



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0054424
(43) 공개일자 2017년05월17일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7008810
(22) 출원일자(국제) 2015년09월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년03월30일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2015/088898
(87) 국제공개번호 WO 2016/034137
국제공개일자 2016년03월10일</p> <p>(30) 우선권주장
201410442948.2 2014년09월02일 중국(CN)
201510291890.0 2015년06월01일 중국(CN)</p> | <p>(71) 출원인
씨에스피씨 종콰이 팔마씨우티컬 테크놀로지 (스
자좡) 컴퍼니 리미티드
중국 허베이 050035 스좌좡 후양호 스트리트 넘버
226</p> <p>(72) 발명자
시, 잉
중국, 허베이 050035, 스좌좡 시티, 후양호 스트
리트, 넘버 226
가오, 칭쯔
중국, 허베이 050035, 스좌좡 시티, 후양호 스트
리트, 넘버 226
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
이건주, 김정훈</p> |
|--|--|

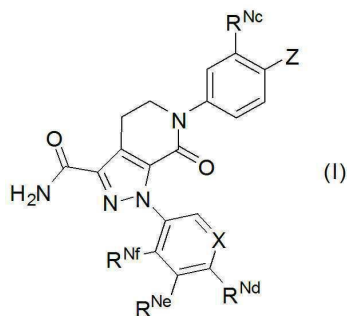
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 피라졸로[3,4-c]피리딘 유도체

(57) 요약

화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 또는 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 전술한 화합물들을 함유하는 약학 조성물이 개시된다. 전술한 화합물들은 Xa 인자의 양성 효과를 저해하는 활성이 있고, 저출혈 위험성인 경우에 Xa 인자의 양성 효과를 저해하는 질환을 예방 및/또는 치료하는 약제의 제조에 사용될 수 있다.

화학식 (I)



(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61K 31/4545 (2013.01)

A61K 31/496 (2013.01)

A61K 31/55 (2013.01)

(72) 발명자

미, 이

중국, 허베이 050035, 스좌좡 시티, 후양호 스트리트, 넘버 226

왕, 슈량

중국, 허베이 050035, 스좌좡 시티, 후양호 스트리트, 넘버 226

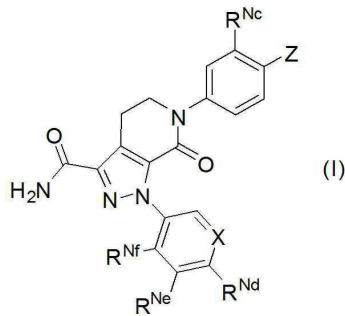
명세서

청구범위

청구항 1

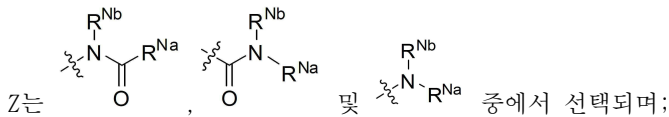
화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 또는 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

화학식 (I)



이 식에서,

X는 CH 및 N 중에서 선택되고;



R^{Na} 및 R^{Nb}는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알콕시-C₀₋₆알킬, (C₀₋₆알킬)(C₀₋₆알킬)N-C₁₋₆알킬, (C₂₋₆알킬렌)N-C₁₋₆알킬 또는 카르바모일-C₁₋₆알킬 중에서 선택되고; 또는

R^{Na} 및 R^{Nb}는 여기에 부착된 원자들과 함께 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티를 형성하고,

여기서, 상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 하나의 R^{Ng}에 의해 치환되고, 이 R^{Ng}는 수소, C₁₋₄알킬, 하이드록시, C₁₋₄알콕시, 할로젠, 옥소 및 아미노 중에서 선택되고,

상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 R^{Nb}에 부착한 N 원자외에, N, O 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하고,

상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 이중 결합을 함유하며;

R^{Nc}는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알콕시 중에서 선택되고;

RNd는 수소, C₁₋₆알콕시, 할로젠-치환된 C₁₋₆알콕시, 카르바모일-C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬 중에서 선택되며;

R^{Ne}는 수소, 할로젠, C₁₋₆알콕시, 할로젠-치환된 C₁₋₆알콕시, 카르바모일-C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬 중에서 선택되고;

R^{Nf}는 수소, 할로젠, C₁₋₆알콕시, 할로젠-치환된 C₁₋₆알콕시, 카르바모일-C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬 중에서 선택된다;

단, 다음과 같은 화합물은 함유하지 않는, 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 또는 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

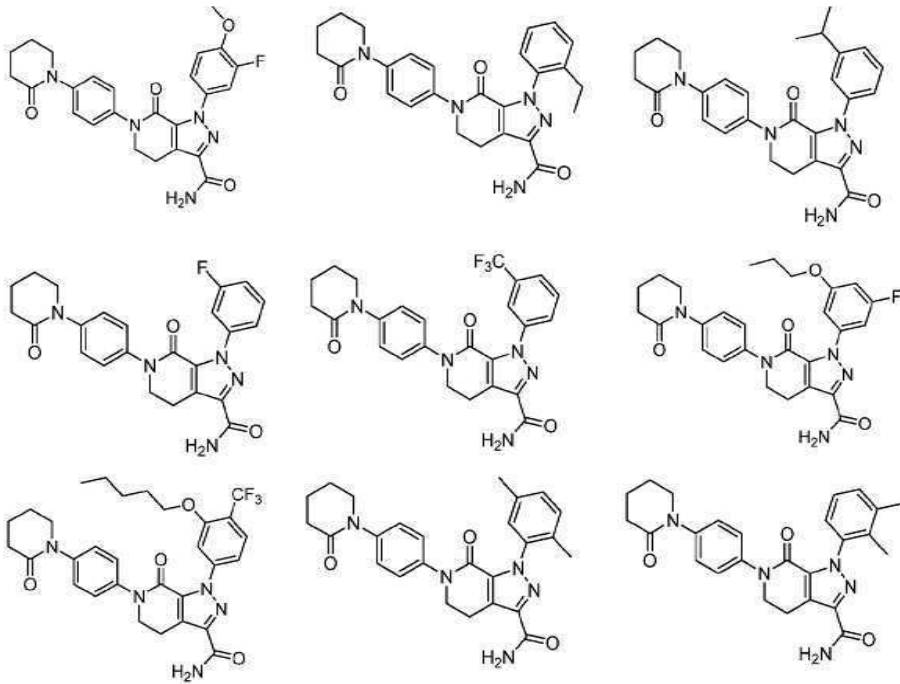
1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

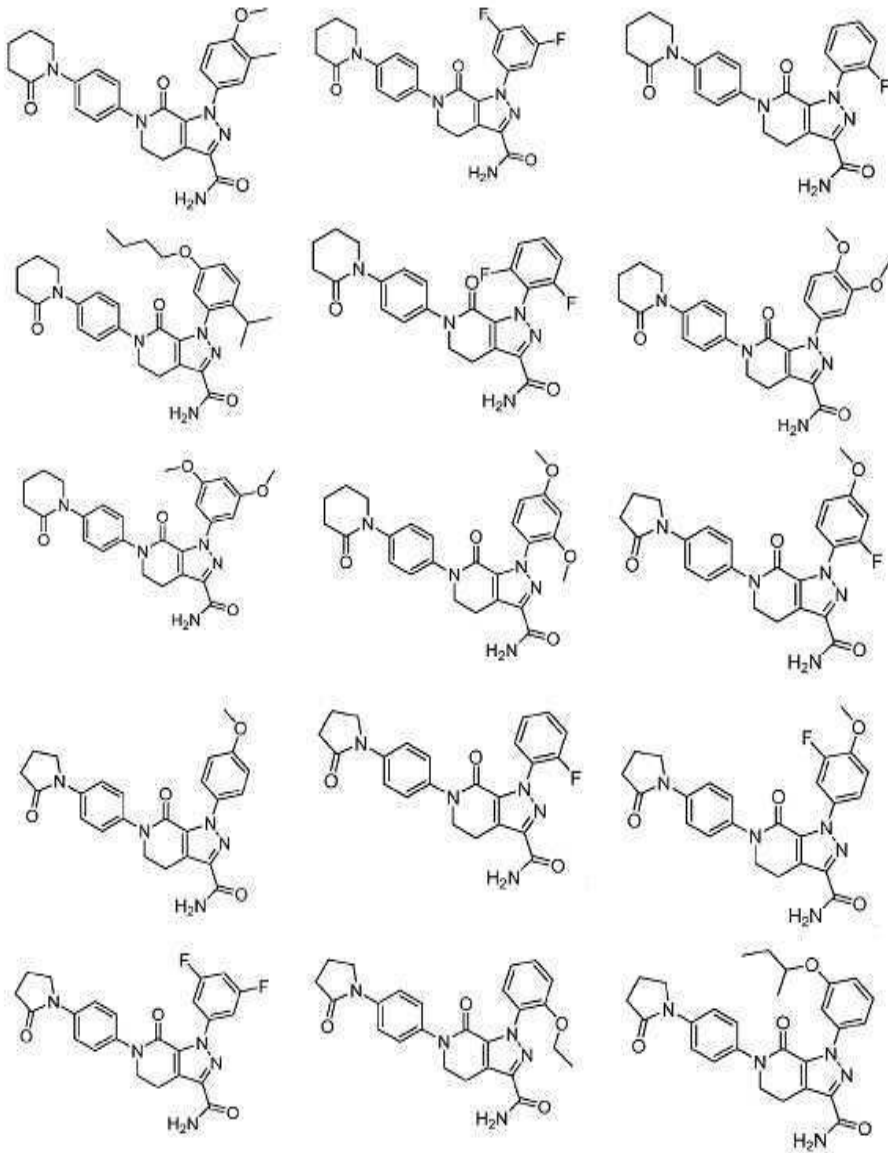
1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

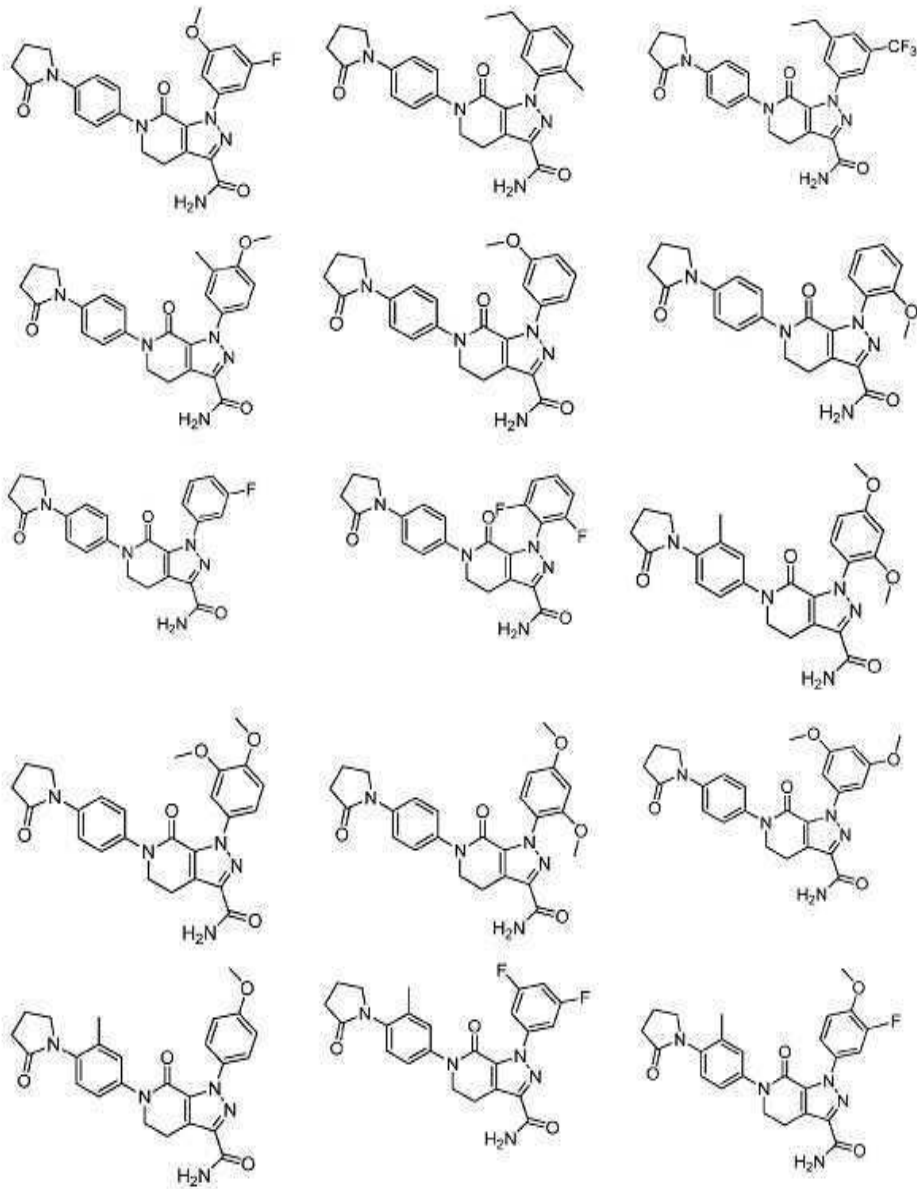
1-(3-클로로페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

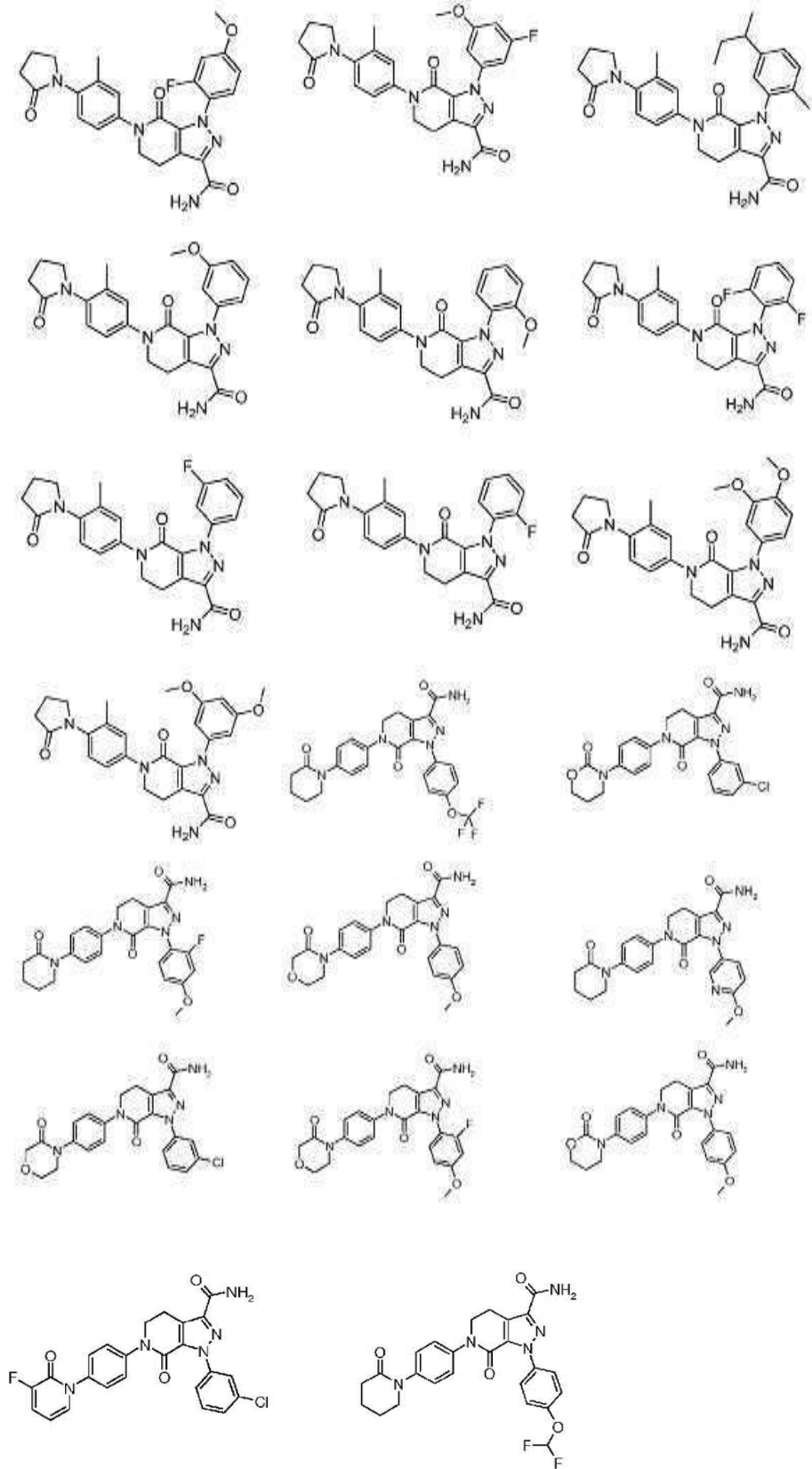
1-(3-클로로페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페라진-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드







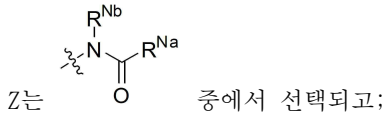


청구항 2

제1항에 있어서, X가 CH인 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 또는 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학 적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,



R^{Na} 및 R^{Nb} 는 여기에 부착된 원자들과 함께 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티를 형성하고,

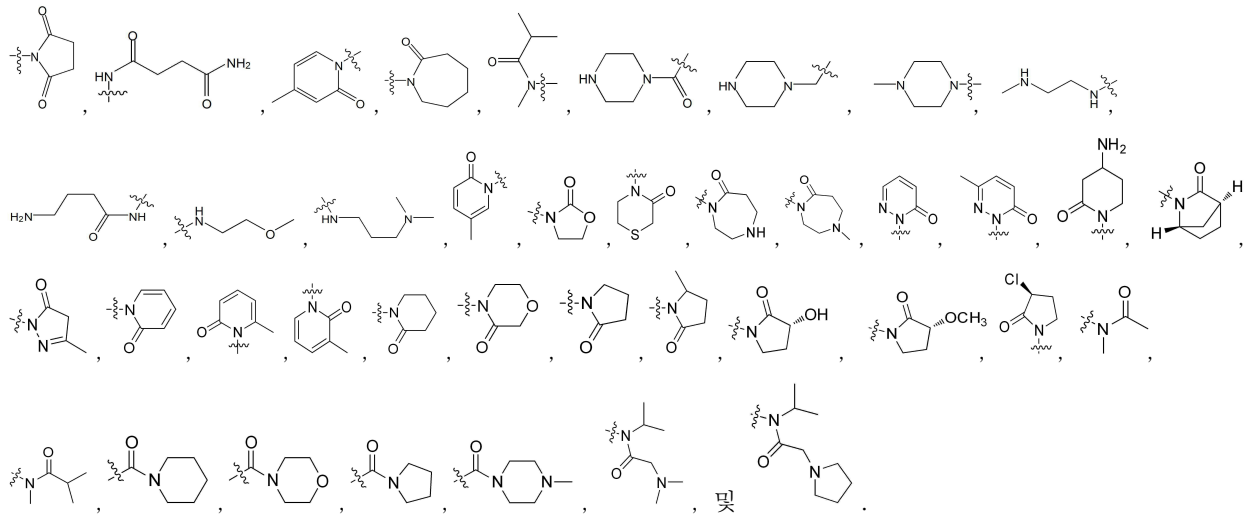
이때, 상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 하나의 R^{Ng} 에 의해 치환되고, 이 R^{Ng} 는 수소, C_{1-4} 알킬, 하이드록시, C_{1-4} 알콕시, 할로젠, 옥소 및 아미노 중에서 선택되고,

상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 R^{Nb} 에 부착한 N 원자외에, N, O 및 S 중에서 선택되는 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하며,

상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 것인, 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 또는 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 다음 중에서 선택되는 것인, 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Nc} 가 수소 및 메틸 중에서 선택되는 것인, 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Nd} 가 C_{1-3} 알콕시 중에서 선택되는 것인, 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Ne} 가 수소, 염소 및 불소 중에서 선택되는 것인, 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

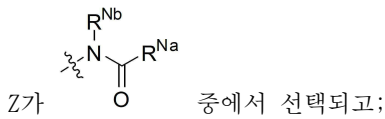
청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Nf} 가 수소, 염소 및 불소 중에서 선택되는 것인, 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,



R^{Na} 및 R^{Nb}가 이들에 부착된 원자들과 함께 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티를 형성하며,

여기서, 상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 하나의 R^{Ng}에 의해 치환되고, 이 R^{Ng}는 수소, C₁₋₄알킬, 하이드록시, C₁₋₄알콕시, 할로젠, 옥소 및 아미노 중에서 선택되며,

상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 R^{Nb}에 부착한 N 원자외에, N, O 및 S 중에서 선택되는 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하며,

상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 이중 결합을 함유하고,

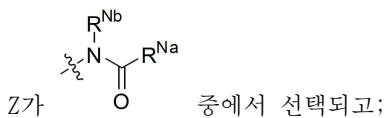
RNd는 C₁₋₆알콕시 중에서 선택되고,

R^{Nc}, R^{Ng}, R^{Ne} 및 R^{Nf} 중 적어도 하나는 수소가 아닌, 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 CH이고;



R^{Na} 및 R^{Nb}가 여기에 부착된 원자들과 함께, 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티를 형성하고;

여기서, 상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티가 하나의 R^{Ng}에 의해 치환되며, 이 R^{Ng}는 수소 및 메틸 중에서 선택되고;

상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 R^{Nb}에 부착한 N 원자 외에, N, O 및 S 중에서 선택되는 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하며,

상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 이중 결합을 함유하고,

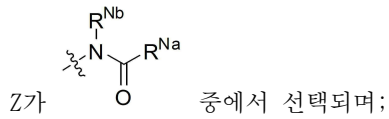
RNd는 에톡시 중에서 선택되고;

R^{Nc}, R^{Ng}, R^{Ne} 및 R^{Nf} 중 적어도 하나는 수소가 아닌, 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체 또는 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 CH이고;



R^{Na} 및 R^{Nb}는 여기에 부착된 원자들과 함께 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티를 형성하고,

여기서, 상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 하나의 R^{Ng}에 의해 치환되며, 이 R^{Ng}는 수소 및 메틸 중에서 선택되고;

상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 R^{Nb}에 부착한 N 원자 외에, N, O 및 S 중에서 선택되는 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하며,

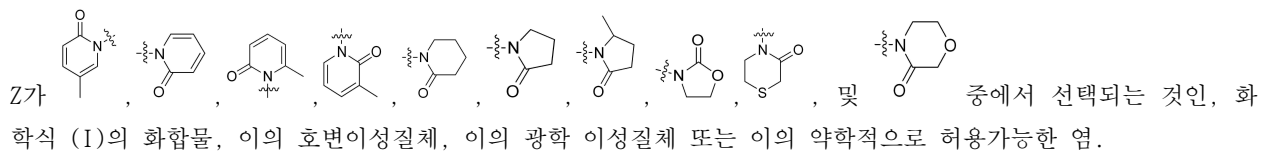
상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 이중 결합을 함유하고,

RNd는 에톡시 중에서 선택되고;

R^{Nc}는 메틸인, 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

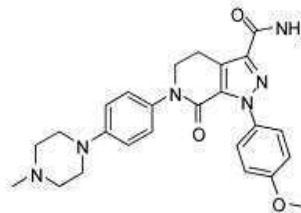
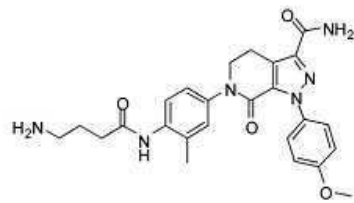
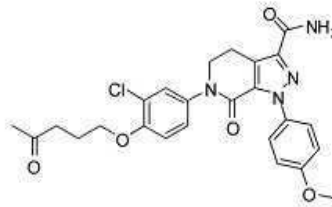
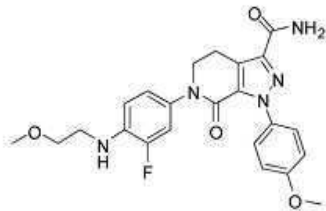
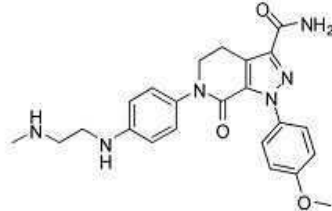
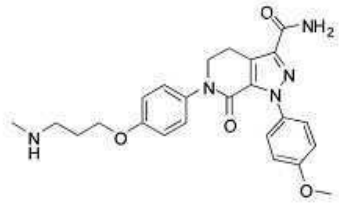
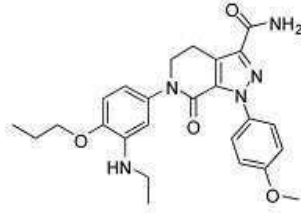
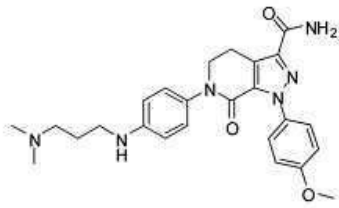
청구항 12

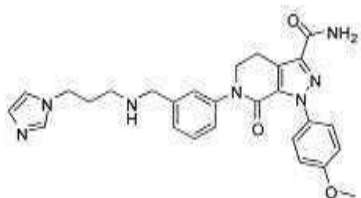
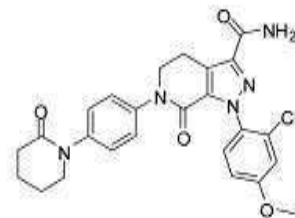
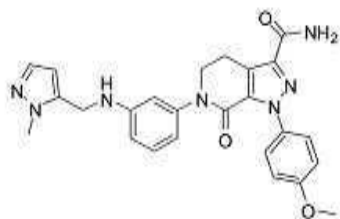
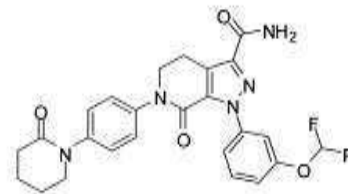
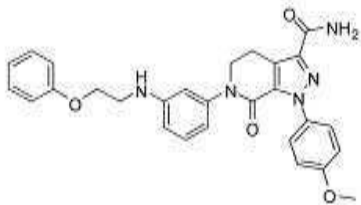
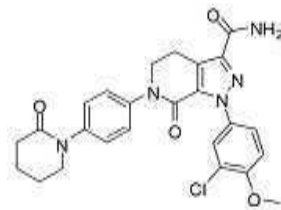
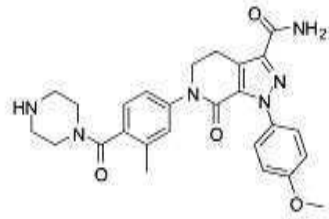
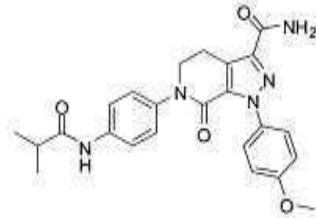
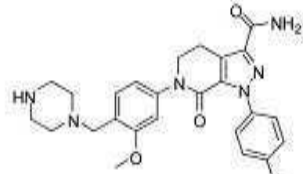
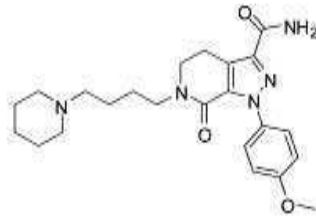
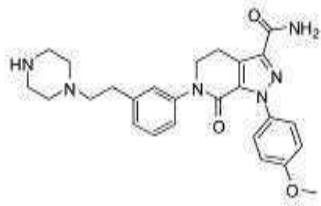
제10항 또는 제11항에 있어서,

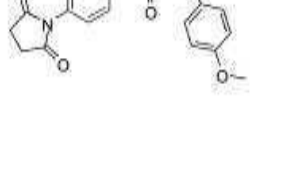
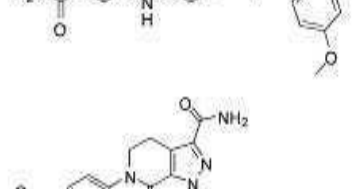
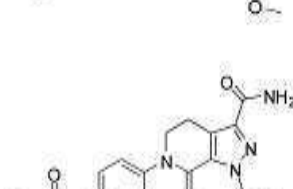
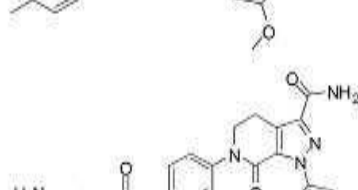
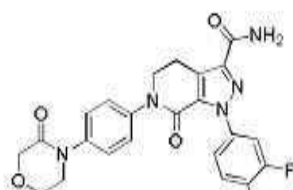
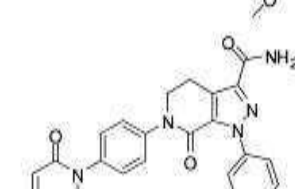
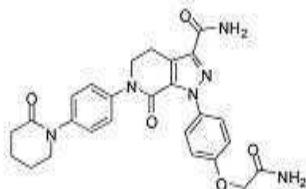
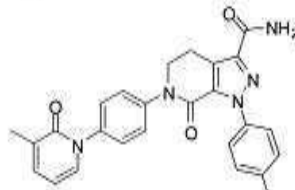
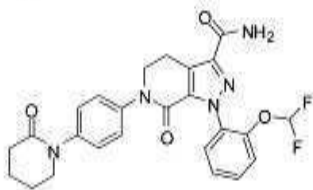
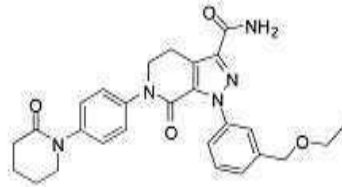
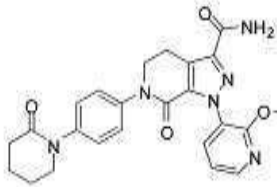
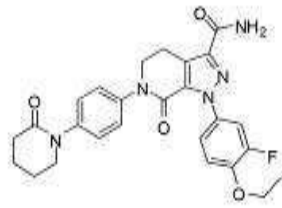
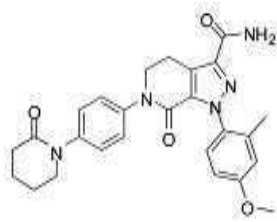


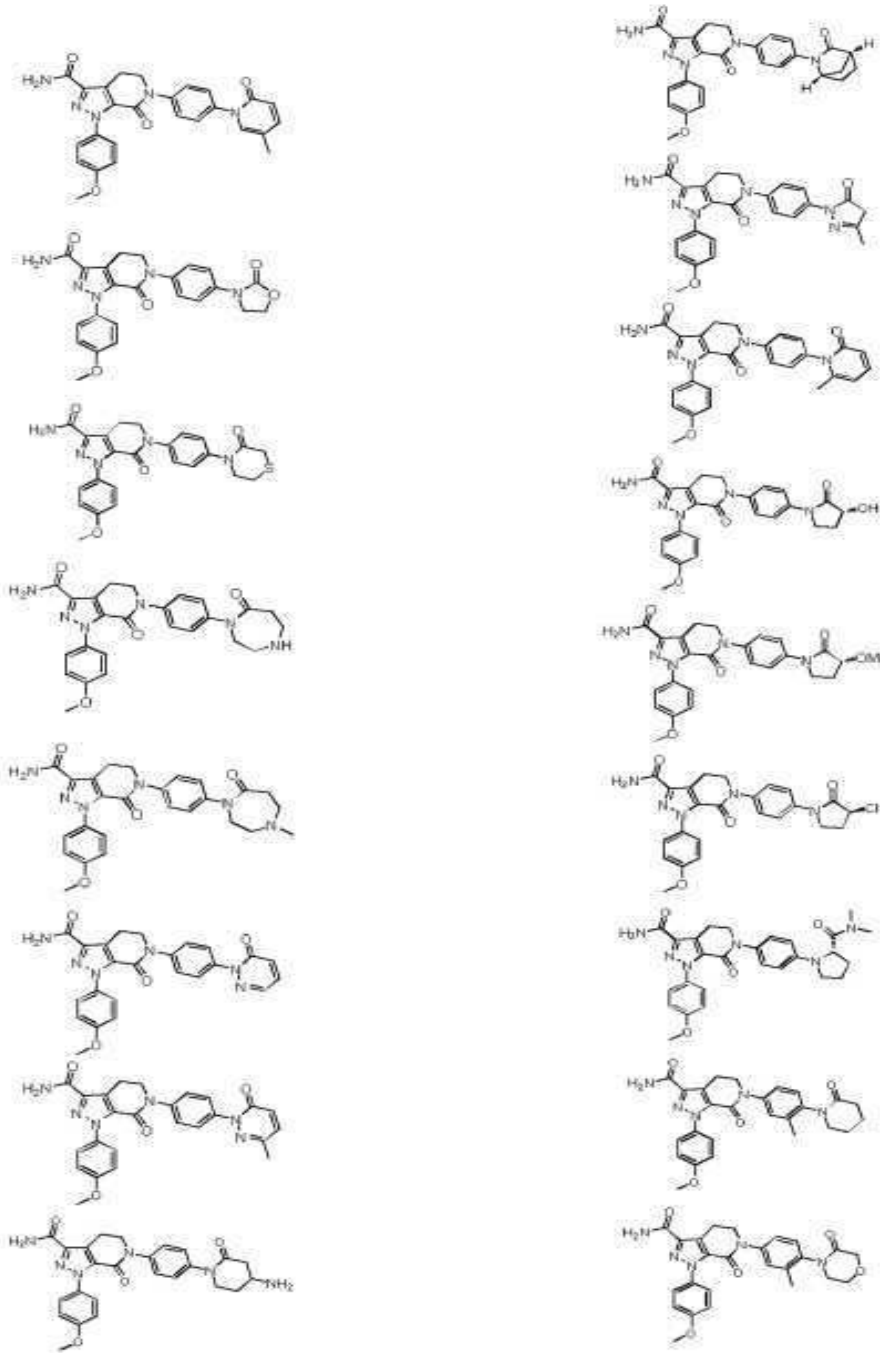
청구항 13

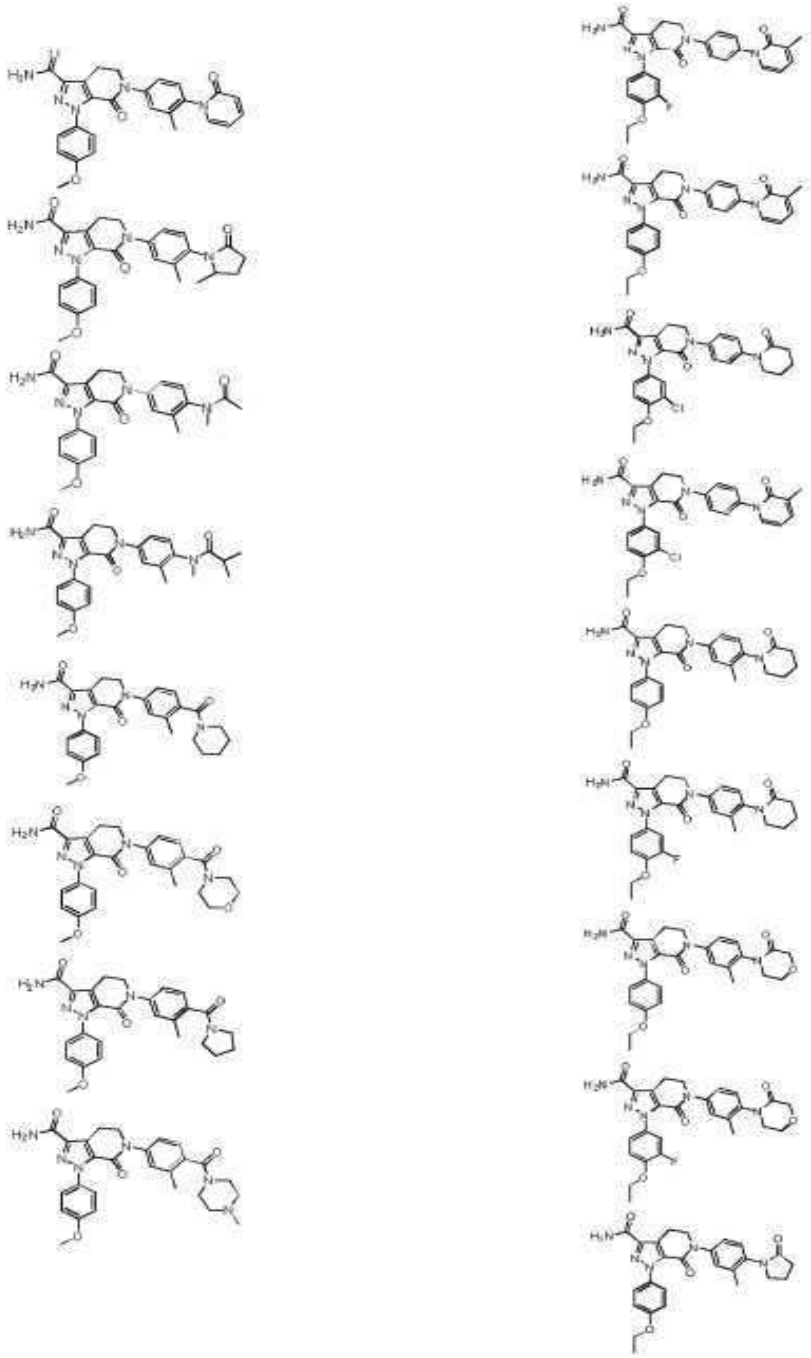
다음 중에서 선택되는 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

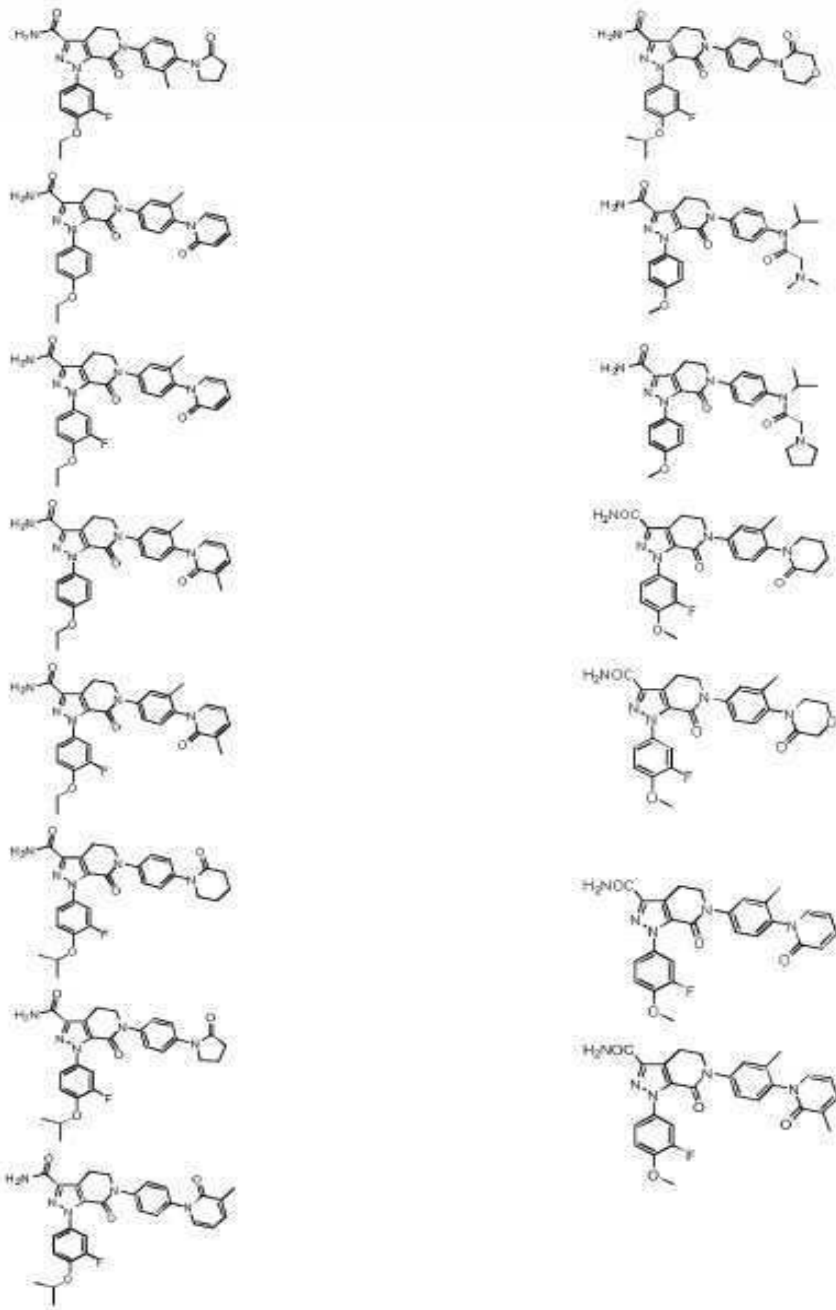












청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 호변이성질체 또는 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제14항에 따른 약학 조성물을, Xa 인자의 양성 효과를 저해하는 질환을 예방 및/또는 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 용도.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 질환은 혈전색전증 및 파종성 혈관내응고 중에서 선택되는 것인, 용도.

