치 시 결정화되었다(0.55g, 80%).

[0656] 단계 2. 4-(메틸설포닐)페놀

[0657] 

[0658] 옥손(0.99g, 6.5mmol)(알드리치 카탈로그 번호 22803-6)을 실온에서 에탄올(10.0mℓ) 및 물(10.0mℓ) 중의 4-(메틸티오)페놀(0.50g, 3.2mmol)의 용액에 분액으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 이후 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 반고체(0.60g, 96%)로서 4-(메틸설포닐)페놀을 얻었다. C7H9O3S에 계산된 LCMS (M+H)+: m/z = 173.0; 측정치: 173.0.

[0659] 단계 3. 4-(메틸설포닐)-2-나이트로페놀



[0660]

[0661] 질산(0.1㎖, 3mmol)을 실온에서 아세트산(9㎖) 중의 4-(메틸설포닐)페놀(0.5g, 3mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 80℃로 가열하고, 이후 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기층을 염수에 의해 세척하고, MgSO4 위로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 생성시켰다. 생성물을 에틸 에터로부터 결정화하여 미황색의 고체(0.59g, 100%)로서 4-(메틸설포닐)-2-나이트로페놀을 얻었다. C7H8NO5S에 계산된 LCMS (M+H)+: m/z = 218.1; 측정치: 218.0.

[0662] 단계 4. 2-브로모-4-(메틸설포닐)-6-나이트로페놀



[0663]

[0664] 아세트산(5㎖) 중의 브롬(0.41g, 2.6mmol)을 실온에서 아세트산(20㎖) 중의 4-(메틸설포닐)-2-나이트로페놀(0.63g, 2mmol) 및 물(0.3㎖) 중의 염화제이철(0.08g, 0.5mmol)의 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 이후 물(70㎖)에 의해 희석하여 슬러리를 형성하였다. 고체를 수집하고, 물에 의해 세척하고, 건조시켜 회백색의 분말(0.75g, 80%)로서 2-브로모-4-(메틸설포닐)-6-나이트로페놀을 얻었다. C7H7BrNO5S에 계산된 LCMS (M+H)+: m/z = 295.9, 297.9; 측정치: 296.0, 298.0.

[0665] 단계 5. 2-아미노-6-브로모-4-(메틸설포닐)페놀



[0666]

[0667] 2-브로모-4-(메틸설포닐)-6-나이트로페놀(0.20g, 0.64mmol)을 에탄올(7.0㎖, 120mmol) 중에 용해시키고, 질소에 의해 탈기시키고, 이후 라이니 니켈(75mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 고체로부터 경사여과하고 진공 하에 농축시켜 유리(0.19g, 95%)로서 2-아미노-6-브로모-4-(메틸설포닐)페놀을 얻었다. C7H9BrNO3S에 계산된 LCMS (M+H)+: m/z = 266.1, 268.1; 측정치: 266.0, 268.0.

[0668] 단계 6. 8-브로모-2,2-다이메틸-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온



[0669]

[0670] 2-브로모-2-메틸-프로파노일 브로마이드(0.41㎖, 3.4mmol)(알드리치 카탈로그 번호 252271)를 아세토나이트릴(49.7㎖) 중의 2-아미노-6-브로모-4-(메틸설포닐)페놀(0.75g, 2.8mmol) 및 물(16㎖) 중의 탄산칼륨(1.6g, 11mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고 오일 욕 내에서 80℃로 가열하여 폐환시켰다. 반응물을 18시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고 농축시켜 어두운 오일을 얻었다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 고체(0.84g, 89%)로서 8-브로모-2,2-다이메틸-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. C11H13BrNO4S에 계산된 LCMS (M+H)+: m/z = 334.1, 336.1; 측정치: 334.0, 336.0.

[0671] 단계 7. 8-브로모-2,2,4-트라이메틸-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온



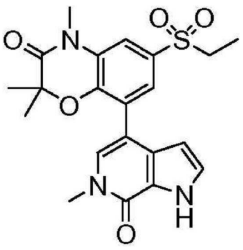
[0672]

[0673] 수소화나트륨(0.12g, 2.9mmol)을 질소 하에 실온에서 N,N-다이메틸폼아마이드(23.4mℓ) 중의 8-브로모-2,2-다이메틸-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(0.82g, 2.4mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하고 메틸 요오다이드(0.30mℓ, 4.9mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반 후, 반응물을 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 유기 층을 염수에 의해 세척하고, 황산마그네슘 위로 건조시키고 농축시켜 고체 잔류물(0.83g, 97%)로서 8-브로모-2,2,4-트라이메틸-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. C12H15BrNO4S에 계산된 LCMS (M+H)+: m/z = 348.1, 350.1; 측정치: 348.0, 350.0.

