(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0057699
(43) 공개일자 2025년04월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/20 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 491/20 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7043438
(22) 출원일자(국제) 2023년06월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년12월30일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/064898
(87) 국제공개번호 WO 2023/233033
국제공개일자 2023년12월07일
(30) 우선권주장
22305814.0 2022년06월03일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
도메인 테라퓨틱스
프랑스, 67400 일키르히-그라펜슈타덴, 220 불르바르 곤티에 단더나흐
(72) 발명자
루게리 밥티스트
프랑스, 67400 일키르히-그라펜슈타덴, 220 불르바르 곤티에 단더나흐, 도메인 테라퓨틱스
셰리 플로렌스
프랑스, 67400 일키르히-그라펜슈타덴, 220 불르바르 곤티에 단더나흐, 도메인 테라퓨틱스
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

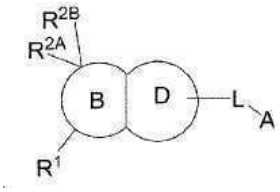
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 PAR-2 억제제**

(57) 요 약

본 발명은 신규한 화학식 I의 화합물 및 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다. 화학식 I의 화합물은 PAR-2 억제제로서 작용할 수 있으며, 이는 이들 화합물을 치료법에, 특히 통증, 자가면역 장애, 자가염증성 장애, 염증성 장애, 중추 신경계 장애, 척수 손상, 대사 장애, 위장 장애, 심혈관 장애, 섬유증성 장애, 호흡기 장애, 피부 장애, 알레르기성 장애 또는 암의 치료 또는 예방에 사용하기에 매우 유리하게 만든다.

화학식 I



(52) CPC특허분류
A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 3/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
C07D 471/10 (2013.01)
(72) 발명자
옴메트 가일
프랑스, 67400 일키르히-그라펜슈타덴, 220 불르바르 곤티에 단더나흐, 도메인 테라퓨틱스
메이어 스타니슬라스
프랑스, 67400 일키르히-그라펜슈타덴, 220 불르바르 곤티에 단더나흐, 도메인 테라퓨틱스
샌 스테판
프랑스, 67400 일키르히-그라펜슈타덴, 220 불르바르 곤티에 단더나흐, 도메인 테라퓨틱스

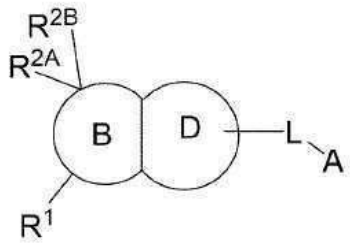
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

화학식 I



여기서:

환 B는 비방향족(non-aromatic) C_{4-8} 카보사이클릭 환 또는 비방향족 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환이고, 이는 환 D에 융합(fusing)되며,

여기서 상기 카보사이클릭 환 또는 상기 헤테로사이클릭 환은: (i) 그룹 R^{1}로 치환되고; (ii) 상기 카보사이클릭 환 또는 상기 헤테로사이클릭 환의 동일한 환 탄소 원자에 부착된 그룹 R^{2A} 및 R^{2B}로 치환되고; (iii) 하나 이상의 그룹 R^{Y}로 임의로 치환되고;

환 D는 5원 또는 6원 헤테로방향족 환이고, 이는 환 B에 융합되며, 여기서 상기 헤테로방향족 환은 적어도 하나의 질소 환 원자를 포함하고, 여기서 상기 헤테로방향족 환은 그룹 -L-A로 치환되고, 여기서 상기 헤테로방향족 환은 하나 이상의 그룹 R^{X}로 임의로 치환되며;

R^{1}은 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 선택되고,

여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{12}로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 또는 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹에 포함된 하나 이상의 $-CH_2-$ 단위는 각각 $-C(R^{L1})(R^{L1})-$, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, -CO-, 및 $-N(R^{L1})-$로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 여기서 각각의 R^{L1}은 독립적으로 수소 또는 C_{1-5} 알킬이고, 여기서 동일한 탄소 원자에 부착된 두 개의 그룹 R^{L1}은 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고,

여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환되고;

각각의 R^{11}은 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐,

-(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고;

각각의 R^{12}는 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), -SO_2-(C_{1-5} 알킬), 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 카보사이클릴 및 상기 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고;

R^{2A} 및 R^{2B}는 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐을 형성하고, 여기서 상기 사이클로알킬, 상기 사이클로알케닐, 상기 헤테로사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알케닐은 하나 이상의 그룹 R^{21}로 임의로 치환되거나;

R^{2A} 및 R^{2B}는 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{22}로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 또는 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹에 포함된 하나 이상의 -CH_2- 단위는 각각 -O-, -NH-, -N(C_{1-5} 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 -SO_2-로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 추가로 여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고,

여기서 R^{2A} 및 그룹 R^Y는 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 환 원자와 함께, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고, 여기서 상기 카보사이클릴 또는 상기 헤테로사이클릴은 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고;

각각의 R^{21}은 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5}

알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고;

각각의 R^{22}는 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), -SO_2-(C_{1-5} 알킬), 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 카보사이클릴 및 상기 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고;

각각의 R^X는 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고;

각각의 R^Y는 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알

킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 $-L^Z-R^Z$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고;

여기서 동일한 환 탄소 원자에 부착된 임의의 두 개의 그룹 R^Y는 (i) 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되거나, (ii) 서로 그룹 =O을 형성할 수 있고;

L은 -CO-, -SO- 및 $-SO_2$-로부터 선택되고;

그룹 A는 $-N(-R^N)-R^N$ 또는 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 헤테로사이클릴은 환 질소 원자를 통해 그룹 L에 부착되고, 여기서 상기 헤테로사이클릴은 하나 이상의 그룹 R^A로 임의로 치환되고;

각각의 R^N은 수소, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, -(C_{0-8} 알킬렌)-OH, -(C_{0-8} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SH, -(C_{0-8} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-NH_2, -(C_{1-8} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-할로겐, -(C_{1-8} 알킬렌)-C_{1-5} 할로알킬, -(C_{0-8} 알킬렌)-O-(C_{1-8} 할로알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-CN, -(C_{0-8} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-8} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-8} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-8} 알킬, 상기 C_{2-8} 알케닐, 상기 C_{2-8} 알키닐에, 및 상기한 C_{0-8} 알킬렌 및 C_{1-8} 알킬렌 그룹 중의 어느 것에 포함된 하나 이상의 $-CH_2-$ 단위는 각각 -O-, -NH-, -N(C_{1-5} 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2$-로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 여기서 상기 -(C_{0-8} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-8} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고, 여기서 적어도 하나의 그룹 R^N은 수소가 아니고;

각각의 R^A는 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알

킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 $-L^Z-R^Z$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고; 추가로 여기서 그룹 A의 동일한 탄소 원자에 부착된 임의의 두 개의 그룹 R^A는 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고;

각각의 R^{Cyc}는 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO(C_{1-5} 알킬), -COOH, -COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-SO_2-N(C_{1-5}$ 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), -P(=O)(-OH)(-OH), -P(=O)(-OH)(-O-C_{1-5} 알킬), -P(=O)(-O-C_{1-5} 알킬)(-O-C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-사이클로알킬, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클로알킬, 및 $-L^Z-R^Z$로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 L^Z는 공유 결합, C_{1-7} 알킬렌, C_{2-7} 알케닐렌, 및 C_{2-7} 알키닐렌으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬렌, 상기 알케닐렌 및 상기 알키닐렌은 각각 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), 및 -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되고, 추가로 여기서 상기 알킬렌, 상기 알케닐렌 또는 상기 알키닐렌에 포함된 하나 이상의 $-CH_2-$ 단위는 각각 -O-, -NH-, -N(C_{1-5} 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고;

각각의 R^Z는 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO(C_{1-5} 알킬), -COOH, -COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-SO_2-N(C_{1-5}$ 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), 아릴,

헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 아릴, 상기 헤테로아릴, 상기 사이클로알킬, 및 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), $-CO-NH_2$, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-SO_2-N(C_{1-5}$ 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되고, 여기서 상기 카보사이클릴 및 상기 헤테로사이클릴은 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), $-CO-NH_2$, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-SO_2-N(C_{1-5}$ 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), 및 $-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되고;

단:

- 환 B가 피롤리디닐 환이고, 환 D가 피리디닐 환이고, R^{2A} 및 R^{2B}가 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필을 형성하고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 모르폴린-4-일인 경우, R^1은 5-R^{11}-피리미딘-2-일 또는 아세틸이 아니고;

- 환 B 및 환 D가 함께 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐 환, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리디닐 환 또는 6-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-c]피리다지닐 환이고, R^{2A} 및 R^{2B}가 각각 메틸이고, R^1이 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환된 페닐이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N인 경우, R^N은 하나의 산화된 황 환 원자를 포함하고(여기서 모든 다른 환 원자는 탄소 원자이다) 메틸 그룹으로 치환된 헤테로사이클로알킬이 아니고;

- 환 B 및 환 D가 함께 3-R^X-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라지닐 환이고, R^X가 -OH이고, R^{2A} 및 R^{2B} 중 하나가 메틸이고, R^{2A} 및 R^{2B} 중 다른 하나가 $-CON(-CH_3)_2$이고, R^1이 메틸이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N인 경우, R^N은 4-플루오로벤질이 아니고;

- 환 B 및 환 D가 함께 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘 환, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 환 또는 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N이고, R^1이 $-CH_2$-페닐 또는 $-CH_2$-피리디닐이고, 여기서 상기 $-CH_2$-페닐의 페닐 및 상기 $-CH_2$-피리디닐의 피리디닐이 각각 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환되는 경우, R^{2A} 및 R^{2B}는 메틸이 아니다.