청구항 17

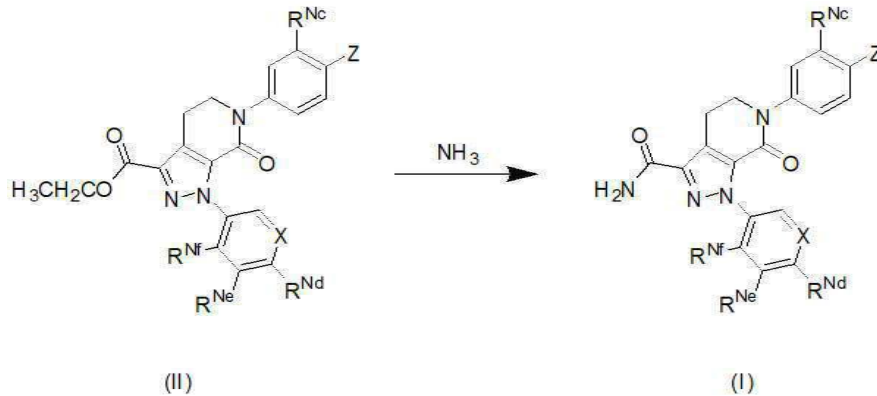
제16항에 있어서, 상기 질환은 심근경색, 협심증, 혈관성형술 또는 대동맥관상동맥 회로 수술 후 재폐색 및 재

협착, 발작, 일시적 부분 발작, 말초동맥 폐색 질환, 폐색전 또는 심정맥 혈전증 중에서 선택되는 것인, 용도.

청구항 18

제1항에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법으로써,

화학식 (II)의 화합물을 암모니아화하여 화학식(I)의 화합물을 수득하는 단계를 함유하는 방법:



청구항 19

제1항 내지 제13항 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 제14항에 따른 약학 조성물을, 저 출혈 위험성인 경우에, Xa 인자의 양성 효과를 저해하는 질환을 예방 및/또는 치료하는 약제의 제조에 사용하는 용도.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 질환은 혈전색전증 및 파종성 혈관내응고 중에서 선택되는 것인, 용도.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 질환은 심근경색, 협심증, 혈관성허혈 또는 대동맥관상동맥 회로 수술 후 재폐색 및 재협착, 발작, 일시적 부분 발작, 말초동맥 폐색 질환, 폐색전 또는 심정맥 혈전증 중에서 선택되는 것인, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의학 분야에 속하고, 피라졸로[3,4-c]피리딘 유도체의 신규 클래스, 이를 함유하는 약학 조성물, 이의 제조방법 및 이의 의약으로써의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 혈전 질환은 혈전증 및 색전증에 의해 유발된다. 혈전은 특정 병리적 상태하에서 혈관내 혈액 성분들로부터 형성될 수 있다. 혈전은 이것이 형성되는 부위에서 떨어져서, 혈류를 따라 유동 과정 중에 정맥 또는 혈액을 공급하는 동맥을 부분적으로 또는 완전히 차단하여, 혈관 또는 진신 허혈, 무산소증 및 괴사와 같은 일련의 병리학적 과정을 유발한다. 흔한 혈전 질환인 혈전증은 심근경색, 뇌혈전증, 심정맥 혈전증, 폐색전증, 및 말초 동맥 혈전색전증을 비롯해서 사람의 수명과 삶의 질을 심각하게 훼손시킨다. 관상동맥성 심질환은 혈전 질환의 중요한 종류이며 심근경색과 협심증을 포함한다. 중국에서는 매년 약 80만명 내지 150만명의 신규 환자가 관상동맥성 심장병에 걸린다. 관상동맥성 심장병은 사망의 주요 원인 중 4번째이고, 뇌혈관 질환은 2번째이다. 또한, 심정맥 혈전증은 빈도에 대한 구체적인 통계는 없지만, 예비 평가에 따르면 중국에서 심정맥 혈전증 환자의 수는 백만명에 이를 것이다. 게다가, 사람들의 삶의 질이 개선되고 국민의 평균 기대수명이 현저히 증가하고 장년층의 비율이 증가함에 따라 심정맥 혈전증의 빈도는 점점 증가하여 흔한 질환이 될 것이다.

[0003] 혈전증은 2가지 시스템, 즉 응고 인자와 혈소판의 활성화에 의해 유발된다. 응고 인자는 혈액 응고에 참여하는 일련의 단백질 성분이다. 혈관과열(angiorrhagia) 동안 또는 몇몇 병리학적 상태하에서 이 단백질들은 활성화되

고 혈소판과 함께 부착하여 혈전을 형성한다. 체내에는 2가지 응고 시스템, 즉 내인성 및 외인성이 존재한다. 내인성 시스템은 혈액이 이상 표면과 접촉하여 응고 인자 XII를 활성화시키는 것을 의미한다. 외인성 시스템은 조직 손상으로 인해 응고 인자 III이 방출되고, 이에 따라 응고 인자 VII이 활성화되는 것을 의미한다. 두 시스템 모두 일련의 연쇄 반응을 유발할 수 있고, 응고 인자 X에서 수렴되어, 마지막으로 프로트롬빈의 활성화 및 피브린의 형성을 초래한다.

[0004] 최근, 헤파린, 아스피린 및 와파린(warfarin)을 이용한 항혈전 치료법은 병원에서 널리 사용되고 있다. 이들 중 에서 와파린은 응고 인자 VII, IX, X 및 프로트롬빈의 해독후 성숙을 저해하고, 정맥 및 동물 혈전증 모두에 효 과적인 것으로 입증되고 있다. 하지만, 이의 용법은 이의 좁은 치료 지수, 치료 효과의 느린 개시, 수많은 식이 와 약물의 상호작용, 및 모니터링과 용량 조정의 필요성으로 인해 제한적이다. 또한, 헤파린은 항혈전 치료법의 주 요 약물이다. 하지만, 일반 헤파린은 경구 흡수될 수 없고, 주사는 불편하다. 따라서, 중국에서의 최대 시장 의 요구는 더욱 효과적인 경구 항혈전 약물일 것이다.

[0005] 응고 인자 X는 항혈전 치료의 좋은 표적이다. 첫째, 응고 인자 X는 응고 캐스케이드 증폭에서 트롬빈 앞에 존재 한다. 하나의 응고 인자 X 분자는 수백개의 트롬빈 분자를 활성화시킬 수 있다. 따라서, 이론적으로 말하면, 트 롬빈을 저해하기 보다는 응고 인자 X를 저해하는 것이 더욱 효과적일 것이다. 둘째, 응고 인자 X의 저해는 활성 화된 트롬빈에 영향을 미치지 않는다. 응고 인자 X의 가역성 저해제는 트롬빈의 생성을 완전하게 저해하지 못할 수 있고, 반면 소량의 트롬빈은 혈소판을 활성화시켜 지혈 과정을 지지할 수 있다. 따라서, 응고 인자 X의 저해 는 트롬빈보다 출혈 부작용이 비교적 경미할 수 있다. 이것은 동물 모델에서 확인되었다. 셋째, 간접적인 응고 인자 X 저해제, 폰다파리누스(fondaparinux)는 임상적으로 성공적이었고, 이는 응고 인자의 저해가 사실상 항혈 전증의 효과적인 수단임을 입증한다.

[0006] 프로트롬빈의 트롬빈으로의 변환 과정에서 Xa 인자는 응고 캐스케이드 중에서 가장 중요한 약물 표적이다. Xa 인자 저해제는 Xa 인자의 활성 부위에 밀착할 수 있어, 항응고제 효과를 나타내기 위해 피브린과 함께 또는 피 브린 없이 Xa 인자의 불활성화를 초래한다. 저분자량의 헤파린과 비교 시, Xa 인자 저해제는 정맥 혈전증의 발 생을 유의적으로 감소시킬 수 있고, 출혈 빈도를 증가시키지 않는다. 와파린과 비교 시, Xa 인자 저해제는 용량 조정 및 통상적인 감독의 요구가 없어 편리하며 다른 약물과 공동투여될 수 있을 정도로 식품 및 약물과의 상호 작용이 거의 없다.

[0007] 현재, Xa 인자 저해제에 대한 일련의 특허 출원들은 개시되어 있고, 그 예로는 W02001047919, W02008006479, W02007137801, W02006047528 등이 있다. 또한, 해외시장에도 바이엘의 리바록사반(Rivaroxaban), 브리스트 말 이어스 스킵(BMS)의 아픽사반(Apixaban) 등을 비롯하여 여러 응고 인자 X 저해제가 존재한다. 아픽사반은 BMS 와 화이자가 공동 개발했다. 이는 리바록사반을 따르는 또 다른 직접 경구 인자 Xa 저해제이며, 성인 선택적 총 엉덩이 또는 총 무릎 관절성형술에서 정맥 혈전증을 예방하는데 유용하고, 2011년 7월에 유럽연합에 등재되었다.

[0008] Xa 인자 저해제의 출혈 경향은 통상의 항응고제 보다 낮지만, 주요 임상 부작용은 여전히 출혈이다. 따라서, 이 분야의 연구 초점은 출혈의 위험을 줄이고 적정약물 농도를 개선하는 것이다.

[0009] 항혈전 효과가 있는 일련의 Xa 인자 저해제는 개시되어 있지만, 더 나은 효능과 더 낮은 출혈 위험이 있는 신규 약물의 개발은 여전히 절실히 요구된다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

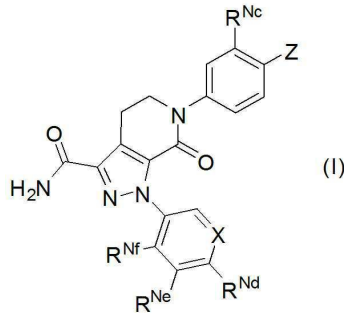
[0010] 본 발명은 항혈전 효과가 양호하고 출혈 위험이 낮은 신규 화합물을 제공한다.

[0011] 구체적으로, 이 화합물은 다음과 같은 기술적 해법 1 내지 13의 화합물들이다.

[0012] 기술적 해법 1.

[0013] 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 또는 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

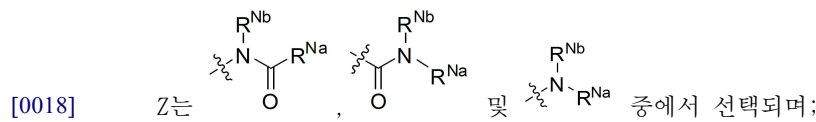
[0014] 화학식 (I)



[0015]

[0016] [이 식에서,

[0017] X는 CH 및 N 중에서 선택되고;



[0019] R^{Na} 및 R^{Nb} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시- C_{0-6} 알킬, $(C_{0-6}$ 알킬)(C_{0-6} 알킬)N- C_{1-6} 알킬, $(C_{2-6}$ 알킬렌)N- C_{1-6} 알킬 또는 카르바모일- C_{1-6} 알킬 중에서 선택되고; 또는

[0020] R^{Na} 및 R^{Nb} 는 여기에 부착된 원자들과 함께 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티를 형성하고,

[0021] 이때, 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 하나의 R^{Ng} 에 의해 치환되고, 이 R^{Ng} 는 수소, C_{1-4} 알킬, 하이드록시, C_{1-4} 알콕시, 할로젠, 옥소 및 아미노 중에서 선택되고,

[0022] 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 R^{Nb} 에 부착한 N 원자외에, N, O 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하고,

[0023] 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 이중 결합을 함유하며;

[0024] R^{Nc} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시 중에서 선택되고;

[0025] R^{Nd} 는 수소, C_{1-6} 알콕시, 할로젠-치환된 C_{1-6} 알콕시, 카르바모일- C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬 중에서 선택되며;

[0026] R^{Ne} 는 수소, 할로젠, C_{1-6} 알콕시, 할로젠-치환된 C_{1-6} 알콕시, 카르바모일- C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬 중에서 선택되고;

[0027] R^{Nf} 는 수소, 할로젠, C_{1-6} 알콕시, 할로젠-치환된 C_{1-6} 알콕시, 카르바모일- C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬 중에서 선택되고;

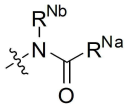
[0028] 단, 화학식 (I)의 화합물은 청구항 1에서 배제되는 화합물을 함유하지 않는다.

[0029] 기술적 해법 2.

[0030] 상기 해법에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 또는 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 X가 CH인 화합물.

[0031] 기술적 해법 3.

[0032] 상기 해법들 중 어느 하나에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 또는 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,



[0033] Z는 $\text{R}^{\text{Nb}}-\text{N}(\text{R}^{\text{Na}})-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}$ 중에서 선택되고;

[0034] R^{Na} 및 R^{Nb} 는 여기에 부착된 원자들과 함께 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티를 형성하고,

[0035] 이때, 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 하나의 R^{Ng} 에 의해 치환되고, 이 R^{Ng} 는 수소, C_{1-4} 알킬, 하이드록시, C_{1-4} 알콕시, 할로젠, 옥소 및 아미노 중에서 선택되고,

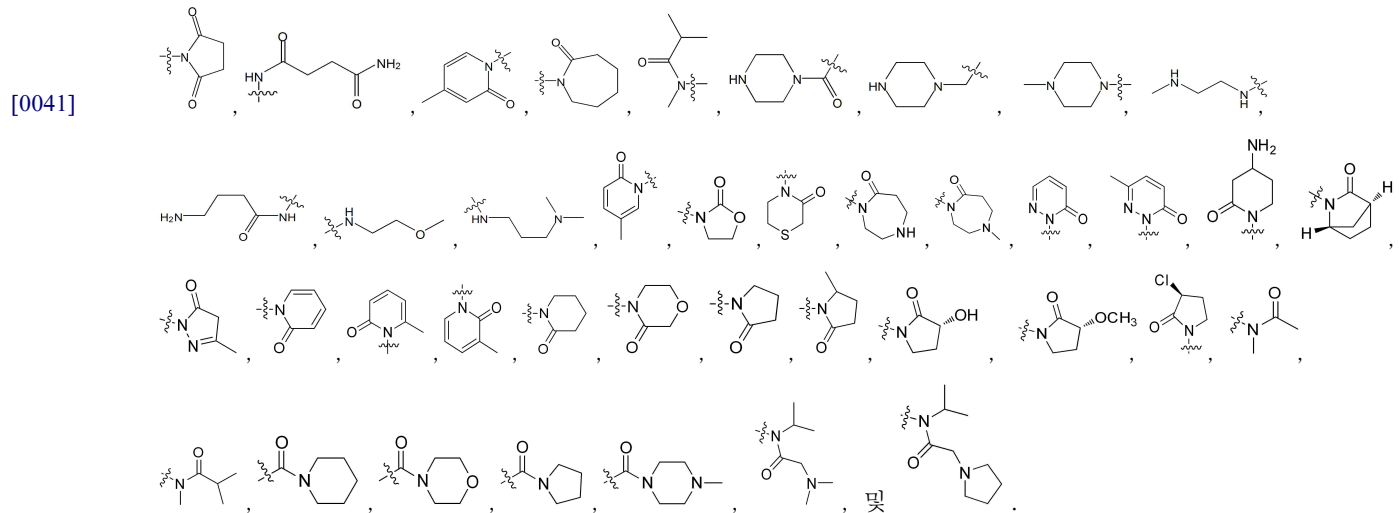
[0036] 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 R^{Nb} 에 부착한 N 원자외에, N, O 및 S 중에서 선택되는 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하며,

[0037] 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 이중 결합을 함유하는 것인, 화합물.

[0038] 기술적 해법 4.

[0039] 상기 해법들 중 어느 하나에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[0040] Z가 다음 중에서 선택되는 것인 화합물:



[0042] 기술적 해법 5.

[0043] 상기 해법들 중 어느 하나에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[0044] R^{Nc} 가 수소 및 메틸 중에서 선택되는 것인 화합물.

[0045] 기술적 해법 6.

[0046] 상기 해법들 중 어느 하나에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[0047] R^{Nd} 가 C_{1-3} 알콕시 중에서 선택되는 것인 화합물.

[0048] 기술적 해법 7.

[0049] 상기 해법들 중 어느 하나에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

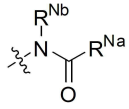
[0050] R^{Ne} 가 수소, 염소 및 불소 중에서 선택되는 것인 화합물.

[0051] 기술적 해법 8.
 [0052] 상기 해법들 중 어느 하나에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[0053] R^{Nf} 가 수소, 염소 및 불소 중에서 선택되는 것인 화합물.

[0054] 기술적 해법 9.

[0055] 상기 해법들 중 어느 하나에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,



[0056] Z가 $\begin{matrix} R^{Nb} \\ | \\ N \\ | \\ Z \end{matrix} \begin{matrix} R^{Na} \\ | \\ C \\ || \\ O \end{matrix}$ 중에서 선택되고;

[0057] R^{Na} 및 R^{Nb} 가 이들에 부착된 원자들과 함께 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티를 형성하며,

[0058] 상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 하나의 R^{Ng} 에 의해 치환되고, 이 R^{Ng} 는 수소, C_{1-4} 알킬, 하이드록시, C_{1-4} 알콕시, 할로젠, 옥소 및 아미노 중에서 선택되며,

[0059] 상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 R^{Nb} 에 부착한 N 원자외에, N, O 및 S 중에서 선택되는 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하며,

[0060] 상기 5원, 6원 또는 7원 환형 모이어티는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 이중 결합을 함유하고,

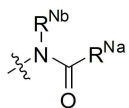
[0061] R^{Nd} 는 C_{1-6} 알콕시 중에서 선택되고,

[0062] R^{Nc} , R^{Ng} , R^{Ne} 및 R^{Nf} 중 적어도 하나는 수소가 아닌, 화합물.

[0063] 기술적 해법 10.

[0064] 상기 해법들 중 어느 하나에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체 또는 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[0065] X가 CH이고;



[0066] Z가 $\begin{matrix} R^{Nb} \\ | \\ N \\ | \\ Z \end{matrix} \begin{matrix} R^{Na} \\ | \\ C \\ || \\ O \end{matrix}$ 중에서 선택되고;

[0067] R^{Na} 및 R^{Nb} 가 여기에 부착된 원자들과 함께, 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티를 형성하고;

[0068] 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티가 하나의 R^{Ng} 에 의해 치환되며, 이 R^{Ng} 는 수소 및 메틸 중에서 선택되고;

[0069] 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 R^{Nb} 에 부착한 N 원자 외에, N, O 및 S 중에서 선택되는 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하며,

[0070] 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 이중 결합을 함유하고,

[0071] R^{Nd} 는 에톡시 중에서 선택되고;

[0072] R^{Nc} , R^{Ng} , R^{Ne} 및 R^{Nf} 중 적어도 하나는 수소가 아닌, 화합물.

[0073] 기술적 해법 11.

[0074] 상기 해법들 중 어느 하나에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[0075] X가 CH이고;



[0076] Z가 중에서 선택되며;

[0077] R^{Na} 및 R^{Nb}는 여기에 부착된 원자들과 함께 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티를 형성하고,

[0078] 여기서 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 하나의 R^{Ng}에 의해 치환되며, 이 R^{Ng}는 수소 및 메틸 중에서 선택되고;

[0079] 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 R^{Nb}에 부착한 N 원자 외에, N, O 및 S 중에서 선택되는 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하며,

[0080] 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 이중 결합을 함유하고,

[0081] RNd는 에톡시 중에서 선택되고;

[0082] R^{Nc}는 메틸인, 화합물.

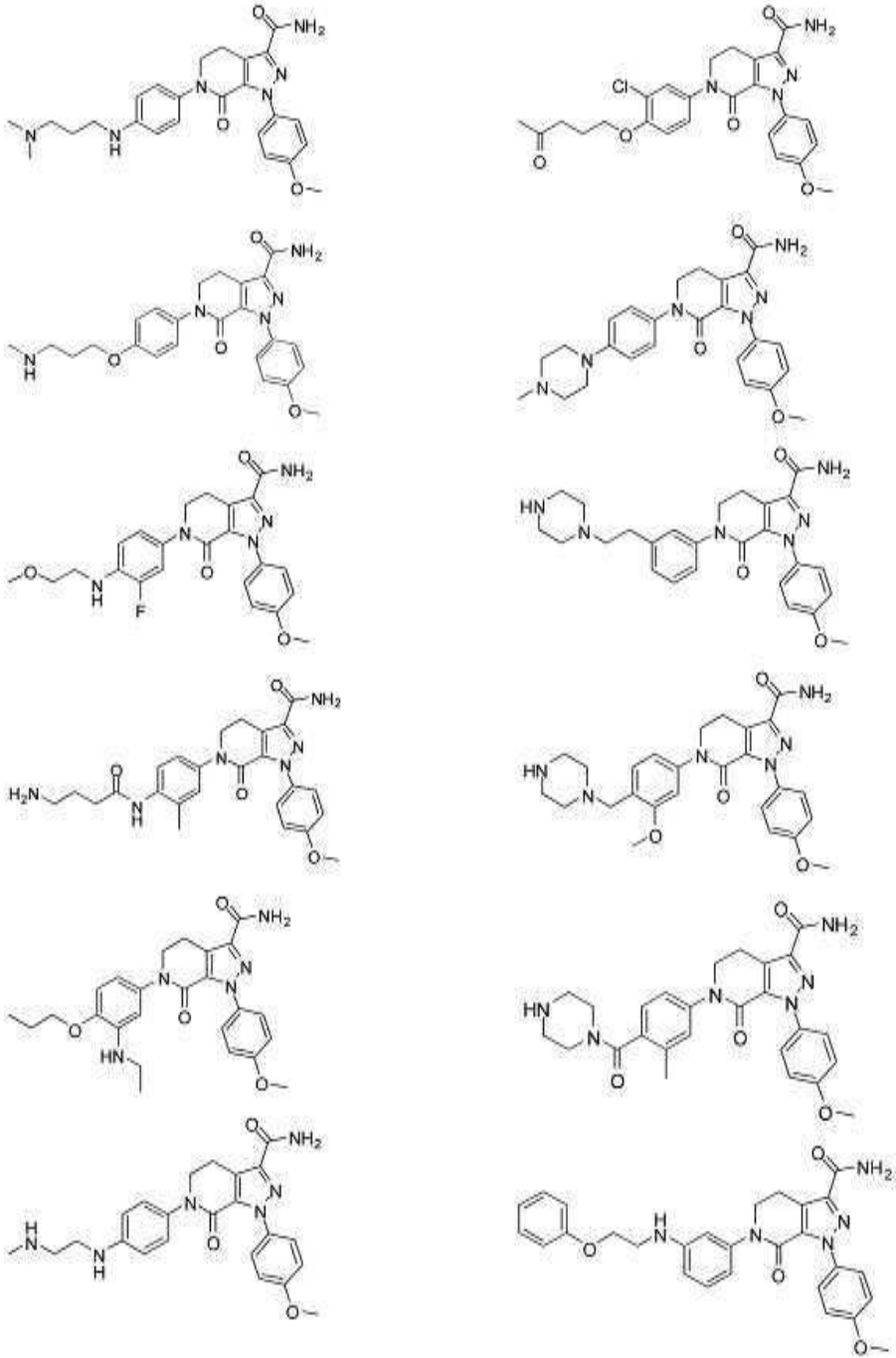
[0083] 기술적 해법 12.

[0084] 기술적 해법 10 또는 11에 따른 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

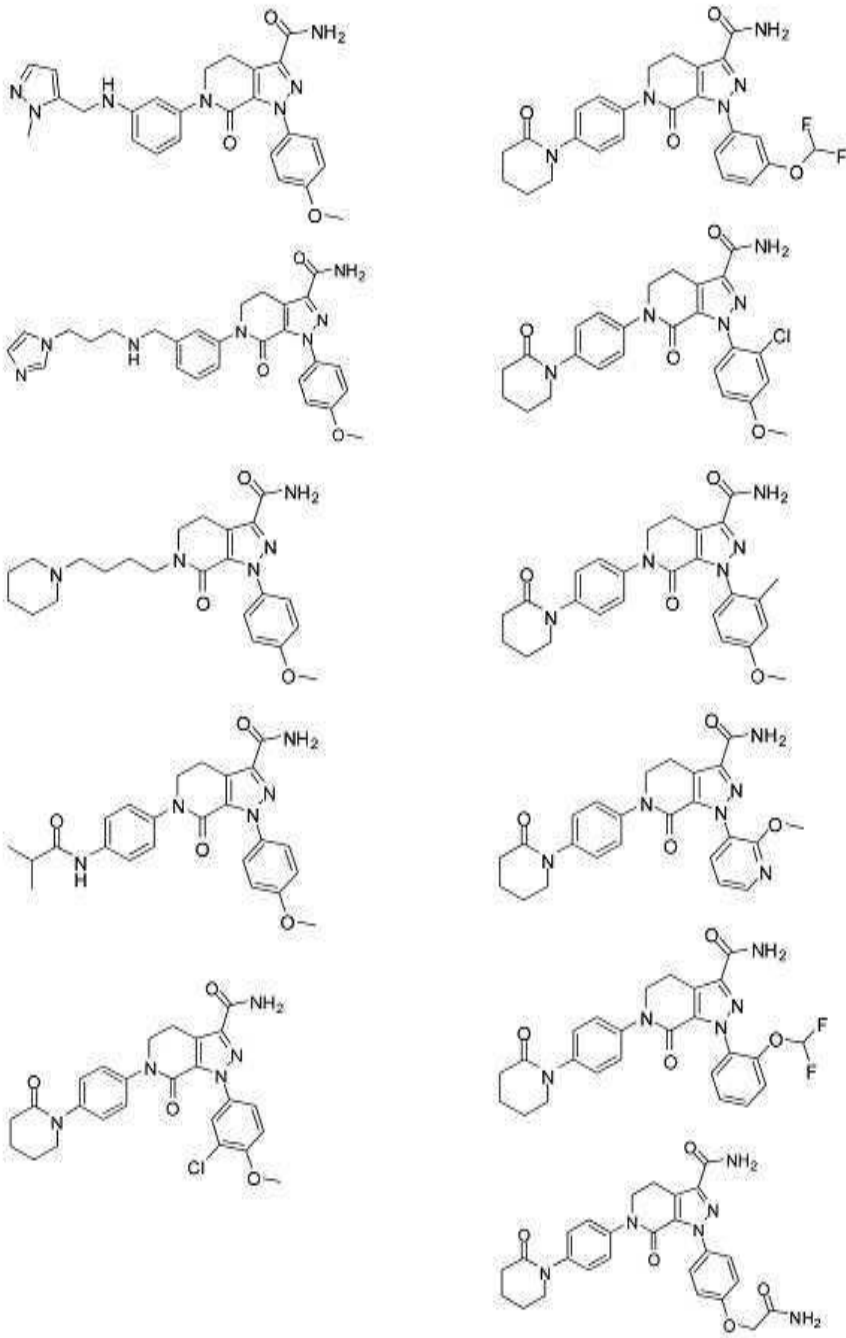
[0085] Z가 중에서 선택되는 것인, 화합물.

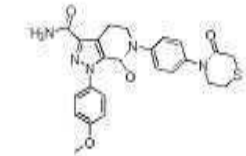
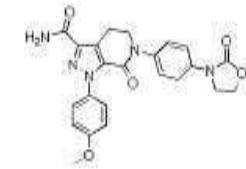
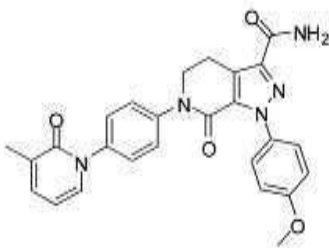
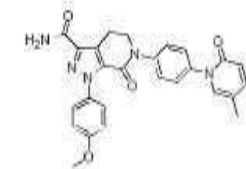
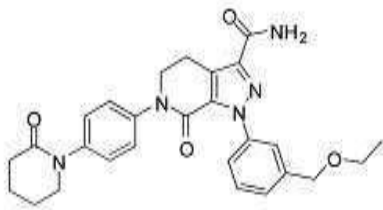
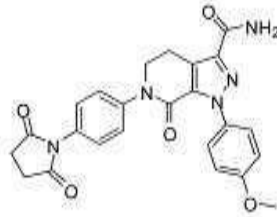
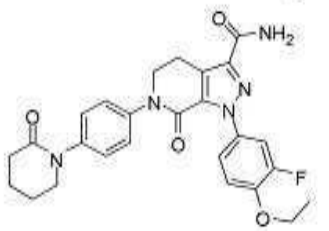
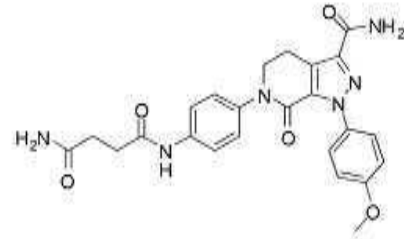
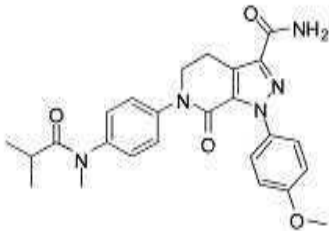
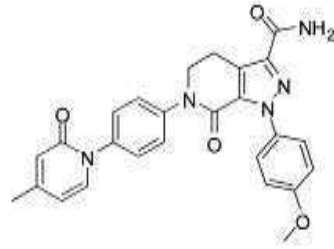
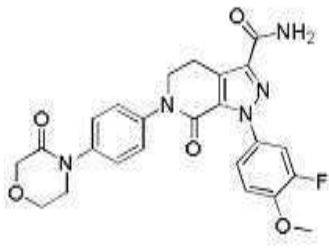
[0086] 기술적 해법 13.

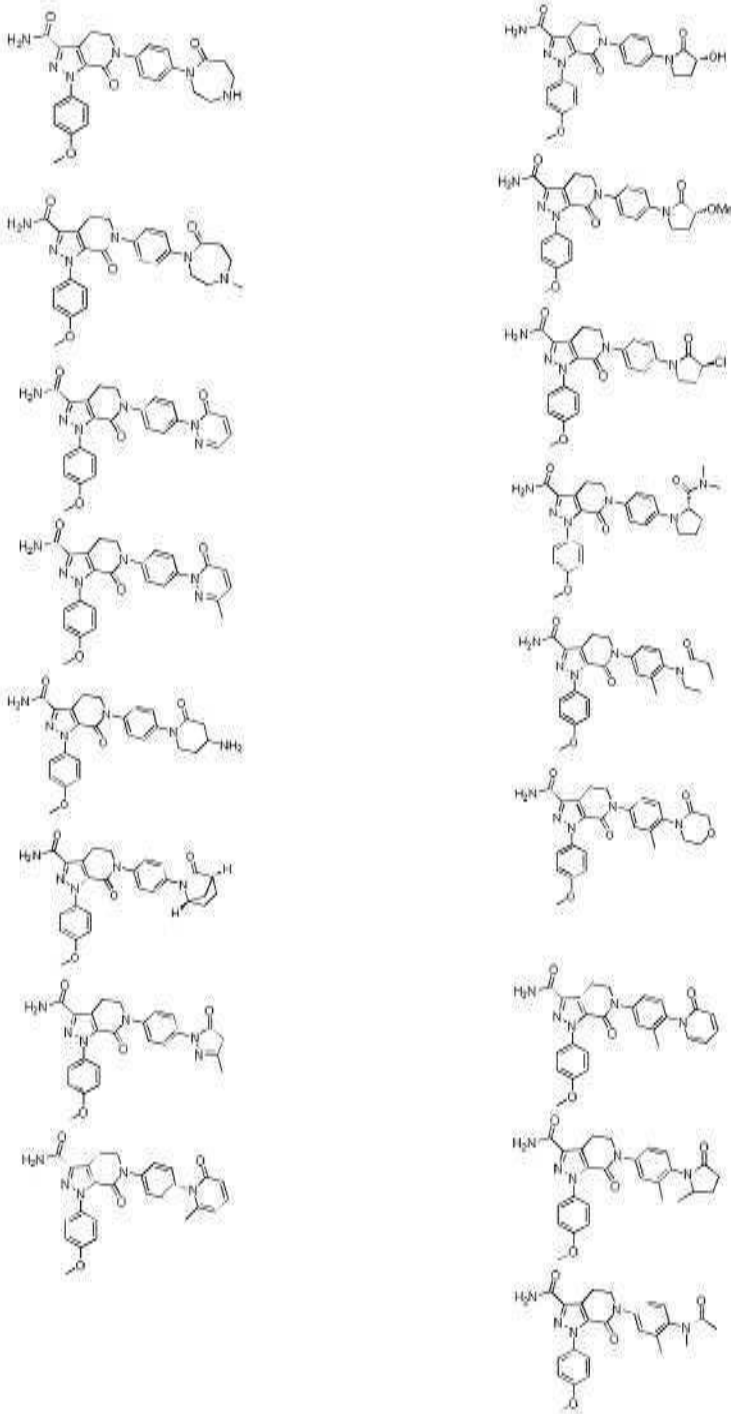
[0087] 다음과 같은 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



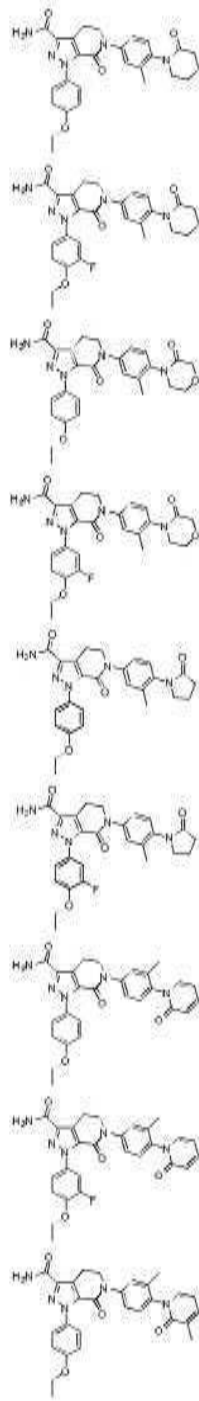
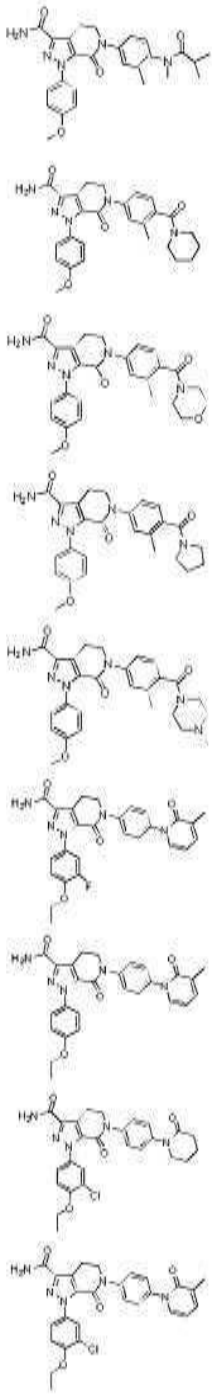
[0088]



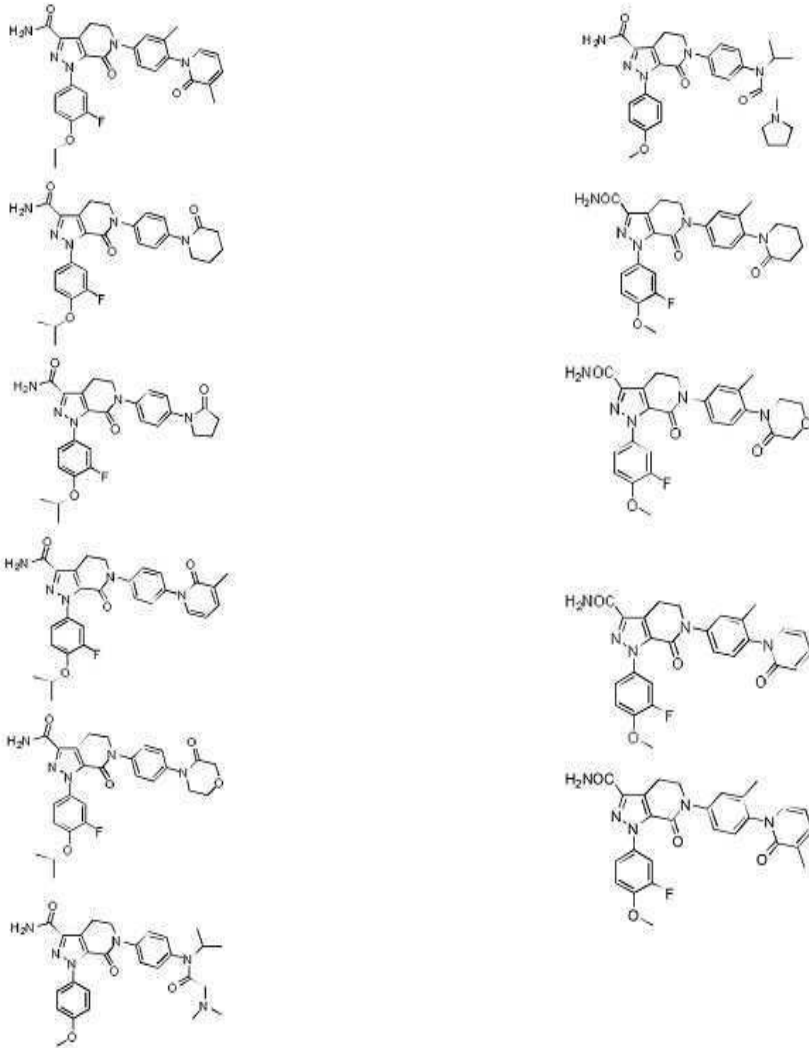




[0089]



[0090]



[0091]

[0092]

또한, 본 발명은 기술적 해법 1 내지 13 중 어느 하나에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체 또는 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 양호한 항혈전 효과 및 낮은 출혈 위험을 가진 신규 약학 조성물을 제공한다.