[0674] 단계 8. 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온

[0675] 실시예 9에서의 조건과 유사한 방법을 이용하여, 그러나 단계 7로부터의 8-브로모-2,2,4-트라이메틸-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 사용하여, 미정제 생성물을 제조하였다. 생성물을 pH 10에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 분취용 HPLC에 의해 정제하여 회백색의 비정질 고체(25mg, 30%)로서 표제 화합물을 얻었다. C20H22N3O5S에 계산된 LCMS (M+H)+: m/z = 416.1; 측정치: 416.1. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.11 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 6.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).

[0676] **실시예 76. 6-(에틸설포닐)-2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**



[0677]

[0678] *단계 1. 8-브로모-6-(에틸설포닐)-2,2-다이메틸-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*



[0679]

[0680] 탄산칼륨(200mg, 1mmol)을 아세토나이트릴(2mℓ) 및 2-브로모-2-메틸-프로판산 에틸 에스터(520mg, 2.7mmol) 중의 실시예 51, 단계 5로부터의 2-아미노-6-브로모-4-(에틸설포닐)페놀(180mg, 0.64mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응물을 여과시키고, 농축시키고 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 백색의 고체(124mg, 54%)로서 8-브로모-6-(에틸설포닐)-2,2-다이메틸-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. C12H15BrNO4S에 계산된 LCMS (M+H)+: m/z = 348.1, 350.1; 측정치: 347.8, 349.9.

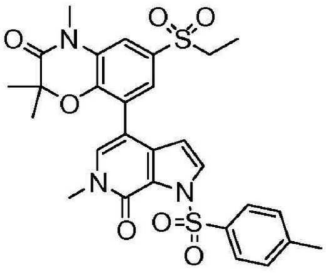
[0681] *단계 2. 8-브로모-6-(에틸설포닐)-2,2,4-트라이메틸-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*



[0682]

[0683] 광유 중의 수소화나트륨(19㎎, 0.78㎜ol)을 0℃에서 N,N-다이메틸폼아마이드(30㎖) 중의 8-브로모-6-(에틸설포닐)-2,2-다이메틸-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(180㎎, 0.52㎜ol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 20분 동안 교반하고 메틸 요오다이드(39㎕, 0.62㎜ol)를 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH에 의해 급냉시키고 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수에 의해 세척하고, MgSO4 위로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 폼(280㎎, 96%)으로서 미정제 8-브로모-6-(에틸설포닐)-2,2,4-트라이메틸-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. C13H17BrNO4S에 계산된 LCMS (M+H)+: m/z = 362.0, 364.0; 측정치: 362.0, 364.0.

[0684] *단계 3. 6-(에틸설포닐)-2,2,4-트라이메틸-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*



[0685]

[0686] 8-브로모-6-(에틸설포닐)-2,2,4-트라이메틸-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(200㎎, 0.6㎜ol) 및 6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,6-다이하이드로-7H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-온(280㎎, 0.66㎜ol)을 물(10㎖) 중의 불화세슘(200㎎, 2㎜ol)과 함께 1,4-다이옥산(30㎖) 중에 용해시키고 질소에 의해 탈기시켰다. 촉매 4-(다이-tert-뷰틸포스피노)-N,N-다이메틸아닐린-다이클로로팔라듐(2:1)(100㎎, 0.2㎜ol)을 첨가하고, N2에 의해 탈기시키고 반응물을 2시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트에 의해 희석하고 물, 염수에 의해 세척하고 MgSO4 위로 건조시키고, 이후 여과시키고 농축시켜 미정제 물질을 얻었다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트 구배를 용리시키는 실리카 겔에서 FCC에 의해 정제하여 유리(200㎎, 60%)로서 6-(에틸설포닐)-2,2,4-트라이메틸-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. C28H30N3O7S2에 계산된 LCMS (M+H)+: m/z = 584.1; 측정치: 584.2.