청구항 2

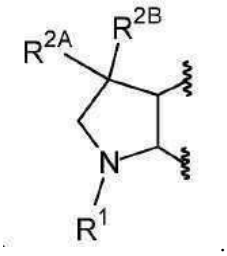
제1항에 있어서, 환 B가 하나 이상의 그룹 R^Y로 임의로 치환된 비방향족 4원 내지 8원 헤테로사이클릭 환인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 환 B가 피롤리디닐 환 또는 피페리디닐 환이고, 여기서 상기 피롤리디닐 환 또는 상기 피페리디닐 환이 하나 이상의 그룹 R^Y로 임의로 치환되고, 여기서 그룹 R^1이 상기 피롤리디닐 환 또는 상기 피페리디닐 환의 질소 환 원자에 부착되는 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 환 B가, 1개 또는 2개의 그룹 R^{Y}로 임의로 치환된 하기 화학식의 그룹인 화합물:



.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 환 D가 1개 또는 2개의 질소 환 원자를 포함하고 모든 나머지 환 원자는 탄소 원자인 6원 헤테로방향족 환이고, 여기서 상기 헤테로방향족 환이 하나 이상의 그룹 R^{X}로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 6

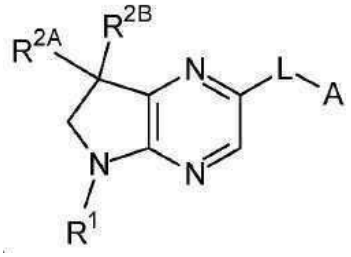
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 환 D가 피리디닐 환 또는 피라지닐 환이고, 여기서 상기 피리디닐 환 또는 상기 피라지닐 환이 하나 이상의 그룹 R^{X}로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 환 D가 하나 이상의 그룹 R^{X}로 임의로 치환된 피라지닐 환이고, 여기서 상기 피라지닐 환이 환 탄소 원자 2 및 3을 통해 환 B에 융합되는 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 구조를 갖는 화합물:



.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1}이 $-L^{1}$-카보사이클릴 또는 $-L^{1}$-헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 $-L^{1}$-카보사이클릴의 카보사이클릴 또는 상기 $-L^{1}$-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴이 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 L^{1}이 결합, $-C(R^{L1})(R^{L1})-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, 및 $-N(R^{L1})-$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^{L1}이 독립적으로 수소 또는 C_{1-5} 알킬이고, 추가로 여기서 동일한 탄소 원자에 부착된 두 개의 그룹 R^{L1}이 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1}이 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 3-R^{11}-4-R^{11}-페닐 또는 3-R^{11}-4-R^{11}-5-R^{11}-페닐이고, 여기서 각각의 R^{11}이 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, 및 C_{1-5} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

바람직하게는 여기서 R^1이 4-클로로-3-플루오로-페닐, 3,4-디플루오로-페닐, 3,4-디플루오로-페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐, 3-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐, 3-플루오로-4-메틸-페닐, 3-클로로-4-메틸-페닐, 3,4,5-트리플루오로-페닐, 및 4-클로로-3,5-디플루오로-페닐로부터 선택되는 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2A} 및 R^{2B}가 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 그룹 R^{21}로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2A} 및 R^{2B}가 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로펜틸 또는 테트라하이드로푸라닐을 형성하고, 여기서 상기 사이클로펜틸 또는 상기 테트라하이드로푸라닐이 하나 이상의 그룹 R^{21}로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2A} 및 R^{2B}가 각각 C_{1-5} 알킬, -(C_{0-5} 알킬렌)-사이클로알킬, -(C_{0-5} 알킬렌)-아릴, -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클로알킬, 및 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-사이클로알킬, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-아릴, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클로알킬, 또는 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로아릴 중 어느 것에서 상기 알킬 또는 알킬렌 그룹이 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되고, 추가로 여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-사이클로알킬의 사이클로알킬 그룹, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-아릴의 아릴 그룹, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클로알킬의 헤테로사이클로알킬 그룹, 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로아릴의 헤테로아릴 그룹이 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제11항 또는 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2A} 및 R^{2B}가 각각 독립적으로 C_{1-5} 알킬이고; 바람직하게는 여기서 R^{2A} 및 R^{2B}가 각각 메틸인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, L이 -CO-인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 그룹 A가 환 질소 원자를 통해 그룹 L에 부착된 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 그룹 R^A로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 그룹 A가 2,2-디메틸-피페라진-1-일이고, 여기서 상기 2,2-디메틸-피페라진-1-일의 피페라지닐 그룹이 하나 이상의 그룹 R^A로 임의로 치환되고; 바람직하게는 여기서 그룹 A가 2,2-디메틸-4-(5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일)피페라진-1-일인 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 화합물이 다음으로부터 선택되는 화합물:

1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5'-(2,2-디메틸-3-옥소피페라진-1-카보닐)-2,3,5,6-테트라하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-2'(1'H)-온;

1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5'-(2,2-디메틸-3-옥소피페라진-1-카보닐)스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-2'(1'H)-온;

4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

8-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

메틸 1-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페리딘-4-카복실레이트;

1-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페리딘-4-카복실산;

메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

4-(1'-(3-클로로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

4-(1'-(2-클로로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

4-(3,3-디메틸-1-(티오펜-3-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

4-(1-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

메틸 6-(4-(1-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

4-(1-(4-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

메틸 6-(4-(1-(3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1-(3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-1-에틸-3,3-디메틸피페라진-2-온;

(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(3,3-디메틸모르폴리노)메타논;

3급-부틸 4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-카복실레이트;

(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(2,2-디메틸피페라진-1-일)메타논;

(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(4-에틸-2,2-디메틸피페라진-1-일)메타논;

1-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)에탄-1-온;

에틸 4-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-옥소부타노에이트;

4-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-옥소부탄산;

에틸 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-옥소펜타노에이트;

5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-옥소펜탄산;

8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-1-메틸-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온;

2-(3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트산;

메틸 2-(3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아세테이트;

메틸 2-((1R,5S,6S)-3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아세테이트;

2-((1R,5S,6S)-3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트산;

에틸 1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트;

1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-카복실산;

메틸 2-(1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-일)아세테이트;

2-(1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세트산;

메틸 2-(1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트;

메틸 2-((3R,4S)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트;

2-((3R,4S)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세트산;

에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸피리미딘-5-카복실레이트;

2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸피리미딘-5-카복실산;

에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-카복실레이트;

2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-피리미딘-5-카복실산;

에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카복실레이트;

2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카복실산;

메틸 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)부탄산;

메틸 3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)부타노에이트;

메틸 (R)-3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)부타노에이트;

(R)-3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)부탄산;

N-(1-카바모일사이클로프로필)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드;

메틸 6-((2-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)에틸)(메틸)아미노)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-((2-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)에틸)(메틸)아미노)-2,4-디메틸니코틴산;

1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드;

1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드;

4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-에틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

N-(1-카바모일사이클로프로필)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-에틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드;

4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로프로판-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

4-(8-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

시스-4-(8-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

4-((3aR,8aR)-8-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

4-((3aS,8aS)-8-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

에틸 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-1,3,4-티아디아졸-2-카복실레이트;

(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(2,2-디메틸-4-(1,3,4-티아디아졸-2-일)피페라진-1-일)메타논;

에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-카복실레이트;

2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-카복실산;

에틸 2-(2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-일)아세테이트;

2-(2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-일)아세트산;

메틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸티아졸-4-카복실레이트;

2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸티아졸-4-카복실산;

1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-7,7-디메틸-1,4-디아제판-5-온;

8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온;

8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-3-온;

1-(1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-일)이미다졸리딘-2-온;

에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)티아졸-5-카복실레이트;

2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)티아졸-5-카복실산;

2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-N,N-디메틸티아졸-4-카복스아미드;

(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(4-(4-(4-하이드록시피페리딘-1-카보닐)티아졸-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)메타논;

(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(2,2-디메틸-4-(4-(모르폴린-4-카보닐)티아졸-2-일)피페라진-1-일)메타논;

2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카복스아미드;

메틸 6-(4-(1-(3-플루오로-4-메틸페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1-(3-플루오로-4-메틸페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-8-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

메틸 6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-8-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-8-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-2-엔-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-((3S,4S)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트;

2-((3S,4S)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세트산;

메틸 2-((3R,4R)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트;

2-((3R,4R)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세트산;

에틸 (2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카보닐)글리시네이트;

(2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카보닐)글리신;

메틸 2-((3S,4R)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트;

2-((3S,4R)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세트산;