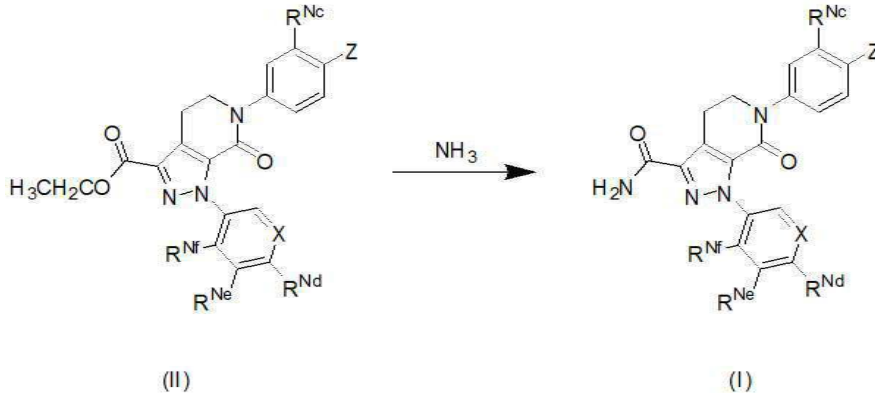
[0093]

또한, 본 발명은 기술적 해법 1 내지 13 중 어느 하나에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 기술적 해법에 따른 약학 조성물을, Xa 인자의 양성 효과를 저해하는 질환을 예방 및/또는 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 용도를 제공하며, 이때 상기 질환은 예컨대 혈전색전증 및 파종성 혈관내응고 중에서 선택되고; 예컨대 상기 질환은 심근경색, 협심증, 혈관성형술 또는 대동맥관상동맥 회로 수술 후 재폐색 및 재협착, 발작, 일시적 부분 발작, 말초동맥 폐색 질환, 폐색전 또는 심정맥 혈전증 중에서 선택된다.

[0094]

또한, 본 발명은 기술적 해법 1에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법으로써,

[0095] 화학식 (II)의 화합물을 암모니아화하여 화학식(I)의 화합물을 수득하는 단계를 함유하는 방법을 제공한다:



[0096]

[0097]

또한, 본 발명은 기술적 해법 1 내지 13 중 어느 하나에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 상기 기술적 해법에 따른 약학 조성물을 출혈 위험이 낮은 경우(예컨대, 출혈 위험이 아픽사반(Apixaban)보다 낮은 경우)에 Xa 인자의 양성 효과를 저해하는 질환을 예방 및/또는 치료하는 약제의 제조에 사용하는 용도를 제공하며, 이때 상기 질환은 예컨대 혈전색전증 및 파종성 혈관내응고 중에서 선택되고; 예컨대 상기 질환은 심근경색, 협심증, 혈관성형술 또는 대동맥관상동맥 회로 수술 후 재폐색 및 재협착, 발작, 일시적 부분 발작, 말초동맥 폐색 질환, 폐색전 또는 심정맥 혈전증 중에서 선택된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0098]

기하이성질체는 본 발명의 화합물에 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 E 또는 Z 배열의 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-질소 이중 결합을 함유할 수 있고, 이때, 상기 용어 "E"는 고차(higher order) 치환체가 탄소-탄소 또는 탄소-질소 이중 결합의 반대 측에 존재하는 것을 나타내고, 용어 "Z"는 칸-인골드-프렐로그 순위 규칙(Cahn-Ingold-Prelog Priority Rules)에 따라 측정 시 고차(higher order) 치환체가 탄소-탄소 또는 탄소-질소 이중 결합의 같은 측에 존재하는 것을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 또한 "E" 이성질체와 "Z" 이성질체의 혼합물로 존재할 수도 있다. 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 주위의 치환체들은 시스 또는 트랜스 배열로 표시된다.

[0099]

본 발명의 화합물은 R 또는 S 배열의 비대칭 치환된 탄소 원자를 함유할 수 있고, 이때 "R" 및 "S" 용어는 IUPAC(1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10)에 정의된 바와 같다. 비대칭 치환된 탄소 원자들이 동일한 양의 R 및 S 배열을 가진 화합물들은 이 탄소 원자들에서 라세미성이다. 하나의 배열이 다른 배열보다 과량인 원자들은 다량으로 존재하는, 바람직하게는 약 85% 내지 90% 과량, 더욱 바람직하게는 약 95, 99% 과량, 특히 더 바람직하게는 약 99% 초과 과량으로 존재하는 배열로 지정한다. 따라서, 본 발명은 라세미 혼합물, 상대 및 절대 입체이성질체, 상대 입체이성질체와 절대 입체이성질체의 혼합물을 포함한다.

[0100]

NH, C(O)OH, OH 또는 SH 모이어티를 함유하는 본 발명의 화합물은 프로드럭 형성 모이어티에 부착되어 있을 수 있다. 프로드럭 형성 모이어티는 대사 과정 동안 제거되어, 생체내 유리되는 하이드록시, 아미노 또는 카르복시산을 가진 화합물을 방출한다. 프로드럭은 용해성 및/또는 소수성, 위장관내 흡수, 생체이용률, 조직 침투 및 제거율과 같은 화합물의 약동학적 성질을 조정하는데 유용하다.

[0101]

프로드럭은 몇몇 확인된 바람직하지 않은 물리적 또는 생물학적 성질을 경감시키기 위해 디자인된 활성 약물의 유도체이다. 물리적 성질은 일반적으로 관련된 용해성(너무 크거나 또는 불충분한 지질 또는 수성 용해성) 또는 안정성과 관련된 것인 한편, 문제가 되는 생물학적 활성은 이화학적 성질과 관련이 있을 수 있는 불량한 생체이용률 또는 너무 빠른 대사를 포함한다.

[0102]

프로드럭은 일반적으로 a) 활성 약물의 에스테르, 헤미에스테르, 탄산염 에스테르, 질산염 에스테르, 아마이드, 하이드록시산, 카르바메이트, 이민, 마니히 염기, 인산염, 인산염 에스테르 및 엔아민의 형성, b) 아조, 글리코사이드, 펩타이드 및 에테르 작용기에 의한 약물의 작용기화, c) 약물의 아미날(aminal), 헤미아미날, 중합체, 염, 복합체, 포스포아미드, 아세탈, 헤미아세탈 및 케탈 형태의 사용에 의해 제조된다. 예컨대, 문헌 [AndrejusKorolkovas's, "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John

Wiley and Sons, New York(1988), pp. 97-118(본원에 전문이 참고 인용됨)] 참조. 에스테르는 당업자에게 공지된 일반적 방법으로 하이드록시 기 또는 카르복시 기를 함유하는 기질로부터 제조될 수 있다. 이 화합물들의 일반적인 반응은 헤테로원자들 중 하나를 다른 원자로 교체하는 치환이다. 아미드는 아미노 기 또는 카르복시 기를 함유하는 기질로부터 유사한 방식으로 제조할 수 있다. 또한, 에스테르는 아민 또는 암모니아와 반응하여 아미드를 형성할 수 있다. 아미드를 제조하는 다른 방식은 카르복시산과 아민을 함께 가열하는 것이다.

- [0103] 본 발명의 화합물은 자연에서 가장 풍부하게 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 가진 원자를 하나 이상 함유하는 동위원소-표지된 또는 동위원소-농축된 형태로 존재할 수 있다. 동위원소는 방사성 또는 비방사성 동위원소일 수 있다. 수소, 탄소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드와 같은 원자의 동위원소는 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl 및 ¹²⁵I를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 이 원자들 및/또는 다른 원자들의 다른 동위원소를 함유하는 화합물도 본 발명의 범위에 속한다.
- [0104] 본원에서, "호변이성질체"란 용어는 양성자의 이동 및 결합 전자의 이동을 통해 서로 빠르게 상호변환되는, 한 형태와 다른 형태 간의 화학적 평형 상태를 의미한다. 한 종류의 형태가 우선성(priority)이고, 예컨대 케토-에놀 호변이성질 현상이다.
- [0105] 본원에서, "광학 이성질체"란 용어는 물리적 및 화학적 특성은 유사하지만 광학 활성이 다른, 동일한 분자 구조를 가진 물질을 의미한다.
- [0106] 본원에서, "염"이란 용어는 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 아황산염, 인산염, 메실레이트, p-톨루엔설포네이트, 말리에이트, 타르트레이트, 말레이트, 푸마레이트, 시트레이트 및 이의 유사물 중에서 선택된다.
- [0107] 본원에서, "C₁₋₆알킬"이란 용어는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼을 의미하며, 예를 들면 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸 등이 있다.
- [0108] 본원에서, "C₂₋₆알케닐"이란 용어는 탄소 원자가 2 내지 6개이고 이중 결합을 하나 이상 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 불포화 탄화수소 라디칼을 의미하며, 예를 들어 에틸레닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐(알릴), 이소프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등이 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0109] 본원에서, "C₂₋₆알키닐"이란 용어는 탄소 원자 2 내지 6개를 함유하고 삼중 결합을 하나 이상 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 불포화 탄화수소 라디칼을 의미하며, 예를 들어 에티닐, 프로피닐, 부티닐 등이 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0110] 본원에서, "할로젠"이란 용어는 일반적으로 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- [0111] 본원에서, "C₁₋₆알콕시"란 용어는 "C₁₋₆알킬-O-"를 의미하고, 여기서 C₁₋₆알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0112] 본원에서, "카르바모일"이란 용어는 "NH₂-CO-"를 의미한다.
- [0113] 본원에서, "C₂₋₆알킬렌"이란 용어는 2개의 수소 원자를 제거함으로써 C₂₋₆ 알칸으로부터 유래되는 이가 라디칼을 의미한다. C₂₋₆알킬렌은 비제한적으로 1,2-에틸렌, 1,3-프로필렌, 1,4-부틸렌 등을 포함한다.
- [0114] 본원에서, "C₀₋₆ 알킬"이란 용어는 화학 결합 및 C₁₋₆ 알킬의 집합을 의미한다.
- [0115] 본원에서, "C₁₋₆알콕시-C₀₋₆알킬"이란 용어는 C₁₋₆ 알콕시에 의해 치환된 C₀₋₆ 알킬을 의미한다. C₁₋₆알콕시-C₀알킬은 C₁₋₆알콕시를 의미한다.
- [0116] 본원에서, "(C₀₋₆알킬)(C₀₋₆알킬)N-C₁₋₆알킬"은 아미노 기에 의해 치환되고, 이 아미노 기가 서로 독립적인 2개의 C₀₋₆ 알킬 기에 의해 추가 치환된 C₁₋₆ 알킬을 의미하며, 여기서 C₀ 알킬 치환은 비치환을 의미한다.
- [0117] 본원에서, "(C₂₋₆ 알킬렌)N-C₁₋₆ 알킬"이란 용어는 아미노 기에 의해 치환되고 이 아미노의 N 원자가 상기 C₂₋₆ 알킬렌과 함께 포화 고리를 형성하는 C₁₋₆ 알킬을 의미한다.
- [0118] 본원에서, "카르바모일-C₁₋₆ 알킬"이란 용어는 카르바모일에 의해 치환된 C₁₋₆알킬을 의미한다.
- [0119] 본원에서, "5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티"란 용어는 5 내지 7개의 고리 구성 원자를 함유하는 고리를 의

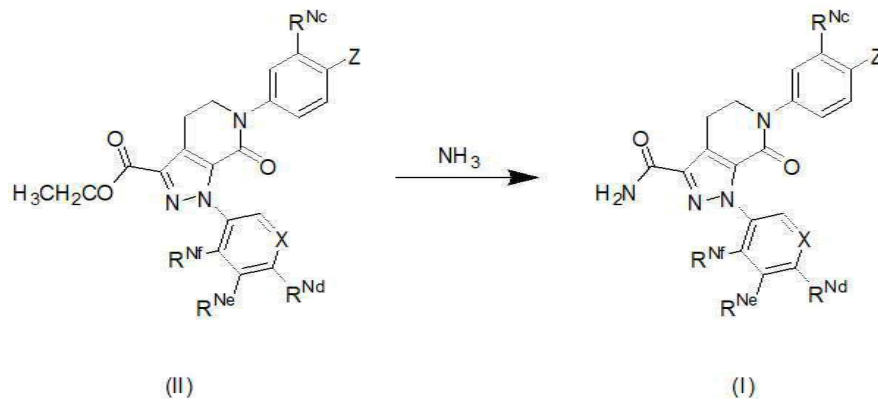
미하고, 이 고리는 적어도 고리 구성원으로써 하나의 질소 원자를 함유하고, 이 질소 원자외에, 상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 추가로 N, O 및 S 중에서 선택되는 0, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있으며; 이 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 0, 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 함유하고; 이 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 옥소에 의해 치환될 수 있으며; 상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 일환식 고리 또는 가교된 고리 형태일 수 있다. 상기 5원, 6원 또는 7원의 환형 모이어티는 피롤, 디하이드로피롤, 피롤리딘, 피리딘, 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 아자사이클로헥탄, 2-아자-비사이클릭[2,2,1]헵탄 및 이의 유사물을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

[0120] 본 발명의 다른 관점에 따르면, 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학 조성물을 제공한다.

[0121] 약학 조성물은 경구 경로에 의해, 예컨대 과립, 정제 또는 캡슐의 형태로 투여되거나, 또는 비경구 주사, 예컨대 정맥내 주사, 피하 주사, 근육내 주사 또는 경막내 주사 또는 수혈을 통해, 예컨대 멸균 용액, 현탁액 또는 유제 형태로 투여되거나, 또는 국소 적용에 의해, 예컨대 연고 또는 크림의 형태로 투여되거나, 또는 직장 투여에 의해, 예컨대 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 일반적으로, 전술한 조성물은 통상의 부형제를 이용하여 통상의 방법으로 제조할 수 있다.

[0122] 본 발명의 다른 관점에 따르면, 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 또는 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 본 발명에 따른 약학 조성물을, Xa 인자의 양성 효과를 저해하는 질환을 예방 및/또는 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하는 용도를 제공한다. 예를 들어, 상기 질환은 혈전색전증 및 파종성 혈관내응고 중에서 선택된다. 예를 들어, 상기 질환은 심근경색, 협심증, 혈관성 형술 또는 대동맥관상동맥 회로 수술 후 재폐색 및 재협착, 발작, 일시적 부분 발작, 말초동맥 폐색 질환, 폐색전 또는 심정맥 혈전증 중에서 선택된다.

[0123] 본 발명의 다른 관점에 따르면, 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법으로써, 화학식 (II)의 화합물을 암모니아화하여 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계를 함유하는 방법에 관한 것이다.



[0124] 본 발명의 화합물은 항혈전 효과가 양호하고 출혈 위험이 낮다. 이러한 효과들은 다음과 같은 생물학적 활성 분석으로 측정하고 확인할 수 있다.

[0126] I. 항-Xa 인자 활성 분석

[0127] 재료:

[0128] 효소: Xa 인자(MERK)

[0129] 기질: CS-1122(Hyphen)

[0130] 완충액: 50mM TrisHCl, 150mM NaCl, pH 8.3

[0131] 방법:

[0132] 완충액 100 μ l, 여러 농도의 화합물(완충액으로 희석한 것) 50 μ l, 및 0.1U/ml Xa 인자 효소(완충액으로 희석한 것) 50 μ l를 96웰 평판에 첨가했다. 15분간 노출 후, 염색성 기질 2.5mg/ml CS-11(22) 50 μ l를 첨가했다. 기질 가수분해는 미량평판 분광광도계를 사용하여 37 $^{\circ}$ C에서 최대 30분(간격: 30초) 동안 405nm에서 흡광도를 측정하여

모니터했다. IC50은 bliss로 계산했다. 화합물의 값들은 이하에 기술된 바와 같이 측정했다.

표 1

Xa 인자에 미치는 화합물들의 저해 효과

[0133]

파트	화합물	IC50(화합물)/ IC50(아픽사반)
B	21	<1
B	26	<1
B	29	<1
B	32	<1
B	33	<1
A	3	<1
A	16	<1
A	17	<1
A	19	<1
A	27	<2
A	28	<1
A	29	<2
A	30	<2
A	31	<1
A	32	<1
A	33	<1
A	34	<1
A	35	<2
A	36	<1
A	37	<1
A	38	<1
A	39	<1
A	40	<1
A	47	<1
A	48	<1
A	50	<1
A	51	<1

[0134]

II. 래트 꼬리 출혈 모델

[0135]

수컷 SD 래트를 무작위로 할당하여 투여했다. 투여 후, 래트에게 10% 클로랄 수화물을 복강내 주사하여 마취시켰다. 투여 후 0.5 내지 4시간(PK에서 Tmax)의 시점에서 마취한 래트의 꼬리를 말단부터 3mm 절제하고 37°C의 식염수에 수직으로 침지시켰다. 연속 출혈이 30s가 넘어서 멈춘 시점을 측정했다. 출혈 시간의 연장은 처리군 vs. 평균 매개제 값의 비로써 나타냈다. 화합물의 효과는 이하에 기술된 바와 같이 측정했다.

표 2

래트 꼬리 출혈 시간에 미치는 화합물의 효과

[0136]

파트	화합물	출혈 시간 연장(화합물)/ 출혈 시간 연장(아픽사반)
B	29	<1
A	27	<1
A	28	<1
A	29	<1
A	30	<1
A	31	<1
A	32	<1
A	33	<1
A	34	<1
A	35	<1
A	36	<1

A	37	<1
A	38	<1
A	39	<1
A	40	<1

[0137] III. 래트의 동정맥 측로 모델

[0138] 6cm 실크사가 들어있고 헤파린(3.125 U/ml)이 충전되어 있는 중심부(8cm 길이, 내경 2.11mm 및 외경 3.77mm)에 연결된 2개의 10cm 길이의 폴리에틸렌 관(내경 1.50mm 및 외경 2.88mm)을 래트의 우측 경동맥과 좌측 경정맥 사이에 배치했다.

[0139] 수컷 SD 래트는 경구 투여후 10% 클로탈 수화물을 복강내 주사하여 마취시키고, 뒤집어 고정시킨 뒤, 우측 경동맥과 좌측 외경정맥을 분리하고, 경동맥의 근위 및 원위 봉합선을 묶었다. 경동맥 내로 주사기 바늘을 삽입하고, 단단히 고정시키고, 튜브의 다른 쪽을 외경정맥 내에 삽입했다. 측로를 개방하기 전에 래트에게 2 내지 4시간 동안 경구 투여했다. 혈액은 우측 경동맥으로부터 폴리에틸렌 관내로 흐르고 다시 좌측 외경정맥으로 회귀했다. 측로는 그 다음 15분 후 단절시키고, 즉시 혈전이 도포된 실크사를 회수하여 칭량했다. 혈전의 습윤 중량을 측정했다. 그 다음, 실크사를 60℃에서 4h 동안 건조하여 혈전의 무수 중량을 수득했다. 약물들의 항혈전 효과는 처리군 vs. 대응하는 평균 매개제를 기준으로 하여 혈전 형성의 저해율로 나타냈다. 결과들은 화합물의 강력한 항혈전 활성을 보여주었다(저해율% >60%, 특히 >70%).

표 3

[0140] 래트의 동정맥 측로 모델에 미치는 화합물들의 효과

파트	화합물	혈전 형성 저해 (%)
B	29	67.5
A	27	68.7
A	28	73.1
A	29	67.4
A	31	71.5
A	32	61.4
A	33	60.8
A	34	62.5
A	36	71.6
A	37	63.7
A	38	70.5
A	39	64.5
A	40	63.4

[0141] 실시예

[0142] 이하의 실시예에서는 본 발명의 제조 방법을 실시예들로 예시한다. 원료 화합물들은 본 발명에 기술된 바와 같은 방법으로 합성하거나, 또는 다음과 같은 제조업체에서 구입했다: J&K Chemicals, Beijing InnoChem Science & Technology Co., Ltd., Aladdin, Alfa Aesar, AccelaChemBioCo., Ltd.

[0143] 실시예들에 사용된 화합물의 약어는 다음과 같은 의미이다:

[0144] Boc: t-부틸옥시카르보닐

[0145] DCM: 염화메틸렌

[0146] DEAD: 디에틸 아조디카르복실레이트

[0147] DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민

[0148] DMF: 디메틸포름아미드

[0149] DMSO: 디메틸 설펝사이드

- [0150] EA: 에틸 아세테이트
- [0151] EDCI: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염
- [0152] HOBt: 하이드록시벤조트리졸
- [0153] MeOH: 메탄올
- [0154] PE: 석유에테르
- [0155] THF: 테트라하이드로푸란
- [0156] NIS: N-요오도석신이미드
- [0157] Prep-HPLC: 제조용 고성능 액체 크로마토그래피
- [0158] (Boc)₂O: 디-tert-부틸 디카보네이트
- [0159] NBS: N-브로모석신이미드
- [0160] HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트
- [0161] MTBE: 메틸 t-부틸 에테르
- [0162] NIS: N-요오도석신이미드
- [0163] KTB: tert-부톡시화칼륨
- [0164] TEA: 트리에틸아민
- [0165] MsCl: 메탄설포닐 클로라이드
- [0166] EG: 에탄디올
- [0167] DMAP: 4-디메틸아미노피리딘
- [0168] 파트 A
- [0169] (1) 화합물 C1-C6의 제조방법.

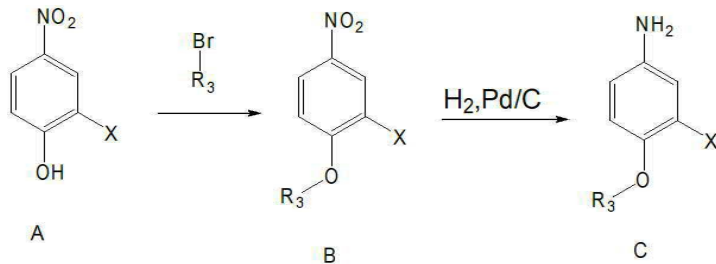


표 4

[0171]

화합물	X	R3
C1	H	CH ₃
C2	H	Et
C3	F	CH ₃
C4	F	Et
C5	F	i-Pr
C6	Cl	Et

[0172]

화합물 A는 시중에서 구입한 원료이다.

[0173]

화합물 B의 제조: 반응 플라스크에 화합물 A(예, 61.8mmol), 브로모알칸(예, 154.6mmol), 트리에틸아민(예, 154.6mmol) 및 아세토니트릴(예, 80ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 50°C로 가온하고, 6시간 동안 교반하여 반응시켰다. 반응 완료 후, 수득되는 혼합물을 농축하고, 정제수와 에틸아세테이트를 첨가했다. 이 혼합물을 교

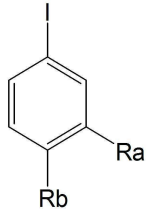
반 및 추출하고, 유기 상을 분리 및 농축하여 오일을 >95%의 수율로 수득했다.

[0174] 화합물 C1 및 C2는 시중에서 구입했다.

[0175] 화합물 C3 내지 C6의 제조: 반응 플라스크에 출발 물질 B(예, 59.5mmol), Pd/C(예, 3.0g) 및 메탄올(예, 200ml)을 첨가했다. 혼합물은 정상 압력과 실온에서 2시간 동안 수소화했다. 종결 후, 혼합물을 여과하고 진공 하에 농축하여 오일을 약 95%의 수율로 수득했다.

[0176] (2) 화합물 F의 제조: 화합물 F, 즉 화합물 F1-F51은 다음과 같은 방법 1 내지 4에 따라 제조했다.

[0177] 화합물 F

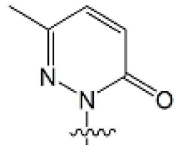
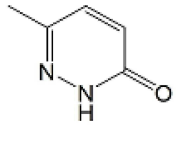
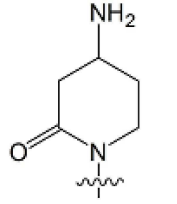
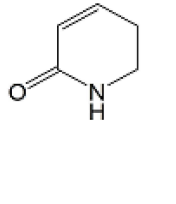
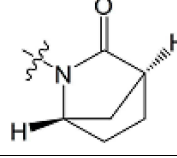
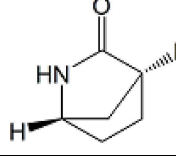
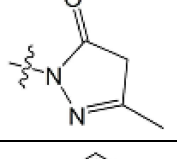
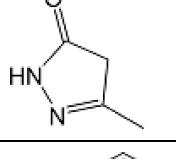
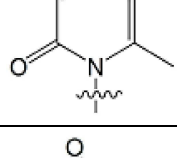
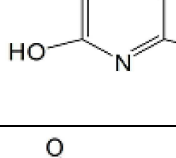
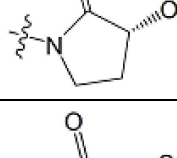
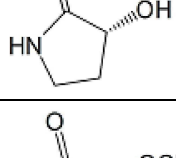
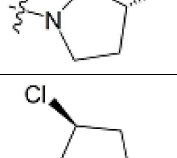
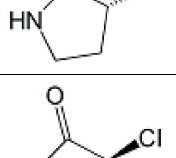
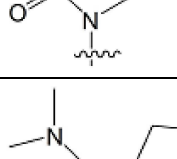
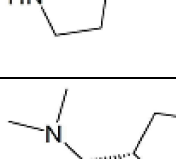
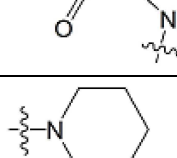
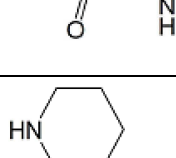
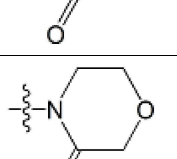
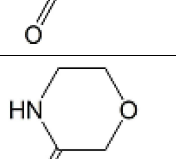
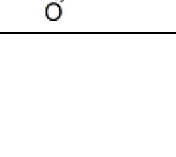
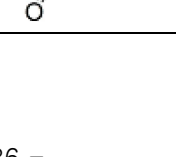


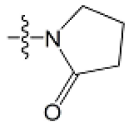
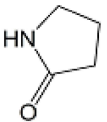
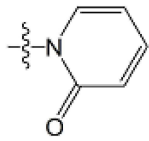
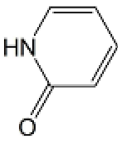
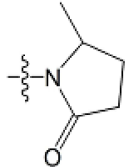
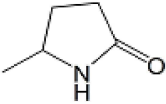
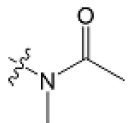

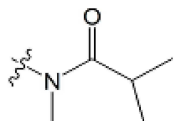
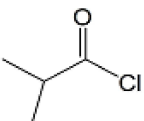
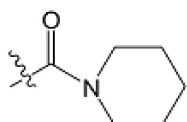
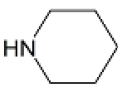
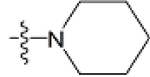
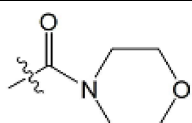
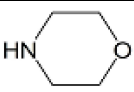
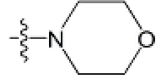
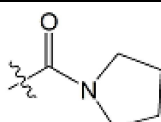

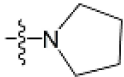
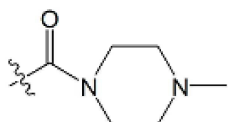
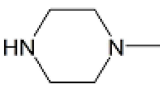
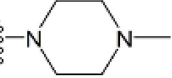
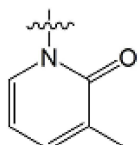
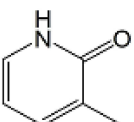
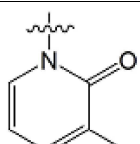
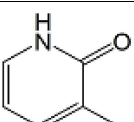
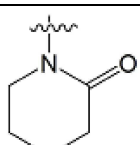
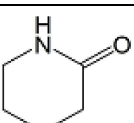
[0178]

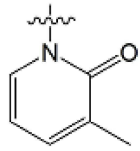
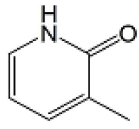
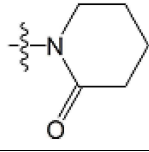
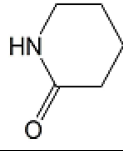
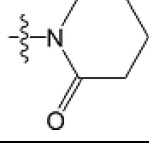
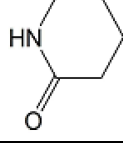
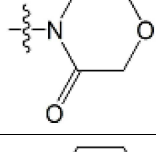
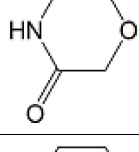
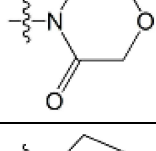
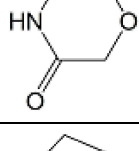
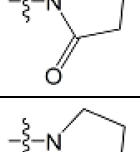
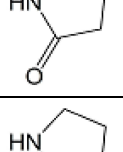
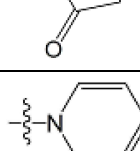
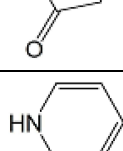
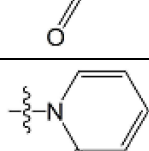
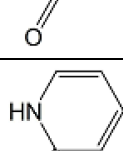
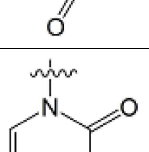
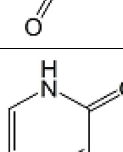
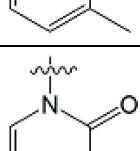
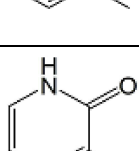
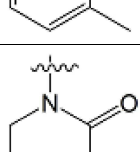
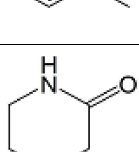
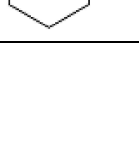

표 5

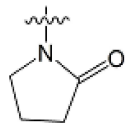
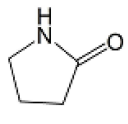
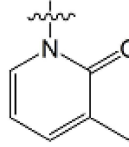
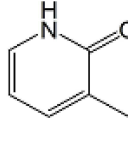
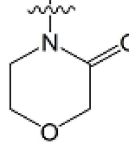
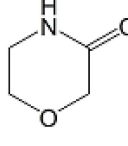
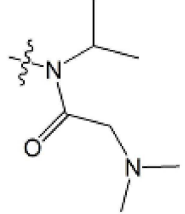
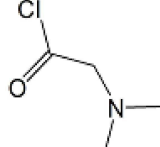
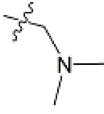
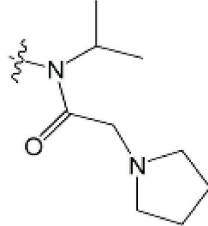
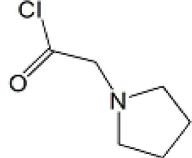
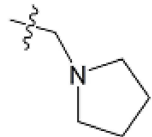
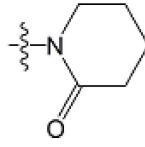
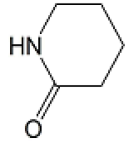
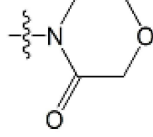
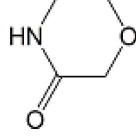
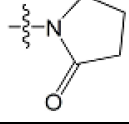
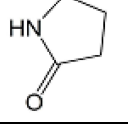
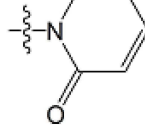
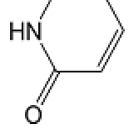
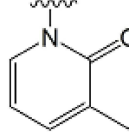
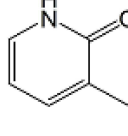
[0179]

화합물 F	Ra	Rb	G	방법
F1	H			방법 1
F2	H			방법 1
F3	H			방법 1
F4	H			방법 2 Boc = 보호기
F5	H			방법 1
F6	H			방법 1

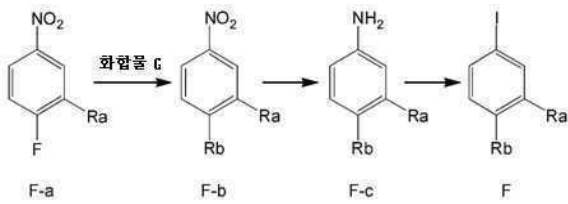
F7	H			방법 1
F8	H			방법 1
F9	H			방법 1
F10	H			방법 1
F11	H			방법 1
F12	H			방법 1
F13	H			방법 1
F14	H			방법 1
F15	H			방법 1
F16	CH3			방법 1
F17	CH3			방법 1

F18	CH3			방법 1
F19	CH3			방법 1
F20	CH3			방법 1
F21	CH3			방법 3 Rc=CH3 Re=CH3
F22	CH3			방법 3 Rc=i-Pr Re=CH3
F23	CH3			방법 4 Rd= 
F24	CH3			방법 4 Rd= 
F25	CH3			방법 4 Rd= 
F26	CH3			방법 4 Rd= 
F27	H			방법 1
F28	H			방법 1
F29	H			방법 1

F30	H			방법 1
F31	CH3			방법 1
F32	CH3			방법 1
F33	CH3			방법 1
F34	CH3			방법 1
F35	CH3			방법 1
F36	CH3			방법 1
F37	CH3			방법 1
F38	CH3			방법 1
F39	CH3			방법 1
F40	CH3			방법 1
F41	H			방법 1

F42	H			방법 1
F43	H			방법 1
F44	H			방법 1
F45	H			방법 3  Rc= Re=i-Pr
F46	H			방법 3  Rc= Re=i-Pr
F47	CH3			방법 1
F48	CH3			방법 1
F49	CH3			방법 1
F50	CH3			방법 1
F51	CH3			방법 1

[0180] 방법 1



[0181]

[0182] 단계 1: 화합물 F-b의 제조

[0183] 50ml 플라스크에 화합물 G(예, 40.0mmol) 및 tert-부톡시화칼륨(예, 40.0mmol)을 첨가하고, 그 다음 DMF를 첨가했다(예, 30ml). 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 화합물 F-a(예, 20.0mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 90℃까지 가열하고 6시간 동안 반응시킨다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고; 정제수와 에틸아세테이트를 첨가했다. 유기상을 분리하고 농축하여 산물을 약 70%의 수율로 수득했다.