[0687] *단계 4. 6-(에틸설포닐)-2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온*

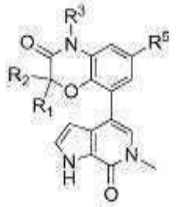
[0688] 물 중의 1.0M 수산화나트륨(1㎖, 1㎜ol)을 용액에 첨가하여 에탄올(4㎖) 중의 6-(에틸설포닐)-2,2,4-트라이메틸-8-{6-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일}-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온을 얻었다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고 pH 10에서 완충된 물:아세토나이트릴 구배를 용리시키는 C-18 칼럼에서 후처리 없이 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색의 비정질 고체(110㎎, 50%)로서 표제 화합물을 얻었다. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.12 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H). C21H24N3O5S에 계산된 LCMS (M+H)+: m/z = 430.1; 측정치: 430.1.

[0689] **실시예 68 내지 83.**

[0690] 실시예 68-83의 화합물 및 이를 제조하기 위해 사용된 실험 절차는 하기 표 11에 기재되어 있다.

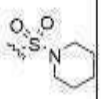
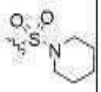
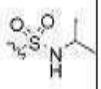
표 11

표 11



실시예 번호	명칭	R^1	R^2	R^3	R^5	합성 절차
68	2-아이소프로필-N-메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드	*i*-Prop	H	H		실시예 번호 67
69	N,N,2,2,4-펜타메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드	CH_3-	CH_3-	CH_3-		실시예 번호 67, 8
70	N,N,2,2-테트라메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드	CH_3-	CH_3-	H		실시예 번호 67
71	2-아이소프로필-N,N,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드	*i*-Prop	H	CH_3-		실시예 번호 67, 8

[0691]

72	2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(피페리딘-1-일설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	CH_3-	CH_3-	H		실시예 번호 67
73	2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(피페리딘-1-일설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	CH_3-	CH_3-	CH_3-		실시예 번호 67, 8
74	N-아이소프로필-2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설폰아미드	CH_3-	CH_3-	H		실시예 번호 67
75	2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	CH_3-	CH_3-	CH_3-		실시예 번호 75
76	6-(에틸설포닐)-2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	CH_3-	CH_3-	CH_3-		실시예 번호 76
77	6-(아이소프로필설포닐)-2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	CH_3-	CH_3-	CH_3-		실시예 번호 51, 8

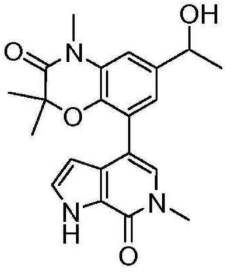
[0692]

78	6-(에틸설포닐)-2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	CH_3-	CH_3-	H		실시예 번호 51
79	6-(아이소프로필설포닐)-2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	CH_3-	CH_3-	H		실시예 번호 51
80	6-아세틸-2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	CH_3-	CH_3-	H		실시예 번호 9
81	6-(1-하이드록시에틸)-2,2-다이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	CH_3-	CH_3-	H		실시예 번호 80, 50
82	6-아세틸-2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	CH_3-	CH_3-	CH_3-		실시예 번호 9, 8
83	6-(1-하이드록시에틸)-2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온	CH_3-	CH_3-	CH_3-		실시예 번호 82, 50

[0693]

[0694] **실시예 83A. 6-(1-하이드록시에틸)-2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(거울상이성질체 1)**

[0695] **실시예 83B. 6-(1-하이드록시에틸)-2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(거울상이성질체 2)**



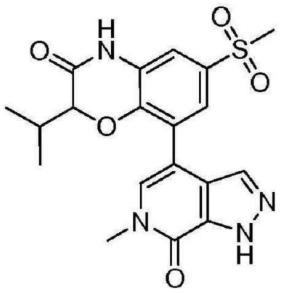
[0696]

[0697] 실시예 83의 화합물의 거울상이성질체를 하기 조건을 사용하여 분취용 키랄 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다: 칼럼: 페노메넥스 룩스 셀룰로스 C-2, 5㎛, 21, 2x250㎜; 이동상: 60% EtOH/헥산, 구배 조건: 18㎖/분에서 등용매, 로딩: 900㎕에서 9.0㎎, 실행 시간: 11분; 피크 보유 시간: 6.4 및 8.5분.