메틸 6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(2,2-디메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)티아졸-2-일)피페라진-1-일)메타논;

메틸 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디에틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디에틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코티네이트;

2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코틴산;

에틸 3-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코티네이트;

3-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코틴산;

에틸 6-((1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)니코티네이트;

6-((1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)니코틴산;

에틸 6-((1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-3-일)(메틸)아미노)니코티네이트;

6-((1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-3-일)(메틸)아미노)니코틴산 하이드로클로라이드;

메틸 6-(4-(1'-(3,4-디플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1'-(3,4-디플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)아세테이트;

2-(2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)아세트산;

에틸 2-(5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세테이트;

2-(5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

1'-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)스피로[인돌린-3,3'-피롤리딘]-2-온;

8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-1-옥사-3,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-온;

에틸 6-(6-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)니코티네이트;

6-(6-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)니코틴산;

메틸 2-(1-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)피페리딘-4-일)아세테이트;

2-(1-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)피페리딘-4-일)아세트산;

4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

메틸 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

에틸 2-((1R,5S)-8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아세테이트;

2-((1R,5S)-8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아세트산;

메틸 6-(4-(6-(5-(4-(5-(메톡시카보닐)-4,6-디메틸피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)니코티노일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

메틸 6-(4-(1-(5-클로로피리딘-2-일)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(6-(5-(4-(5-카복시-4,6-디메틸피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)니코티노일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

6-(4-(1-(5-클로로피리딘-2-일)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(3,3-디메틸-1-(피리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

에틸 1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-4-(피리딘-2-일)피페리딘-3-카복실레이트;

(시스)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-4-(피리딘-2-일)피페리딘-3-카복실산;

(트랜스)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-4-(피리딘-2-일)피페리딘-3-카복실산;

메틸 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-3-메틸피콜리네이트;

6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-3-메틸피콜린산;

메틸 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2-메톡시니코티네이트;

5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2-메톡시니코틴산;

메틸 6-(4-((1S,3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

메틸 6-(4-((1R,3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

메틸 6-(4-((3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-((1S,3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

6-(4-((1R,3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

6-(4-((3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-((1S,3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

메틸 6-(4-((1R,3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

메틸 6-(4-((3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-((1S,3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

6-(4-((1R,3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

6-(4-((3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디에틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디에틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)니코티네이트;

메틸 5-(4-(1-(3-플루오로-4-(4-(5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)니코티네이트;

5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)니코틴산;

5-(4-(4-(5-(4-(5-카복시피리딘-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2-플루오로벤조일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)니코틴산;

메틸 2-(6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)프로파노에이트;

2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)프로판산;

메틸 6-(4-(1-(4-시아노사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1-(4-카바모일사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(6-(4-(1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

4-(5-(4-(4,6-디메틸피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)사이클로헥산-1-카보니트릴;

메틸 2-(6-(4-(1-사이클로펜틸-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(1-사이클로펜틸-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(1-(4-시아노사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(1-(4-시아노사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트;

2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸프로판산;

메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8,8-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,5-나프티리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8,8-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,5-나프티리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(5-사이클로펜틸-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(5-사이클로펜틸-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(5-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(5-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(5-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(5-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(3-(4-클로로-3-플루오로벤질)-1-이소부틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(3-(4-클로로-3-플루오로벤질)-1-이소부틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(6-(4-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(1-아세틸-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1-(1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-일)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(6-(4-(5-(4-플루오로펜에틸)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(4-플루오로펜에틸)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 6-(4-(5-(4-플루오로펜에틸)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

2-(6-(4-(5-(4-플루오로펜에틸)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(6-(4-(7,7-디메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(7,7-디메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(3,3-디메틸-5'-(3,4,5-트리플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(3,3-디메틸-5'-(3,4,5-트리플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸
2-(6-(4-(5-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-

3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-메톡시-7,7-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,5-나프티리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-메톡시-7,7-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,5-나프티리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-메톡시-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-메톡시-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-이소부틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-이소부틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-하이드록시-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 8-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-8-옥소옥타노에이트;

8-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-8-옥소옥탄산;

N-(37-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-3-메틸-4,17,30,37-테트라옥소-7,10,13,20,23,26-헥사옥사-3,16,29-트리아자헵타트리아콘틸)-N-메틸팔미타미드;

메틸 4-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,6-디메틸니코티네이트;

4-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,6-디메틸니코틴산;

메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

1-(1-((5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-일)설포닐)피페리딘-4-일)이미다졸리딘-2-온;

메틸 2-(6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-피라지노[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-피라지노[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

3급-부틸 2-(4-(5-(2-메톡시-2-옥소에틸)피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-7,7-디메틸-2,4,6,7-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카복실레이트;

메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

메틸 6-(4-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(7,7-디메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(7,7-디메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 6-(4-(1-(4-사이클로프로필페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

6-(4-(1-(4-사이클로프로필페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,7,7-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,7,7-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

또는 상기한 화합물 중 어느 것의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 링커(linker)를 통해 막 앵커(membrane anchor)에 접합(conjugating)되는 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 22

통증, 자가면역 장애, 자가염증성 장애, 염증성 장애, 중추 신경계 장애, 척수 손상, 대사 장애, 위장 장애, 심혈관 장애, 섬유증성 장애, 호흡기 장애, 피부 장애, 알레르기성 장애 또는 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제21항의 약제학적 조성물.

청구항 23

신경병성 통증(neuropathic pain), 염증성 통증(inflammatory pain), 암 통증(cancer pain), 수술-후 절개 통증(post-operative incision pain), 골절 통증(fracture pain), 골다공증성 골절 통증(osteoporotic fracture pain), 통풍성 관절 통증(gout joint pain), 만성 통증(chronic pain), 척수 손상(spinal cord injury), 아토피성 피부염(atopic dermatitis), 접촉성 피부염(contact dermatitis), 건성 피부 피부염(dry skin dermatitis), 지루성 피부염(seborrhoeic dermatitis), 관절염(arthritis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 골관절염(osteoarthritis), 건선(psoriasis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 비만(obesity), 당뇨병(diabetes), 지방 염증(adipose inflammation), 췌장염(pancreatitis), 대사 증후군(metabolic syndrome), PAR-2 관련 대사 기능 장애(PAR-2 associated metabolic dysfunction), 치주염(periodontitis), 치은염(gingivitis), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 소화성 궤양 질환(peptic ulcer disease), 감염성 장염(infectious enteritis), 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrom), 죽상경화증(atherosclerosis), 천식(asthma), 간질성 폐질환(interstitial lung disease), 폐 섬유증(pulmonary fibrosis), 류마티스 관절염-관련 간질성 폐질환(rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease), 간 섬유증(liver fibrosis), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 복막 섬유증(peritoneal fibrosis), 췌장 섬유증(pancreatic fibrosis), 장 섬유증(intestinal fibrosis), 심장 섬유증(cardiac fibrosis), 피부 섬유증(skin fibrosis), 전신성 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus), 경피증(scleroderma), 피부 습진(skin eczema), 여드름(acne), 주사비(rosacea), 염증후 과색소 침착(post-inflammatory hyperpigmentation) , 편평태선(lichen planus), 소양증(pruritus), 다발근염(polymyositis), 혈관염(vasculitis), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 네더튼 증후군(Netherton syndrome), 피부근염(dermatomyositis), 포도막염(uveitis), 간 경변(liver cirrhosis), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 먼지 진드기 알레르기(dust mite allergy), 바퀴벌레 알레르기(cockroach allergy), 알레르기성 천식(allergic asthma)의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제21항의 약제학적 조성물.

청구항 24

암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제21항의 약제학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 암이 결장직장암, 결장암, 위암, 직장암, 간암, 유방암, 췌장암, 자궁경부암, 전립선암, 난소암, 자궁내막암, 자궁 육종(uterine sarcoma), 생식 세포 암, 식도암, 백혈병, 폐암, 부신암, 담관암, 방광암, 두경부암, 신장암, 림프종(lymphoma), 중피종(mesothelioma), 육종, 흑색종(melanoma), 갑상선 암종(thyroid carcinoma), 흉선암 및 신경교종(glioblastoma)으로부터 선택되는, 제24항에 따라 사용하기 위한 화합물 또는 제24항에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 화합물 또는 상기 약제학적 조성물이 하나 이상의 항암제와 조합하여 투여되는, 제24항 또는 제25항에 따라 사용하기 위한 화합물 또는 제24항 또는 제25항에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항암제로서, 여기서 상기 항암제가 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제21항의 약제학적 조성물과 조합하여 투여되는 항암제.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 상기 항암제(들)가 면역 체크포인트 억제제(immune checkpoint inhibitor)로부터 선택되는, 제26항에 따라 사용하기 위한 화합물 또는 제26항에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물 또는 제27항에 따라 사용하기 위한 항암제.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 면역 체크포인트 억제제가 항-CTLA-4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-TIGIT 항체 및 항-LAG3 항체로부터 선택되는, 제28항에 따라 사용하기 위한 화합물 또는 제28항에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물 또는 제28항에 따라 사용하기 위한 항암제.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 면역 체크포인트 억제제가 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, 세미플리맙, 도스타를리맙, 스파르탈리주맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리맙, 짐베렐리맙, AMP-224, AMP-514, JTX-4014, INCMGA00012, APE02058, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, KN035, CK-301, BMS-936559, MEDI4736, MPDL3280A, MDX-1105, MEDI6469, 빈트라푸스프 알파, 티라골루맙, 비보스톨리맙, 돔바날리맙, 에티길리맙, BMS-986207, EOS-448, COM902, ASP8374, SEA-TGT, BGB-A1217, IBI-939, M6223, 렐라틀리맙, 이에라밀리맙, 엔셀리맙, 테보텔리맙, REGN3767, FS118, IMP701, 및 IMP731로부터 선택되는, 제28항 또는 제29항에 따라 사용하기 위한 화합물 또는 제28항 또는 제29항에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물 또는 제28항 또는 제29항에 따라 사용하기 위한 항암제.