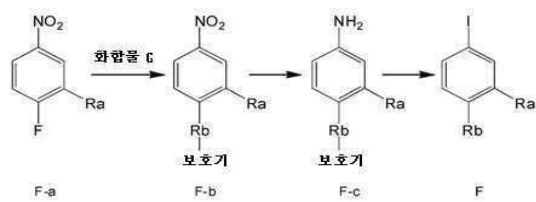
[0184] 단계 2: 화합물 F-c의 제조

[0185] 50ml 플라스크에 화합물 F-b(예, 10.0mmol), Pd/C(예, 0.5g) 및 메탄올(예, 20ml)을 첨가했다. 이 혼합물을 실온 및 상압에서 4h 동안 수소화했다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공하에 농축하여 오일을 >98% 수율로 수득했다.

[0186] 단계 3: 화합물 F의 제조

[0187] 50ml 플라스크에 화합물 F-c(예, 8.0mmol), 정제수(예, 10ml) 및 농염산(예, 1.7ml, 20.0mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 교반하에 0 내지 5℃로 냉각했다. 0 내지 5℃의 온도를 유지하면서 혼합물에 아질산나트륨 수용액(예, 10ml)을 적가했다. 적가가 끝난 후, 혼합물을 온도를 유지하면서 20분 동안 교반했다. 그 다음, 요오드화나트륨(2.99g, 20.0mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 그 결과 수득되는 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반했다. 반응이 끝난 후, 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가했다. 수성상과 유기상을 분리했다. 수성상은 에틸아세테이트로 추출했다. 유기상은 합하여 농축한 결과 산물을 80%의 수율로 제공했다.

[0188] 방법 2



[0189]

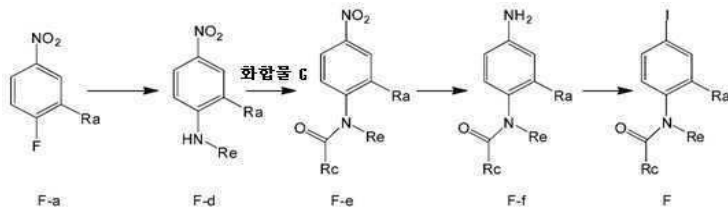
[0190] 단계 1: 방법 1과 같은 방식으로 화합물 F-b의 제조.

[0191] 단계 2: 방법 1과 같은 방식으로 화합물 F-c의 제조.

[0192] 단계 3: 화합물 F의 제조.

[0193] 50ml 플라스크에 화합물 F-c(예, 8.0mmol), 정제수(예, 10ml) 및 농염산(예, 1.7ml, 20.0mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 교반하에 0 내지 5℃로 냉각했다. 0 내지 5℃의 온도를 유지하면서 혼합물에 아질산나트륨 수용액(예, 10ml)을 적가했다. 적가가 끝난 후, 혼합물을 온도를 유지하면서 20분 동안 교반했다. 그 다음, 요오드화나트륨(2.99g, 20.0mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 그 결과 수득되는 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반했다. 반응이 끝난 후, 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가했다. 수성상과 유기상을 분리했다. 수성상은 에틸아세테이트로 추출했다. 유기상은 합하여 여과했다. 이 여액에 트리플루오로아세트산(예, 10.0mmol)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 이 혼합물에 물을 첨가했고, 추출했다. 유기상은 진공 농축하여 산물을 약 80%의 수율로 제공했다.

[0194] 방법 3



[0195]

[0196] 단계 1: 화합물 F-d의 제조

[0197] 50ml 플라스크에 화합물 F-a(예, 20.0mmol), 알킬아민(예, 메틸아민 및 이소프로필 아민) 수용액(예, 60.0mmol) 및 탄산칼륨(예, 5.5g, 39.8mmol)을 첨가했고, 그 다음 DMF(예, 30ml)를 첨가했다. 이 혼합물을 50℃로 가열하고 4h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각했고 정제수에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 여과하여 산물을 약 80%의 수율로 제공했다.

[0198] 단계 2: 화합물 F-e의 제조

[0199] 50ml 플라스크에 화합물 F-d(예, 5.0mmol), 트리에틸아민(예, 1.0mmol) 및 디클로로메탄(예, 20ml)을 첨가했다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각하고, 화합물 G(예, 6.0mmol)를 적가했다. 적가가 끝난 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 수득되는 혼합물에 5% 탄산나트륨 수용액(예, 40ml)을 첨가했다. 유기상은 분리하고 농축하여 산물을 약 90%의 수율로 제공했다.

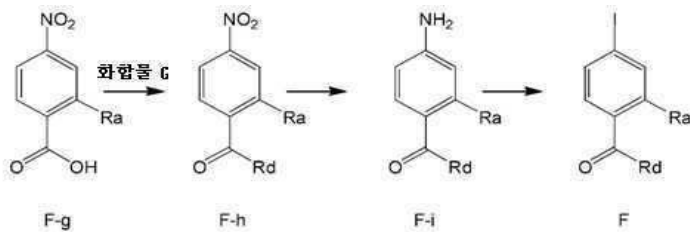
[0200] 단계 3: 화합물 F-f의 제조

[0201] 50ml 플라스크에 화합물 F-e(예, 3.8mmol), Pd/C(예, 0.2g) 및 메탄올(예, 20ml)을 첨가했다. 이 혼합물을 실온 및 상압에서 4h 동안 수소화했다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 산물을 >95% 수율로 제공했다.

[0202] 단계 4: 화합물 F의 제조

[0203] 50ml 플라스크에 화합물 F-f(예, 3.9mmol), 정제수(예, 10ml) 및 농염산(예, 0.8ml, 9.6mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 교반하여 0 내지 5℃로 냉각했다. 0 내지 5℃의 온도를 유지하면서 혼합물에 아질산나트륨 수용액(예, 10ml)을 적가했다. 적가가 끝난 후, 온도를 유지하면서 혼합물을 20min 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물에 요오드화나트륨(예, 1.17g, 7.8mmol)을 첨가하고, 수득되는 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반했다. 반응이 끝난 후, 에틸아세테이트를 반응 혼합물에 첨가했다. 수성 상과 유기 상을 분리했다. 수성 상은 에틸아세테이트로 추출했다. 유기상은 합하여 농축함으로써 산물을 약 80%의 수율로 제공했다.

[0204] 방법 4



[0205]

[0206] 단계 1: 화합물 F-h의 제조

[0207] 50ml 플라스크에 화합물 F-g(예, 5.52mmol) 및 티오닐 클로라이드(예, 16.8g, 141.2mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 50℃로 가열하고 2h 동안 교반하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 농축이 끝난 후, DCM(예, 30ml)을 혼합물에 첨가하고, 화합물 G(예, 6.07mmol)를 0℃에서 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 정제수(예, 30ml)를 첨가했다. 최종 혼합물로부터 유기상을 분리하고 농축하여 산물을 약 95%의 수율로 제공했다.

[0208] 단계 2: 화합물 F-i의 제조

[0209] 100ml 플라스크에 화합물 F-h(예, 5.24mmol), Pd/C(예, 0.5g) 및 메탄올(예, 50ml)을 첨가했다. 이 혼합물을 실온 및 상압에서 4h 동안 수소화했다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축하여 산

물을 >95%의 수율로 제공했다.

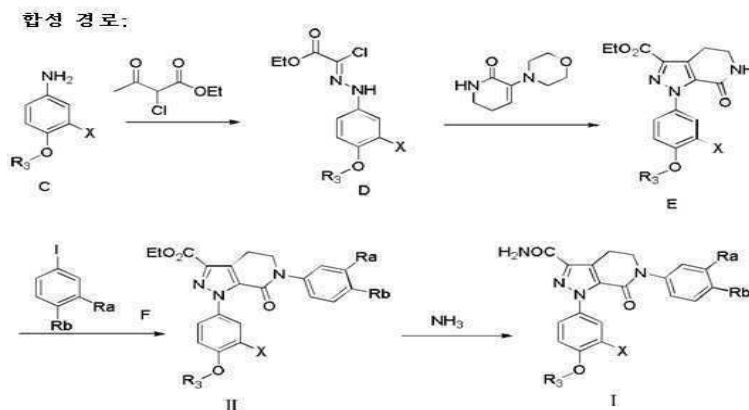
[0210] 단계 3: 화합물 F의 제조

[0211] 50ml 플라스크에 화합물 F-i(예, 3.91mmol), 정제수(예, 10ml) 및 농염산(예, 0.8ml, 9.6mmol)을 첨가했다.

[0212] 이 혼합물을 교반하에 0 내지 5℃로 냉각했다. 0 내지 5℃의 온도를 유지하면서 혼합물에 아질산나트륨 수용액(예, 10ml)을 적가했다. 적가가 끝난 후, 온도를 유지하면서 혼합물을 20min 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물에 요오드화나트륨(예, 1.17g, 7.8mmol)을 첨가하고, 수득되는 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반했다. 반응이 끝난 후, 에틸아세테이트를 반응 혼합물에 첨가했다. 수성 상과 유기 상을 분리했다. 수성 상은 에틸아세테이트로 추출했다. 유기상은 합하여 농축함으로써 산물을 약 50%의 수율로 제공했다.

[0213] (3) 본 발명의 화학식 I 화합물의 제조(이때, R3, X, Ra 및 Rb는 이하 표에 제시된 의미를 가진 것이다).

[0214] 합성 경로:



[0215]

[0216] 단계 1: 화합물 D의 제조

[0217] 플라스크에 화합물 C(예, 63.2mmol)를 첨가하고, 그 다음 정제수(예, 60ml)를 첨가했다. 이 혼합물을 교반하에 -5 내지 0℃로 냉각하고 농염산(예, 26ml)을 첨가했다. 온도를 -5 내지 0℃로 유지하면서 혼합물에 아질산나트륨 수용액(예, 30ml)을 적가했다. 적가가 끝난 후, 온도를 유지하면서 혼합물을 20min 동안 교반했다. 수득되는 혼합물에 에탄올(예, 100ml) 중의 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(예, 10.7g, 65.1mmol) 용액 및 물(예, 60ml) 중의 아세트산나트륨(예, 15.5g, 189.0mmol) 용액을 첨가했다. 반응이 끝난 후, 혼합물을 0.5h 동안 교반했다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 6h 동안 교반하여 반응시켰다. 반응 동안 고체가 분리되었다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 여과하고 여과 케익을 건조하여 황색 고체를 약 70%의 수율로 생산했다.

[0218] 단계 2: 화합물 E의 제조

[0219] 실온에서 플라스크(예, 100ml)에 화합물 D(예, 4.7mmol), 3-모르폴리노-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온(예, 0.94g, 5.2mmol)을 첨가하고, 그 다음 톨루엔(예, 20ml) 및 트리에틸아민을 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 100℃로 가열하고 12h 동안 환류하에 반응시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축했다. 잔류물에 디클로로메탄(예, 20ml)을 첨가하고, 실온에서 트리플루오로아세트산(예, 5.0ml)을 적가했다. 수득되는 혼합물을 2h 동안 교반하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 진공 농축했다. 농축이 끝난 후, 에틸 아세테이트와 정제수(q.s.)를 혼합물에 첨가했다. 이 혼합물을 교반하고, 고체를 분리시켰다. 수득되는 혼합물을 여과했다. 여과 케익을 진공 건조하여 산물을 약 30%의 수율로 생산했다.

[0220] 단계 3: 화합물 II의 제조

[0221] 플라스크(50ml)에 화합물 E(예, 1.3mmol), 화합물 F(예, 1.4mmol) 및 탄산칼륨(376mg, 2.7mmol)을 첨가하고, 그 다음 DMSO(예, 10ml)를 첨가했다. 요오드화제2구리(예, 114mg, 0.6mmol) 및 1,10-페난트롤린(예, 110mg, 0.6mmol)을 질소 대기하에서 첨가했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 교반하여 질소 대기하에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 정제수를 첨가했다. 수득되는 혼합물을 에틸아세테이트로 추출했다. 유기상은 농축하여 산물을 약 75%의 수율로 제공했다.

[0222] 단계 4: 화합물 I의 제조

[0223]

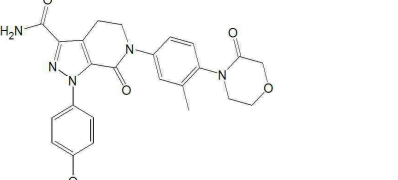

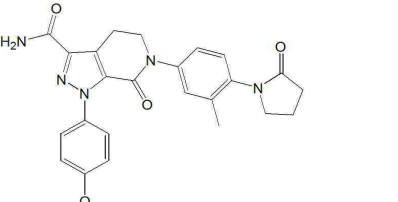
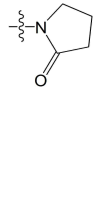
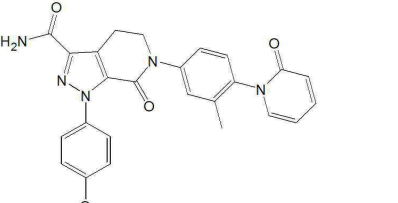
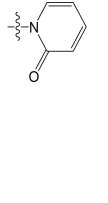
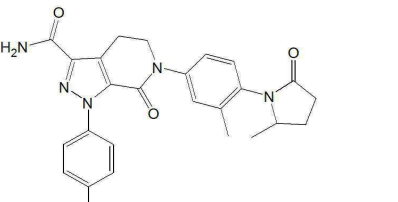
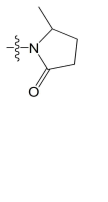
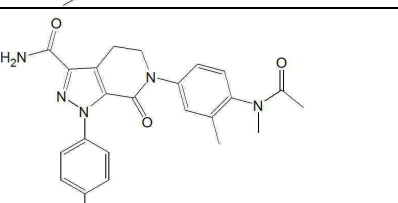
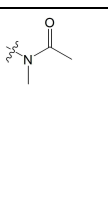
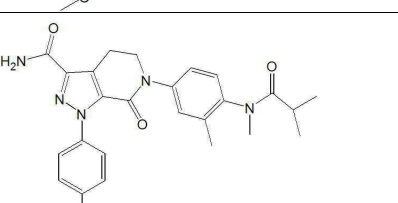
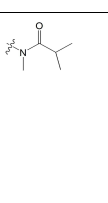
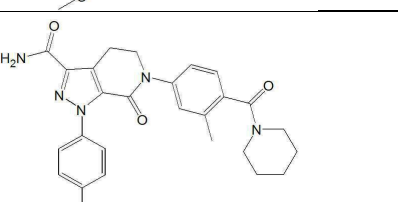
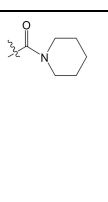
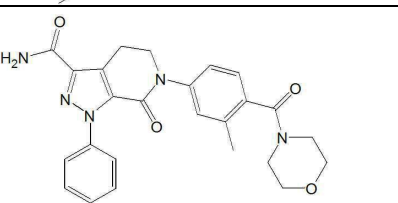
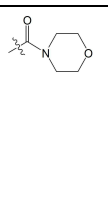
밀봉 튜브에 화합물 II(예, 0.45mmol)를 첨가하고, 그 다음 에틸렌 글리콜(예, 10ml)을 첨가했다. 이 혼합물을 교반했다. 그 다음, 암모니아 가스를 밀봉 튜브로 0.5h 동안 도입시켰다. 밀봉 튜브를 밀봉했다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 3h 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 빙수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케익은 건조하여 목표 산물을 제공했다.

표 6

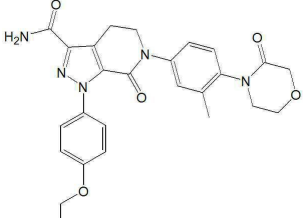

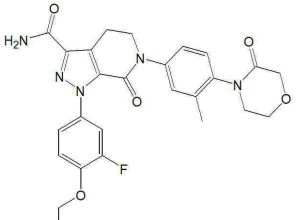

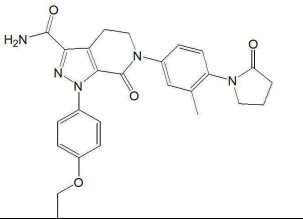

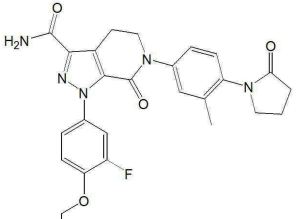

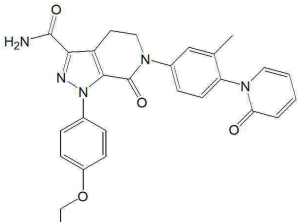

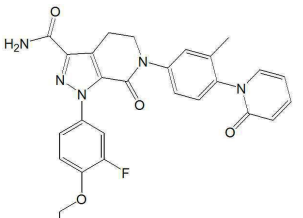

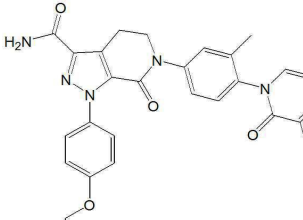

[0224]

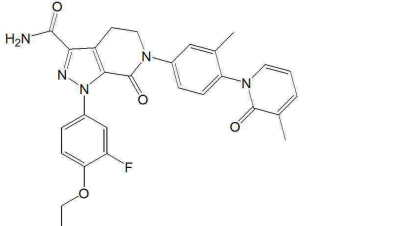
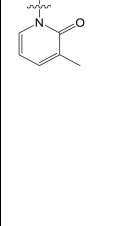
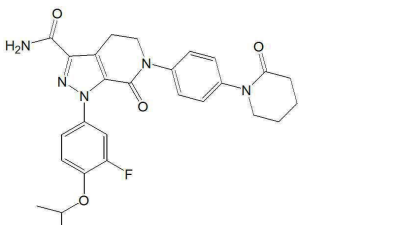
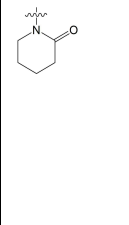
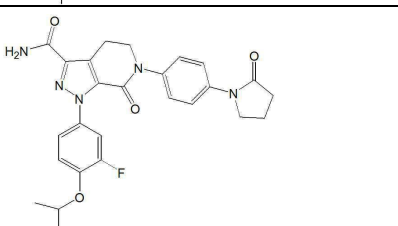
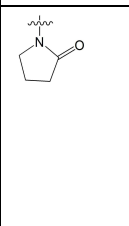
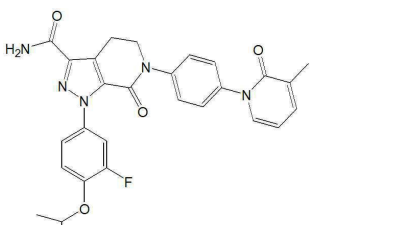
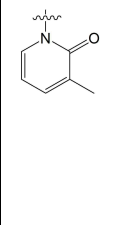
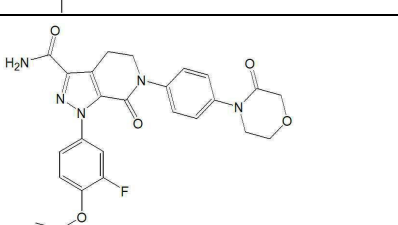
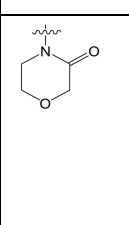
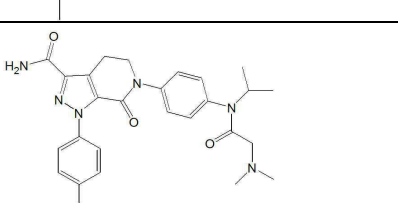
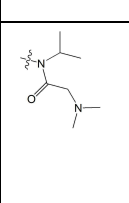
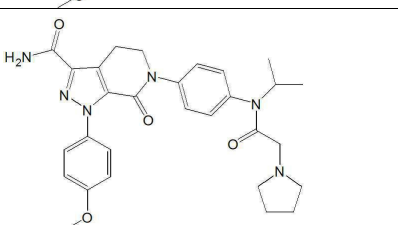
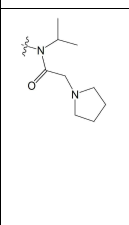
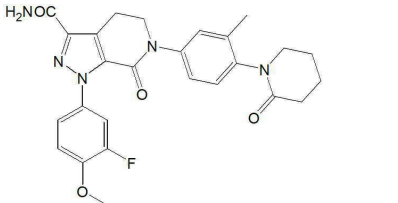
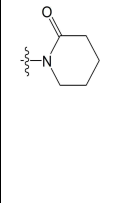
실시예	화합물	구조	X	R3	Ra	Rb
1	1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(5-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
2	1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
3	1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(3-옥소티오모르폴리노)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
4	1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(7-옥소-1,4-디아제판-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
5	1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(4-메틸-7-옥소-1,4-디아제판-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
6	1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(6-옥소피리다진-1(6H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
7	1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(3-메틸-6-옥소피리다진-1(6H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	

8	1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(4-아미노-2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
9	1-(4-메톡시페닐)-6-(4-((1S,4S)-3-옥소-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
10	1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
11	1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(6-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
12	1-(4-메톡시페닐)-(R)-6-(4-(3-하이드록시-2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
13	1-(4-메톡시페닐)-(R)-6-(4-(3-메톡시-2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
14	1-(4-메톡시페닐)-(S)-6-(4-(3-클로로-2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
15	1-(4-메톡시페닐)-(S)-6-(4-(2-(디메틸카르바모일)피롤리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
16	1-(4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	메틸	

17	1-(4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(3-옥소모르폴리노)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	메틸	
18	1-(4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	메틸	
19	1-(4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	메틸	
20	1-(4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(2-메틸-5-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	메틸	
21	1-(4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(N-메틸아세트아미도)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	메틸	
22	1-(4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(N-메틸이소부티르아미도)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	메틸	
23	1-(4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(피페리딘-1-카르보닐)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	메틸	
24	1-(4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	메틸	

25	1-(4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(피롤리딘-1-카르보닐)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	메틸	
26	1-(4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	메틸	
27	1-(3-플루오로-4-에톡시페닐)-6-(4-(3-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	에틸	H	
28	1-(4-에톡시페닐)-6-(4-(3-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	에틸	H	
29	1-(3-클로로-4-에톡시페닐)-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		Cl	에틸	H	
30	1-(3-클로로-4-에톡시페닐)-6-(4-(3-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		Cl	에틸	H	
31	1-(4-에톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	에틸	메틸	
32	1-(3-플루오로-4-에톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	에틸	메틸	

33	1-(4-에톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(3-옥소모르폴리노)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	에틸	메틸	
34	1-(3-플루오로-4-에톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(3-옥소모르폴리노)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	에틸	메틸	
35	1-(4-에톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	에틸	메틸	
36	1-(3-플루오로-4-에톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	에틸	메틸	
37	1-(4-에톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	에틸	메틸	
38	1-(3-플루오로-4-에톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	에틸	메틸	
39	1-(4-에톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(3-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	에틸	메틸	

40	1-(3-플루오로-4-에톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	에틸	메틸	
41	1-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	i-프로필	H	
42	1-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-6-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	i-프로필	H	
43	1-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-6-(4-(3-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	i-프로필	H	
44	1-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-6-(4-(3-옥소모르폴리노)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	i-프로필	H	
45	1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(2-(디메틸아미노)-N-이소프로필아세트아미도)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
46	1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(N-이소프로필-2-(피롤리딘-1-일)아세트아미도)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		H	메틸	H	
47	1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	메틸	메틸	

48	1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(3-옥소모르폴리노)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	메틸	메틸	
49	1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	메틸	메틸	
50	1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	메틸	메틸	
51	1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(3-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드		F	메틸	메틸	

[0225] 구체적 인 물리적 특성 결과:

실시예	화합물	결 과	¹ H NMR (600MHz, DMSO) δ	MS [M+H] ⁺
1	1	회백색 고체, 순도 96.18%, 수율 47.4%	2.053 (s, 3H), 3.230-3.234 (m, 2H), 3.805 (s, 3H), 4.093-4.097 (m, 2H), 6.418-6.433 (d, 1H), 6.999-7.014 (d, 2H), 7.380-7.417 (m, 3H), 7.438-7.4480 (d, 2H), 7.475-7.489 (d, 2H), 7.515-7.530 (d, 2H), 7.730 (s, 1H)	470.1
2	2	회백색 고체, 순도 96.72%, 수율 39.3%	3.191-3.212 (t, 2H), 3.800 (s, 3H), 4.018-4.074 (m, 2×2H), 4.425-4.452 (t, 2H), 6.992-7.005 (d, 2H), 7.363-7.376 (d, 2H), 7.438 (s, 1H), 7.494-7.507 (d, 2H), 7.558-7.571 (d, 2H), 7.715 (s, 1H)	448.0
3	3	연황색 고체, 순도 97.59%, 수율 52.4%	2.974-3.041 (m, 2H), 3.140-3.206 (m, 2H), 3.248-3.315 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 3.894-4.051 (m, 2×2H), 6.937-7.004 (m, 2H), 7.245-7.510 (m, 7H), 7.711 (s, 1H)	478.2

[0226]

4	4	회백색 고체, 순도 95.67%, 수율 35.5%	2.658-2.674 (m, 2H), 2.876-2.913 (m, 4H), 3.188-3.210 (t, 2H), 3.179-3.733 (m, 2H), 3.800 (s, 3H), 4.027-4.049 (t, 2H), 6.897-7.002 (d, 2H), 7.196-7.210 (d, 2H), 7.321-7.335 (d, 2H), 7.430 (s, 1H), 7.491-7.506 (d, 2H), 7.708 (s, 1H)	475.3
5	5	회백색 고체, 순도 95.99%, 수율 79.4%	1.986 (s, 3H), 2.572-2.707 (m, 3×2H), 3.189-3.210 (t, 2H), 3.800-3.815 (m, 3H+2H), 4.029-4.051 (t, 2H), 6.989-7.004 (d, 2H), 7.202-7.217 (d, 2H), 7.329-7.343 (d, 2H), 7.443 (s, 1H), 7.492-7.507 (d, 2H), 7.724 (s, 1H)	489.2
6	6	회백색 고체, 순도 96.73%, 수율 40.3%	3.230 (m, 2H), 3.828 (s, 3H), 4.107-4.118 (m, 2H), 6.998-7.013 (m, 2H), 7.065-7.080 (m, 1H), 7.441-7.485 (m, 4H), 7.508-7.523 (d, 2H), 7.563-7.577 (d, 2H), 7.722 (s, 1H), 8.067 (s, 1H)	457.0
7	7	회백색 고체, 순도 95.63%, 수율 48.6%	2.312 (s, 3H), 3.218-3.239 (t, 2H), 3.805 (s, 3H), 4.087-4.108 (t, 2H), 6.992-7.012 (m, 3H), 7.416-7.467 (m, 4H), 7.509-7.557 (m, 4H), 7.725 (s, 1H)	471.0
8	8	회백색 고체, 순도 95.83%, 수율 18.7%	1.700 (m, 1H), 2.008 (m, 1H), 2.187 (m, 1H), 2.483-2.592 (m, 2H), 3.335 (s, 3H), 3.570-3.629 (m, 2H), 3.781-3.820 (m, 2H), 4.032-4.068 (m, 2H), 6.984-7.023 (m, 2H), 7.256-7.295 (m, 2H), 7.332-7.416 (m, 2H), 7.456-7.526 (m, 3H), 7.696-7.734 (m, 1H)	474.9
9	9	회백색 고체, 순도 97.11%, 수율 29.6%	1.516-1.532 (m, 2H), 1.662-1.694 (m, 1H), 1.912-1.952 (m, 3H), 2.806 (s, 1H), 3.181-3.203 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 3.997-4.019 (m, 2H), 4.605 (s, 1H), 6.988-7.003 (d, 2H), 7.306-7.321 (s, 2H), 7.427 (m, 1H), 7.488-7.503 (d, 2H), 7.540-7.554 (d, 2H), 7.704 (s, 1H)	472.2

[0227]

10	10	회백색 고체, 순도 96.07%, 수율 70.7%	2.199 (s, 3H), 3.190-3.195 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 3.997-4.019 (m, 2H), 5.617 (s, 1H), 6.989-7.004 (d, 2H), 7.032-7.047 (d, 2H), 7.291-7.7.305 (d, 2H), 7.433 (s, 1H), 7.487-7.502 (d, 2H), 7.711 (s, 1H), 12.046 (s, 1H)	459.2
11	11	연황색 고체, 순도 95.94%, 수율 95.7%	2.317 (s, 3H), 3.205-3.227 (m, 2H), 3.804 (s, 3H), 4.047-4.069 (m, 2H), 6.779-6.792 (d, 1H), 6.988-7.011 (m, 3H), 7.112-7.126 (d, 2H), 7.367-7.382 (d, 2H), 7.450 (s, 1H), 7.502-7.517 (m, 2H), 7.713-7.739 (m, 2H)	470.2
12	12	연황색 고체, 순도 95.53%, 수율 64.6%	1.815-1.881 (m, 1H), 2.382-2.424 (m, 1H), 3.191-3.212 (m, 2H), 3.670-3.763 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 4.021-4.043 (m, 2H), 4.284-4.322 (m, 1H), 5.740-5.750 (d, 1H), 6.991-7.005 (d, 2H), 7.356-7.371 (d, 2H), 7.433 (s, 1H), 7.492-7.507 (d, 2H), 7.683-7.698 (d, 2H), 7.710 (s, 1H)	462.1
13	13	회백색 고체, 순도 97.47%, 수율 50.2%	1.927 (m, 1H), 2.501 (m, 1H), 3.200 (m, 2H), 3.4643 (s, 3H), 3.730-3.801 (m, 5H), 4.033-4.134 (m, 3H), 6.995 (d, 2H), 7.372 (d, 2H), 7.431 (s, 1H), 7.496 (d, 2H), 7.675 (d, 2H), 7.708 (s, 1H)	476.3
14	14	회백색 고체, 순도 96.21%, 수율 28.8%	2.255 (m, 1H), 2.744 (m, 1H), 3.195-3.216 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 3.844-3.881 (m, 1H), 3.909-3.955 (m, 1H), 4.011-4.052 (m, 3H), 4.875 (m, 1H), 6.992-7.007 (d, 2H), 7.389-7.404 (d, 2H), 7.441 (s, 1H), 7.495-7.510 (d, 2H), 7.678-7.692 (d, 2H), 7.718 (s, 1H)	480.1

[0228]

15	15	황색 고체, 순도 95.89%, 수율 51.5%	1.874-1.988 (m, 3H), 2.236-2.300 (m, 1H), 2.817(s, 3H), 3.120 (s, 3H), 3.154-3.176 (m, 2H), 3.318-3.450 (m, 2H), 3.805 (s, 3H), 3.954-3.967 (m, 2H), 4.647-4.665 (m, 1H), 6.330-6.345 (d, 2H), 6.988-7.003 (d, 2H), 7.068-7.073 (d, 2H), 7.462-7.477 (d, 2H)	503.3
16	16	백색 고체, 순도 99.15%, 수율 39.5%	1.845 (m, 4H), 2.082 (s, 3H), 2.367-2.388 (m, 2H), 3.182-3.204 (m, 2H), 3.314 (m, 1H), 3.531-3.549 (m, 1H), 3.800 (s, 3H), 4.029-4.050 (m, 2H), 6.988-7.003 (d, 2H), 7.152-7.166 (m, 1H), 7.188-7.204(m, 1H), 7.250 (s, 1H), 7.431 (s, 1H), 7.485-7.500 (d, 2H), 7.708 (s, 1H)	474.1
17	17	회백색 고체, 순도 95.80%, 수율 69.1%	2.108-2.127 (m, 5H), 2.395-2.422 (m, 2H), 3.184-3.205 (m, 2H), 3.651-3.674 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 4.027-4.049 (m, 2H), 6.989-7.004 (d, 2H), 7.195-7.225 (m, 2H), 7.266 (s, 1H), 7.441 (s, 1H), 7.487-7.501 (d, 2H), 7.721 (s, 1H)	476.1
18	18	회백색 고체, 순도 99.14%, 수율 42.6%	2.130 (s, 3H), 3.187-3.209 (m, 2H), 3.462 (m, 1H)3.678(m, 1H), 3.801 (s, 3H), 3.979(m, 2H), 4.040-4.061 (m, 2H), 4.157-4.242(m, 2H), 6.990-7.004 (d, 2H), 7.231-7.269 (m, 2H), 7.292 (s, 1H), 7.437 (s, 1H), 7.489-7.503 (d, 2H), 7.721 (s, 1H)	460.2
19	19	회백색 고체, 순도 95.99%, 수율 59.1%	2.024 (s, 3H), 3.211-3.233 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 4.080-4.103 (m, 2H), 6.307-6.331(m, 1H), 6.481-6.497(m, 1H), 6.999-7.014 (d, 2H), 7.235-7.249 (m, 1H), 7.311-7.329 (m, 1H), 7.389-7.392(m, 1H), 7.445 (s, 1H), 7.497-7.553 (m, 4H), 7.726 (s, 1H)	470.2

[0229]

20	20	카키 고체, 순도 97.05%, 수율 37.6%	1.014 (d, 3H), 1.684-1.730 (m, 1H), 2.115 (s, 3H), 2.320-2.375(m, 1H), 2.403-2.503(m, 2H), 3.186-3.208 (m, 2H), 3.803 (s, 3H), 4.042- 4.064 (m, 3H), 6.990-7.010 (m, 2H), 7.131-7.148 (m, 1H), 7.204-7.222(m, 1H), 7.277-7.280 (m, 1H), 7.437 (s, 1H), 7.486-7.501 (d, 2H), 7.715 (s, 1H)	474.1
21	21	회백색 고체, 순도 95.89%, 수율 45.5%	1.652 (s, 3H), 2.167 (s, 3H), 3.036 (s, 3H), 3.189-3.215 (m, 2H), 3.803 (s, 3H), 4.035-4.064 (m, 2H), 6.993-7.008 (m, 2H), 7.260-7.262 (m, 2H), 7.354 (m, 1H), 7.411 (s, 1H), 7.487-7.503 (m, 2H), 7.721 (s, 1H)	448.2
22	22	회백색 고체, 순도 96.43%, 수율 49.1%	0.897-0.912 (d, 6H), 2.156 (s, 3H), 2.176-2.221 (m, 1H), 3.037 (s, 3H), 3.191-3.213 (m, 2H), 3.805 (s, 3H), 4.061-4.083 (m, 2H), 6.995-7.010 (m, 2H), 7.268 (m, 2H), 7.363 (m, 1H), 7.444 (s, 1H), 7.487-7.503 (m, 2H), 7.724 (s, 1H)	476.2
23	23	회백색 고체, 순도 99.47%, 수율 54.7%	1.386 (m, 2H), 1.542-1.597 (m, 4H), 2.192 (s, 3H), 3.102 (m, 2H), 3.186-3.208 (m, 2H), 3.549-3.658 (m, 2H), 3.803 (s, 3H), 4.043-4.064 (m, 2H), 6.992-7.007 (d, 2H), 7.207 (m, 2H), 7.252 (s, 1H), 7.438 (s, 1H), 7.486-7.501 (d, 2H), 7.718 (s, 1H)	488.0
24	24	회백색 고체, 순도 98.37%, 수율 34.7%	2.214 (s, 3H), 3.135-3.204 (m, 4H), 3.188-3.210 (m, 2H), 3.494 (m, 2H), 3.643(m, 4H), 3.803 (s, 3H), 4.047-4.059 (m, 2H), 7.000 (m, 2H), 7.197-7.274 (m, 3H), 7.431-7.711 (m, 3H), 7.720 (s, 1H)	490.2
25	25	회백색 고체, 순도 96.18%, 수율 93.7%	1.798 (m, 2H), 1.850 (m, 2H), 2.204 (s, 3H), 3.055-3.077 (m, 2H), 3.188-3.210 (m, 2H), 3.450-3.473 (m, 2H), 3.803 (s, 3H), 4.040-4.062 (m, 2H), 6.993-7.008 (d, 2H), 7.207 (m, 2H), 7.252 (s, 1H), 7.438 (s, 1H), 7.486-7.501 (d, 2H), 7.717 (s, 1H)	474.1

[0230]