[0698] 실시예 83A, 피크 1(6.4분) C21H24N3O4에 계산된 LCMS (M+H)+: m/z = 382.1; 측정치: 382.1. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.99 (s, 1H), 7.22 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.08 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.27 (s, 6H).

[0699] 실시예 83B, 피크 2(8.5분) C21H24N3O4에 계산된 LCMS (M+H)+: m/z = 382.1; 측정치: 382.1. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.99 (s, 1H), 7.22 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.08 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.27 (s, 6H).

[0700] **실시예 84. 2-아이소프로필-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설포닐)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온**

[0701] 

[0702] 실시예 84의 화합물을 실시예 44 및 26의 화합물의 합성에 사용된 것과 유사한 실험 절차에 따라 합성하여 백색의 비정질 고체(12㎎, 20%)로서 표제 화합물을 얻었다. LCMS 측정치 (M+H)+ = 417.1. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.33 - 2.17 (m, 1H), 0.78 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[0703] **분석 데이터**

[0704] 실시예 2 내지 4, 13 내지 16, 23 내지 24, 33 내지 34, 40 내지 41, 45 내지 49, 52 내지 56, 59 내지 62, 65 내지 66 및 68 내지 83의 화합물에 대한 1H NMR 데이터(배리언 이노바(Varian Inova) 500 분광기, 머큐리(Mercury) 400 분광기 또는 배리언(또는 머큐리) 300 분광기) 및 LCMS 질량 스펙트럼 데이터(MS)는 하기 표 12에 제공된다.

표 12

표 12

실시예 번호	MS [M+H]+	^{1}H NMR 스펙트럼
2	338.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.08 - 6.92 (m, 2H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 6.17 (bs, 1H), 4.39 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.21 (dd, J = 11.3, 6.4 Hz, 1H), 0.81 (dd, J = 7.7 Hz, 6H).
3	310.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.68 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
4	324.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 7.26 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.90 (q, J = 4.7, 4.1 Hz, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
13	425.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 - 7.13 (m, 3H), 6.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.26 - 6.12 (m, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 2H), 4.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.16 (dd, J = 12.0, 6.7 Hz, 1H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
14	508.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 6.1, 3.3 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.08 - 4.90 (m, 1H), 4.86 - 4.67 (m, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.51 - 3.38 (m, 4H), 3.21 - 3.06 (m, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.20 - 2.04 (m, 1H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
15	459.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 8.71 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.49 - 5.22 (m, 2H), 4.58 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.35 - 2.15 (m, 1H), 0.82 (dd, J = 6.9 Hz, 6H).
16	410.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 4.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.78 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
23	366.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 6.93 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 6.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 0.88 - 0.73 (m, 1H), 0.28 - 0.14 (m, 1H), 0.12 - 0.03 (m, 1H), 0.03 - -0.06 (m, 2H).
24	402.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 4H), 7.13 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.49 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).
33	451.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.23 - 6.12 (m, 1H), 4.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.54 - 3.45 (m, 4H) 2.29 - 2.17 (m, 1H), 0.81 (dd, 6H).

[0705]

34	409.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.17 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 0.87 - 0.75 (m, 6H).
40	409.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.33 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.35 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.19 (dd, J = 11.1, 6.8 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.81 (dd, J = 13.7, 6.8 Hz, 6H).
41	381.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.18 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
45	402.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 10.97 (bs, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).
46	450.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 11.29 (bs, 1H), 7.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 5H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.17 (s, 3H).
47	430.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 0.73 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 6H).
48	418.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 9.3, 3.4 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.36 - 3.28 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.12 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 1H).
49	380.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.15(s, 0H), 4.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.24 - 2.09 (m, 1H), 0.75 (dd, J = 6.8, 3.1 Hz, 6H).
52	444.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 2H), 6.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.76 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 6H).
53	470.2	
54	444.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 1.15 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.72 (dd, J = 6.8 Hz, 6H).
55	444.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.65 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 2.34 - 2.17 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.79 (dd, J = 6.5 Hz, 6H).
56	458.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.0

[0706]

		Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.75 (dd, *J* = 7.3 Hz, 6H).
59	427.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 6H).
60	415.1	
61	415.1	
62	413.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.02 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.43 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 2.15 (q, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 1H).
65	401.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.26 - 1.18 (m, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 2H).
66	415.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.27 - 1.19 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (m, 2H).
68	431.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 (s, 2H), 7.25 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.18 - 6.08 (m, 1H), 4.4-4.3 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 0.76 (dd, *J* = 9.1, 7.0 Hz, 6H).
69	445.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.66 (s, 6H), 1.39 (s, 6H).
70	431.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.63 (s, 6H), 1.39 (s, 6H).
71	459.1	
72	471.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.84 (bs, 4H), 1.54 - 1.30 (m, 6H), 1.27 (s, 6H).
73	485.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.89 (bs, 4H), 1.55 - 1.36 (m, 6H), 1.34 (s, 6H).
74	445.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.08 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).
75	416.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).
76	430.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 6.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[0707]

77	444.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 6.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
78	416.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.27 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
79	430.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 6.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
80	366.2	
81	368.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.27 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.20 - 6.09 (m, 1H), 5.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.56 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.38 - 1.25 (m, 9H).
82	380.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).
83	382.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 7.22 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.08 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.27 (s, 6H).

[0708]

[0709] **실시예 A1: BRD4 알파스크린(AlphaScreen)(상표명) 검정**

[0710] **BRD4 알파스크린(상표명) 검정**

[0711] BRD4-BD1 및 BRD4-BD2 검정을 BD1에 대해 40㎕ 및 BD2에 대해 60㎕의 최종 용적으로 백색의 384웰 폴리스타이렌 플레이트에서 수행하였다. 저해제를 DMSO 중에 처음에 연속하여 희석하고, 플레이트 웰에 첨가한 후 다른 반응 성분을 첨가하였다. 검정에서의 DMSO의 최종 농도는 1.25%(BD1) 및 0.83%(BD2)였다. 1nM 미만의 농도로 50nM 바이오틴 표지된 테트라-아세틸화 히스톤 H4 펩타이드(H4Ac4) 및 BRD4-BD1 또는 BRD4-BD2 단백질을 함유하는 검정 완충제(50mM 트리스-HCl, pH 7.5, 0.01% Tween-20, 0.01% BSA, 5mM DTT) 중에 실온에서 검정을 수행하였다. 75분 동안 항온처리한 후, 감소한 광 하에 2-4㎍/㎖의 최종 농도로 스트렙타비딘 공여자 비드(PerkinElmer 6760002) 및 GSH 수여자 비드(PerkinElmer-AL109C)가 보충된 20㎕의 검정 완충제를 첨가하였다. 플레이트 실링 후, 플레이트를 암소에서 실온에서 75분 동안 항온처리한 후, PHERAstar FS 플레이트 판독기(BMG Labtech)에서 판독하였다. GraphPad Prism 5.0 소프트웨어를 사용하여 저해제 농도의 로그에 대해 대조군 활성의 백분율의 곡선을 작도함으로써 IC50 결정을 수행하였다.

[0712] 실시예에 대한 IC50 데이터는 검정 A1에 의해 결정되는 바대로 표 13에 제시된다(칼럼 기호: +는 100nM 이하를 나타내고; ++는 100nM 초과 및 1000nM 이하를 나타내고; +++는 1000nM 초과 및 10,000nM 이하를 나타낸다).

표 13

표 13

실시예 번호	BRD4-BD1 IC_{50}(nM)	BRD4-BD2 IC_{50}(nM)
1	+	+
2	+	+
3	++	+
4	++	+
5	++	+
6	+	+
7	+	+
8	++	+
9	+	+
9A	+	+
9B	+	+
10	+	+
11	++	++
12	++	+
13	++	+
14	++	+
15	+	+
16	++	+
17	++	+
18	++	+
19	++	+
20	+	+
21	++	+
22	++	+
23	+	+
24	+	+
24A	+	+
24B	+	+
25	+	+
26	+	+
27	+	+
28	++	+
29	+	+
30	+	+
31	+	+
32	++	+

[0713]

33	+	+
34	+	+
35	+	+
35A	+	+
35B	+	+
36	+	+
37	+	+
38	++	+
39	+	+
40	+	+
41	+	+
42	+	+
42A	+	+
42B	+	+
43	++	+
44	+	+
44A	+	+
44B	+	+
45	+	+
46	+	+
47	+	+
47A	+	+
47B	+	+
48	+	+
49	+	+
50	+	+
51	+	+
52	+	+
53	+	+
54	+	+
55	+	+
56	+	+
57	+	+
58	+	+
59	+	+
60	+	+
61	+	+
62	+	+
63	+	+
64	+	+
65	+	+
66	+	+