청구항 31

PAR-2 억제제로서의, 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 화합물의 *시험관내* 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규한 화학식 I의 화합물 및 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다. 화학식 I의 화합물은 PAR-2 억제제로서 작용할 수 있으며, 이는 이들 화합물을 치료법에, 특히 통증, 자가면역 장애, 자가염증성 장애, 염증성 장애, 중추 신경계 장애, 척수 손상, 대사 장애, 위장 장애, 심혈관 장애, 섬유증성 장애, 호흡기 장애, 피부 장애, 알레르기성 장애 또는 암의 치료 또는 예방에 사용하기에 매우 유리하게 만든다.

배 경 기 술

[0002] 프로테아제-활성화 수용체(PAR) 계열

[0003] G 단백질-결합 수용체(GPCR)는 인간 막 단백질의 가장 큰 계열(~ 800개 구성원)을 형성하며 많은 생리학적 과정에 관여한다. GPCR을 표적으로 하는 화합물은 또한 치료 약물에 대한 글로벌 시장의 대략 27%에 해당한다 (Hauser et al., *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2017, 16(12):829-842).

[0004] 인간 게놈의 2%는 프로테아제(프로테이나제라고도 함)를 암호화하며, 이는 신체의 올바른 기능에 있어서 이들의

중요성을 시사한다(Hollenberg et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2014, 171(5):1180-94). 실제로, 특정 가용성 및 막-결합 프로테이나제는 세포 표면에서 GPCR을 절단하여 프로테아제-활성화 수용체(PAR)와 같은 수용체를 활성화하거나 비활성화함으로써 세포 기능을 조절할 수 있는 것으로 나타났다. PAR 계열은 4가지 구성원(PAR-1, PAR-2, PAR-3 및 PAR-4)으로 구성되며 클래스 A GPCR-수용체 하위-계열에 속한다(Marcfarlane et al., *Pharmacological Reviews*, 2001, 475(7357):519-23). 이들은 혈소판, 면역 세포, 내피 세포, 근세포, 성상세포, 뉴런, 상피 세포 및 섬유아세포와 같은 매우 다양한 세포에서 발현되며 광범위한 생리학적 및 병리생리학적 기능에 관여한다(Ossovskaya et al., *Physiol. Rev.*, 2004, 84(2):579-621).

[0005] PAR-2: 작용 메커니즘

[0006] PAR의 활성화는 특정 부위에서 프로테아제에 의한 수용체의 세포외 N-말단 부분의 절단을 수반한다. 이것은 "테더링 리간드"(tethered ligand, TL)"로서 작용하기 위해 다시 접히는 아미노 말단의 아미노산 서열을 드러낸다: 이것은 절단된 수용체의 두 번째 세포외 루프에 있는 보존된 영역에 결합하여 세포내 신호전달을 촉발한다(Ossovskaya et al., *Physiol. Rev.*, 2004, 84(2):579-621; Hollenberg et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2014, 171(5):1180-94).

[0007] PAR-2는 트립신, 비만 세포 트립타제, 칼리크레인 및 응고 캐스케이드 TF-FVIIa 및 FVa-FXa의 구성원과 같은 여러 숙주 및 병원체-유래 세린 프로테아제에 의해 활성화된다. 이러한 프로테아제는 $R^{34}\downarrow S^{35}$LIGKV에서 절단하며 인간에서 테더링 리간드 SLIGKV를 드러낸다. 인공적으로, *시험관내에서*, TL(SLIGKV)에 상응하는 합성 펩티드는 절단 없이 수용체를 활성화할 수 있다.

[0008] PAR-2의 활성화는 G_q, G_i, 및 $G_{12/13}$과 같은 다수의 G 단백질을 수반하는 여러 신호전달 캐스케이드를 유도한다. 지금까지 가장 잘 설명된 경로는 G_q와의 상호작용 및 여러 세포 유형의 기능에 영향을 미치는 세포내 칼슘의 동원을 수반한다. 반복된 활성화 후, PAR2는 β-아레스틴-의존적 메커니즘에 의한 이의 세포내 이입(endocytosis) 및 리소좀에 대한 이의 표적화를 통해 빠르게 탈감작화된다(Ossovskaya et al., *Physiol. Rev.*, 2004, 84(2):579-621).

[0009] 생리학적 조건에서의 PAR-2

[0010] PAR-2는 다수의 기관에서 핵심 기능을 갖는 것으로 나타났다(Ossovskaya et al., *Physiol. Rev.*, 2004, 84(2):579-621). PAR-2는 뉴런 및 신경교 세포 내의 뇌에서 발현된다. 이것은 또한 주변부 척수 구심성 뉴런 세포 및 통각수용 DRG 뉴런에서 발견된다. PAR-2 신호전달은 이러한 세포의 생존, 감작화 및 이들의 신호 전달에 관여하여 뉴런 손상, 염증 및 통증을 제어한다.

[0011] PAR-2는 심혈관계의 기능에 관여한다. 실제로, 이의 활성화는 폐 동맥, 관상 동맥 및 심근내 동맥과 같은 일부 혈관의 이완 또는 수축을 유도하여 혈류를 조절할 수 있다. 이것은 또한 내피의 염증 및 복구를 제어하여 혈관 투과성에 영향을 미친다.

[0012] PAR-2 발현은 소장, 결장, 간, 췌장 및 위의 위장관계에서 검출되었다. 이의 활성화는 장 점막으로부터의 이온 수송의 조절, 위 종주근(gastric longitudinal muscle)의 수축, 췌장, 타액 및 위 분비물, 장관근(myenteric) 뉴런의 자극, 장 장벽 무결성, 장세포로부터의 프로스타글란딘의 방출에 관여하였다. 따라서 PAR-2는 체액 분비, 장 염증 및 위장관 통각과민증(hyperalgesia)을 제어하는 데 중요한 역할을 한다.

[0013] PAR-2는 폐의 상피 및 내피 세포에 의해 발현되기 때문에 기도 기능에 관여한다. 이의 활성화는 (사용된 실험 시스템에 따라) 기관지 확장 또는 기관지 수축, 기도 상피에서의 이온 수송, 기도 평활근 세포와 폐 섬유아세포의 증식 및 활성화를 조절하는 것으로 나타났다. 따라서 PAR-2는 기도 저항, 폐 염증 및 폐 섬유증을 조절할 수 있다.

[0014] 피부에서, PAR-2 발현은 각질세포, 미세혈관 및 면역 세포에서 검출되었다. 이의 활성화는 피부 색소침착, 피부 염증 및 상처 치유에 관여하였다.

[0015] 마지막으로, PAR-2 발현은 대식세포와 같은 면역 세포에서 검출되었으며, 여기서 이는 세포 성숙 및 사이토카인 분비에 영향을 미쳐 염증을 조절한다.

[0016] 병리학적 상태에서의 PAR-2

[0017] PAR-2는 수많은 다양한 생물학적 과정을 조절하기 때문에, 이의 기능 장애가 많은 병리적 상태에 관여한다는 것

은 놀라운 일이 아니다.

[0018] PAR-2는 뇌, 후근 신경절, 척추 구심성 뉴런 및 통각수용 DRG 뉴런에서 발현된다. 비만 세포에 의해 방출되는 트립타제와 같은 프로테아제에 의한 이의 활성화는 칼슘 및 cAMP 신호전달을 야기한다(Steinhoff et al., *Nat Med*, 2000, 6(2):151-8; Zhao et al., *J Biol Chem.*, 2015, 290(22):13875-87). 이는 척수 구심성 뉴런으로부터의 CGRP(칼시토닌 유전자-관련 펩티드) 및 SP(물질 P)의 방출 및 감각 뉴런에서 일시적 수용체 전위 바닐로이드(TRPV) TRPV1 및 TRPV4의 감작화를 통해 염증 및 통각과민증을 촉진한다(Vergnolle et al., *Nat Med*, 2001, 6(2):151-8; Steinhoff et al., *Nat Med*, 2000, 6(2):151-8; Amadesi et al., *J Neurosci*, 2004, 24(18):4300-12; Grant et al., *J Physiol*, 2007, 578 (Pt 3), 715-33; Jimenez Vargas et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(31):E7438-E7447). 이것은 PAR-2의 억제가 동물 모델에서 염증성 통증, 신경병성 통증, 암 통증 및 치료-유도된 통증을 감소시킨다는 것을 입증하는 문헌에서 이용 가능한 다량의 *생체내* 데이터에 의해 뒷받침된다(Bao et al., *Expert Opin Ther Targets*, 2014; 18(1):15-27; Chen et al., *Neuroscience*, 2011, 193, 440-51). 따라서 PAR-2는 통증 신호, 신경성 염증 및 통각의 생성 및 전달에 분명히 관여한다.