26	26	회백색 고체, 순도 96.55%, 수율 79.5%	2.183-2.198 (m, 8H), 2.352 (m, 2H), 3.124 (m, 2H), 3.186-3.208 (m, 2H), 3.637 (m, 2H), 3.803 (s, 3H), 4.043-4.065 (m, 2H), 6.992-7.007 (d, 2H), 7.150-7.164 (d, 1H), 7.207-7.221 (d, 1H), 7.260 (s, 1H), 7.439 (s, 1H), 7.483-7.498 (d, 2H), 7.719 (s, 1H)	503.3
27	27	회백색 고체, 순도 97.85%, 수율 72.0%	1.357-1.380 (m, 3H), 2.043 (s, 3H), 3.215-3.237 (m, 2H), 4.086-4.107 (m, 2H), 4.147-4.182 (m, 2H), 6.231-6.253 (t, 1H), 7.221-7.251 (t, 1H), 7.391-7.427 (m, 4H), 7.478-7.500 (m, 4H), 7.582-7.606 (dd, 1H), 7.767 (s, 1H)	502.3
28	28	회백색 고체, 순도 98.65%, 수율 87.4%	1.345-1.352 (t, 3H), 2.042 (s, 3H), 3.230-3.236 (m, 2H), 3.393-3.401 (m, 2H), 4.075-4.106 (m, 2H), 6.240-6.246 (m, 1H), 6.980-6.995 (m, 2H), 7.404-7.445 (m, 4H), 7.481-7.510 (m, 5H), 7.731 (s, 1H)	484.3
29	29	회백색 고체, 순도 96.48%, 수율 77.6%	1.365-1.389 (t, 3H), 1.828-1.868 (m, 4H), 2.376-2.397 (t, 2H), 3.185-3.206 (t, 2H), 3.586-3.604 (t, 2H), 4.038-4.060 (t, 2H), 4.156-4.191 (m, 2H), 7.201-7.216 (d, 1H), 7.276-7.291 (d, 2H), 7.345-7.359 (d, 2H), 7.460 (s, 1H), 7.536-7.554 (dd, 1H), 7.736-7.740 (d, 1H), 7.767 (s, 1H)	508.1
30	30	회백색 고체, 순도 96.65%, 수율 66.0%	1.369-1.392 (t, 3H), 2.043 (s, 3H), 3.215-3.236 (t, 2H), 4.092-4.113 (t, 2H), 4.162-4.185 (m, 2H), 6.231-6.253 (t, 1H), 7.212-7.227 (d, 1H), 7.392-7.428 (m, 3H), 7.483-7.497 (m, 4H), 7.561-7.575 (d, 1H), 7.758-7.782 (m, 2H)	518.0

[0231]

31	31	회백색 고체, 순도 99.02%, 수율 36.4%	1.343 (t, 3H), 1.845-1.871 (m, 4H), 2.082 (s, 3H), 2.358-2.378 (m, 2H), 3.180-3.202 (m, 2H), 3.313 (m, 1H), 3.523-3.550 (m, 1H), 4.020-4.086 (m, 4H), 6.969-6.983 (d, 2H), 7.152-7.203 (m, 2H), 7.248 (s, 1H), 7.426 (s, 1H), 7.468-7.483 (d, 2H), 7.709 (s, 1H)	488.2
32	32	회백색 고체, 순도 97.92%, 수율 37.3%	1.366 (t, 3H), 1.847 (m, 4H), 2.088 (s, 3H), 2.361-2.381 (m, 2H), 3.176-3.198 (m, 2H), 3.315 (m, 1H), 3.536-3.554 (m, 1H), 4.035 (m, 2H), 4.166 (m, 2H), 7.161-7.256 (m, 4H), 7.380-7.394 (m, 1H), 7.458 (s, 1H), 7.553-7.575 (m, 1H), 7.748 (s, 1H)	506.2
33	33	연황색 고체 순도 96.65%, 수율 72.6%	1.343 (t, 3H), 2.130 (s, 3H), 3.186-3.207 (m, 2H), 3.462 (m, 1H), 3.678 (m, 1H), 3.979 (m, 2H), 4.037-4.086 (m, 4H), 4.157-4.241 (m, 2H), 6.970-6.985 (d, 2H), 7.228-7.291 (m, 3H), 7.430 (s, 1H), 7.471-7.486 (d, 2H), 7.713 (s, 1H)	490.3
34	34	회백색 고체, 순도 95.60%, 수율 31.1%	1.366 (t, 3H), 2.136 (s, 3H), 3.128-3.203 (m, 2H), 3.466 (m, 1H), 3.701 (m, 1H), 4.076-4.323 (m, 8H), 7.212-7.299 (m, 4H), 7.383-7.397 (m, 1H), 7.461 (s, 1H), 7.559-7.575 (m, 1H), 7.752 (s, 1H)	508.2
35	35	회백색 고체, 순도 97.88%, 수율 28.7%	1.343 (t, 3H), 2.108-2.145 (m, 5H), 2.408 (m, 2H), 3.183-3.204 (m, 2H), 3.650-3.673 (m, 2H), 4.024-4.087 (m, 4H), 6.790-6.984 (d, 2H), 7.209 (m, 2H), 7.265 (m, 1H), 7.428 (s, 1H), 7.469-7.484 (d, 2H), 7.710 (s, 1H)	474.2
36	36	회백색 고체, 순도 97.88%, 수율 28.7%	1.366 (t, 3H), 2.110-2.133 (m, 5H), 2.411 (m, 2H), 3.179-3.220 (m, 2H), 3.654-3.676 (m, 2H), 4.023-4.044 (m, 2H), 4.144-4.178 (m, 2H), 7.218-7.240 (m, 3H), 7.272 (m, 1H), 7.381-7.395 (s, 1H), 7.460 (s, 1H), 7.555-7.575 (m, 1H), 7.750 (s, 1H)	492.2

[0232]

37	37	회백색 고체, 순도 95.40%, 수율 14.8%	1.335-1.358 (t, 3H), 2.024 (s, 3H), 3.210-3.231 (m, 2H), 4.057-4.099 (m, 4H), 6.308-6.329 (m, 1H), 6.481-6.496 (m, 1H), 6.980-6.994 (d, 2H), 7.235-7.249 (m, 1H), 7.310-7.326 (m, 1H), 7.388 (s, 1H), 7.439 (s, 1H), 7.523-7.550 (m, 4H), 7.724 (s, 1H)	484.0
38	38	회백색 고체, 순도 95.55%, 수율 42.6%	1.358-1.382 (t, 3H), 2.029 (s, 3H), 3.205-3.228 (m, 2H), 4.075-4.097 (m, 2H), 4.149-4.183 (q, 2H), 6.309-6.333 (m, 1H), 6.484-6.499 (m, 1H), 7.221-7.258 (m, 2H), 7.321-7.338 (m, 1H), 7.398-7.415 (m, 2H), 7.472 (s, 1H), 7.498-7.597 (m, 3H), 7.764 (s, 1H)	502.0
39	39	회백색 고체, 순도 96.75%, 수율 39.1%	1.336-1.359 (t, 3H), 2.007 (s, 3H), 2.046 (s, 3H), 3.210-3.232 (m, 2H), 4.058-4.100 (m, 4H), 6.227-6.250 (m, 1H), 6.981-6.995 (m, 2H), 7.220-7.234 (m, 1H), 7.303-7.347 (m, 2H), 7.383 (s, 1H), 7.413-7.441 (m, 2H), 7.487-7.502 (m, 2H), 7.727 (s, 1H)	498.0
40	40	회백색 고체, 순도 97.45%, 수율 49.1%	1.359-1.382 (t, 3H), 2.012 (s, 3H), 2.048 (s, 3H), 3.206-3.228 (m, 2H), 4.076-4.098 (m, 2H), 4.149-4.184 (q, 2H), 6.230-6.252 (m, 1H), 7.221-7.251 (m, 2H), 7.331-7.351 (m, 2H), 7.389-7.425 (m, 3H), 7.473 (s, 1H), 7.573-7.597 (m, 1H), 7.765 (s, 1H)	516.0
41	41	회백색 고체, 순도 98.51%, 수율 71.0%	1.301-1.311 (d, 6H), 1.828-1.868 (m, 4H), 2.376-2.396 (t, 2H), 3.184-3.206 (t, 2H), 3.585-3.603 (t, 2H), 4.033-4.054 (t, 2H), 4.678-4.718 (m, 1H), 7.7.237-7.291 (m, 3H), 7.347-7.388 (m, 3H), 7.465 (s, 1H), 7.555-7.575 (d, 1H), 7.752 (s, 1H)	506.2

[0233]

42	42	회백색 고체, 순도 95.78%, 수율 40.1%	1.305 (s, 6H), 2.058-2.070 (m, 2H), 3.187-3.196 (m, 2H), 3.317-3.330 (m, 2H), 3.827-3.838 (m, 2H), 4.018-4.028 (m, 2H), 4.698 (s, 1H), 7.246-7.260 (m, 1H), 7.353-7.366 (m, 3H), 7.458 (s, 1H), 7.550-7.580 (m, 1H), 7.648 (s, 2H), 7.742-7.751 (m, 1H)	492.1
43	43	회백색 고체, 순도 95.54%, 수율 71.4%	1.307-1.315 (d, 6H), 2.044 (s, 3H), 3.226-3.237 (t, 2H), 4.086-4.108 (t, 2H), 4.685-4.725 (m, 1H), 6.232-6.255 (t, 1H), 7.248-7.2771 (t, 1H), 7.393-7.429 (m, 4H), 7.480-7.500 (m, 4H), 7.576-7.600 (dd, 1H), 7.767 (s, 1H)	516.2
44	44	회백색 고체, 순도 98.12%, 수율 35.6%	1.301-1.310 (d, 6H), 3.191-3.210 (t, 2H), 3.735 (s, 2H), 3.977 (s, 2H), 4.043-4.062 (t, 2H), 4.203 (s,2H), 4.680-4.718 (m, 1H), 7.239-7.268 (m, 1H), 7.378-7.423 (m, 5H), 7.466 (s, 1H), 7.559-7.579 (d, 1H), 7.753 (s, 1H)	508.1
45	45	회백색 고체, 순도 99.20%, 수율 78.4%	0.960 (s, 3H), 0.971 (s, 3H), 2.093 (s, 6H), 2.652 (s, 2H), 3.218 (m, 2H), 3.805 (s, 3H), 4.098 (m, 2H), 4.809 (m, 1H), 6.999-7.014 (m, 2H), 7.205-7.218 (m, 2H), 7.422-7.449 (m, 3H), 7.498-7.531 (m, 2H), 7.731 (m, 1H)	505.3
46	46	회백색 고체, 순도 97.84%, 수율 78.7%	0.964 (s, 3H), 0.975 (s, 3H), 1.614 (m, 2H), 2.440 (m, 2H), 3.219 (m, 2H), 3.337(m, 2H), 3.805 (s, 3H), 4.098 (m, 2H), 4.449 (s, 2H), 4.803 (m, 1H), 6.998-7.013 (m, 2H), 7.218-7.231 (m, 2H), 7.426-7.450 (m, 3H), 7.498-7.513 (m, 2H), 7.731 (m, 1H)	531.27

[0234]

47	47	회백색 고체, 순도 96.49%, 수율 19.5%	1.847 (m, 4H), 2.087 (s, 3H), 2.332-2.410 (m, 2H), 3.178-3.200 (m, 2H), 3.320 (m, 1H), 3.535-3.554 (m, 1H), 3.891 (s, 3H), 4.037 (m, 2H), 7.160-7.260 (m, 4H), 7.404-7.420 (m, 1H), 7.461 (s, 1H), 7.560-7.584 (m, 1H), 7.745 (s, 1H)	492.3
48	48	회백색 고체, 순도 98.32%, 수율 52.1%	2.136 (s, 3H), 3.183-3.205 (m, 2H), 3.465 (m, 1H), 3.680 (m, 1H), 3.891 (s, 3H), 3.981 (m, 2H), 4.047 (m, 2H), 4.186-4.220 (m, 2H), 7.226-7.300 (m, 4H), 7.404-7.420 (m, 1H), 7.461 (s, 1H), 7.560-7.584 (m, 1H), 7.745 (s, 1H)	494.2
49	49	회백색 고체, 순도 96.99%, 수율 29.1%	2.098-2.148 (m, 5H), 2.397-2.411 (m, 2H), 3.180-3.202 (m, 2H), 3.654-3.677 (m, 2H), 3.891 (s, 3H), 4.035 (m, 2H), 7.219-7.274 (m, 4H), 7.409-7.423 (m, 1H), 7.465 (s, 1H), 7.563-7.587 (m, 1H), 7.750 (s, 1H)	478.2
50	50	회백색 고체, 순도 95.10%, 수율 23.2%	2.029 (s, 3H), 3.207-3.228 (m, 2H), 3.896 (s, 3H), 4.088 (m, 2H), 6.320 (m, 1H), 6.490 (m, 1H), 7.236-7.258 (m, 2H), 7.266-7.339 (m, 1H), 7.396-7.555 (m, 5H), 7.580-7.604 (m, 1H), 7.742 (s, 1H)	488.2
51	51	회백색 고체, 순도 95.51%, 수율 33.1%	2.012 (s, 3H), 2.047 (s, 3H), 3.207-3.229 (m, 2H), 3.897 (s, 3H), 4.089 (m, 2H), 6.241 (m, 1H), 7.228-7.267 (m, 2H), 7.313-7.471 (m, 6H), 7.579-7.603 (m, 1H), 7.759 (s, 1H)	502.3

[0235]

[0236]

파트 B

[0237]

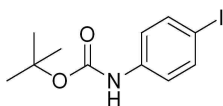
또한, 본 발명은 실시예 1 내지 35의 화합물에 각각 대응하는 다음과 같은 화합물 1 내지 35를 제공한다.

[0238]

중간체 1: tert-부틸 (3-(디메틸아미노)프로필)(4-요오도페닐)카바메이트

[0239]

단계 1: tert-부틸(4-요오도페닐)카바메이트의 제조



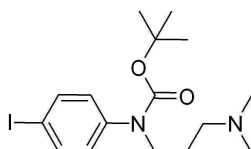
[0240]

[0241]

4-요오도아닐린(5.0g, 22.83mmol)을 DMF(50ml)에 용해했다. 이 반응물에 DIPEA(2.5ml)를 첨가했다. 그 다음, 이 반응물에 (Boc)₂O(11.0g, 50.04mmol)를 빙수조 중에서 적가했다. 실온에서 14h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 빙수(250ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 가열하여 핵산과 혼합하여 슬러리를 형성시키고, 그 다음 슬러리를 냉각 및 여과하여 산물 3.5g을 백색 고체로써 48.0%의 수율로 제공했다.

[0242]

단계 2: tert-부틸 (3-(디메틸아미노)프로필)(4-요오도페닐)카바메이트



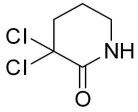
[0243]

[0244]

실온에서, tert-부틸(4-요오도페닐)카바메이트(2.0g, 6.27mmol), 3-클로로-1-(N,N-디메틸)프로필아민(0.9g, 7.40mmol), 탄산세슘(3.0g, 9.21mmol) 및 요오드화칼륨(0.1g, 0.63mmol)을 DMF(20ml) 중에 분산시켰다. 이 혼합물을 80℃까지 가열하고 48h 동안 반응시켰다. 이 반응 혼합물을 빙수(100ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=20:1)를 통해 정제하여 표제 화합물 1.0g을 황색 고체로써 40%의 수율로 제공했다.

[0245] 중간체 2: 3-클로로-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온

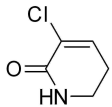
[0246] 단계 1: 3,3-디클로로피페리딘-2-온



[0247]

[0248] 플라스크에 피페리딘-2-온(20g, 20.2mmol) 및 클로로포름(500ml)을 첨가했다. 그 다음, 이 혼합물에 오염화인(168g, 80.7mmol)을 0 내지 5°C에서 일괄적으로 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 반응 혼합물을 66°C로 가열하고, 12h 동안 환류하에 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수 혼합물(1.5L)에 천천히 쏟아부었다. 수득되는 혼합물은 DCM으로 추출하고, 유기 상을 진공 농축하여 백색 고체, 즉 3,3-디클로로피페리딘-2-온의 미정제 산물 31.0g을 수득했고, 이를 정제없이 다음 단계에 사용했다(91.3% 수율).

[0249] 단계 2: 3-클로로-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온

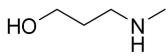


[0250]

[0251] 3,3-디클로로피페리딘-2-온(31.0g, 0.18mmol)을 실온에서 DMF(200ml)에 용해시켰다. 수득되는 혼합물에 탄산리튬(33.3g, 0.45mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 120°C로 가열하고 12h 동안 교반하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 용매를 증발 제거했다. 잔류물은 DCM(300ml)으로 희석하고 흡인 여과했다. 여액은 진공 농축하여 미정제 표제 화합물 45.0g을 갈색 오일로써 수득했다.

[0252] 중간체 3: tert-부틸(3-(4-요오도페녹시)프로필)(메틸)카바메이트

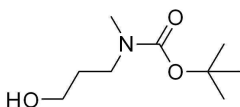
[0253] 단계 1: 3-(메틸아미노)프로판-1-올



[0254]

[0255] 3-브로모프로판-1-올(10.0g, 71.94mmol)을 빙수조 중에서 메틸아민 수용액(50ml)에 천천히 적가했다. 적가가 끝난 후, 반응 혼합물을 실온에서 14h 동안 반응시켰다. 수득되는 반응 혼합물을 바로 진공 농축하여 표제 화합물 6.0g을 황색 오일로써 수득하고, 이를 다음 단계에 바로 사용했다.

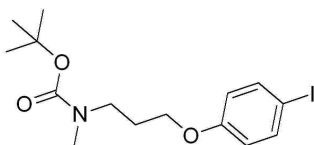
[0256] 단계 2: tert-부틸(3-하이드록시프로필)(메틸)카바메이트



[0257]

[0258] 3-(메틸아미노)프로판-1-올(6.0g, 67.3mmol)을 실온에서 DCM(100ml)에 용해시켰다. 수득되는 혼합물에 트리에틸아민(29.0g, 0.287mol)을 첨가했다. 그 다음, 반응 혼합물에 Boc₂O(22.0g, 0.101mol)를 빙수조 중에서 천천히 적가했다. 적가가 끝난 후, 반응 혼합물을 실온에서 14h 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=50:1)를 통해 정제하여 표제 화합물 6.7g을 무수 오일로써 제공했다.

[0259] 단계 3: tert-부틸(3-(4-요오도페녹시)프로필)(메틸)카바메이트



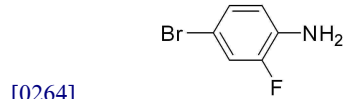
[0260]

[0261] 실온에서 4-요오도페놀(2.0g, 9.09mmol), tert-부틸(3-하이드록시프로필)(메틸)카바메이트(2.06g, 10.89mmol) 및 트리페닐포스핀(3.6g, 13.64mmol)을 무수 THF(20ml)에 연속해서 첨가했다. 수득되는 혼합물에 DEAD(2.3g, 13.21mmol)를 빙수조 중에서 천천히 적가했다. 적가가 끝난 후, 수득되는 혼합물을 14h 동안 반응시켰다. 그 다음, 수득되는 혼합물을 바로 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그

래피(DCM:MeOH=10:1)를 통해 정제하여 표제 화합물 2.2g을 무색 오일로서 61.9%의 수율로 제공했다.

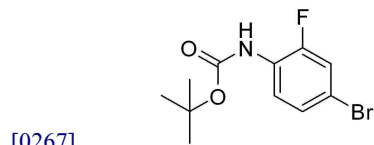
[0262] 중간체 4: tert-부틸(4-브로모-2-플루오로페닐)(2-메톡시에틸)카바메이트

[0263] 단계 1: 4-브로모-2-플루오로아닐린



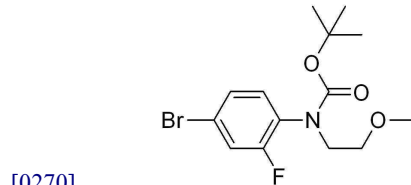
[0265] 2-플루오로아닐린(3.0g, 27.0mmol)을 실온에서 DMF(15ml)에 용해시켰다. 수득되는 혼합물에 DMF(15ml) 중의 NBS(5.3g, 29.7mmol) 용액을 빙수조 중에서 N2 보호하에 천천히 적가했다. 적가가 끝난 후, 수득되는 혼합물을 온도를 유지시키면서 1h 동안 반응시켰다. 혼합물을 빙수(100ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기상은 진공 농축하여 표제 화합물 5.0g을 갈색 오일로서 생산하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에 사용했다.

[0266] 단계 2: tert-부틸(4-브로모-2-플루오로페닐)카바메이트



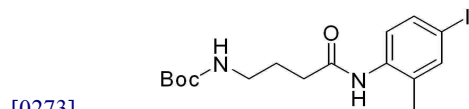
[0268] 4-브로모-2-플루오로아닐린(2g, 10.47mmol)을 실온에서 DMF(20ml)에 용해했다. 이 혼합물에 DIEPA(1ml)를 첨가했다. Boc2O(4.6g, 20.93mmol)를 빙수조 중에서 천천히 적가했다. 적가가 끝난 후, 수득되는 혼합물을 실온에서 14h 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 빙수(100ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=50:1)를 통해 정제하여 표제 화합물 0.8g을 황색 고체로서 26.3%의 수율로 제공했다.

[0269] 단계 3: tert-부틸(4-브로모-2-플루오로페닐)(2-메톡시에틸)카바메이트



[0271] tert-부틸(4-브로모-2-플루오로페닐)카바메이트(1.6g, 5.51mmol), 1-브로모-2-메톡시에탄(1.1g, 7.91mmol), 탄산세슘(3.6g, 139.4mmol) 및 요오드화칼륨(300mg, 1.81mmol)을 실온에서 DMSO(20ml)에 연속해서 용해시켰다. 이 혼합물을 120℃까지 가온하고 14h 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 빙수(100ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=20:1)로 정제하여 표제 화합물 1.6g을 무색 오일로서 83.5%의 수율로 제공했다.

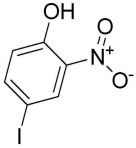
[0272] 중간체 5: tert-부틸(4-((4-요오도-2-메틸페닐)아미노)-4-옥소부틸)카바메이트



[0274] 4-요오도-2-메틸아닐린(4.46g, 19.1mmol), 탄산칼륨(5.3g, 38.4mmol), 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산(7g, 34.4mmol) 및 HATU(8.7g, 22.9mmol)를 실온에서 아세트니트릴(50ml)에 연속해서 첨가했다. 이 혼합물을 교반하고 실온에서 3h 동안 반응시켰다. 수득되는 혼합물을 진공 농축한 뒤, 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=50:1)로 정제하여 표제 화합물 6.72g을 백색 고체로서 84.2%의 수율로 제공했다.

[0275] 중간체 6: N-에틸-5-요오도-2-프로폭시아닐린

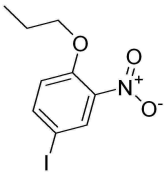
[0276] 단계 1: 4-요오도-2-니트로페놀



[0277]

[0278] 4-요오도페놀(7.0g, 31.8mmol)을 실온에서 아세트산(50ml)에 용해시켰다. 이 혼합물을 0℃로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 질산(2.4mol)을 적가했다. 수득되는 혼합물을 실온까지 가온하고 교반한 뒤, 3h 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 빙수(200ml)에 쏟아붓고, 교반한 뒤, 흡인 여과했다. 여과 케이크는 진공 건조하여 표제 화합물 8.0g을 황색 고체로써 제공했고, 이를 다음 단계에 정제없이 사용했다.

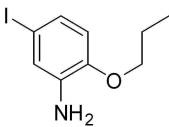
[0279] 단계 2: 4-요오도-2-니트로-1-프로폭시벤젠



[0280]

[0281] 4-요오도-2-니트로페놀(8.0g, 30.2mmol), 탄산칼륨(8.3g, 60.1mmol) 및 1-요오도프로판(10.3g, 60.4mmol)을 실온에서 아세토니트릴(100ml)에 연속해서 첨가했다. 혼합물을 80℃로 가열하고 교반한 뒤, 14h 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 빙수(100ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=50:1)로 정제하여 표제 화합물 5.1g을 황색 오일로써 50.0%의 수율로 제공했다.

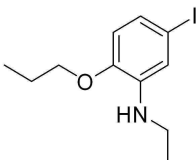
[0282] 단계 3: 5-요오도-2-프로폭시아닐린



[0283]

[0284] 4-요오도-2-니트로-1-프로폭시벤젠(5.1g, 16.6mmol), Fe(2.79g, 49.8mmol) 및 염화암모늄(4.44g, 83.0mmol)을 실온에서 물(50ml) 중의 에탄올(50ml) 용액에 연속적으로 첨가했다. 수득되는 혼합물을 60℃로 가열하고 교반하고 3h 동안 반응시켰다. 이 혼합물을 흡인 여과했다. 여액을 에틸아세테이트로 추출했다. 유기상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=50:1)로 정제하여 표제 화합물 2.7g을 갈색 오일로써 58.7%의 수율로 제공했다.

[0285] 단계 4: N-에틸-5-요오도-2-프로폭시아닐린

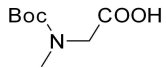


[0286]

[0287] 5-요오도-2-프로폭시아닐린(2.0g, 7.2mmol), 아세트알데하이드(0.95g, 21.6mmol) 및 황산마그네슘(3.0g, 25.0mmol)을 MeOH(50ml)에 첨가했다. 혼합물을 교반하고 실온에서 2h 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 소듐 시아노보로하이드라이드(3.8g, 60.4mmol)를 일괄적으로 첨가했다. 그 다음, 수득되는 혼합물을 실온에서 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1)로 정제하여 표제 화합물 0.94g을 갈색 오일로써 42.8%의 수율로 제공했다.

[0288] 중간체 7: tert-부틸(2-((4-요오도페닐)아미노)에틸)(메틸)카바메이트

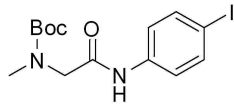
[0289] 단계 1: 2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)아세트산



[0290]

[0291] 물(100ml)과 1,4-디옥산(200ml)의 혼합물에 실온에서 2-(메틸아미노)아세트산(10.0g, 112.2mmol), Boc2O(29.4g, 134.8mmol) 및 수산화나트륨(20.0g, 0.5mol)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 실온에서 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 이 혼합물을 증발시켜 1,4-디옥산을 제거했다. 남은 수성상은 pH가 2일 때까지 묽은 염산으로 조정했다. 혼합물을 EA로 추출했다. 유기상은 진공 농축하여 표제 화합물 12.0g을 갈색 오일로서 56.6%의 수율로 제공했다.

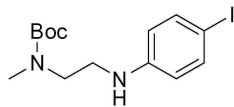
[0292] 단계 2: tert-부틸(2-((4-요오도페닐)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카바메이트



[0293]

[0294] 2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)아세트산(12.0g, 63.8mmol), 4-요오도아닐린(11.6g, 53.2mmol), EDCI(20.3g, 105mmol), HOBt(1.43g, 10.6mmol) 및 트리에틸아민(16g, 159mmol)을 실온에서 THF(150ml)에 연속 첨가했다. 수득되는 혼합물을 교반하고 실온에서 14h 동안 반응시켰다. 그 결과 수득되는 반응 혼합물을 농축했다. 잔류물을 물(100ml)로 희석했다. 그 결과 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상을 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 이 미정제 산물을 MTBE(200ml)와 혼합하여 슬러리를 형성시켰다. 이 슬러리를 흡인 여과했다. 여과 케이크를 진공 건조하여 표제 화합물 8.0g을 백색 고체로서 32.2%의 수율로 생산했다.

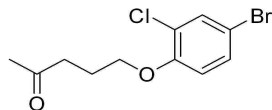
[0295] 단계 3: tert-부틸(2-((4-요오도페닐)아미노)에틸)(메틸)카바메이트



[0296]

[0297] tert-부틸(2-((4-요오도페닐)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카바메이트(2.0g, 5.12mmol)를 THF(20ml)에 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 냉각된 혼합물에 보란-테트라하이드로푸란 용액(16ml)을 적가했다. 적가가 끝난 후, 수득되는 혼합물을 50℃로 가열하고 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 그 다음, 수득되는 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 냉각된 혼합물에 MeOH(0.82g, 25.6mmol)를 첨가했다. 그 결과 수득되는 혼합물을 80℃로 가열하고, 2h 동안 교반했다. 이 혼합물을 진공 증발시켜 용매를 제거하고, 잔류물을 n-BuOH(10ml) 중의 메틸벤젠(10ml) 용액에 용해시켰다. 혼합물을 100℃에서 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1)로 정제하여 표제 화합물 1.6g을 황색 오일로서 83.1%의 수율로 제공했다.

[0298] 중간체 8: 5-(4-브로모-2-클로로페녹시)펜탄-2-온

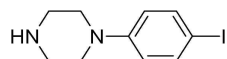


[0299]

[0300] 4-브로모-2-클로로페놀(5.0g, 24.1mmol), 탄산칼륨(9.97g, 72.3mmol) 및 5-클로로펜탄-2-온(4.36g, 36.1mmol)을 실온에서 DMF(50ml)에 연속 첨가했다. 그 결과 수득되는 혼합물을 80℃로 가열하고 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고, 그 다음 물(300ml)에 쏟아부었다. 그 결과 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상을 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=20:1)로 정제하여 표제 화합물 2.0g을 연황색 오일로서 28.6%의 수율로 제공했다.

[0301] 중간체 9: 1-(4-요오도페닐)-4-메틸피페라진

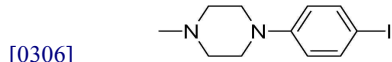
[0302] 단계 1: 1-(4-요오도페닐)피페라진



[0303]

[0304] 4-요오도아닐린(5.0g, 22.8mmol) 및 탄산칼륨(10g, 72.4mmol)을 실온에서 n-BuOH(50ml)에 첨가했다. 이 혼합물을 0℃로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 비스(2-클로로에틸)아민 염산염(5.0g, 28.0mmol)을 일괄적으로 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 반응 혼합물을 100℃로 가열하고 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고 흡인 여과했다. 여과 케이크는 진공 건조하여 표제 화합물 2.5g을 황색 고체로써 38.0%의 수율로 제공했다.

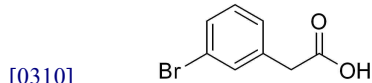
[0305] 단계 2: 1-(4-요오도페닐)-4-메틸피페라진



[0307] 1-(4-요오도페닐)피페라진(1.0g, 3.5mmol) 및 수소화나트륨(0.13g, 5.4mmol)을 실온에서 THF(10ml)에 첨가했다. 이 혼합물을 질소 보호하에 0.5h 동안 교반 및 반응시켰다. 이 혼합물을 0℃로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 CH₃I(0.54g, 3.8mmol)을 적가했다. 적가가 끝난 후, 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물은 물을 첨가하여 반응정지시켰다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상을 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 이 미정제 산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 표제 화합물 150g을 황색 고체로써 14.2%의 수율로 제공했다.

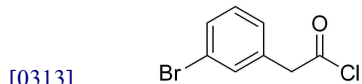
[0308] 중간체 10: tert-부틸 4-(3-브로모페닐)피페라진-1-카르복실레이트

[0309] 단계 1: 2-(3-브로모페닐)아세트산



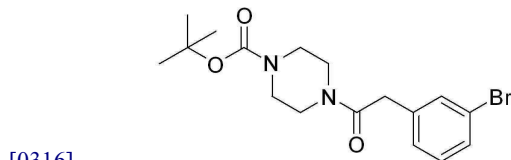
[0311] 에틸 2-(3-브로모페닐)아세테이트(5.0g, 20.6mmol) 및 수산화리튬(1.0g, 41.8mmol)을 실온에서 THF(30ml)와 물(20ml)의 혼합물에 첨가했다. 이 혼합물을 실온에서 1h 동안 교반 및 반응시켰다. 혼합물은 pH 2가 될 때까지 2N HCl 수용액으로 조정했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상을 농축하여 표제 화합물 4.1g을 백색 고체로써 생산했다.

[0312] 단계 2: 2-(3-브로모페닐)아세틸 클로라이드



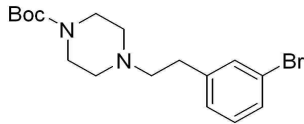
[0314] 2-(3-브로모페닐)아세트산(4.1g, 19.1mmol) 및 DMF(1ml)를 DCM(40ml)에 첨가했다. 이 혼합물을 0℃로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 옥살릴 클로라이드(5.6g, 43.7mmol)를 적가했다. 적가가 끝난 후, 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반 및 반응시켰다. 수득되는 반응 혼합물을 바로 농축하여 표제 화합물 4.3g을 황색 액체로써 생산했고, 이를 다음 단계에 바로 사용했다.

[0315] 단계 3: tert-부틸 4-(2-(3-브로모페닐)아세틸)피페라진-1-카르복실레이트



[0317] 2-(3-브로모페닐)아세틸 클로라이드(4.3g, 18.4mmol) 및 트리에틸아민(4.8g, 47.1mmol)을 THF(50ml)에 첨가했다. 수득되는 혼합물을 0℃로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 1-boc-피페라진(5.7g, 30.6mmol)을 적가했다. 적가가 끝난 후, 혼합물을 실온에서 14h 동안 교반 및 반응시키고, 물(50ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 농축하여 표제 화합물 7.0g을 황색 액체로써 생산했고, 이를 다음 단계에 바로 사용했다.

[0318] 단계 4: tert-부틸 4-(3-브로모펜에틸)피페라진-1-카르복실레이트

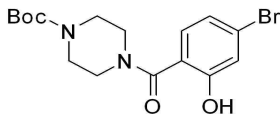


[0319]

[0320] tert-부틸 4-(2-(3-브로모페닐)아세틸)피페라진-1-카르복실레이트(7.0g, 18.3mmol)를 실온에서 THF(70ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물에 질소 보호하에 보란-테트라하이드로푸란 용액(37ml, 33.6mmol)을 적가했다. 그 다음, 수득되는 혼합물을 50℃로 가열하고 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 수득되는 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 MeOH(20ml)를 적가했다. 그 다음, 수득되는 혼합물을 80℃로 가열하고 2h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축했다. 잔류물에 n-BuOH(10ml) 및 메틸벤젠(40ml)을 첨가했다. 이 혼합물을 80℃에서 14h 동안 교반했다. 혼합물을 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=50:1)로 정제하여, 표제 화합물 3.9g을 황색 오일로써 57.7%의 수율로 제공했다.

[0321] 중간체 11: tert-부틸 4-(4-브로모-2-메톡시벤질)피페라진-1-카르복실레이트

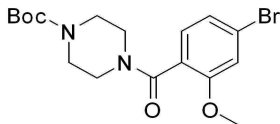
[0322] 단계 1: tert-부틸 4-(4-브로모-2-하이드록시벤조일)피페라진-1-카르복실레이트



[0323]

[0324] 4-브로모-2-하이드록시벤조산(5.0g, 23mmol), EDCI(8.8g, 46mmol), HOBT(257mg, 1.9mmol) 및 N-Boc-피페라진(4.7g, 25mmol)을 실온에서 DMF(50ml)에 용해시켰다. 이 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반 및 반응시켰다. 그 다음, 이 반응 혼합물을 빙수(70ml)에 쏟아부었다. 백색 고체가 분리되었다. 혼합물은 흡인 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 5.3g을 백색 고체로써 60.0%의 수율로 제공했다.

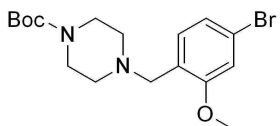
[0325] 단계 2: tert-부틸 4-(4-브로모-2-메톡시벤조일)피페라진-1-카르복실레이트



[0326]

[0327] NaH(1.0g, 41.7mmol)를 실온에서 DMF(30ml)에 용해시켰다. 질소 퍼지(purge) 후, 혼합물을 0℃로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 tert-부틸 4-(4-브로모-2-하이드록시벤조일)피페라진-1-카르복실레이트(5g, 13mmol)를 첨가했다. 그 다음 수득되는 혼합물을 자연적으로 실온으로 승온시키고, 2h 동안 교반 및 반응시켰다. 그 결과 수득되는 혼합물에 CH₃I(2.3g, 16mmol)을 천천히 적가했다. 적가가 끝난 후, 수득되는 혼합물을 실온에서 2h 동안 반응시키고 그 다음 0℃로 냉각했다. 빙수(100ml)를 첨가하여 반응을 정지시켰다. 고체가 분리되었고, 혼합물은 흡인 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 4.5g을 황색 고체로써 87%의 수율로 제공했다.

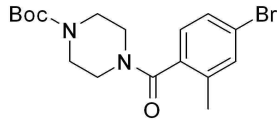
[0328] 단계 3: tert-부틸 4-(4-브로모-2-메톡시벤질)피페라진-1-카르복실레이트



[0329]

[0330] tert-부틸 4-(4-브로모-2-메톡시벤조일)피페라진-1-카르복실레이트(4.5g, 11mmol)를 THF(30ml)에 용해시켰다. 질소 퍼지 후, 혼합물을 0℃로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 보란-테트라하이드로푸란 용액(33ml)을 적가했다. 적가가 끝난 후, 혼합물을 60℃까지 승온시키고, 14h 동안 환류하에 반응시켰다. 그 결과 수득되는 혼합물을 농축시켰다. 농축된 혼합물에 톨루엔(30ml)과 이소프로판올(30ml)의 혼합물을 첨가했다. 수득되는 혼합물은 80℃로 가열하고 8h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=5:1)로 정제하여 표제 화합물 2.3g을 백색 고체로써 54.3%의 수율로 제공했다.

[0331] 중간체 12: tert-부틸 4-(4-브로모-2-메틸벤조일)피페라진-1-카르복실레이트

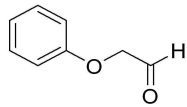


[0332]

[0333] 4-브로모-2-메틸벤조산(2.15g, 10mmol), EDCI(3.80g, 20mmol), HOBt(112mg, 1mmol), 및 N-Boc-피페라진(2.05g, 11mmol)을 실온에서 DMF(30ml)에 첨가했다. 이 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반 및 반응시켰다. 혼합물에 빙수(30ml)를 쏟아부었다. 백색 고체가 분리되었고, 혼합물을 흡인 여과했다. 수득되는 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 2.0g을 백색 고체로써 52.4%의 수율로 제공했다.