[0714]

67	+	+
68	+	+
69	+	+
70	+	+
71	+	+
72	+	+
73	+	+
74	+	+
75	+	+
76	+	+
77	+	+
78	+	+
79	+	+
80	+	+
81	+	+
82	+	+
83	+	+
83A	+	+
83B	+	+
84	+	+

[0715]

[0716] **실시예 B1: KMS.12.BM 세포 생존능력 검정**

[0717] KMS.12.BM 세포주(인간 골수종)를 JCRB(일본 오사카)로부터 구입하고, 10% FBS 배양 배지에 의해 RPMI 중에 유지시켰다. ATP 정량화를 통해 화합물의 세포독성 활성을 측정하기 위해, KMS.12.BM 세포를 시험 화합물의 농도의 존재 또는 부재 하에 96웰 폴리스타이렌 깨끗한 검정색 조직 배양 플레이트(Greiner-bio-one 내지 VWR(뉴저지주))로 100㎕당 5000개의 세포/웰로 RPMI 배양 배지에서 도말하였다. 3일 후, 100㎖의 Cell Titer-GLO Luminescent(Promega(위스콘신주 매디슨)) 세포 배양 물질을 실온에서 10분 동안 각각의 웰에 첨가하여 발광 신호를 안정화시켰다. 이것은, 대사 활성 세포의 존재의 신호를 보내는, 존재하는 ATP의 정량화에 기초한 배양에서 생존가능 세포의 수를 결정하였다. 발광은 Top Count 384(Packard Bioscience through Perkin Elmer(마이애미주 보스턴))에 의해 측정된다. 화합물 저해는 약물 없이 배양된 세포에 대해 결정되고, IC50은 50%의 세포사에 필요한 화합물 농도로서 보고된다. 실시예에 대한 IC50 데이터는 검정 B1에 의해 결정되는 바대로 표 14에 제시된다(칼럼 기호: +는 1000nM 이하를 나타내고; ++는 1000nM 초과 및 10,000nM 이하를 나타내고; NA는 데이터가 이용 가능하지 않다는 것을 나타낸다).

표 14

표 14

실시예 번호	KMS.12.BM IC_{50}(nM)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
9A	+
9B	+
10	+
11	해당없음
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	++
23	++
24	+
24A	+
24B	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+

[0718]

35	+
35A	+
35B	+
36	+
37	+
38	해당없음
39	해당없음
40	+
41	+
42	+
42A	+
42B	+
43	해당없음
44	+
44A	+
44B	+
45	+
46	+
47	+
47A	+
47B	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+

[0719]

69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
83A	+
83B	+
84	+

[0720]

[0721] **실시예 C1: KMS.12.BM C-myc ELISA 검정**

[0722] KMS.12.BM 세포주(인간 골수종)를 JCRB(일본 오사카)로부터 구입하고, 10% FBS 배양 배지에 의해 RPMI 중에 유지시켰다. 화합물의 C-myc 저해 활성을 측정하기 위해, KMS.12.BM 세포를 시험 화합물의 농도의 존재 또는 부재하에 96웰 편평 바닥 폴리스타이렌 조직 배양 플레이트(Corning 내지 VWR(뉴저지주))로 200㎕당 75000개의 세포/웰로 RPMI 배양 배지에서 도말하였다. 2시간 후, 세포를 펠렛화하고 프로테아제 저해제(Life Technologies(뉴저지주 그랜드 아일랜드) 및 시그마(미조리주 세인트 루이스))의 존재 하에 세포 추출 완충제(BioSource(캘리포니아주 칼스바드))에 의해 용해시켰다. 깨끗해진 용해물을 C-myc 상업용 ELISA(Life Technologies(뉴저지주 그랜드 아일랜드))에서 시험하였다. 화합물 저해는 약물 없이 배양된 세포에 대해 결정되고, IC50은 50%의 C-myc 저해에 필요한 화합물 농도로서 보고된다.

[0723] 본 명세서에 기재된 것 이외의 본 발명의 다양한 변형이 상기 설명으로부터 당해 분야의 당업자에게 명확할 것이다. 이러한 변형은 청구항의 범위 내에 해당하는 것으로 또한 의도된다. 본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 공보를 포함하는 각각의 참조문헌은 본 명세서에서 그 전문이 참조로 포함된다.