[0019] PAR-2 및 프로테아제의 발현은 타박상-압박 손상 후 척수에서 상승된다(Radulovic et al., *Neurobiol Dis*, 2015, 83, 75-89; Li et al, *Physiol. Res.*, 2019, 68(2):305-316). 이의 활성화는 희소돌기아교세포에서 cAMP 신호전달을 초래할 수 있다(Yoon et al., *Glia*, 2017, 65(12):2070-2086). 설치류에서의 *시험관내* 및 *생체내* 실험에서는 실험적 척수 손상 동안 PAR-2 신호전달의 억제가 염증, 흉터 형성 및 기계적 및 열적 통각과민증을 감소시키고 희소돌기아교세포의 재수초화 및 운동성 회복을 개선시키는 것으로 나타났다(Radulovic et al., *Neurobiol Dis*, 2015, 83, 75-89; Li et al, *Physiol. Res.*, 2019, 68(2):305-316; Yoon et al., *Glia*, 2017, 65(12):2070-2086; Li et al, *Physiol. Res.*, 2019, 68(2):305-316 ; Wei et al, *Physiol. Res.*, 2016, 65(1):145-53). 따라서 PAR-2 억제제는 척수 손상으로부터의 회복을 개선할 수 있다.

[0020] 면역계의 장애는 수많은 질환의 근원이다. 모든 경우에, 면역계는 유기체의 정상적인 구성분을 이물질로 간주하여 공격한다. 이는 병원성이 되어 특정 장기(예를 들어, 췌장의 제1형 당뇨병 또는 뇌의 다발성 경화증) 또는 전신(예를 들어, 류마티스 관절염 또는 전신성 홍반 루푸스, SLE)에 병변을 유도한다.

[0021] 사이토카인은 면역 반응을 조율하는 세포 신호전달에 관여하는 작은 단백질이다. 이들의 조절 장애는 자가염증성 질환의 발병의 근원이다. 이러한 상태는 면역 활성화, 침윤 및 비정상적인 사이토카인 생산을 특징으로 한다. 이들은 류마티스성 염증성 질환, 피부 염증성 질환, 폐 염증성 질환, 근육 염증성 질환, 장 염증성 질환, 뇌 염증성 질환 및 자가면역 질환과 같은 상태를 포함한다.

[0022] 자가염증성 질환은 만성적으로 진행되는 반면, 일부 질환은 급성 면역 장애로 이어질 수 있다. 실제로, 사이토카인 폭풍이라고도 불리는 전염증성 사이토카인의 갑작스런 과도한 통제되지 않은 방출이 이식편-대-숙주 질환(graft-versus-host disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 췌장염(pancreatitis), 다발성 장기 기능부전 증후군(multiple organ dysfunction syndrome), 바이러스성 질환, 박테리아 감염, 혈구 포식성 림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis), 및 패혈증(sepsis)에서 관찰되었다(Gerlach H, *F1000Res,* 2016, 5, 2909; Tisoncik JR et al., *Microbiol Mol Biol Rev*, 2012, 76(1):16-32). 이러한 상태에서, 조절되지 않는 면역 반응 및 후속적인 초염증(hyperinflammation)이 치명적일 수 있는 다발 장기 부전(multiple organ failure)을 야기할 수 있다.

[0023] PAR-2는 염증성 사이토카인의 생산 및 다양한 장기의 기능에 영향을 미치기 때문에, 수많은 연구에서는 이것이 다양한 자가염증성 질환에 대한 유망한 치료 표적인 것으로 입증되었다.

[0024] 프로테이나제 및 PAR-2의 발현은 자가염증성 질환에 직접적으로 관여하는 장기, 예를 들어 죽상경화증 환자의 관상 동맥(Jones et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(6):1271-1282), 아토피성 피부염 및 건선 환자의 피부(Nattkemper et al., *Journal of Investigative Dermatology*, 2018, 138:1311-1317), 류마티스 관절염 및 골관절염 환자의 관절(Tindell et al., *Rheum Int*, 2012, 32(10):3077-86), 염증성 장 질환 환자의 결장(Christerson et al., *J Crohns Colitis*, 2009, 3(1):15-24; Kim et al., *Inflamm Bowel Dis.*, 2003, 9(4):224-9), 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis) 환자의 폐(Bardou et al., *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(8):847-60), 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis) 환자의 간(Rana et al., *Mol Metab*, 2019, 29:99-113), 다발성 경화증(multiple sclerosis) 환자의 뇌에서 활성 탈수초화 영역(Noorbakhsh et al., *J Exp Med*, 2006, 203(2):425-35)에서 유의하게 증가된다.

[0025] 여기에서, PAR-2 활성화는 골아세포, 섬유아세포, 단핵구, 각질세포와 같은 여러 세포에서 칼슘 신호전달을 야

기한다(Abraham et al, *Bone*, 2000, 26(1):7-14; Lin et al., *J. Cell. Mol. Med.*, 2015, 19(6):1346-56; Johansson et al., *J leukoc Biol,* 2005, 78(4):967-75; Joo et al., *Bio Mol Ther*, 2016, 24(5):529-535). 이러한 신호전달은 세포 성숙 및/또는 이동, 활성화 뿐만 아니라 혈관 평활근 세포, 활막 세포, 단핵구, 각질세포, 성상세포, 연골세포, 지방세포 및 섬유아세포와 같은 다양한 세포 유형에서 IL-8, IL-6, TNFα 및 IL-1β와 같은 염증성 사이토카인의 분비와 관련된다(Demetz et al., *Atherosclerosis*, 2010, 212:466-471; Kelso et al., *Arthritis Rheum*, 2007, 56(3):765-71; Johansson et al., *J Leukoc Biol*, 2005, 78(4):967-75; Steven et al., *Innate Immun*, 2013, 19(6):663-72; Kim et al., *Bio Mol Ther*, 2012, 20(5):463-9; Radulovic et al., *Neurobiol Dis*, 2015, 83, 75-89; Lin et al., *J. Cell. Mol. Med.*, 2015, 19(6):1346-56; Bagher et al., *Cell Communi and Signal*, 2018, 16(1), 59; Huang et al, *Aging*, 2019, 11(24):12532-12545; Bandeanlou et al., *Nat. Med.*, 2011, 17:1490-1497). PAR-2 신호전달은 또한 중추 신경계 장애 및 류마티스성 염증 질환에서 각각 뉴런 및 연골세포와 같은 핵심 세포의 생존(Afkhami-Goli et al., *J Immunol*, 2007, 179(8):5493-503; Huang et al., *Aging*, 2019, 11(24):12532-12545), 뿐만 아니라 성장 인자(예를 들어 CTGF) 및 세포외 성분(예를 들어 콜라겐)의 분비(Lin et al., *Mol. Med.*, 2015, 21(1):576-83; Chung et al., *J Biol Chem*, 2013, 288(52):37319-31)에 있어서의 이들의 역할을 통해 조직 재형성(tissue remodelling)에 영향을 미친다. 폐포 대식세포의 사이클릭 AMP 및 간세포의 Gi와 같은 기타 신호전달 경로가 각각 사이토카인 분비 및 지방증(steatosis)을 조절하는 데 중요한 것으로 보인다는 점을 주지하는 것이 중요하다(Rayees et al., *Cell Rep*, 2019, 27(3):793-805.e4; Rana et al., *Mol Metab*, 2019, 29, 99-113).

[0026] *생체내에서*, 약리학적으로 또는 유전적 변형에 의해 PAR-2 신호전달을 억제하는 것이 마우스 모델에서 죽상경화증(atherosclerosis), 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), 아토피성 피부염(atopic dermatitis), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 관절염(arthritis), 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis) 및 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease)의 증상을 유의하게 감소시키는 것으로 명확히 나타났다(Jones et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(6):1271-1282; Borensztajn et al., *Am J Pathol*, 2010, 177(6):2753-64; Moniaga et al., *Am J Pathol*, 2013, 182: 841e851; Noorbakhsh et al., *J Exp Med*, 2006, 203(2):425-35, Ferrell et al., *J Clin Invest*, 2003, 111(1):35-41; Rana et al., *Mol Metab*, 2019, 29:99-113; Hyun et al., *Gut*, 2008, 57(9):1222-9). 따라서 PAR-2는 자가염증성 질환의 발병의 근간이 되는 분자 및 세포 메커니즘에서 핵심적인 역할을 한다.

[0027] PAR-2-의존성 염증은 또한 세포 대사를 손상시키고 인슐린 저항성을 촉진하여 당뇨병, 비만 및 대사 증후군의 발병을 야기할 수 있다. 실제로, 지방세포 조직에서 PAR-2 발현은 지원자들의 BMI 증가와 상관성이 있으며 PAR-2 신호전달의 억제는 마우스에서 대사 장애의 증상을 약화시킨다(Lim et al., *FASEB Journal*, 2013, 27(12):4757-4767; Badeanlou et al., *Nat. Med.*, 2011, 17(11):1490-1497).