[0334] 중간체 13: 3-브로모-N-(2-페녹시에틸)아닐린

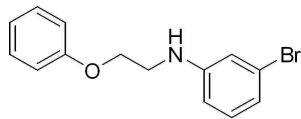
[0335] 단계 1: 2-페녹시아세트알데하이드



[0336]

[0337] 3-페녹시프로판-1,2-디올(5.04g, 30mmol)을 DCM(90ml)에 용해시켰다. 수득되는 혼합물에 과요오드산나트륨(8.40g, 39.3mmol)을 질소 보호하에 빙수조 중에서 일괄적으로 천천히 첨가했다. 그 다음, 이 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물에 물(120ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 표제 화합물 3.63g을 연황색 오일로써 89.0%의 수율로 생산했다.

[0338] 단계 2: 3-브로모-N-(2-페녹시에틸)아닐린

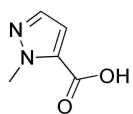


[0339]

[0340] 2-페녹시아세트알데하이드(3.2g, 23.5mmol), 3-브로모아닐린(4.25g, 24.7mmol) 및 아세트산(5ml)을 THF(50ml)에 용해시켰다. 수득되는 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반했다. 이 반응 혼합물에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(12.45g, 58.75mmol)를 첨가했다. 수득되는 혼합물을 밤새 교반했다. 이 반응이 끝난 후, 물을 첨가했다. 혼합물은 DCM으로 추출했다. 유기상은 진공 농축하여 황색 오일 3.0g을 생산했고, 이는 다음 단계에 바로 사용했다.

[0341] 중간체 14: 3-브로모-N-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아닐린

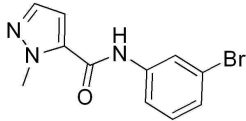
[0342] 단계 1: 1-메틸-1H-피라졸-5-카르복시산



[0343]

[0344] 1-메틸-1H-피라졸(2.0g, 24.4mmol)을 실온에서 THF(30ml)에 용해시켰다. 이 혼합물을 질소 보호하에 -78°C로 냉각했다. 수득되는 혼합물에 n-BuLi(10.72ml, 26.8mmol)을 천천히 첨가했다. 그 결과 수득되는 혼합물을 -78°C에서 2h 동안 교반한 뒤, 실온으로 승온시켰다. 이 혼합물을 1시간 더 교반했다. 그 다음, 온도가 유지되는 동안, 반응 혼합물에 무수 CO₂ 기체를 5분 동안 도입시켰다. 수득되는 혼합물에 물(30ml)을 첨가하여 반응을 정지시키고 혼합물을 희석했다. 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출했다. 수성 상의 pH를 조정했고, 다량의 고체가 분리되었다. 이 혼합물을 흡인 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 1.5g을 백색 고체로써 48.8%의 수율로 생산했다.

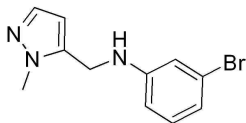
[0345] 단계 2: N-(3--브로모페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드



[0346]

[0347] 1-메틸-1H-피라졸-5-카르복시산(4g, 31.7mmol) 및 DMF(0.2ml)를 실온에서 EA(70ml)에 용해시켰다. 수득되는 혼합물을 35℃로 가온시켰다. 가온된 혼합물에 SOCl₂(4ml) 및 EA(20ml) 중의 3-브로모아닐린(5.5g, 31.7mmol) 용액을 각각 적가했다. 적가가 끝난 후, 혼합물을 35℃에서 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 그 다음, 수득되는 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 물(60ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기상은 진공 농축하여 표제 화합물 6.0g을 황색 고체로써 제공했고, 이는 다음 단계에 바로 사용했다.

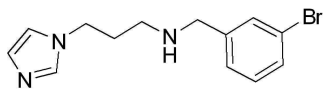
[0348] 단계 3: 3-브로모-N-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아닐린



[0349]

[0350] N-(3-브로모페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드(1.0g, 3.6mmol)를 실온에서 THF(20ml)에 용해시켰다. 이 혼합물에 LiAlH₄(0.35g, 9mmol)를 빙수조에서 일괄적으로 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 40℃에서 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 물을 첨가하여 반응을 정지시키고, 반응 혼합물을 EA로 추출했다. 유기상은 진공 농축하여 표제 화합물 0.8g을 황색 고체로써 83.5%의 수율로 생산했다.

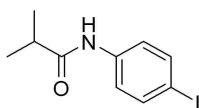
[0351] 중간체 15: N-(3-브로모벤질)-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판-1-아민



[0352]

[0353] 3-브로모벤즈알데하이드(2.0g, 10.8mmol) 및 3-(1H-이미다졸-1-일)프로판-1-아민(1.48g, 11.8mmol)을 실온에서 MeOH(20ml)에 용해시켰다. 이 혼합물을 얼음조에서 0℃로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 소듐 시아노보로하이드라이드(1.0g, 16.2mmol)를 일괄적으로 천천히 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 실온에서 3h 동안 반응시켰다. 수득되는 혼합물을 농축하고, 그 다음 물(100ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출했다. 수득되는 유기상은 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피(DCM/MeOH=10/1)로 정제하여 표제 화합물 1.57g을 황색 오일로써 49.4%의 수율로 제공했다.

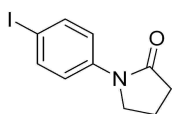
[0354] 중간체 16: N-(4-요오도페닐)이소부티르아미드



[0355]

[0356] 4-요오도아닐린(5.0g, 22.8mmol)을 아세트니트릴(25ml)에 용해시켰다. 수득되는 혼합물을 0℃ 이하로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 피리딘(1.85ml)을 첨가했다. 그 다음, 수득되는 혼합물에 이소부티릴 클로라이드(2.3ml, 22.8mmol)를 적가했다. 적가가 끝난 후, 혼합물을 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 빙수(70ml)에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 흡인 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 6.4g을 백색 고체로써 97.1%의 수율로 제공했다.

[0357] 중간체 17: 1-(4-요오도페닐)피롤리딘-2-온



[0358]

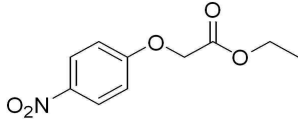
[0359] 플라스크에 N-페닐피롤리딘-2-온(5.0g, 31mmol), NIS(10.4g, 46mmol), 탄산세슘(340mg) 및 아세트산(100ml)을 실온에서 연속 첨가했다. 수득되는 혼합물을 100℃까지 가온하고, 4h 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 물

(650ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 중탄산나트륨 포화수용액과 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 흡인 여과했다. 여액을 농축하여 표제 화합물 6.15g을 황갈색 고체로써 69.1%의 수율로 제공했다.

[0360] 중간체 18: 에틸 2-(4-아미노페녹시)아세테이트

[0361] 단계 1: 에틸 2-(4-니트로페녹시)아세테이트

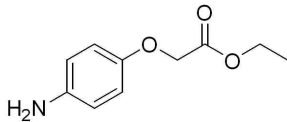
[0362]



[0363] 4-니트로페놀(5.0g, 36.0mmol), 에틸 클로로아세테이트(8.8g, 72.0mmol) 및 트리에틸아민(9.1g, 90.0mmol)을 실온에서 아세트니트릴(30ml)에 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 수득되는 혼합물을 80℃까지 가온하고 6h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 혼합물을 진공 농축했다. 잔류물에 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 건조시켜 표제 화합물 6.0g을 연황색 고체로써 74.1%의 수율로 제공했다.

[0364] 단계 2: 에틸 2-(4-아미노페녹시)아세테이트

[0365]

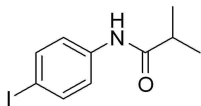


[0366] 에틸 2-(4-니트로페녹시)아세테이트(6.0g, 26.6mmol) 및 Pd/C(1.0g)을 실온에서 메탄올(30ml)에 첨가했다. 이 혼합물을 실온에서 2h 동안 수소화했다. 반응이 끝난 후, 수득되는 혼합물을 여과했다. 여액을 진공 농축하여 표제 화합물 5.0g을 95.9%의 수율로 제공했다.

[0367] 중간체 19: N-(4-요오도페닐)-N-메틸이소부티르아미드

[0368] 단계 1: N-(4-요오도페닐)이소부티르아미드

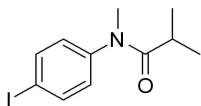
[0369]



[0370] 4-요오도아닐린(5.0g, 22.8mmol) 및 트리에틸아민(2.42g, 24.0mmol)을 실온에서 아세트니트릴(45ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 교반하에 0 내지 5℃로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 이소부티릴 클로라이드(2.55g, 24.0mmol)를 적가했다. 적가가 끝난 후, 수득되는 혼합물을 온도를 유지시키면서 0.5h 동안 교반했다. 반응이 끝난 후, 혼합물에 물을 첨가했다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과 건조하여 표제 화합물 6.2g을 94.1%의 수율로 생산했다.

[0371] 단계 2: N-(4-요오도페닐)-N-메틸이소부티르아미드

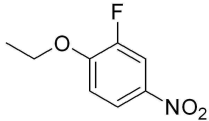
[0372]



[0373] 실온에서, N-(4-요오도페닐)이소부티르아미드(5.78g, 20mmol) 및 tert-부톡시화칼륨(6.73g, 60mmol)을 THF(50ml)에 첨가했다. 그 다음, 이 혼합물에 요오도메탄(5.67g, 40mmol)을 교반하에 적가했다. 그 다음, 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반했다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 5% 염산 수용액(100ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기상은 농축하여 표제 화합물 5.3g을 87.4%의 수율로 제공했다.

[0374] 중간체 20: 4-에톡시-3-플루오로아닐린

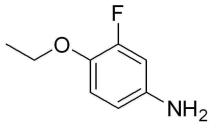
[0375] 단계 1: 1-에톡시-2-플루오로-4-니트로벤젠



[0376]

[0377] 실온에서, 2-플루오로-4-니트로페놀(5.0g, 31.8mmol), 브로모에탄(8.67g, 79.6mmol) 및 트리에틸아민(8.05g, 79.6mmol)을 아세토니트릴(40ml)에 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 50℃까지 가온하고, 6h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 진공 농축했다. 잔류물에 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 표제 화합물 5.3g을 연황색 고체로써 89.9%의 수율로 생산했다.

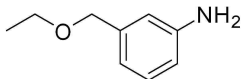
[0378] 단계 2: 4-에톡시-3-플루오로아닐린



[0379]

[0380] 1-에톡시-2-플루오로-4-니트로벤젠(5.3g, 28.6mmol) 및 Pd/C(0.75g)을 실온에서 메탄올(100ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 실온에서 2h 동안 수소화했다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 여과했다. 여액을 진공 농축하여 표제 화합물 3.9g을 오일로써 88.6%의 수율로 제공했다.

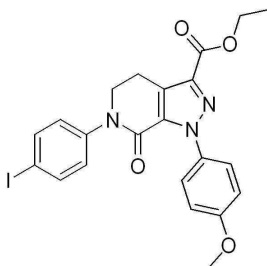
[0381] 중간체 21: 3-(에톡시메틸)아닐린



[0382]

[0383] (3-니트로페닐)메탄올(3.3g, 21.5mmol), 브로모에탄(3.5g, 32.3mmol) 및 수산화칼륨(2.4g, 43.0mmol)을 실온에서 DMSO(20ml)에 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 실온에서 6h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물에 물과 EA를 첨가했다. 수득되는 혼합물을 교반한 뒤 방치하여 수성상과 유기상을 형성시켰다. 수성상은 EA로 추출했다. 합한 유기상은 진공 농축했다. 잔류물에 물(30ml), THF(30ml), Fe 분말(3.6g, 64.5mmol) 및 염화암모니아(0.5g)를 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 75℃까지 가온하고 1h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 표제 화합물 3.3g을 오일로써 제공했다.

[0384] 중간체 22: 에틸 6-(4-요오도페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0385]

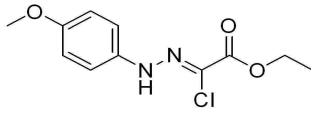
[0386] 에틸 6-(4-아미노페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(8.0g, 19.7mmol) 및 농염산(3.3ml, 39.4mmol)을 실온에서 물(100ml)에 첨가했다. 이 혼합물을 교반하고 0 내지 5℃로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 아질산나트륨(1.63g, 23.6mmol)을 일괄적으로 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 5 내지 10℃에서 1h 동안 교반했다. 그 다음, 혼합물에 요오드화나트륨(4.43g, 29.6mmol)을 첨가하고, 수득되는 혼합물을 실온에서 4h 동안 교반했다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 5.2g을 51.0%의 수율로 제공했다.

[0387] 실시예 1:

[0388] 6-(4-((3-디메틸아미노)프로필)아미노)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-

-c]피리딘-3-카르복사미드

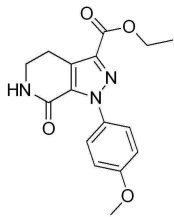
[0389] 단계 1: 에틸 2-클로로-2-(2-(4-메톡시페닐)하이드라조노)아세테이트



[0390]

[0391] 플라스크에 4-메톡시아닐린(30.0g, 244mmol) 및 물(100ml)을 실온에서 연속 첨가했다. 이 혼합물을 교반하고 -5 내지 0℃로 냉각했다. 수득되는 혼합물에 농염산(35ml) 및 아질산나트륨 수용액(50ml)을 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 온도를 유지시키면서 혼합물을 0.5h 동안 교반했다. 이 혼합물에 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(40.2g, 244mmol)의 에탄올(200ml) 용액 및 아세트산나트륨(60.0g, 732mmol) 수용액(500ml)을 적가했다. 적가가 끝난 후, 혼합물을 -5 내지 0℃에서 0.5h 동안 교반했다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 6h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 진공하에 건조하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1)로 정제하여 표제 화합물 31.6g을 50.4%의 수율로 제공했다.

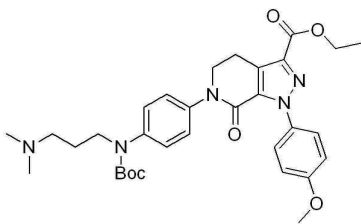
[0392] 단계 2: 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0393]

[0394] 플라스크에 톨루엔(500ml), 3-클로로-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온(35g, 미정제 산물), 에틸 2-클로로-2-(2-(4-메톡시페닐)하이드라조노)아세테이트(30.8g, 0.120mmol) 및 트리에틸아민(24.2g, 0.240mmol)을 실온에서 연속 첨가했다. 수득되는 혼합물을 교반하에 환류 가열하고 12h 동안 환류하에 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 EA(500ml)를 물(500ml)에 용해시킨 용액에 쏟아부었다. 혼합물을 흡인 여과했다. 여과 케이크는 진공 건조하여 표제 화합물 25.0g을 황색 고체로써 66.1%의 수율로 생산했다.

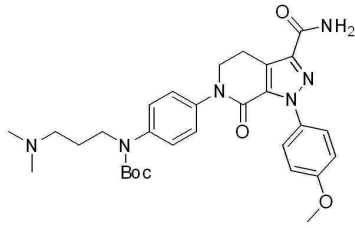
[0395] 단계 3: 에틸 6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(3-디메틸아미노)프로필)아미노)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0396]

[0397] tert-부틸 (3-(디메틸아미노)프로필)(4-요오도페닐)카바메이트(930mg, 2.30mmol), 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(604mg, 1.92mmol), 탄산칼륨(530mg, 3.83mmol), 1,10-페난트롤린(138mg, 0.77mmol) 및 요오드화제2구리(73mg, 0.38mmol)를 실온에서 DMSO(10ml)에 연속 분산시켰다. 혼합물을 120℃로 가열하고, 질소 보호하에 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 냉각하고 빙수(50ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 표제 화합물 1.0g을 갈색 오일으로써 88.0%의 수율로 제공했다.

[0398] 단계 4: tert-부틸 (4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)페닐)(3-(디메틸아미노)프로필)카바메이트



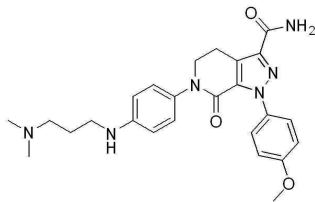
[0399]

[0400]

에틸 6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(3-(디메틸아미노)프로필)아미노)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(600mg, 1.01mmol)를 실온에서 암모니아 가스/에틸렌 글리콜 용액(15ml)에 용해시켰다. 이 혼합물을 밀봉 튜브에 넣고 밀봉 조건으로 유지시킨 뒤, 100℃에서 14h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 빙수(100ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=50:1)로 정제하여 표제 화합물 250mg을 황색 오일로써 44.0%의 수율로 제공했다.

[0401]

단계 5: 6-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0402]

[0403]

tert-부틸 (4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)페닐)(3-(디메틸아미노)프로필)카바메이트(250mg, 0.44mmol)를 HCl/EA 용액(10ml)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 14h 동안 반응시킨 뒤, 수산화나트륨 수용액으로 중성 pH로 조정했다. 수득되는 혼합물을 진공 농축하여 회색 고체를 생산했다. 수득되는 고체를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 표제 화합물 180mg을 백색 고체로써 88.5%의 수율로 제공했다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆&D₂O) δ: 7.52-7.46 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.23-3.11 (m, 6H), 2.77 (s, 6H), 2.02-1.90 (m, 2H); MS 463 [M+H]⁺.

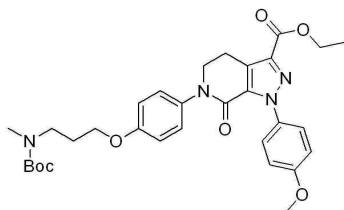
[0404]

[0405]

실시예 2: 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(3-(메틸아미노)프로폭시)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0406]

단계 1: 에틸 6-(4-(3-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로폭시)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



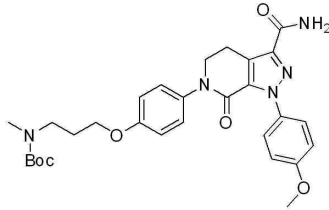
[0407]

[0408]

tert-부틸 (3-(4-요오도페녹시)프로필)(메틸)카바메이트(932mg, 2.38mmol), 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(500mg, 1.59mmol), 탄산칼륨(438mg, 3.18mmol), 1,10-페난트롤린(114mg, 0.64mmol) 및 요오드화제2구리(60mg, 0.32mmol)를 실온에서 DMSO(10ml)에 연속 분산시켰다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 질소 보호하에 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물을 냉각하고, 빙수(50ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=50:1)로 정제하여 표제 화합물 600mg을

황색 오일로써 65.2%의 수율로 제공했다.

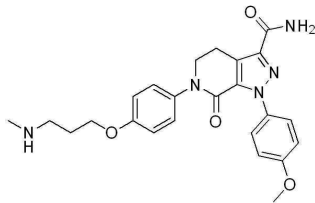
[0409] 단계 2: tert-부틸 (3-(4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)페녹시)프로필)(메틸)카바메이트



[0410]

[0411] 에틸 6-(4-(3-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로폭시)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(400mg, 0.69mmol)를 실온에서 암모니아 가스/EG 용액(15ml)에 용해시켰다. 이 혼합물을 밀봉 튜브에 넣고 밀봉 상태로 유지하며, 14h 동안 100℃에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 빙수(100ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 표제 화합물 330mg을 황색 고체로써 생산하고, 이를 다음 단계에 정제없이 사용했다.

[0412] 단계 3: 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(3-(메틸아미노)프로폭시)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0413]

[0414] tert-부틸 (3-(4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)페녹시)프로필)(메틸)카바메이트(300mg, 0.55mmol)를 HCl/EA 용액(10ml)에 용해시켰다. 이 혼합물을 실온에서 14h 동안 반응시키고, 수산화나트륨 수용액을 이용하여 중성 pH로 조정했다. 수득되는 혼합물을 진공 농축했다. 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 표제 화합물 220mg을 백색 고체로써 89.1%의 수율로 제공했다.

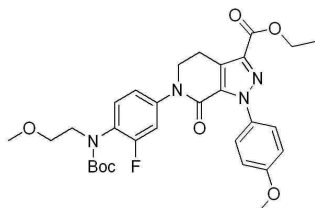
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.61 (brs, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.03-6.92 (m, 4H), 4.06 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.58 (t, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H);

MS 450 [M+H]⁺.

[0415]

[0416] 실시예 3: 6-(3-플루오로-4-((2-메톡시에틸)아미노)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0417] 단계 1: 에틸 6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(2-메톡시에틸)아미노)-3-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트

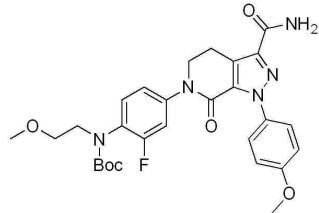


[0418]

[0419] tert-부틸 (4-브로모-2-플루오로페닐)(2-메톡시에틸)카바메이트(862mg, 2.48mmol), 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(600mg, 1.91mmol), 탄산칼륨(1050mg, 7.62mmol), 요오드화칼륨(700mg, 4.22mmol), 요오드화제2구리(145mg, 0.76mmol) 및 N,N'-디메틸-1,2-에탄디아

민(84mg, 0.95mmol)을 실온에서 DMSO(10ml)에 연속 용해했다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 질소 보호하에 밤새 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 빙수(50ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=80:1)로 정제하여 표제 화합물 1.0g을 황색 고체로써 89.9%의 수율로 제공했다.

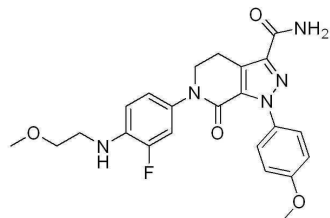
[0420] 단계 2: tert-부틸 (4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)-2-플루오로페닐)(2-메톡시에틸)카바메이트



[0421]

[0422] 에틸 6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(2-메톡시에틸)아미노)-3-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.0g, 1.72mmol)를 실온에서 암모니아 가스/EG 용액(15ml)에 용해시켰다. 이 혼합물을 밀봉 튜브에 넣고 밀봉 조건으로 유지시키며, 100℃에서 14h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 빙수(100ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 표제 화합물 800mg을 황색 고체로써 생산했고, 이를 다음 단계에 정제없이 사용했다.

[0423] 단계 3: 6-(3-플루오로-4-((2-메톡시에틸)아미노)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0424]

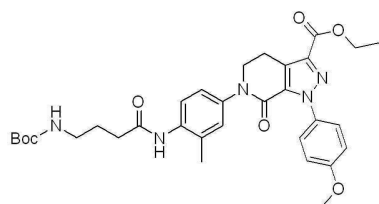
[0425] tert-부틸 (4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)-2-플루오로페닐)(2-메톡시에틸)카바메이트(300mg, 0.54mmol)를 HCl/EA 용액(10ml)에 용해시켰다. 이 혼합물을 실온에서 14h 동안 반응시킨 뒤, 수산화나트륨 수용액을 이용하여 중성 pH로 조정했다. 수득되는 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=25:1)로 정제하여 표제 화합물 220mg을 백색 고체로써 90.0%의 수율로 제공했다.

[0426]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.69 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.03-6.95 (m, 3H), 6.77 (t, 1H), 5.80 (br s, 4H), 3.95 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.27 (t, 5H), 3.17 (t, 2H); MS 454 [M+H]⁺.

[0427] 실시예 4: 6-(4-(4-아미노부탄아미도)-3-메틸페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0428] 단계 1: 에틸 6-(4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄아미도)-3-메틸페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트

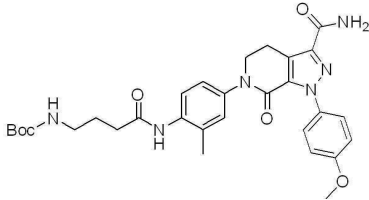


[0429]

[0430] tert-부틸 (4-((4-요오도-2-메틸페닐)아미노)-4-(옥소부틸)카바메이트(1.27g, 3.0mmol), 탄산칼륨(0.7g,

5.0mmol), 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트 (0.8g, 2.5mmol), 요오드화제2구리(0.12g, 0.63mmol) 및 1,10-페난트롤린(0.18g, 10mmol)을 실온에서 DMSO(10ml)에 연속 용해시켰다. 혼합물을 120°C로 가열하고 질소 보호하에 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 빙수(40ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=50:1)로 정제하여 표제 화합물 0.72g을 황색 고체로써 47.5%의 수율로 제공했다.

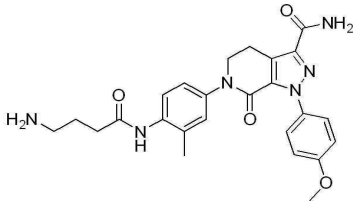
[0431] 단계 2: tert-부틸 (4-((4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)-2-메틸페닐)아미노)-4-옥소부틸)카바메이트



[0432]

[0433] 에틸 6-(4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄아미도)-3-메틸페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.72g, 1.18mmol)를 실온에서 암모니아 가스/EG 용액(15ml)에 용해시켰다. 이 혼합물을 밀봉 튜브에 넣고 밀봉 조건으로 유지시키고, 100°C에서 14h 동안 반응시켰다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(30ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 400mg을 황색 고체로써 58.8%의 수율로 제공했다.

[0434] 단계 3: 6-(4-(4-아미노부탄아미도)-3-메틸페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0435]

[0436] tert-부틸 (4-((4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)-2-메틸페닐)아미노)-4-옥소부틸)카바메이트(400mg, 0.69mmol)를 HCl/EA 용액(10ml)에 용해시켰다. 이 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반한 뒤, 농축했다. 잔류물을 물에 용해시켰다. 수득되는 혼합물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 200mg을 피부색 고체로써 60.6%의 수율로 생산했다.

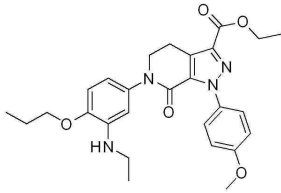
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.37 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.75-1.69 (m, 2H).

MS 477 [M+H]⁺.

[0437]

[0438] 실시예 5: 6-(3-(에틸아미노)-4-프로폭시페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0439] 단계 1: 에틸 6-(3-(에틸아미노)-4-프로폭시페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



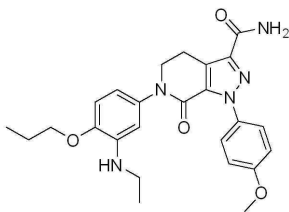
[0440]

[0441]

N-에틸-5-요오도-2-프로폭시아닐린(0.94g, 3.1mmol), 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.69g, 2.2mmol), 1,10-페난트롤린(0.16g, 0.88mmol) 및 탄산칼륨(0.61g, 4.4mmol)을 실온에서 DMSO(5ml)에 연속 첨가했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 질소 보호하에 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 뒤, 빙수(50ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 400mg을 황색 고체로써 36.9%의 수율로 생산했다.

[0442]

단계 2: 6-(3-에틸아미노)-4-프로폭시페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0443]

[0444]

에틸 6-(3-에틸아미노)-4-프로폭시페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(250mg, 0.51mmol)를 실온에서 암모니아 가스/EG 용액에 용해시켰다. 이 혼합물을 밀봉 튜브에 넣고, 밀봉 조건으로 유지시키며, 100℃에서 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 뒤, 물에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 표제 화합물 150mg을 황색 고체로써 63.5%의 수율로 생산했다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.48-6.44 (m, 2H), 4.64 (t, 1H), 3.97-3.89 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.18-3.15 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.14 (t, 3H), 0.99 (t, 3H).

MS 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

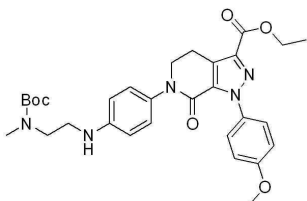
[0445]

[0446]

실시예 6: 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-((2-(메틸)아미노)에틸)아미노)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0447]

단계 1: 에틸 6-(4-((2-tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에틸)아미노)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



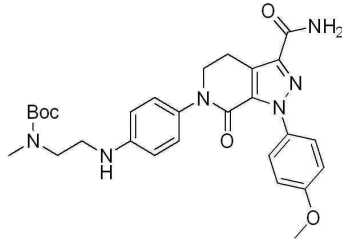
[0448]

[0449]

tert-부틸 (2-((4-요오도페닐)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(1.14g, 3.0mmol), 탄산칼륨(0.7g, 5.0mmol), 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.8g, 2.5mmol), 요오도화제2구리(0.1g, 0.53mmol) 및 1,10-페난트롤린(0.18g, 1.0mmol)을 실온에서 DMSO(10ml)에 연속 첨가했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 질소 보호하에 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 빙수(40ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=50:1)로 정제하여 표제 화합물 0.5g을 황

색 고체로써 35.5%의 수율로 제공했다.

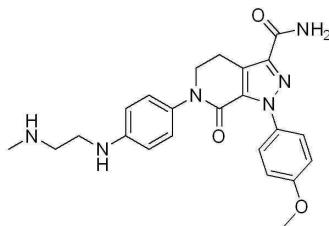
[0450] 단계 2: tert-부틸 (2-((4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)페닐)아미노)에틸)(메틸)카바메이트



[0451]

[0452] 에틸 6-(4-((2-tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에틸)아미노)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.5g, 0.89mmol)를 실온에서 암모니아 가스/EG 용액(10ml)에 용해시켰다. 이 혼합물을 밀봉 튜브에 넣고 밀봉조건을 유지시키며, 100℃에서 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 물(30ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 406mg을 황색 고체로써 85.3%의 수율로 생산했다.

[0453] 단계 3: 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0454]

[0455] tert-부틸 (2-((4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)페닐)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(406mg, 0.76mmol)를 HCl/EA 용액(10ml)에 용해시켰다. 이 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반 및 반응시키고, 수산화나트륨 수용액을 이용하여 중성 pH로 조정했다. 산출되는 혼합물을 진공 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 표제 화합물 220mg을 라일락색 고체로써 66.7%의 수율로 제공했다.

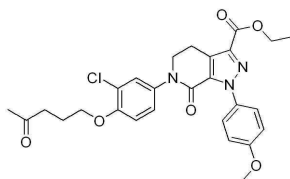
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆&D₂O) δ: 7.48 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.59 (s, 3H).

MS 435 [M+H]⁺

[0456]

[0457] 실시예 7: 6-(3-클로로-4-((4-옥소펜틸)옥시)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0458] 단계 1: 에틸 6-(3-클로로-4-((4-옥소펜틸)옥시)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트

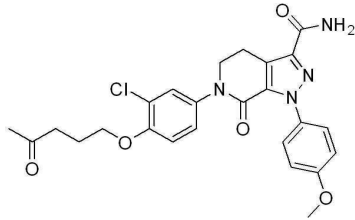


[0459]

[0460] 5-(4-브로모-2-클로로페녹시)펜탄-2-온(1.75g, 6.0mmol), 탄산칼륨(2.54g, 18.4mmol), 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.45g, 4.6mmol), 요오드화제2구리

(0.35g, 1.84mmol), N,N'-디메틸-1,2-에탄디아민(200mg, 2.3mmol) 및 요오드화칼륨(1.68g, 10.1mmol)을 DMSO(10ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 질소 보호하에 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물을 빙수(100ml)에 쏟아부었다. 산출되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 280mg을 백색 고체로써 8.9%의 수율로 생산했다.

[0461] 단계 2: 6-(3-클로로-4-((4-옥소펜틸)옥시)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0462]

[0463] 에틸 6-(3-클로로-4-((4-옥소펜틸)옥시)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(270mg, 0.51mmol)를 암모니아 가스/EG 용액에 용해시켰다. 이 혼합물을 밀봉 튜브에 넣고 밀봉 조건을 유지시키며, 100℃에서 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 이 반응 혼합물을 물(30ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 표제 화합물 150mg을 연황색 고체로써 59.2%의 수율로 생산했다.

[0462]

[0463]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.71 (s, 1H), 7.55-7.35 (m, 4H), 7.27 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 4.05-3.97 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 2H)

MS: 497.8 [M+H]⁺

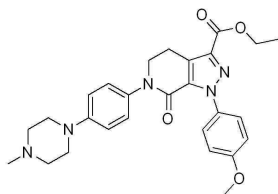
[0464]

[0465] 실시예 8: 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0465]

[0466] 단계 1: 에틸 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트

[0466]



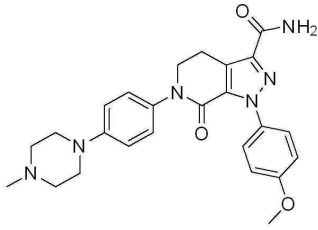
[0467]

[0468] 1-(4-요오도페닐)-4-메틸피페라진(500mg, 1.7mmol), 탄산칼륨(381mg, 2.8mmol), 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(435mg, 1.4mmol), 요오드화제2구리(26mg, 0.14mmol) 및 1,10-페난트롤린(50mg, 0.28mmol)을 실온에서 DMSO(5ml)에 연속 첨가했다. 혼합물을 질소 보호하에 120℃에서 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물을 빙수(20ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 400mg을 연황색 고체로써 48.0%의 수율로 제공했다.

[0468]

[0469] 단계 2: 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0469]



[0470]

[0471]

에틸 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(350mg, 0.7mmol)를 암모니아 가스/EG 용액에 용해시켰다. 밀봉 조건하에, 이 혼합물을 100℃에서 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물을 물(30ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상을 진공 농축하여 표제 화합물 140mg을 황색 고체 분말로써 43.4%의 수율로 생산했다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.20-3.07 (m, 6H), 2.47-2.41 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).

MS: 461.1 [M+H]⁺

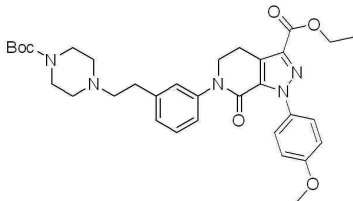
[0472]

[0473]

실시예 9: 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(3-(2-(피페라진-1-일)에틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0474]

단계 1: 에틸 6-(3-(2-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)에틸)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



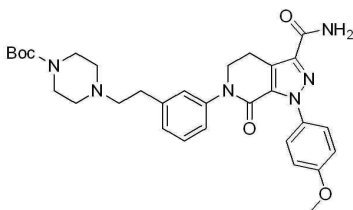
[0475]

[0476]

tert-부틸 4-(3-브로모펜에틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.0g, 2.7mmol), 탄산칼륨(750mg, 5.4mmol), 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(700mg, 2.2mmol), 요오드화제2구리(210mg, 1.1mmol), N,N'-디메틸-1,2-에탄디아민(120mg, 1.4mmol) 및 요오드화칼륨(900mg, 5.4mmol)을 실온에서 DMSO(10ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 120℃에서 질소 보호하에 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물을 빙수(30ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상을 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 800mg을 황색 액체로써 49.1%의 수율로 제공했다.

[0477]

단계 2: tert-부틸 4-(3-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)펜에틸)피페라진-1-카르복실레이트



[0478]

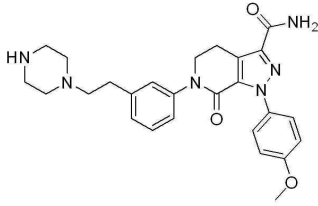
[0479]

에틸 6-(3-(2-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)에틸)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(800mg, 1.3mmol)를 암모니아 가스/EG 용액에 용해시켰다. 밀봉 조건하에 혼합물을 100℃에서 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물을 물(30ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상을 농축하여 표제 화합물 400mg을 황색 고체 분말로써 53.6%의 수율로 생산했다.

[0480]

단계 3: 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(3-(2-(피페라진-1-일)에틸)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로

[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0481]

[0482]

tert-부틸 4-(3-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)펜에틸)피페라진-1-카르복실레이트(400mg, 0.7mmol)를 EA(4ml)에 용해시켰다. 이 혼합물에 HCl/MTBE 용액(5ml)을 적가했다. 적가가 끝난 후, 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반하고, 중성 pH로 조정하고, 진공 농축하여 미정제 산물을 오일로서 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 표제 화합물 150mg을 연갈색 고체로서 45.2%의 수율로 제공했다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆&D₂O) δ: 7.49 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.50-3.16 (m, 12H), 3.06-2.96 (m, 2H).

MS 475 [M+H]⁺.

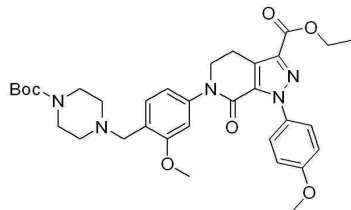
[0483]

[0484]

실시예 10: 6-(3-메톡시-4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0485]

단계 1: 에틸 6-(4-((4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)메틸)-3-메톡시페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



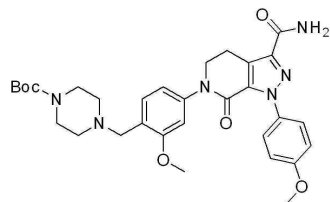
[0486]

[0487]

tert-부틸 4-(4-브로모-2-메톡시벤질)피페라진-1-카르복실레이트(2.0g, 5.1mmol), 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.6g, 5.1mmol), 탄산칼륨(1.4g, 10mmol), 요오드화제2구리(0.2g, 1.1mmol) 및 N,N'-디메틸-1,2-에탄디아민(0.1g, 1.1mmol)을 실온에서 DMSO(25ml)에 연속 첨가했다. 질소 퍼지(purge) 후, 혼합물을 100°C로 가열하고 14h 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 물(100ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 600mg을 백색 고체로서 19.0%의 수율로 제공했다.