[0028] 집먼지 진드기 및 바퀴벌레 알레르겐으로부터의 많은 공기 중 알레르겐은 프로테아제 활성을 포함한다. 이러한 프로테아제 활성은 인간 기도 상피 세포, 내피 세포 뿐만 아니라 면역 세포에서 발현된 PAR-2를 활성화하고 칼슘 신호전달을 유도할 수 있다. 이는 궁극적으로 바퀴벌레 알레르기 및 알레르기 천식의 병인에 기반한 염증성 사이토카인의 방출 및 혈관생성 반응을 야기한다(Do et al., *Allergy*, 2016, 71(4):463-74; Asosingh et al., *J Clin Invest*, 2018, 128(7):3116-3128). *생체내에서*, 알레르겐 시험감염 동안 기도에서의 PAR-2의 기능 차단은 마우스에서 알레르겐-유도된 염증 및 기도 과민반응성을 개선한다(Asaduzzaman et al., *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(12):1844-55).

[0029] PAR-2 및 프로테아제의 발현은 또한 자궁경부 편평 세포 암종(cervical squamous cell carcinoma), 자궁경내 선암종(endocervical adenocarcinoma), 결장 선암종(colon adenocarcinoma), 식도 암종(esophageal carcinoma), 다형성 교모세포종(glioblastoma multiforme), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia), 폐 선암종(lung adenocarcinoma), 폐 편평 세포 암종(lung squamous cell carcinoma), 난소 장액 낭선암종(ovarian serous cystadenocarcinoma), 췌장 선암종(pancreatic adenocarcinoma), 전립선 선암종(prostate adenocarcinoma), 직장 선암종(rectum adenocarcinoma), 위 선암종(stomach adenocarcinoma), 고환 생식 세포종양(testicular germ cell tumor), 자궁체부 자궁내막 암종(uterine corpus endometrial carcinoma), 자궁 암육종(uterine carcinosarcoma), 간세포 암종(hepatocellular carcinoma) 및 유방암(breast cancer)과 같은 많은 암 유형에서 유의하게 증가되며, 이는 나쁜 예후와 관련될 수 있다(Kaufmann et al., *Carcinogenesis*, 2009, 30(9):1487-96; Su et al., *Oncogene*, 2009, 28(34):3047-57; Arakaki et al., *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 1886). 암세포에서 이러한 수용체의 활성화는 칼슘, β-아레스틴 및 Gi 신호전달과 같은 여러 신호전달 캐스케이드를 야기할 수 있다(Kaufmann et al., *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(6):965-73; Wu et al,

Mol Med Rep, 2014, 10(6):3021-6; Ge et al., *J Biol Chem*, 2004, 279(53):55419-24). 이는 궁극적으로 암세포 이동, 증식, 생존 및 염증성 사이토카인의 발현을 제어한다(Jiang et al., *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 364(2):246-257; Darmoul et al., *British J Cancer*, 2001, 85(5):772-9; Quan et al., *Oncol Res.*, 2019, 27(7):779-788). 면역 세포, 섬유아세포, 내피 세포 및 DRG 뉴런과 같은 종양 미세환경의 다른 세포에서의 PAR-2의 발현은 또한 암세포에 대한 면역 반응, 섬유증, 뿐만 아니라 혈관신생 및 암-유도된 통증을 제어할 수 있다(Mubbach et al., *Mol cancer*, 2016, 15(1):54; Uusitalo-Jarvinen et al., *Arteriocler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(6):1456-62; D'Andrea et al, *Am J Pathol*, 2001, 158(6):2031-41; Graf et al, *Sci Immunol*, 2019, 4(39):eaaw8405; Qian at al., *Oncol Lett*, 2018, 16(2):1513-20; Tu et al, *J Neurosci*, 2021, 41(1):193-210). *생체내에서*, PAR-2의 억제는 유방암, 간암 및 결장암과 같은 상이한 암의 마우스 모델에서 종양 성장을 감소시키고 생존율을 증가시키는 효율적인 방법인 것으로 나타났다(Versteeg et al., *Cancer Res*, 2008, 68(17):7219-27; Sun et al., *World J Gastroenterol*, 2018, 24(10):1120-1133; Quan et al., *Oncol Res.*, 2019, 27(7):779-788). 중요한 점은 PAR2 또는 이의 리간드 중 하나의 억제가 면역-억제성 종양 관련 대식세포 및 조절 T 세포의 침윤은 감소시키는 반면 종양에서 세포독성 T 세포는 증가시킬 뿐만 아니라 여러 동계 마우스 모델에서 배수 림프절 내 항원 제시 세포를 증가시킨다는 것이다; 이것이 항종양 면역 반응을 촉발시켰으며 현재 임상에서 사용되는 면역-체크포인트 억제제의 효능을 증가시켰다(Graf et al, *Sci Immunol*, 2019, 4(39):eaaw8405). 따라서 PAR-2는 종양학 및 면역-종양학에서 유망한 치료 표적을 구성한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

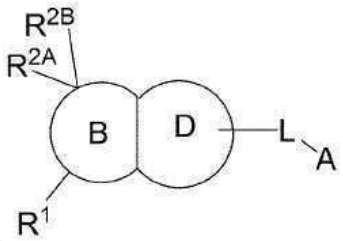
[0030] 여러 병리생리학적 상태에서 PAR-2의 역할을 고려할 때, 이러한 수용체의 억제제는 광범위한 인간 질환에서 치료적 응용을 가질 수 있다. 이는 제약 산업에서 이러한 화합물을 개발하려는 큰 관심을 끌었다. 다양한 PAR-2 억제제 및 이의 치료적 용도는, 예를 들어, 문헌[Yau et al., *Expert Opin Ther Pat*, 2016, 26(4):471-83; Jiang et al., *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 364(2):246-57]; 제WO 2004/002418호; 제WO 2005/030773호; 제WO 2012/012843호; 제WO 2012/026765호; 제WO 2012/026766호; 제WO 2012/101453호; 제WO 2015/048245호; 제WO 2016/154075호; 제WO 2017/194716호; 제WO 2017/197463호; 제WO 2018/043461호 (제EP 3 508 487호); 제WO 2018/057588호; 제WO 2019/163956호 (제EP 3 760 631호); 제WO 2019/199800호; 제JP 2020/007262호; 및 제WO 2021/106864호에 제안되었다. 그러나, 지난 10년간의 노력에도 불구하고 아직까지 PAR-2 억제제는 시장에 출시되지 않았다(Yau et al., *Expert Opin Ther Pat.*, 2016, 26(4):471-83). 따라서 높은 효능, 선택성 및 생체이용률을 갖는 신규한 및/또는 개선된 PAR-2 억제제에 대한 충족되지 않은 요구가 여전히 존재한다.

[0031] 본 발명은 이러한 필요성을 다루며, 신규하고 매우 강력한 PAR-2 억제제를 제공하는 문제를 해결한다. 특히, 놀랍게도 본원에 제공된 바와 같은 화학식 I의 화합물은 PAR-2 신호전달의 강력한 억제제인 것으로 밝혀졌으며, 이는 이러한 화합물을 특히 통증, 자가면역 장애, 자가염증성 장애, 염증성 장애, 중추 신경계 장애, 척수 손상, 대사 장애, 위장 장애, 심혈관 장애, 섬유증성 장애, 호흡기 장애, 피부 장애, 알레르기성 장애 또는 암의 치료 또는 예방을 포함하여 치료법에서 사용하기에 유리하게 만든다.

과제의 해결 수단

[0032] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:

[0033] [화학식 I]



[0034]

[0035] 화학식 I에서, 환 B는 비방향족(non-aromatic) C_{4-8} 카보사이클릭 환 또는 비방향족 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환이고, 이는 환 D에 융합(fusing)되며, 여기서 상기 카보사이클릭 환 또는 상기 헤테로사이클릭 환은: (i) 그

룹 R^{1}로 치환되고; (ii) 상기 카보사이클릭 환 또는 상기 헤테로사이클릭 환의 동일한 환 탄소 원자에 부착된 그룹 R^{2A} 및 R^{2B}로 치환되고; (iii) 하나의 이상의 그룹 R^{Y}로 임의로 치환된다.

[0036] 환 D는 5원 또는 6원 헤테로방향족 환이고, 이는 환 B에 융합되며, 여기서 상기 헤테로방향족 환은 적어도 하나의 질소 환 원자를 포함하고, 여기서 상기 헤테로방향족 환은 그룹 -L-A로 치환되고, 여기서 상기 헤테로방향족 환은 하나 이상의 그룹 R^{X}로 임의로 치환된다.

[0037] R^{1}은 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{12}로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 또는 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹에 포함된 하나 이상의 $-CH_2-$ 단위는 각각 $-C(R^{L1})(R^{L1})-$, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, -CO-, 및 $-N(R^{L1})-$로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 여기서 각각의 R^{L1}은 독립적으로 수소 또는 C_{1-5} 알킬이고, 여기서 동일한 탄소 원자에 부착된 두 개의 그룹 R^{L1}은 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환된다.

[0038] 각각의 R^{11}은 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 $-L^{Z}-R^{Z}$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0039] 각각의 R^{12}는 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5}

알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), -SO_2-(C_{1-5} 알킬), 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 카보사이클릴 및 상기 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0040] R^{2A} 및 R^{2B}는 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐을 형성하고, 여기서 상기 사이클로알킬, 상기 사이클로알케닐, 상기 헤테로사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알케닐은 하나 이상의 그룹 R^{21}로 임의로 치환되거나;

[0041] R^{2A} 및 R^{2B}는 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{22}로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 또는 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹에 포함된 하나 이상의 -CH_2- 단위는 각각 -O-, -NH-, -N(C_{1-5} 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 -SO_2-로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 추가로 여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고,

[0042] 여기서 R^{2A} 및 그룹 R^Y는 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 환 원자와 함께, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고, 여기서 상기 카보사이클릴 또는 상기 헤테로사이클릴은 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0043] 각각의 R^{21}은 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0044] 각각의 R^{22}는 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5}

알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), -SO_2-(C_{1-5} 알킬), 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 카보사이클릴 및 상기 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0045] 각각의 R^X는 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0046] 각각의 R^Y는 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고;

[0047] 여기서 동일한 환 탄소 원자에 부착된 임의의 두 개의 그룹 R^Y는 (i) 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되거나, (ii) 서로 그룹 =O을 형성할 수 있다.

[0048] L은 -CO-, -SO- 및 -SO_2-로부터 선택된다.

[0049] 그룹 A는 -N(-R^N)-R^N 또는 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 헤테로사이클릴은 환 질소 원자를 통해 그룹 L에 부착되고, 여기서 상기 헤테로사이클릴은 하나 이상의 그룹 R^A로 임의로 치환된다.

[0050] 각각의 R^N은 수소, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, -(C_{0-8} 알킬렌)-OH, -(C_{0-8} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SH, -(C_{0-8} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-NH_2, -(C_{1-8} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-할로겐, -(C_{1-8} 알킬렌)-C_{1-5} 할로알킬, -(C_{0-8} 알킬렌)-O-(C_{1-8} 할로알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-CN, -(C_{0-8} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-8} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-8} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-8} 알킬, 상기 C_{2-8} 알케닐, 상기 C_{2-8} 알키닐에, 및 상기한 C_{0-8} 알킬렌 및 C_{1-8} 알킬렌 그룹 중의 어느 것에 포함된 하나 이상의 -CH_2- 단위는 각각 -O-, -NH-, -N(C_{1-5} 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 -SO_2-로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 여기서 상기 -(C_{0-8} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-8} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고, 여기서 적어도 하나의 그룹 R^N은 수소가 아니다.

[0051] 각각의 R^A는 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고; 추가로 여기서 그룹 A의 동일한 탄소 원자에 부착된 임의의 두 개의 그룹 R^A는 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0052] 각각의 R^{Cyc}는 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO(C_{1-5} 알킬), -COOH, -COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO(C_{1-5} 알킬), $-CO-NH_2$, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-SO_2-N(C_{1-5}$ 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-NH-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), $-N(C_{1-5}$ 알킬)$-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), $-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), -P(=O)(-OH)(-OH), -P(=O)(-OH)(-O-C_{1-5} 알킬), -P(=O)(-O-C_{1-5} 알킬)(-O-C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-사이클로알킬, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클로알킬, 및 $-L^Z-R^Z$로부터 독립적으로 선택된다.

[0053] 각각의 L^Z는 공유 결합, C_{1-7} 알킬렌, C_{2-7} 알케닐렌, 및 C_{2-7} 알키닐렌으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬렌, 상기 알케닐렌 및 상기 알키닐렌은 각각 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), 및 -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되고, 추가로 여기서 상기 알킬렌, 상기 알케닐렌 또는 상기 알키닐렌에 포함된 하나 이상의 $-CH_2-$ 단위는 각각 -O-, -NH-, -N(C_{1-5} 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체된다.

[0054] 각각의 R^Z는 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO(C_{1-5} 알킬), -COOH, -COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO(C_{1-5} 알킬), $-CO-NH_2$, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-SO_2-N(C_{1-5}$ 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-NH-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), $-N(C_{1-5}$ 알킬)$-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), $-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 아릴, 상기 헤테로아릴, 상기 사이클로알킬, 및 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), $-CO-NH_2$, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-SO_2-N(C_{1-5}$ 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-NH-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), $-N(C_{1-5}$ 알킬)$-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-$(C_{1-5} 알킬), 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되고, 여기서 상기 카보사이클릴 및 상기 헤테로사이클릴은 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), $-CO-NH_2$, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-SO_2-N(C_{1-5}$ 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-NH-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), $-N(C_{1-5}$ 알킬)$-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), 및 $-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다.

[0055] 바람직하게는, 다음의 단서가 화학식 I의 화합물에 적용된다:

[0056] - 환 B가 피롤리디닐 환이고, 환 D가 피리디닐 환이고, R^{2A} 및 R^{2B}가 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필을 형성하고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 모르폴린-4-일인 경우, R^{1}은 5-R^{11}-피리미딘-2-일 또는 아세틸이 아니고;

[0057] - 환 B 및 환 D가 함께 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐 환, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리디닐 환 또는 6-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-c]피리다지닐 환이고, R^{2A} 및 R^{2B}가 각각 메틸이고, R^{1}이 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환된 페닐이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^{N}인 경우, R^{N}은 하나의 산화된 황 환 원자를 포함하고(여기서 모든 다른 환 원자는 탄소 원자이다) 메틸 그룹으로 치환된 헤테로사이클로알킬이 아니고;

[0058] - 환 B 및 환 D가 함께 3-R^{X}-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라지닐 환이고, R^{X}가 -OH이고, R^{2A} 및 R^{2B} 중 하나가 메틸이고, R^{2A} 및 R^{2B} 중 다른 하나가 $-CON(-CH_3)_2$이고, R^{1}이 메틸이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^{N}인 경우, R^{N}은 4-플루오로벤질이 아니고;

[0059] - 환 B 및 환 D가 함께 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘 환, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 환 또는 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^{N}이고, R^{1}이 $-CH_2$-페닐 또는 $-CH_2$-피리디닐이고, 여기서 상기 $-CH_2$-페닐의 페닐 및 상기 $-CH_2$-피리디닐의 피리디닐이 각각 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환되는 경우, R^{2A} 및 R^{2B}는 메틸이 아니다.

[0060] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 언급된 전체 중 어느 하나 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0061] 본 발명은 추가로 PAR-2 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 언급된 전체 중 어느 하나 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 특히, PAR-2 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 활성 성분으로서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0062] 또한, 본 발명은 PAR-2 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 약물의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다.

[0063] 본 발명은 또한 PAR-2 매개 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 언급된 전체 중 어느 하나를 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체(바람직하게는 인간)에게 투여하는 것을 포함한다. 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물(또는 약제학적 조성물)이 이 방법에 따라 투여되어야 함을 이해할 것이다.

[0064] 상기 설명한 바와 같이, 본 발명에 따라 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물(또는 상응하는 약제학적 조성물)로 치료 또는 예방하고자 하는 질환 또는 장애는 임의의 PAR-2 매개 질환 또는 장애를 포함한다. 본 발명에 따라 치료 또는 예방하고자 하는 질환/장애는 통증(예를 들어, 만성 통증), 자가면역 장애, 자가염증성 장애, 염증성 장애(예를 들어, 류마티스성 염증성 장애, 피부 염증성 장애, 폐 염증성 장애, 근육 염증성 장애, 장 염증성 장애 또는 뇌 염증성 장애), 중추 신경계 장애, 척수 손상, 대사 장애, 위장관 장애, 심혈관 장애, 섬유증 장애, 호흡기 장애, 피부 장애, 알레르기 장애 또는 암인 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 본 발명에 따라 치료 또는 예방하고자 하는 질환/장애는 신경병성 통증(neuropathic pain), 염증성 통증(inflammatory pain), 암 통증(cancer pain), 수술-후 절개 통증(post-operative incision pain), 골절 통증(fracture pain), 골다공증성 골절 통증(osteoporotic fracture pain), 통풍성 관절 통증(gout joint pain), 만성 통증(chronic pain), 척수 손상(spinal cord injury), 아토피성 피부염(atopic dermatitis), 접촉성 피부염(contact dermatitis), 건성 피부 피부염(dry skin dermatitis), 지루성 피부염(seborrhoeic dermatitis), 관절염(arthritis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 골관절염(osteoarthritis), 건선