[0488]

단계 2: tert-부틸 4-(4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)-2-메톡시벤질)피페라진-1-카르복실레이트

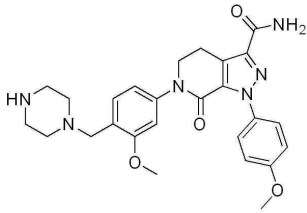


[0489]

[0490]

에틸 6-(4-((4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)메틸)-3-메톡시페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.6g, 0.99mmol)를 밀봉 튜브에 첨가한 뒤, NH₃/EG(3ml)를 첨가했다. 용해한 후, 밀봉 튜브안의 내용물을 100°C로 가열하고 14h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 냉수(50ml)에 쏟아부었다. 백색 고체가 분리되었다. 혼합물을 흡인 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 400mg을 백색 고체로서 68.5%의 수율로 생산했다.

[0491] 단계 3: 6-(3-메톡시-4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0492]

[0493] tert-부틸 4-(4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)-2-메톡시벤질)피페라진-1-카르복실레이트(400mg, 0.7mmol)를 MeOH(10ml)에 용해시켰다. 이 반응 시스템에 HCl 기체를 반응이 끝날 때까지 도입시켰다. 반응 혼합물을 중성 pH로 조정했다. 수득되는 혼합물을 진공 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=30:1)로 정제하여 표제 화합물 160mg을 연황색 고체 분말로써 46.6%의 수율로 제공했다.

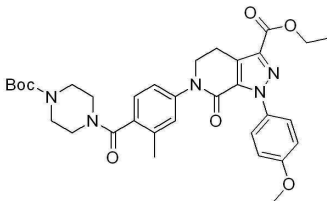
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆&D₂O) δ: 7.54-7.48 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.07-6.99 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.49-3.33 (m, 8H), 3.23 (t, 2H).

MS: 491.2 [M+H]⁺

[0494]

[0495] 실시예 11: 1-(4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(피페라진-1-카르보닐)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

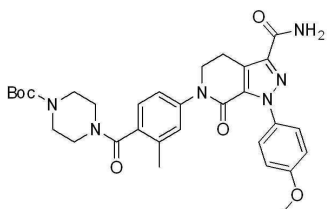
[0496] 단계 1: 에틸 6-(4-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-3-메틸페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0497]

[0498] tert-부틸 4-(4-브로모-2-메틸벤조일)피페라진-1-카르복실레이트(1.9g, 5.0mmol), 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.57g, 5.0mmol), 탄산칼륨(1.4g, 10.0mmol), 요오드화제2구리(0.2g, 1.0mmol) 및 N,N'-디메틸-1,2-에탄디아민(0.1g, 1.1mmol)을 실온에서 DMSO(15ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 질소 보호하에 120℃에서 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 이 반응 혼합물을 물(20ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 500mg을 백색 고체로써 16.2%의 수율로 제공했다.

[0499] 단계 2: tert-부틸 4-(4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)-2-메틸벤조일)피페라진-1-카르복실레이트

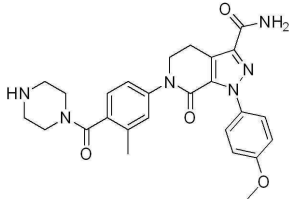


[0500]

[0501] 에틸 6-(4-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-3-메틸페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.5g, 0.81mmol)를 밀봉 튜브에 첨가하고, 그 다음 NH₃/EG(3ml)를 첨가했다. 용해한 후, 밀봉 튜브 중의 내용물을 100℃로 가열하고 14h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 빙수(50ml)에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 흡인 여과했다. 여과 케이크는

건조하여 표제 화합물 300mg을 연황색 고체로써 63.0%의 수율로 생산했다.

[0502] 단계 3: 1-(4-메톡시페닐)-6-(3-메틸-4-(피페라진-1-카르보닐)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0503]

[0504] tert-부틸 4-(4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)-2-메틸벤조일)피페라진-1-카르복실레이트(300mg, 0.51mmol)를 MeOH(10ml)에 용해시켰다. 이 반응 시스템에 HCl 기체를 반응이 끝날 때까지 도입시켰다. 혼합물을 진공 농축했다. 잔류물은 물에 용해하고 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 110mg을 백색 고체로써 44.2%의 수율로 제공했다.

[0503]

[0504] tert-부틸 4-(4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)-2-메틸벤조일)피페라진-1-카르복실레이트(300mg, 0.51mmol)를 MeOH(10ml)에 용해시켰다. 이 반응 시스템에 HCl 기체를 반응이 끝날 때까지 도입시켰다. 혼합물을 진공 농축했다. 잔류물은 물에 용해하고 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 110mg을 백색 고체로써 44.2%의 수율로 제공했다.

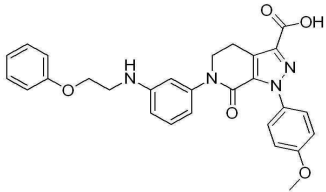
¹H-NMR (400 MHz, DMSO d6) δ: 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.00 (d, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).

MS: 489.3[M+H]⁺

[0505]

[0506] 실시예 12: 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(3-((2-페녹시에틸)아미노)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0507] 단계 1: 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(3-((2-페녹시에틸)아미노)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사산



[0508]

[0509] 3-브로모-N-(2-페녹시에틸)아닐린(2.0g, 6.8mmol), 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(2.1g, 6.8mmol), 인산칼륨(5.0g, 23.5mmol), 요오드화제2구리(260mg, 1.36mmol) 및 N,N'-디메틸-1,2-에탄디아민(250mg, 2.8mmol)을 실온에서 DMSO(30ml)에 용해시켰다. 질소 퍼지 후, 혼합물을 120°C로 가열하고, 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(250ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 표제 화합물 3.1g을 갈색 오일로써 생산하고, 이는 다음 단계에 바로 사용했다.

[0510] 단계 2: 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(3-((2-페녹시에틸)아미노)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트

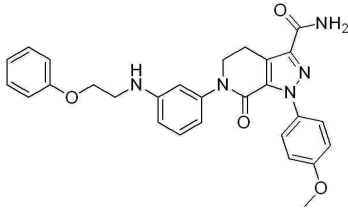


[0511]

[0512] 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(3-((2-페녹시에틸)아미노)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사산(2.0g, 4.0mmol)을 실온에서 EtOH(20ml)에 용해시켰다. 수득되는 혼합물에 SOCl₂(1.4g, 11.8mmol)를 빙수조에서 적가했다. 적가가 끝난 후, 혼합물을 40°C로 가열하고, 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 혼

합물을 실온으로 냉각하고, 농축했다. 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=50:1)로 정제하여 표제 화합물 300mg을 갈색 고체로써 14.2%의 수율로 제공했다.

[0513] 단계 3: 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(3-((2-페녹시에틸)아미노)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0514]

[0515] 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(3-((2-페녹시에틸)아미노)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.1g, 0.19mmol)를 밀봉 튜브에 첨가한 뒤, NH₃/EG(4.5ml)를 첨가했다. 용해 후, 밀봉 튜브 중의 내용물을 100℃로 가열하고 14h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 냉수(10ml)에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물은 흡인 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 40mg을 피부색 고체로써 42.4%의 수율로 생산했다.

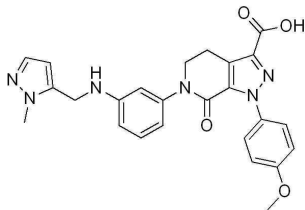
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.02-6.89 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 6.56-6.47 (m, 2H), 5.88 (t, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.40 (q, 2H), 3.17 (t, 2H)

MS: 498.2 [M+H]⁺

[0516]

[0517] 실시예 13: 1-(4-메톡시페닐)-6-(3-(((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아미노)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

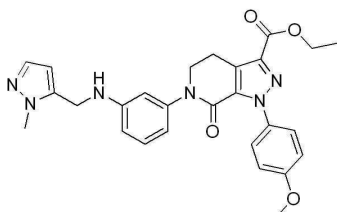
[0518] 단계 1: 1-(4-메톡시페닐)-6-(3-(((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아미노)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사산



[0519]

[0520] 3-브로모-N-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아닐린(2.0g, 7.5mmol), 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(2.4g, 7.5mmol), 인산칼륨(4.0g, 18.8mmol), 요오드 화제2구리(285mg, 1.5mmol) 및 N,N'-디메틸-1,2-에탄디아민(265mg, 3mmol)을 실온에서 DMSO(30ml)에 연속 첨가했다. 질소 퍼지 후, 혼합물을 120℃로 가열하고 14h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(250ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 표제 화합물 2.9g을 갈색 오일로써 생산하고, 이는 다음 단계에 바로 사용했다.

[0521] 단계 2: 에틸 1-(4-메톡시페닐)-6-(3-(((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아미노)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트

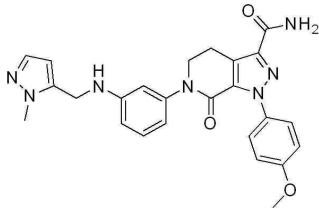


[0522]

[0523] 1-(4-메톡시페닐)-6-(3-(((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아미노)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라

졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복시산(2.9g, 6.1mmol)을 실온에서 MeOH(40ml)에 용해시켰다. 수득되는 혼합물에 SOCl₂(2.2g, 18.5mmol)를 빙수조에서 적가했다. 적가가 끝난 후, 혼합물을 40℃로 가열하고 14h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 증발시켜 용매를 제거하고 미정제 산물을 수득했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=100:1)로 정제하여 표제 화합물 500mg을 백색 고체로써 16.4%의 수율로 제공했다.

[0524] 단계 3: 1-(4-메톡시페닐)-6-(3-(((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아미노)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0525]

[0526] 밀봉 튜브에 에틸 1-(4-메톡시페닐)-6-(3-(((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아미노)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(500mg, 1.0mmol)를 실온에서 NH₃/EG(20ml)에 용해시켰다. 밀봉 튜브 중의 내용물을 100℃로 가열하고, 14h 동안 교반 및 반응시켰다. 그 다음, 혼합물에 물(100ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 120mg을 연갈색 고체로써 25.4%의 수율로 제공했다.

[0525]

[0526]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.70 (s, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.99 (dd, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.54-6.51 (m, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.14 (t, 1H), 4.27 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.79 (d, 6H), 3.17 (t, 2H).

MS 472 [M+H]⁺.

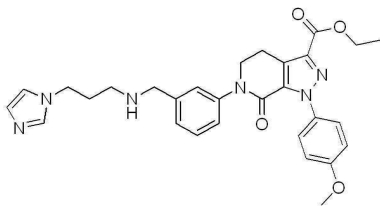
[0527]

[0528] 실시예 14: 6-(3-(((3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노)메틸)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0528]

[0529] 단계 1: 에틸 6-(3-(((3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노)메틸)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트

[0529]



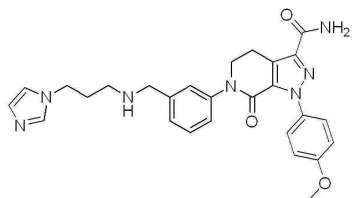
[0530]

[0531] N-(3-브로모벤질)-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판-1-아민(706mg, 2.4mmol) 및 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(500mg, 1.6mmol)를 실온에서 DMSO(5ml)에 첨가했다. 그 다음, 수득되는 혼합물에 요오드화칼륨(797mg, 4.8mmol), 탄산칼륨(883mg, 6.4mmol), 요오드화제2구리(122mg, 0.64mmol) 및 N,N'-디메틸-1,2-에탄디아민(70.4mg, 0.8mmol)을 실온에서 연속 첨가했다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 질소 보호하에 14h 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 뒤, 물(50ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=10:1)로 정제하여 표제 화합물 480mg을 황색 고체로써 56.9%의 수율로 제공했다.

[0531]

[0532] 단계 2: 6-(3-(((3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노)메틸)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0532]



[0533]

[0534]

에틸 6-(3-(((3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노)메틸)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(480mg, 0.9mmol)를 밀봉 튜브에 넣고, 그 다음 NH₃/EG(4ml)를 첨가했다. 밀봉 튜브를 밀봉한 후, 수득되는 혼합물을 100℃로 가열한 뒤, 14h 동안 반응시켰다. 수득되는 혼합물을 물(100ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기 상은 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 110mg을 황색 점성 왁스 고체로써 24.2%의 수율로 제공했다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO d₆) δ: 7.71 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.07-3.96 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H).

MS 500 [M+H]⁺

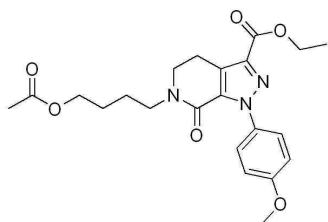
[0535]

[0536]

실시예 15: 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(피페리딘-1-일)부틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사이드

[0537]

단계 1: 에틸 6-(4-아세톡시부틸)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



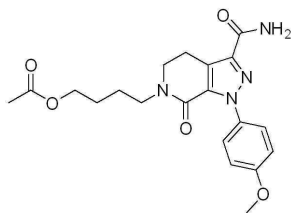
[0538]

[0539]

에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.0g, 3.2mmol)를 실온에서 DMF(40ml)에 용해시켰다. 수득되는 혼합물에 KTB(tert-부톡시화칼륨)(0.7g, 6.2mmol) 및 4-브로모부틸 아세테이트(0.7g, 3.6mmol)를 연속 첨가했다. 이 혼합물을 실온에서 16h 동안 반응시켰다. 수득되는 혼합물에 물(100ml)을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=200:1)로 정제하여 표제 화합물 470mg을 황갈색 오일로써 34.2%의 수율로 제공했다.

[0540]

단계 2: 4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)부틸 아세테이트



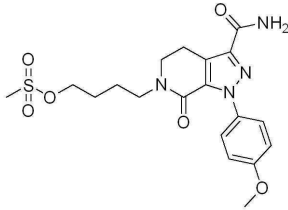
[0541]

[0542]

에틸 6-(4-아세톡시부틸)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(470mg, 1.1mmol)를 밀봉 튜브에 첨가한 뒤, NH₃/EG(4ml)를 첨가했다. 밀봉 튜브를 밀봉한 후, 혼합물을 100℃로 가열하고 17h 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 물(100ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기 상을 진공 농축하여 표제 화합물 370mg을 황색 오일로써 생산했고, 이를 다음 단계에 바로 사용

했다.

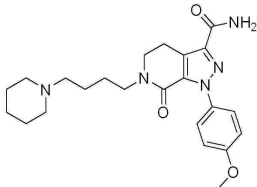
[0543] 단계 3: 4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)부틸 메탄설포네이트



[0544]

[0545] 4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)부틸 아세테이트 (370mg, 0.93mmol)를 DCM(5ml)에 용해시켰다. 수득되는 혼합물에 TEA(208mg, 2.06mmol)을 첨가하고, 그 다음 얼음조에서 MsCl(142mg, 1.23mmol)을 적가했다. 이 혼합물을 실온에서 14h 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 물(100ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 표제 화합물 400mg을 황색 오일으로써 생산했고, 이를 다음 단계에 바로 사용했다.

[0546] 단계 4: 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(피페리딘-1-일)부틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0547]

[0548] 4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)부틸 메탄설포네이트(400mg, 0.92mmol) 및 피페리딘(140mg, 1.65mmol)을 1,4-디옥산(5ml)에 용해시켰다. 혼합물에 탄산칼륨(303mg, 2.2mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 80°C로 가열하고 14h 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 물(100ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 170mg을 갈색 점성 왁스 고체으로써 43.6%의 수율로 생산했다.

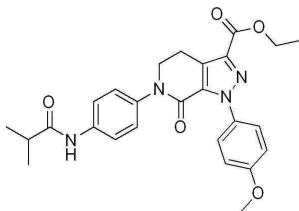
¹H-NMR (400 MHz, DMSO d6) δ: 7.64 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (t, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.35-2.12 (m, 6H), 1.56-1.40 (m, 6H), 1.40-1.27 (m, 4H).

MS: 425.9 [M+H]⁺

[0549]

[0550] 실시예 16: 6-(4-이소부티르아미도페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0551] 단계 1: 에틸 6-(4-이소부티르아미도페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트

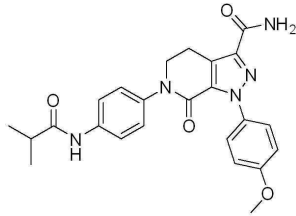


[0552]

[0553] 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(4.0g, 12.7mmol) 및 N-(4-요오도페닐)이소부티르아미드(3.8g, 13.1mmol)를 실온에서 DMSO(60ml)에 첨가했다. 탄산칼륨(3.7g, 26.7mmol), 요오드화제2구리(1.1g, 5.77mmol) 및 1,10-페난트롤린(1.1g, 6.10mmol)을 질소 보호하에

혼합물에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물에 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:3)로 정제하여 표제 화합물 4.0g을 백색 고체로써 66.2%의 수율로 제공했다.

[0554] 단계 2: 6-(4-이소부티르아미도페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0555]

[0556] 에틸 6-(4-이소부티르아미도페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(2.0g, 4.2mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(16ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 130℃로 가열하고 5h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물을 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 1.2g을 백색 고체로써 63.9%의 수율로 생산했다.

[0557]

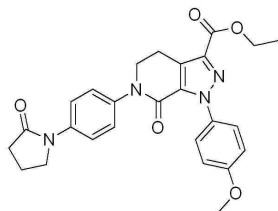
¹H-NMR (600MHz, DMSO) δ 1.095 (d, 6H), 2.555-2.601 (m, 1H), 3.178-3.200 (m, 2H), 3.802 (s, 3H), 3.991-4.013 (m, 2H), 6.996 (d, 2H), 7.260 (d, 2H), 7.428 (s, 1H), 7.491 (d, 2H), 7.596 (d, 2H), 7.703 (s, 1H), 9.860 (s, 1H)

MS 448.0 [M+H]⁺

[0558]

[0559] 실시예 17: 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

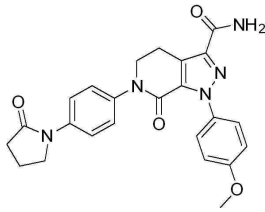
[0559] 단계 1: 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0560]

[0561] 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(4.0g, 12.7mmol) 및 1-(4-요오도페닐)피롤리딘-2-온(3.8g, 13.3mmol)을 실온에서 DMSO(60ml)에 첨가했다. 이 혼합물에 탄산칼륨(3.7g, 26.7mmol), 요오드화제2구리(1.1g, 5.77mmol) 및 1,10-페난트롤린(1.1g, 6.10mmol)을 질소 보호하에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 혼합물에 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1 내지 1:5)로 정제하여 표제 화합물 4.0g을 백색 고체로써 66.6%의 수율로 제공했다.

[0562] 단계 2: 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0563]

[0564]

에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.5g, 3.2mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(16ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 130℃로 가열하고 5h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 1.0g을 백색 고체로써 71.4%의 수율로 생산했다.

¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 2.029-2.080 (m, 2H), 2.477-2.504 (m, 2H), 3.187-3.209 (m, 2H), 3.798 (s, 3H), 3.809-3.833 (m, 2H), 4.011-4.033 (m, 2H), 6.995 (d, 2H), 7.346 (d, 2H), 7.438 (s, 1H), 7.499 (d, 2H), 7.650 (d, 2H), 7.712 (s, 1H)

MS 446.2 [M+H]⁺

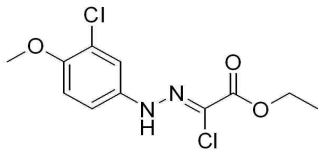
[0565]

[0566]

실시예 18: 1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0567]

단계 1: 에틸 2-클로로-2-(2-(3-클로로-4-메톡시페닐)하이드라조노)아세테이트



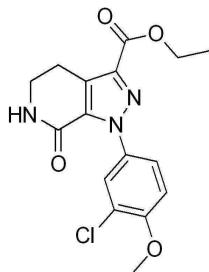
[0568]

[0569]

3-클로로-4-메톡시아닐린(10g, 63.5mmol)을 실온에서 물(500ml)에 분산시켰다. 이 혼합물을 -5 내지 0℃로 냉각시켰다. 이 혼합물에 농염산(20ml), 아질산나트륨 수용액(30ml), 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(10.8g, 65.6mmol)을 에탄올(100ml)에 용해시킨 용액, 및 아세트산나트륨(15.6g, 0.19mmol)을 물(150ml)에 용해시킨 용액을 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 6h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 진공하에 건조하여 표제 화합물 15.0g을 81.1%의 수율로 제공했다.

[0570]

단계 2: 에틸 1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트

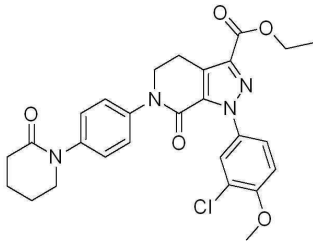


[0571]

[0572]

에틸 2-클로로-2-(2-(3-클로로-4-메톡시페닐)하이드라조노)아세테이트(10.0g, 34.3mmol), 3-클로로-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온(6.0g, 미정제 산물) 및 트리에틸아민(20ml)을 실온에서 톨루엔(100ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 110℃로 가열하고 3h 동안 환류 반응시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공 농축시켰다. 수득되는 잔류물에 EA 및 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 방치하고 2 상으로 분리시켰다. 수성 층은 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 1.5g을 12.5%의 수율로 제공했다.

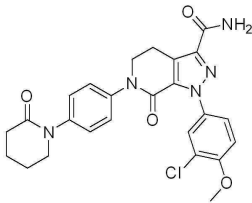
[0573] 단계 3: 에틸 1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0574]

[0575] 1-(4-요오도페닐)피페리딘-2-온(1.22g, 4.0mmol), 에틸 1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.3g, 3.72mmol) 및 탄산칼륨(1.08g, 7.81mmol)을 실온에서 DMSO(26ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물에 질소 보호하에 요오드화제2구리(330mg, 1.74mmol) 및 1,10-페난트롤린(310mg, 1.74mmol)을 첨가했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 혼합물에 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 1.5g을 연황색 고체로써 77.2%의 수율로 제공했다.

[0576] 단계 4: 1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0577]

[0578] 에틸 1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.5g, 2.87mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(16ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 130℃로 가열하고 5h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 0.74g을 회백색 고체로써 52.2%의 수율로 생산했다.

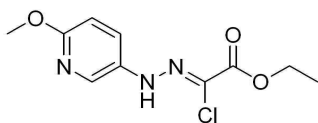
¹H-NMR (600MHz,DMSO) δ 1.826-1.866 (m, 4H), 2.376-2.397 (m, 2H), 3.198-3.220 (m, 2H), 3.586-3.604 (m, 2H), 4.053-4.074 (m, 2H), 7.171 (s, 1H), 7.266-7.294 (m, 4H), 7.357-7.372 (d, 1H), 7.505-7.529 (m, 4H) 7.788 (s, 1H)

MS 496.0 [M+H]⁺

[0579]

[0580] 실시예 19: 1-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0581] 단계 1: 에틸 2-클로로-2-(2-(2-메톡시피리딘-5-일)하이드라조노)아세테이트

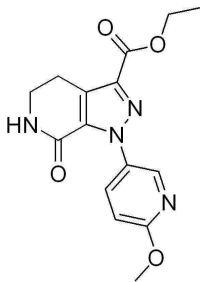


[0582]

[0583] 2-메톡시-5-아민-피리딘(3.0g, 24.2mmol)을 물(15ml)에 분산시켰다. 수득되는 혼합물을 교반하고 -5 내지 0℃로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 농염산(6ml), 아질산나트륨 수용액(9ml), 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(4.08g, 24.9mmol)를 에탄올(30ml)에 용해시킨 용액, 아세트산나트륨(5.94g, 72.3mmol)을 물(90ml)에 용해시킨 용액을 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 실온까지 가온시키고, 6h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이

끝난 후, 수득되는 혼합물을 흡인 여과했다. 수득되는 여과 케이크는 진공 건조하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1)로 정제하여 표제 화합물 4.3g을 69.0%의 수율로 제공했다.

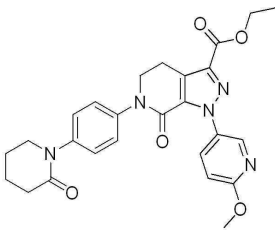
[0584] 단계 2: 에틸 1-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0585]

[0586] 에틸 2-클로로-2-(2-(2-메톡시피리딘-5-일)하이드라조노)아세테이트(2.58g, 10mmol), 3-모르폴리노-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온(1.82g, 10mmol), 및 트리에틸아민(3.8ml)을 실온에서 톨루엔(26ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 110℃로 가열하고 환류하에 3h 동안 반응시켰다. 이 혼합물을 그 다음 실온으로 냉각하고 진공 농축하여 건조했다. 잔류물에 DCM(30ml)을 첨가했다. 이 혼합물에 트리플루오로아세트산(2.5ml)을 실온에서 첨가했다. 수득되는 혼합물을 2h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 수득되는 용액에 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기 상은 진공 농축했다. 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 1.8g을 56.9%의 수율로 제공했다.

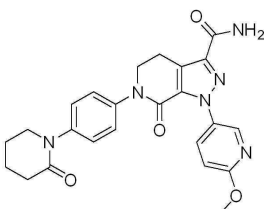
[0587] 단계 3: 에틸 1-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0588]

[0589] 실온에서, 1-(4-요오도페닐)피페리딘-2-온(1.9g, 6.3mmol), 에틸 1-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.8g, 5.7mmol), 및 탄산칼륨(1.7g, 11.97mmol)을 DMSO(25ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물에 요오드화제2구리(520mg, 2.7mmol) 및 1,10-페난트롤린(490mg, 2.7mmol)을 질소 보호하에 첨가했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 혼합물을 실온으로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기상은 진공 농축하여 미정제 산물을 생산했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 0.65g을 오일로서 23.3%의 수율로 제공했다.

[0590] 단계 4: 1-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0591]

[0592] 에틸 1-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.65g, 1.3mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(16ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 5h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 150mg을 회백색 분말로써

24.5%의 수율로 생산했다.

¹H-NMR(600MHz, DMSO)δ 1.829-1.850 (m, 4H), 2.378-2.386 (m, 2H), 3.209-3.219 (m, 2H), 3.585-3.593 (m, 2H), 3.895-3.904 (m, 2H), 4.05-4.059 (m, 2H), 6.917-6.930 (m, 2H), 7.279-7.351 (m, 4H), 7.483(s, 1H),7.766(s, 1H),7.4949-7.958(s, 1H),8.405 (s, 1H);

MS 461.2 [M+H]⁺

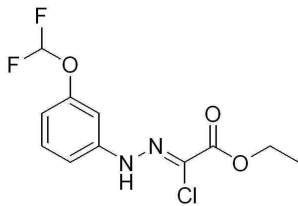
[0593]

[0594]

실시예 20: 1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0595]

단계 1: 에틸 2-클로로-2-(2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)하이드라조노)아세테이트



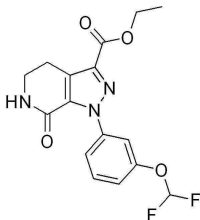
[0596]

[0597]

3-(디플루오로메톡시)아닐린(10.0g, 62.8mmol)을 물(50ml)에 첨가했다. 수득되는 혼합물을 교반하고 -5 내지 0 °C로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 농염산(16.7ml), 아질산나트륨 수용액(28ml), 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(10.6g, 64.7mmol)를 에탄올(100ml)에 용해시킨 용액 및 아세트산나트륨(15.5g, 188.4mmol)을 물(120ml)에 용해시킨 용액을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 실온으로 가온하고, 6h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 진공하에 건조하여 표제 화합물 16.0g을 87.3%의 수율로 생산했다.

[0598]

단계 2: 에틸 1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



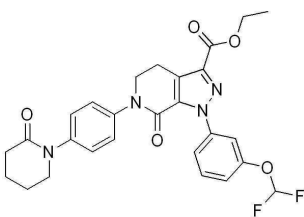
[0599]

[0600]

에틸 2-클로로-2-(2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)하이드라조노)아세테이트(2.9g, 10.0mmol), 3-모르폴리노-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온(1.8g, 10.0mmol) 및 트리에틸아민(2ml)을 실온에서 톨루엔(30ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 110°C로 가열하고, 환류하에 3h 동안 반응시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공 농축했다. 잔류물에 DCM(35ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 0°C로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 트리플루오로아세트산(3ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 실온까지 가온하고, 1h 동안 교반했다. 수득되는 혼합물을 진공 농축하여 미정제 산물을 생산했다. 미정제 산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=1:1)로 정제하여 표제 화합물 0.9g을 카키색 고체로써 25.7%의 수율로 제공했다.

[0601]

단계 3: 에틸 1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



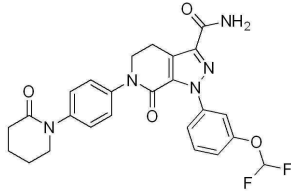
[0602]

[0603]

1-(4-요오도페닐)피페리딘-2-온(0.85g, 2.82mmol), 에틸 1-(3-디플루오로메톡시)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.9g, 2.56mmol) 및 탄산칼륨(0.74g, 5.38mmol)을 실온

에서 DMSO(20ml)에 연속 첨가했다. 수득되는 혼합물에 요오드화제2구리(230mg, 1.2mmol) 및 1,10-페난트롤린(220mg, 1.2mmol)을 질소 보호하에 첨가했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 혼합물에 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 농축하여 미정제 산물을 생산했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 0.74g을 백색 고체로써 55.1%의 수율로 제공했다.

[0604] 단계 4: 1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0605]

[0606] 에틸 1-(3-디플루오로메톡시)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.74g, 1.41mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(16ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 5h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 450mg을 회백색 고체로써 64.5%의 수율로 생산했다.

[0606]

¹H-NMR (600MHz,DMSO) δ 1.826-1.866 (m, 4H), 2.376-2.397 (m, 2H), 3.198-3.220 (m, 2H), 3.586-3.604 (m, 2H), 4.053-4.074 (m, 2H), 7.171 (s, 1H), 7.266-7.294 (m, 4H), 7.357-7.372 (d, 1H), 7.505-7.529 (m, 4H) 7.788 (s, 1H)
MS 496.0 [M+H]⁺

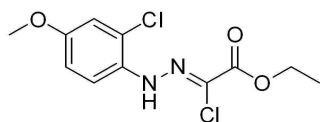
[0607]

[0608] 실시예 21: 1-(2-클로로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0608]

[0609] 단계 1: 에틸 2-클로로-2-(2-(2-클로로-4-메톡시페닐)하이드라조노)아세테이트

[0609]



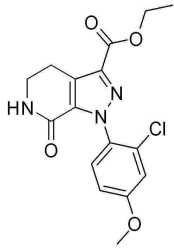
[0610]

[0611] 실온에서, 2-클로로-4-메톡시아닐린(5.0g, 31.7mmol)을 물(15ml)에 첨가했다. 수득되는 혼합물을 -5 내지 0℃로 냉각했다. 이 혼합물에 농염산(6ml), 아질산나트륨 수용액(9ml), 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(5.22g, 31.7mmol)를 에탄올(30ml)에 용해시킨 용액 및 아세트산나트륨(7.80g, 95.1mmol)을 물(90ml)에 용해시킨 용액을 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 저온에서 0.5h 동안 교반했다. 그 다음, 이 혼합물을 실온으로 가온하고, 6h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 동안, 고체가 분리되었다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 진공하에 건조했다. 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1)로 정제하여 표제 화합물 7.9g을 85.5%의 수율로 제공했다.

[0611]

[0612] 단계 2: 에틸 1-(2-클로로-4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트

[0612]



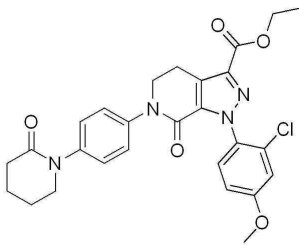
[0613]

[0614]

에틸 2-클로로-2-(2-(2-클로로-4-메톡시페닐)하이dra조노)아세테이트(5.82g, 20mmol), 3-모르폴리노-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온(3.64g, 20.0mmol) 및 트리에틸아민(6.07g, 60mmol)을 실온에서 톨루엔(26ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 110℃로 가열하고, 환류하에 12h 동안 반응시켰다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고, 진공 농축하여 건조시켰다. 잔류물에 DCM(30ml) 및 트리플루오로아세트산(2.5ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 2h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 물로 세척했다. 수성 상은 DCM으로 추출했다. 그 다음, 유기 상을 진공 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 0.8g을 11.4%의 수율로 제공했다.

[0615]

단계 3: 에틸 1-(2-클로로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



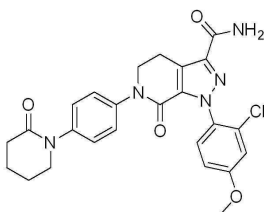
[0616]

[0617]

실온에서, DMSO(25ml)에 1-(4-요오도페닐)피페리딘-2-온(0.94g, 3.1mmol), 에틸 1-(2-클로로-4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.70g, 2.0mmol) 및 탄산칼륨(0.58g, 4.2mmol)을 연속 첨가했다. 수득되는 혼합물에 요오드화제2구리(180mg, 0.94mmol) 및 1,10-페난트롤린(170mg, 0.94mmol)을 질소 대기하에 첨가했다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 수득되는 혼합물을 실온으로 냉각했다. 냉각된 혼합물에 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 생산했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 0.5g을 오일로서 47.8%의 수율로 제공했다.

[0618]

단계 4: 1-(2-클로로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0619]

[0620]

에틸 1-(2-클로로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.5g, 0.95mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(16ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 5h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 420mg을 회백색 고체로서 89.5%의 수율로 생산했다.

¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 1.830-1.853 (m, 4H), 2.378 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.579 (m, 2H), 3.834 (s, 3H), 4.053 (m, 2H), 7.014-7.018 (m, 1H), 7.195 (m, 1H), 7.262-7.320 (m, 4H), 7.453(m, 1H), 7.508-7.521(m, 1H), 7.773 (s,1H)

MS 494.2 [M+H]⁺

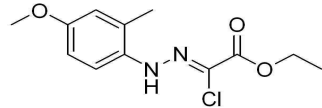
[0621]

[0622]

실시예 22: 1-(4-메톡시-2-메틸페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0623]

단계 1: 에틸 2-클로로-2-(2-(4-메톡시-2-메틸페닐)하이드라조노)아세테이트



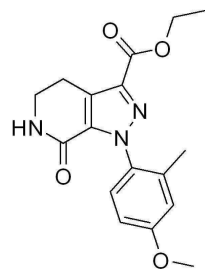
[0624]

[0625]

실온에서, 4-메톡시-2-메틸아닐린(5.0g, 36.4mmol)을 물(15ml)에 첨가했다. 수득되는 혼합물을 교반하고 -5 내지 0℃로 냉각했다. 이 혼합물에 농염산(6ml), 아질산나트륨 수용액(9ml), 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(6.0g, 36.4mmol)를 에탄올(30ml)에 용해시킨 용액 및 아세트산나트륨(8.96g, 109.2mmol)을 물(90ml)에 용해시킨 용액을 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 저온에서 0.5h 동안 교반했다. 그 다음, 이 혼합물을 실온으로 가온하고, 6h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 동안, 고체가 분리되었다. 반응이 끝나고, 반응 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 진공 건조했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1)로 정제하여 표제 화합물 5.5g을 제공했다.

[0626]

단계 2: 에틸 1-(4-메톡시-2-메틸페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



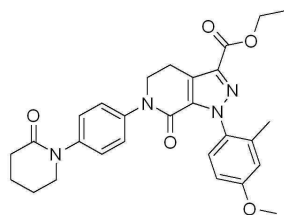
[0627]

[0628]

에틸 2-클로로-2-(2-(4-메톡시-2-메틸페닐)하이드라조노)아세테이트(5.41g, 20mmol), 3-모르폴리노-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온(3.64g, 20.0mmol) 및 트리에틸아민(6.07g, 60mmol)을 실온에서 톨루엔(26ml)에 연속 첨가했다. 혼합물을 110℃로 가열하고 환류하에 12h 동안 반응시켰다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공 농축하여 건조했다. 잔류물에 DCM(30ml) 및 트리플루오로아세트산(2.5ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 2h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 물로 세척하고, 수득되는 수성상을 DCM으로 추출했다. 그 다음, 유기 상을 진공 농축했다. 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 1.3g을 19.7%의 수율로 제공했다.

[0629]

단계 3: 에틸 1-(4-메톡시-2-메틸페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



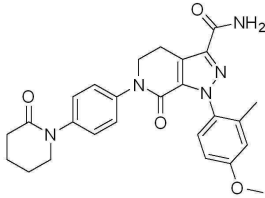
[0630]

[0631]

1-(4-요오도페닐)피페리딘-2-온(0.99g, 3.3mmol), 에틸 1-(4-메톡시-2-메틸페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.99g, 3.0mmol) 및 탄산칼륨(0.87g, 6.3mmol)을 실온에서

DMSO(25ml)에 연속 첨가했다. 요오드화제2구리(271mg, 1.41mmol) 및 1,10-페난트롤린(254mg, 1.41mmol)을 질소 대기하에 첨가했다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 생산했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 1.1g을 오일로서 73.3%의 수율로 제공했다.

[0632] 단계 4: 1-(4-메톡시-2-메틸페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0633]

[0634] 에틸 1-(4-메톡시-2-메틸페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.0g, 1.99mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(20ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 5h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 750mg을 회백색 고체로서 79.4%의 수율로 생산했다.

[0634]

¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 1.817-1.855 (m, 4H), 1.988 (s, 3H)
2.365-2.385 (m, 2H), 3.214-3.236 (m, 2H), 3.564-3.581 (m, 2H), 3.782 (s,
3H), 4.037-4.059 (m, 2H), 6.814-6.828 (m, 1H), 6.893 (s, 1H),
7.235-7.264 (m, 3H), 7.307-7.321 (m, 2H), 7.408 (s, 1H), 7.729 (s, 1H)

MS 474.2 [M+H]⁺

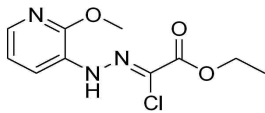
[0635]

[0636] 실시예 23: 1-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0636]

[0637] 단계 1: 에틸 2-클로로-2-(2-(2-메톡시피리딘-3-일)하이드라조노)아세테이트

[0637]



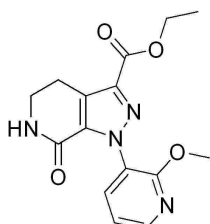
[0638]

[0639] 2-메톡시피리딘-3-아민(5.0g, 40.3mmol)을 물(15ml)에 첨가했다. 수득되는 혼합물을 교반하고 -5 내지 0℃로 냉각했다. 이 혼합물에 농염산(6ml), 아질산나트륨 수용액(9ml), 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(6.63g, 40.3mmol)를 에탄올(30ml)에 용해시킨 용액 및 아세트산나트륨(9.91g, 120.9mmol)을 물(90ml)에 용해시킨 용액을 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 저온에서 0.5h 동안 교반했다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 가온하고, 6h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 동안 고체가 분리되었다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 진공하에 건조했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1)로 정제하여 표제 화합물 6.3g을 60.5%의 수율로 제공했다.

[0639]

[0640] 단계 2: 에틸 1-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-옥소-4,5,6,7-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트

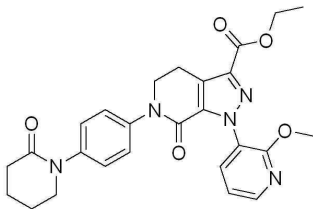
[0640]



[0641]

[0642] 에틸 2-클로로-2-(2-(2-메톡시피리딘-3-일)하이드라조노)아세테이트(5.15g, 20mmol), 3-모르폴리노-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온(3.64g, 20mmol) 및 트리에틸아민(6.07g, 60mmol)을 실온에서 톨루엔(26ml)에 연속 첨가했다. 혼합물을 110℃로 가열하고 환류하에 12h 동안 반응시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공 농축하여 건조시켰다. 잔류물에 DCM(30ml) 및 트리플루오로아세트산(2.5ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 2h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 물로 세척하고, 수성 상은 DCM으로 추출했다. 그 다음, 유기 상은 진공 농축했다. 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 0.6g을 9.5%의 수율로 제공했다.

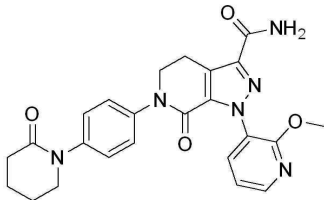
[0643] 단계 3: 에틸 1-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0644]

[0645] DMSO(25ml)에 1-(4-요오도페닐)피페리딘-2-온(0.60g, 2.0mmol), 에틸 1-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.60g, 1.9mmol) 및 탄산칼륨(0.55g, 4.0mmol)을 실온에서 연속 첨가했다. 수득되는 혼합물에 요오드화제2구리(171mg, 0.89mmol) 및 1,10-페난트린(160mg, 0.89mmol)을 질소 대기하에 첨가했다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 농축하여 미정제 산물을 생산했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 0.6g을 오일로써 64.2%의 수율로 제공했다.

[0646] 단계 4: 1-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0647]

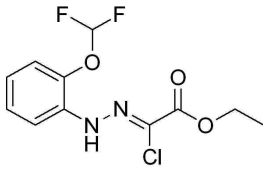
[0648] 에틸 1-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.6g, 1.22mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(10ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 340mg을 회백색 고체로써 60.5%의 수율로 생산했다.

¹H-NMR(600MHz, DMSO)δ: 1.818-1.856 (m, 4H), 2.375-2.380 (m, 2H), 3.219-3.222 (m, 2H), 3.575-3.581 (m, 2H), 3.828 (s, 3H), 4.052 (s, 2H), 7.128-7.148 (m, 1H), 7.261-7.276 (d, 2H), 7.314-7.328 (d, 2H), 7.454 (s, 1H), 7.756 (s, 1H), 7.874-7.886 (m, 1H), 8.279-8.285 (d, 1H)
MS 461.2 [M+H]⁺

[0649]

[0650] 실시예 24: 1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

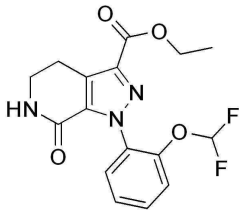
[0651] 단계 1: 에틸 2-클로로-2-(2-(2-(디플루오로메톡시)페닐)하이드라조노)아세테이트



[0652]

[0653] 2-(디플루오로메톡시)아닐린(24.0g, 150mmol)을 물(120ml)에 첨가했다. 수득되는 혼합물을 교반하고 -5 내지 0 °C로 냉각했다. 혼합물에 농염산(40ml), 아질산나트륨 수용액(66ml), 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(25.2g, 150mmol)를 에탄올(120ml)에 용해시킨 용액 및 아세트산나트륨(36.9g, 450mmol)을 물(360ml)에 용해시킨 용액을 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 저온에서 0.5h 동안 교반했다. 그 다음, 수득되는 혼합물을 실온까지 가온하고, 6h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 동안, 고체가 분리되었다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 진공 건조했다. 수득되는 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1)로 정제하여 표제 화합물 35.0g을 79.7%의 수율로 제공했다.

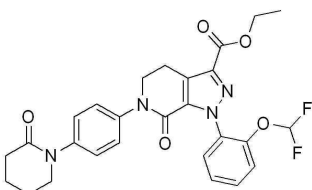
[0654] 단계 2: 에틸 1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0655]

[0656] 에틸 2-클로로-2-(2-(2-(디플루오로메톡시)페닐)하이드라조노)아세테이트(5.0g, 17.1mmol), 3-모르폴리노-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온(3.12g, 17.1mmol) 및 트리에틸아민(5.19g, 51.3mmol)을 실온에서 톨루엔(60ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 110°C로 가열하고 환류하에 12h 동안 반응시켰다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공 농축하여 건조시켰다. 잔류물에 DCM(50ml) 및 트리플루오로아세트산(5.0ml)을 천천히 첨가했다. 수득되는 혼합물을 2h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 수득되는 혼합물을 물로 세척했다. 수성 상은 DCM으로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 건조시켰다. 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 0.9g을 15.0%의 수율로 제공했다.

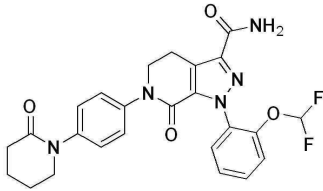
[0657] 단계 3: 에틸 1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0658]

[0659] 실온에서, DMSO(20ml)에 1-(4-요오도페닐)피페리딘-2-온(0.85g, 2.82mmol), 에틸 1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.90g, 2.6mmol) 및 탄산칼륨(0.75g, 5.5mmol)을 연속 첨가했다. 질소 보호하에 이 혼합물에 요오드화제2구리(235mg, 1.2mmol) 및 1,10-페난트롤린(216mg, 1.2mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 120°C로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 농축하여 미정제 산물을 생산했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 0.9g을 오일로서 66.2%의 수율로 제공했다.

[0660] 단계 4: 1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0661]

[0662]

에틸 1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.9g, 1.72mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(10ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 420mg을 카키색 고체로써 49.3%의 수율로 생산했다.

¹H-NMR(600MHz, DMSO)δ: 1.819-1.857 (m, 4H), 2.376-2.383 (m, 2H), 3.225-3.231 (m, 2H), 3.576-3.562 (m, 2H), 4.038-4.044 (m, 2H), 7.088 (s, 1H), 7.210-7.317 (m, 5H), 7.371-7.422 (m, 1H), 7.481 (s, 1H), 7.567-7.620 (m, 2H), 7.758 (s, 1H)

MS 496.1 [M+H]⁺

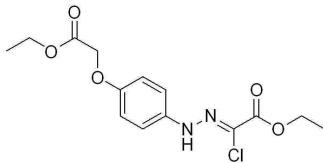
[0663]

[0664]

실시예 25: 1-(4-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사이드

[0665]

단계 1: 에틸 2-클로로-2-(2-(4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)하이드라조노)아세테이트



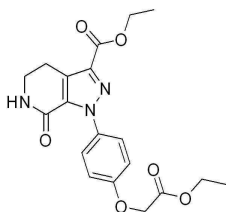
[0666]

[0667]

실온에서, 에틸 2-(4-아미노페녹시)아세테이트(5.0g, 25.6mmol)를 물(28ml)에 첨가했다. 수득되는 혼합물을 교반하고 -5 내지 0℃로 냉각했다. 이 혼합물에 농염산(11ml), 아질산나트륨 수용액(18ml), 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(4.5g, 27.3mmol)를 에탄올(47ml)에 용해한 용액 및 아세트산나트륨(6.3g, 76.8mmol)을 물(28ml)에 용해한 용액을 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 저온에서 0.5h 동안 교반했다. 수득되는 혼합물을 실온까지 가온하고, 6h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 동안, 고체가 분리되었다. 반응이 끝난 후, 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 물로 세척하고, 진공하에 건조하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1)로 정제하여 표제 화합물 4.2g을 50.0%의 수율로 제공했다.

[0668]

단계 2: 에틸 1-(4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



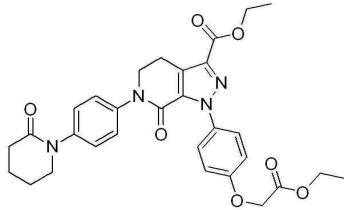
[0669]

[0670]

에틸 2-클로로-2-(2-(4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)하이드라조노)아세테이트(4.23g, 12.9mmol), 3-모르폴리노-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온(2.57g, 14.1mmol) 및 트리에틸아민(3.91g, 38.7mmol)을 실온에서 톨루엔(25ml)에 연속 첨가했다. 혼합물을 110℃로 가열하고, 환류하에 12h 동안 반응시켰다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공 농축하여 건조했다. 잔류물에 DCM(50ml) 및 트리플루오로아세트산(5.0ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 2h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 수득되는 혼합물을 물로 세척했다. 수성 상은 DCM으로 추출했다. 유기 상은 진공 농축했다. 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물

1.32g을 26.4%의 수율로 제공했다.

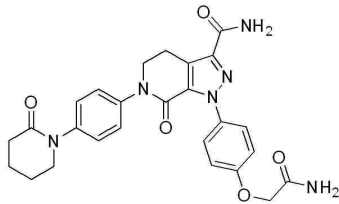
[0671] 단계 3: 에틸 1-(4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로-[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0672]

[0673] 실온에서, DMSO(25ml)에 1-(4-요오도페닐)피페리딘-2-온(1.11g, 3.7mmol), 에틸 1-(4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.32g, 3.4mmol) 및 탄산칼륨(0.98g, 7.1mmol)을 연속 첨가했다. 수득되는 혼합물에 질소 보호하에 요오드화제2구리(310mg, 1.6mmol) 및 1,10-페난트롤린(290mg, 1.6mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 생산했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 0.44g을 23.1%의 수율로 제공했다.

[0674] 단계 4: 1-(4-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0675]

[0676] 에틸 1-(4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로-[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.44g, 0.78mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(10ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 210mg을 연황색 고체로써 53.6%의 수율로 생산했다.

[0677]

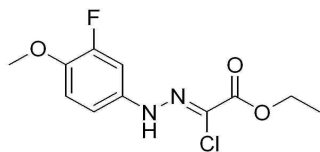
[0678] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO) δ : 1.825-1.864 (m, 4H), 2.386-2.389 (m, 2H), 3.201 (m, 2H), 3.582-3.600 (m, 2H), 4.145 (m, 2H), 4.952 (s, 2H), 6.860 (s, 1H), 7.276-7.288 (d, 2H), 7.358-7.367 (d, 2H), 7.388 (s, 1H), 7.440 (s, 1H), 7.484-7.498 (d, 2H), 7.572-7.583 (d, 2H), 7.750 (s, 1H)

MS 503.1 [M+H]⁺

[0679]

[0678] 실시예 26: 1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(3-옥소모르폴리노)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0679] 단계 1: 에틸 2-클로로-2-(2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)하이드라조노)아세테이트

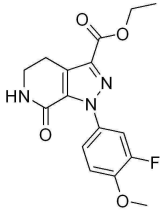


[0680]

[0681] 실온에서, 3-플루오로-4-메톡시아닐린(21.0g, 0.15mol)을 물(100ml)에 첨가했다. 수득되는 혼합물을 교반하고, -5 내지 0℃로 냉각했다. 수득되는 혼합물에 농염산(45ml), 아질산나트륨 수용액(70ml) 및 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(24.7g, 0.15mol)를 에탄올(150ml)에 용해시킨 용액 및 아세트산나트륨(36.9g, 0.45mol)을 물

(150ml)에 용해시킨 용액을 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 저온에서 0.5h 동안 교반했다. 그 다음, 수득되는 혼합물을 실온으로 가온하고, 6h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 동안, 고체가 분리되었다. 반응이 끝난 후, 수득되는 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 진공하에 건조하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1)로 정제하여 표제 화합물 36.5g을 88.6%의 수율로 제공했다.

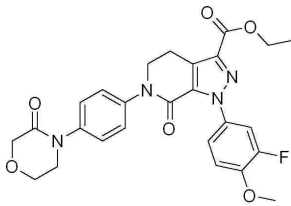
[0682] 단계 2: 에틸 1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0683]

[0684] 에틸 2-클로로-2-(2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)하이드라조노)아세테이트(8.0g, 29.1mmol), 3-모르폴리노-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온(6.0g, 31.9mmol) 및 트리에틸아민(8.6g, 85.2mmol)을 실온에서 톨루엔(60ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 110℃로 가열하고 환류하에 12h 동안 반응시켰다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공 농축하여 건조했다. 잔류물에 DCM(100ml) 및 트리플루오로아세트산(6.0ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 2h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 수득되는 혼합물을 물로 세척했다. 수성 상은 DCM으로 추출했다. 유기 상은 합하여, Na₂SO₄ 상에서 건조하고 여과했다. 여액은 진공 농축했다. 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 2.8g을 29.6%의 수율로 제공했다.

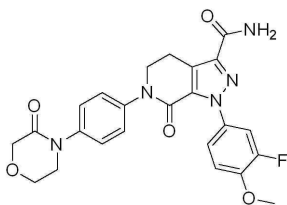
[0685] 단계 3: 에틸 1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(3-옥소모르폴리노)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0686]

[0687] 실온에서, DMSO(20ml)에 1-(4-요오도페닐)피페리딘-2-온(0.9g, 3.0mmol), 에틸 1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.0g, 3.0mmol) 및 탄산칼륨(0.87g, 6.3mmol)을 연속 첨가했다. 질소 보호하에 수득되는 혼합물에 요오드화제2구리(270mg, 1.4mmol) 및 1,10-페난트롤린(255mg, 1.4mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 수득되는 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 생산했다. 이 미정제 산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 1.0g을 65.5%의 수율로 제공했다.

[0688] 단계 4: 1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(3-옥소모르폴리노)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0689]

[0690] 에틸 1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(3-옥소모르폴리노)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.0g, 2.0mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(10ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과하고, 건조하여 표제 화합물 360mg을 연황색 고체로써 37.5%의 수율로 생산했다.

다.

¹H NMR (600MHz, DMSO) δ: 3.156-3.162 (m, 2H), 3.220-3.230 (m, 3H), 3.434-3.594 (m, 2H), 3.576-3.594 (m, 2H), 3.829 (s, 2H), 3.892-3.923 (m, 2H), 6.595-6.609 (d, 2H), 7.043-7.057 (d, 2H), 7.219-7.241 (m, 1H), 7.289-7.304 (m, 1H), 7.417 (s, 1H), 7.571-7.599 (dd, 1H), 7.763 (1H,s)

MS 480.1 [M+H]⁺

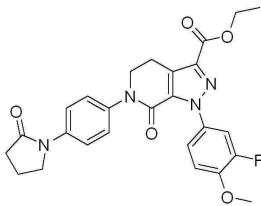
[0691]

[0692]

실시예 27: 1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0693]

단계 1: 에틸 1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



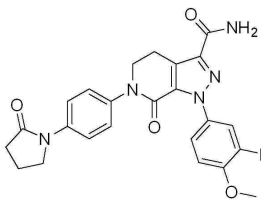
[0694]

[0695]

실온에서, DMSO(20ml)에 1-(4-요오도페닐)피롤리딘-2-온(0.95g, 3.3mmol), 에틸 1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.05g, 3.1mmol) 및 탄산칼륨(0.87g, 6.3mmol)을 연속 첨가했다. 질소 보호하에 수득되는 혼합물에 요오드화제2구리(270mg, 1.4mmol) 및 1,10-페난트린(250mg, 1.4mmol)을 첨가했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 생산했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 0.8g을 52.4%의 수율로 제공했다.

[0696]

단계 2: 1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0697]

[0698]

에틸 1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.8g, 1.6mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(10ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 500mg을 카키색 고체로써 67.4%의 수율로 생산했다.

¹H NMR (600MHz, DMSO) δ: 2.053-2.064 (m, 2H), 3.189-3.198 (m, 2H), 3.301-3.395 (m, 1H), 3.821-3.832 (m, 5H), 4.017-4.027 (m, 2H), 4.441 (s, 1H), 7.234-7.247 (m, 1H), 7.352-7.467 (m, 4H), 7.581-7.749 (m, 4H)

MS 464.0 [M+H]⁺

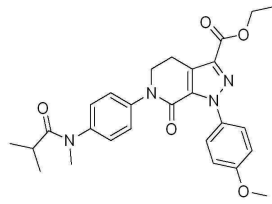
[0699]

[0700]

실시예 28: 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(N-메틸이소부티르아미도)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로

[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

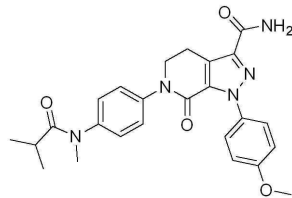
[0701] 단계 1: 에틸 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(N-메틸이소부티르아미도)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0702]

[0703] 실온에서, DMSO(5ml)에 N-(4-요오도페닐)-N-메틸이소부티르아미드(1.00g, 3.3mmol), 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.95g, 3.0mmol), 1,10-페난트롤린(0.25g, 1.41mmol) 및 탄산칼륨(0.87g, 6.3mmol)을 연속 첨가했다. 질소 보호하에 혼합물을 교반하고 120℃에서 12h 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 빙수(50ml)에 쏟아부었다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기상은 진공하에 농축하여 미정제 산물을 생산했다. 미정제 산물은 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 0.15g을 카키색 고체로써 10.2%의 수율로 제공했다.

[0704] 단계 2: 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(N-메틸이소부티르아미도)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0705]

[0706] 에틸 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(N-메틸이소부티르아미도)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.15g, 0.3mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(20ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 75mg을 희백색 고체로써 54.2%의 수율로 생산했다.

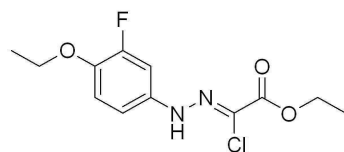
¹H NMR (600MHz, DMSO) δ: 0.915-0.924 (m, 6H), 3.124 (s, 3H), 3.200-3.221 (m, 2H), 3.550-3.558(m, 1H) 3.804 (s, 3H), 4.070-4.092 (m, 2H), 6.995-7.009 (m, 2H), 7.333-7.346 (m, 2H), 7.426-7.447(m, 3H), 7.496-7.511(m, 2H), 8.405 (1H,s)

MS 462.2 [M+H]⁺

[0707]

[0708] 실시예 29: 1-(4-에톡시-3-플루오로페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0709] 단계 1: 에틸 2-클로로-2-(2-(4-에톡시-3-플루오로페닐)하이드라조노)아세테이트

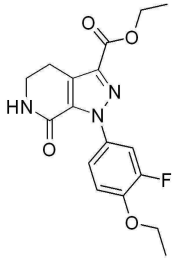


[0710]

[0711] 실온에서, 4-에톡시-3-플루오로아닐린(3.8g, 24.5mmol)을 물(25ml)에 첨가했다. 수득되는 혼합물을 교반하고 -5 내지 0℃로 냉각했다. 수득되는 혼합물에 농염산(10ml), 아질산나트륨 수용액(12ml), 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(4.2g, 25.5mmol)를 에탄올(40ml)에 용해한 용액 및 아세트산나트륨(6.1g, 74.4mmol)을 물(25ml)에 용해한 용액을 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 저온에서 0.5h 동안 교반했다. 그 다음, 수득되는 혼합

물을 실온까지 가온하고, 6h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응 동안, 고체가 분리되었다. 반응이 끝난 후, 수득되는 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 진공 건조하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1)로 정제하여 표제 화합물 5.3g을 74.6%의 수율로 생산했다.

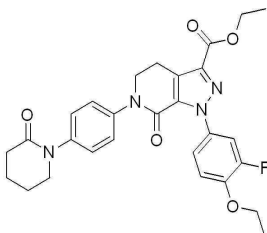
[0712] 단계 2: 에틸 1-(4-에톡시-3-플루오로페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0713]

[0714] 에틸 2-클로로-2-(2-(4-에톡시-3-플루오로페닐)하이드라조노)아세테이트(5.3g, 18.4mmol), 3-모르폴리노-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온(3.4g, 18.6mmol) 및 트리에틸아민(5.6g, 55.2mmol)을 실온에서 톨루엔(60ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 110℃로 가열하고 환류하에 12h 동안 반응시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공 농축하여 건조시켰다. 잔류물에 DCM(40ml) 및 트리플루오로아세트산(5.0ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 2h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 수득되는 혼합물을 물로 세척했다. 수성 상은 DCM으로 추출했다. 수득되는 유기 상은 진공 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 4.9g을 76.5%의 수율로 제공했다.

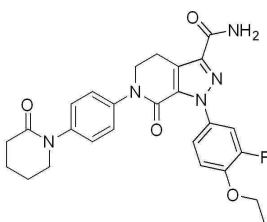
[0715] 단계 3: 에틸 1-(4-에톡시-3-플루오로페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



[0716]

[0717] 실온에서, 1-(4-요오도페닐)피페리딘-2-온(2.5g, 8.3mmol), 에틸 1-(4-에톡시-3-플루오로페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(2.4g, 6.9mmol) 및 탄산칼륨(2.1g, 15.1mmol)을 DMSO(35ml)에 연속 첨가했다. 질소 보호하에 수득되는 혼합물에 요오드화제2구리(650mg, 3.4mmol) 및 1,10-페난트롤린(613mg, 3.4mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 미정제 산물을 생산했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 1.0g을 26.7%의 수율로 제공했다.

[0718] 단계 4: 1-(4-에톡시-3-플루오로페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0719]

[0720] 에틸 1-(4-에톡시-3-플루오로페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(1.0g, 1.9mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(10ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었

다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 550mg을 카키색 고체로써 58.3%의 수율로 생산했다.

$^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO) δ : 1.362-1.368 (m, 3H), 1.825-1.864 (m, 4H), 2.386-2.389 (m, 2H), 3.195-3.201 (m, 2H), 3.582-3.600 (m, 2H), 4.031-4.052 (m, 2H), 4.141-4.175 (m, 2H), 7.224-7.239 (m, 1H), 7.275-7.289 (d, 2H), 7.348-7.362 (d, 2H), 7.388-7.402 (d, 1H), 7.470 (s, 1H), 7.564-7.588 (dd, 1H), 7.757 (s, 1H)

MS 492.4 [M+H]⁺

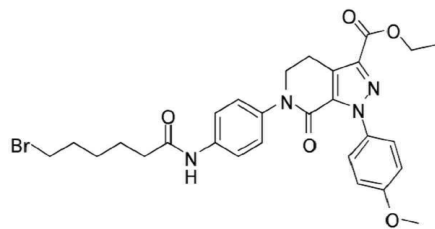
[0721]

[0722]

실시예 30: 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소아제판-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0723]

단계 1: 에틸 6-(4-(6-브로모헥산아미도)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



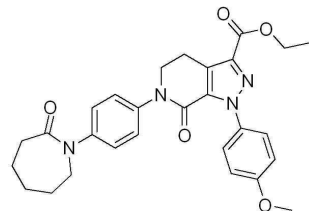
[0724]

[0725]

6-브로모헥산산(2.02g, 10.4mmol), 4-디메틸아미노피리딘(0.20g, 1.64mmol) 및 에틸 6-(4-아미노페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(4.00g, 9.8mmol)를 실온에서 DCM(40ml)에 첨가했다. 이 혼합물을 교반하고 실온에서 4h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 수득되는 혼합물을 진공 농축하여 표제 화합물 2.70g을 연황색 고체로써 47.2%의 수율로 제공했다.

[0726]

단계 2: 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소아제판-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



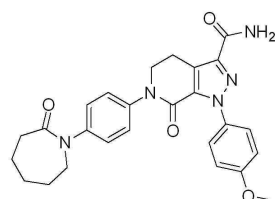
[0727]

[0728]

tert-부톡시화칼륨(0.62g, 5.5mmol) 및 에틸 6-(4-(6-브로모헥산아미도)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(2.60g, 4.4mmol)를 0 내지 5°C에서 THF(30ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 실온까지 가온하고, 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 빙냉 희석한 염산 용액(0.5mol/L)에 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축했다. 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 270mg을 연황색 고체로써 11.9%의 수율로 제공했다.

[0729]

단계 3: 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소아제판-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0730]

[0731]

에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소아제판-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리

단-3-카르복실레이트(0.25g, 0.5mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(20ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 150mg을 희백색 고체로써 63.4%의 수율로 생산했다.

¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 1.727 (m, 6H), 2.586-2.602 (m, 2H), 3.189-3.211 (m, 2H), 3.714-3.723 (m, 2H), 3.805 (s, 3H), 4.029-4.051 (m, 2H), 6.988-7.002 (d, 2H), 7.198-7.212 (d, 2H), 7.322-7.336 (d, 2H), 7.433 (s, 1H), 7.492-7.507 (d, 2H), 7.711 (s, 1H)

MS 474.2 [M+H]⁺

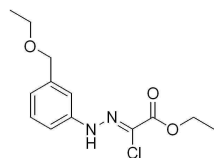
[0732]

[0733]

실시예 31: 1-(3-(에톡시메틸)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0734]

단계 1: 에틸 2-클로로-2-(2-(3-(에톡시메틸)페닐)하이드라조노)아세테이트



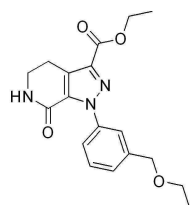
[0735]

[0736]

실온에서, 3-(에톡시메틸)아닐린(3.3g, 22mmol)을 물(20ml)에 첨가했다. 이 혼합물을 교반하고 -5 내지 0℃로 냉각했다. 수득되는 혼합물에 농염산(10ml), 아질산나트륨 수용액(15ml), 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(3.7g, 23mmol)를 에탄올(20ml)에 용해한 용액 및 아세트산나트륨(5.4g, 66mmol)을 물(20ml)에 용해한 용액을 연속 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 저온에서 0.5h 동안 교반했다. 수득되는 혼합물을 실온까지 가온하고, 4h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기상을 진공 농축하여 표제 화합물 4.5g을 오일로써 71.8%의 수율로 제공했다.

[0737]

단계 2: 에틸 1-(3-(에톡시메틸)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



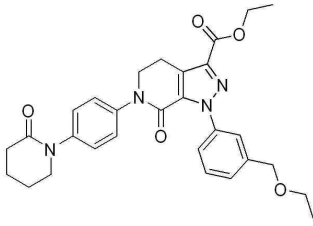
[0738]

[0739]

에틸 2-클로로-2-(2-(3-(에톡시메틸)페닐)하이드라조노)아세테이트(4.0g, 14.1mmol), 3-모르폴리노-5,6-디하이드로피리딘-2(1H)-온(3.1g, 16.9mmol) 및 트리에틸아민(4.3g, 42.3mmol)을 실온에서 톨루엔(40ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 110℃로 가열하고 환류하에 12h 동안 반응시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공 농축하여 건조했다. 잔류물에 DCM(40ml) 및 트리플루오로아세트산(5ml)을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 2h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 수득되는 혼합물을 물로 세척했다. 수성 상은 DCM으로 추출했다. 유기 상은 진공 농축했다. 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 1.2g을 24.8%의 수율로 제공했다.

[0740]

단계 3: 에틸 1-(3-(에톡시메틸)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



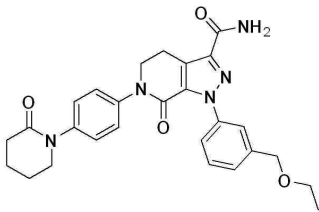
[0741]

[0742]

실온에서, 1-(4-요오도페닐)피페리딘-2-온(0.80g, 2.6mmol), 에틸 1-(3-에톡시페닐)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.77g, 2.2mmol) 및 탄산칼륨(0.68g, 4.9mmol)을 DMSO(10ml)에 연속 첨가했다. 질소 보호하에 수득되는 혼합물에 요오드화제2구리(210mg, 1.1mmol) 및 1,10-페난트롤린(197mg, 1.1mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 수득되는 유기 상을 진공 농축하여 미정제 산물을 제공했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 0.2g을 오일로서 16.8%의 수율로 제공했다.

[0743]

단계 4: 1-(3-(에톡시메틸)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0744]

[0745]

에틸 1-(3-(에톡시메틸)페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.2g, 0.39mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(10ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 110mg을 회백색 고체로서 56.4%의 수율로 생산했다.

¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 1.134-1.166 (m, 3H), 1.830-1.859 (m, 4H), 2.378-2.387 (d, 2H), 3.205-3.214 (d, 2H), 3.492-3.512 (m, 2H), 3.586-3.594 (d, 2H), 4.063-4.072 (d, 2H), 4.498-4.506 (d, 2H), 7.265-7.287 (m, 2H), 7.341-7.397 (m, 3H), 7.418-7.452 (m, 2H), 7.463-7.532 (m, 2H), 7.753 (s, 1H)

MS 488.5 [M+H]⁺

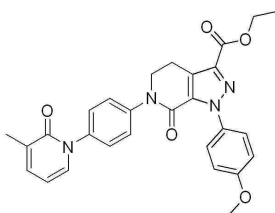
[0746]

[0747]

실시예 32: 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(3-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0748]

단계 1: 에틸 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(3-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트



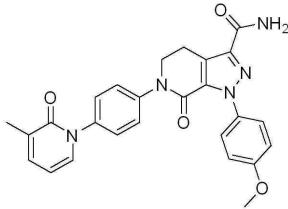
[0749]

[0750]

실온에서 에틸 6-(4-요오도페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.52g, 1.0mmol), 3-메틸피리딘-2(1H)-온(0.16g, 1.5mmol) 및 탄산칼륨(0.29g, 2.1mmol)을

DMSO(25ml)에 연속 첨가했다. 질소 보호하에, 수득되는 혼합물에 요오드화제2구리(91mg, 0.47mmol) 및 1,10-페난트롤린(88mg, 0.49mmol)을 첨가했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 농축하여 미정제 산물을 생산했다. 미정제 산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 0.25g을 카키색 고체로써 50.2%의 수율로 제공했다.

[0751] 단계 2: 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(3-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0752]

[0753] 에틸 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(3-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.25g, 0.5mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(20ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 145mg을 희백색 고체로써 61.8%의 수율로 생산했다.

[0753]

$^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO) δ 2.035-2.049 (m, 3H), 3.228-3.239 (m, 2H), 3.799-3.814 (m, 3H), 4.100-4.111 (m, 2H), 6.234-6.248 (m, 1H), 6.993-7.022 (m, 2H), 7.398-7.536 (m, 9H), 7.754 (s, 1H)

MS 470.2 [M+H]⁺

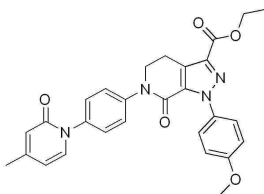
[0754]

[0755] 실시예 33: 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(4-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0755]

[0756] 단계 1: 에틸 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(4-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트

[0756]



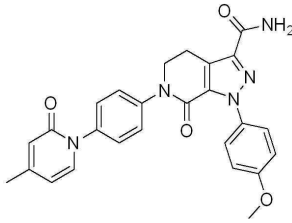
[0757]

[0758] 실온에서, 에틸 6-(4-요오도페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.52g, 1.0mmol), 4-메틸피리딘-2(1H)-온(0.16g, 1.5mmol) 및 탄산칼륨(0.29g, 2.1mmol)을 DMSO(25ml)에 첨가했다. 질소 보호하에, 수득된 혼합물에 요오드화제2구리(91mg, 0.47mmol) 및 1,10-페난트롤린(88mg, 0.49mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 120℃로 가열하고 12h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 상은 농축하여 미정제 산물을 생산했다. 미정제 산물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 표제 화합물 0.34g을 카키색 고체로써 68.3%의 수율로 제공했다.

[0758]

[0759] 단계 2: 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(4-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

[0759]



[0760]

[0761]

에틸 1-(4-메톡시페닐)-6-(4-(4-메틸-2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.34g, 0.68mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(20ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아 가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물은 여과했다. 여과 케이크는 건조하여 표제 화합물 210mg을 회백색 고체로써 65.8%의 수율로 생산했다.

$^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO) δ 2.181 (s, 3H), 3.218-3.239 (m, 2H), 3.804 (s, 3H), 4.083-4.105 (m, 2H), 6.177-6.189 (m, 1H), 6.290 (s, 1H), 6.997-7.012 (m, 2H), 7.387-7.401 (m, 2H), 7.449-7.483 (m, 3H), 7.512-7.527 (m, 3H), 7.729 (s, 1H)

MS 470.2 [M+H]⁺

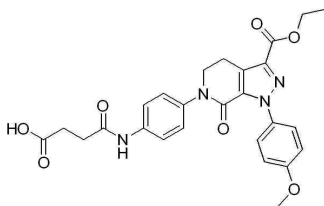
[0762]

[0763]

실시예 34: N1-(4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)페닐)석신아미드

[0764]

단계 1: 4-((4-(3-(에톡시카르보닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)페닐)아미노)-4-옥소부탄산



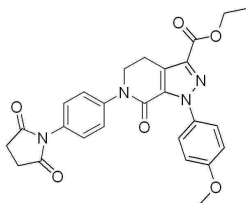
[0765]

[0766]

석신산(2.4g, 20mmol), EDCI(11.4g, 60mmol), DMAP(0.4g, 3.3mmol) 및 에틸 6-(4-아미노페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(8.2g, 20mmol)를 실온에서 DCM(60ml)에 연속 첨가했다. 이 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반 및 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 희석 염산(0.5mol/L) 및 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조한 뒤, 흡인 여과했다. 여액을 진공 농축하여 표제 화합물 2.0g을 연황색 고체로써 19.7%의 수율로 생산했다.

[0767]

단계 2: 에틸 6-(4-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트

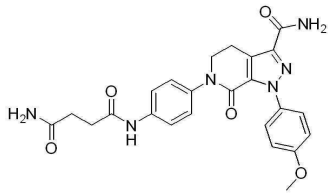


[0768]

[0769]

플라스크에 4-((4-(3-(에톡시카르보닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)페닐)아미노)-4-옥소부탄산(2.0g, 4.0mmol), 아세트산무수물(20ml) 및 아세트산나트륨(0.4g)을 실온에서 연속 첨가했다. 이 혼합물을 실온에서 1h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물에 EA 및 물을 첨가했다. 수득되는 혼합물을 방치하여 2상으로 분리시켰다. 수성 상은 EA로 추출했다. 유기 상은 진공 농축하여 표제 화합물 1.8g을 고체로써 92.1%의 수율로 제공했다.

[0770] 단계 3: N1-(4-(3-카르바모일-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6(7H)-일)페닐)석신아미드



[0771]

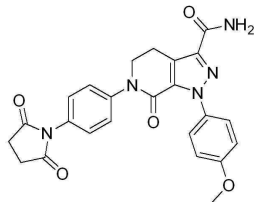
[0772] 에틸 6-(4-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.9g, 1.8mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(15ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고, 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크를 건조하여 표제 화합물 200mg을 카키색 고체로써 23.3%의 수율로 생산했다.

$^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO) δ 2.370-2.394 (m, 2H), 3.176-3.197 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 3.992-4.014 (m, 2H), 6.760 (s, 1H), 6.989-7.003 (d, 2H), 7.251-7.265 (d, 2H), 7.324 (s, 1H), 7.430 (s, 1H), 7.483-7.498 (d, 2H), 7.568-7.582 (d, 2H), 7.707 (s, 1H), 9.980 (s, 1H)

MS 477.5 [M+H]⁺

[0773]

[0774] 실시예 35: 6-(4-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드



[0775]

[0776] 에틸 6-(4-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트(0.9g, 1.8mmol)를 밀봉 튜브에 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 에틸렌 글리콜(15ml)을 첨가했다. 이 밀봉 튜브에 암모니아가스를 0.5h 동안 도입시킨 뒤, 밀봉 튜브를 밀봉했다. 혼합물을 120℃로 가열하고 3h 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 뒤, 냉수에 쏟아부었다. 고체가 분리되었다. 혼합물을 여과했다. 여과 케이크를 건조하여 표제 화합물 100mg을 카키색 고체로써 12.1%의 수율로 생산했다.

$^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO) δ 3.141-3.163 (m, 2H), 3.799 (s, 3H), 3.909-3.920 (m, 2H), 5.097 (m, 2H), 6.527-6.541 (d, 2H), 6.949-6.997 (m, 4H), 7.409 (s, 1H), 7.469-7.484 (d, 2H), 7.680 (s, 1H);

MS 460.2 [M+H]⁺

[0777]