(psoriasis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 비만(예를 들어, 식이-유도된 비만), 당뇨병(예를 들어, 제1형 당뇨병 또는 제2형 당뇨병), 지방 염증(adipose inflammation), 췌장염(pancreatitis), 대사 증후군(metabolic syndrome), PAR-2 관련 대사 기능 장애(PAR-2 associated metabolic dysfunction), 치주염(periodontitis), 치은염(gingivitis), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 소화성 궤양 질환(peptic ulcer disease)(예를 들어, 위궤양(gastric ulcer) 또는 십이지장 궤양(duodenal ulcer)), 감염성 장염(infectious enteritis), 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrom), 죽상경화증(atherosclerosis), 천식(asthma), 간질성 폐질환(interstitial lung disease), 폐 섬유증(pulmonary fibrosis)(예를 들어, 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis)), 류마티스 관절염-관련 간질성 폐질환(rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease), 간 섬유증(liver fibrosis), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 복막 섬유증(peritoneal fibrosis), 췌장 섬유증(pancreatic fibrosis), 장 섬유증(intestinal fibrosis), 심장 섬유증(cardiac fibrosis), 피부 섬유증(skin fibrosis), 전신성 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE), 경피증(scleroderma), 피부 습진(skin eczema), 여드름(acne), 주사비(rosacea), 염증후 과색소 침착(post-inflammatory hyperpigmentation) , 편평태선(lichen planus), 소양증(pruritus), 다발근염(polymyositis), 혈관염(vasculitis), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)(또는 다발혈관염을 동반한 육아종증(granulomatosis with polyangiitis)), 네더튼 증후군(Netherton syndrome), 피부근염(dermatomyositis), 포도막염(uveitis), 간 경변(liver cirrhosis), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 먼지 진드기 알레르기(예를 들어, 집먼지 진드기 알레르기), 바퀴벌레 알레르기, 알레르기성 천식(allergic asthma), 결장직장암, 결장암(예를 들어, 결장 선암종(colon adenocarcinoma)), 위암(예를 들어, 위 선암종(stomach adenocarcinoma)), 직장암(예를 들어, 직장 선암종(rectum adenocarcinoma)), 간암(예를 들어, 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)), 유방암, 췌장암(예를 들어, 췌장 선암종(pancreatic adenocarcinoma) 또는 췌장관 선암종(pancreatic ductal adenocarcinoma)), 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부 편평 세포 암종(cervical squamous cell carcinoma) 또는 자궁경내 선암종(endocervical adenocarcinoma)), 전립선암(예를 들어, 전립선 선암종(prostate adenocarcinoma)), 난소암(예를 들어, 난소 장액 낭선암종(ovarian serous cystadenocarcinoma)), 자궁내막암(예를 들어, 자궁체부 자궁내막 암종(uterine corpus endometrial carcinoma)), 자궁 육종(uterine sarcoma)(예를 들어, 자궁 암육종(uterine carcinosarcoma)), 생식 세포 암(예를 들어, 고환 생식 세포 암), 식도암, 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia), 폐암(예를 들어, 폐 선암종(lung adenocarcinoma) 또는 폐 편평 세포 암종(lung squamous cell carcinoma)), 부신암(예를 들어, 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma)), 담관암(예를 들어, 담관 암종(cholangio carcinoma)), 방광암(예를 들어, 방광 요로상피 암종(bladder urothelial carcinoma)), 두경부암, 신장암(예를 들어, 신장 색소혐성(kidney chromophobe), 신장 신세포 암종(kidney renal cell carcinoma), 신장 신투명 세포 암종(kidney renal clear cell carcinoma) 또는 신장 신유두세포 암종(kidney renal papillary cell carcinoma)), 림프종(lymphoma)(예를 들어, 림프종 신생물 미만성 거대 B-세포 림프종(lymphoid neoplasm diffuse large B-cell lymphoma)), 중피종(mesothelioma), 육종(sarcoma), 흑색종(예를 들어, 피부 피부 흑색종(skin cutaneous melanoma) 또는 포도막 흑색종(uveal melanoma)), 갑상선 암종(thyroid carcinoma), 흉선암(예를 들어, 흉선종(thymoma)) 또는 신경교종(glioblastoma)으로부터 선택된다.

[0065] 따라서, 본 발명은 특히 신경병성 통증(neuropathic pain), 염증성 통증(inflammatory pain), 암 통증(cancer pain), 수술-후 절개 통증(post-operative incision pain), 골절 통증(fracture pain), 골다공증성 골절 통증(osteoporotic fracture pain), 통풍성 관절 통증(gout joint pain), 만성 통증(chronic pain), 척수 손상(spinal cord injury), 아토피성 피부염(atopic dermatitis), 접촉성 피부염(contact dermatitis), 건성 피부 피부염(dry skin dermatitis), 지루성 피부염(seborrhoeic dermatitis), 관절염(arthritis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 골관절염(osteoarthritis), 건선(psoriasis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 비만(예를 들어, 식이-유도된 비만), 당뇨병, 지방 염증(adipose inflammation), 췌장염(pancreatitis), 대사 증후군(metabolic syndrome), PAR-2 관련 대사 기능 장애(PAR-2 associated metabolic dysfunction), 치주염(periodontitis), 치은염(gingivitis), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 소화성 궤양 질환(peptic ulcer disease)(예를 들어, 위궤양(gastric ulcer) 또는 십이지장 궤양(duodenal ulcer)), 감염성 장염(infectious enteritis), 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrom), 죽상경화증(atherosclerosis), 천식(asthma), 간질성 폐질환(interstitial

lung disease), 폐 섬유증(pulmonary fibrosis)(예를 들어, 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis)), 류마티스 관절염-관련 간질성 폐질환(rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease), 간 섬유증(liver fibrosis), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 복막 섬유증(peritoneal fibrosis), 췌장 섬유증(pancreatic fibrosis), 장 섬유증(intestinal fibrosis), 심장 섬유증(cardiac fibrosis), 피부 섬유증(skin fibrosis), 전신성 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE), 경피증(scleroderma), 피부 습진(skin eczema), 여드름(acne), 주사비(rosacea), 염증후 과색소 침착(post-inflammatory hyperpigmentation), 편평태선(lichen planus), 소양증(pruritus), 다발근염(polymyositis), 혈관염(vasculitis), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)(또는 다발혈관염을 동반한 육아종증(granulomatosis with polyangiitis)), 네더튼 증후군(Netherton syndrome), 피부근염(dermatomyositis), 포도막염(uveitis), 간 경변(liver cirrhosis), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 먼지 진드기 알레르기(예를 들어, 집먼지 진드기 알레르기), 바퀴벌레 알레르기, 알레르기성 천식(allergic asthma), 또는 암(예를 들어, 결장직장암, 결장암(예를 들어, 결장 선암종(colon adenocarcinoma)), 위암(예를 들어, 위 선암종(stomach adenocarcinoma)), 직장암(예를 들어, 직장 선암종(rectum adenocarcinoma)), 간암(예를 들어, 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)), 유방암, 췌장암(예를 들어, 췌장 선암종(pancreatic adenocarcinoma) 또는 췌장관 선암종(pancreatic ductal adenocarcinoma)), 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부 편평 세포 암종(cervical squamous cell carcinoma) 또는 자궁경내 선암종(endocervical adenocarcinoma)), 전립선암(예를 들어, 전립선 선암종(prostate adenocarcinoma)), 난소암(예를 들어, 난소 장액 낭선암종(ovarian serous cystadenocarcinoma)), 자궁내막암(예를 들어, 자궁체부 자궁내막 암종(uterine corpus endometrial carcinoma)), 자궁 육종(uterine sarcoma)(예를 들어, 자궁 암육종(uterine carcinosarcoma)), 생식 세포 암(예를 들어, 고환 생식 세포 암), 식도암, 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia), 폐암(예를 들어, 폐 선암종(lung adenocarcinoma) 또는 폐 편평 세포 암종(lung squamous cell carcinoma)), 부신암(예를 들어, 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma)), 담관암(예를 들어, 담관 암종(cholangio carcinoma)), 방광암(예를 들어, 방광 요로상피 암종(bladder urothelial carcinoma)), 두경부암, 신장암(예를 들어, 신장 색소혐성(kidney chromophobe), 신장 신세포 암종(kidney renal cell carcinoma), 신장 신투명 세포 암종(kidney renal clear cell carcinoma) 또는 신장 신유두세포 암종(kidney renal papillary cell carcinoma)), 림프종(lymphoma)(예를 들어, 림프종 신생물 미만성 거대 B-세포 림프종(lymphoid neoplasm diffuse large B-cell lymphoma)), 중피종(mesothelioma), 육종(sarcoma), 흑색종(예를 들어, 피부 피부 흑색종(skin cutaneous melanoma) 또는 포도막 흑색종(uveal melanoma)), 갑상선 암종(thyroid carcinoma), 흉선암(예를 들어, 흉선종(thymoma)) 또는 신경교종(glioblastoma)의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 언급된 전체 중 어느 하나 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0066] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기서 상기 화합물은 링커(linker)를 통해 막 앵커(membrane anchor)에 접합(conjugating)된다. 상응하는 접합체는 본 명세서에 기술된 임의의 용도 또는 목적을 위해, 예를 들어, 상기에서 본원에 언급된 임의의 질환/장애를 포함하여 PAR-2 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위해 화학식 I의 화합물 대신 사용될 수 있다. 이러한 접합체는 접합된 화학식 I의 화합물을 PAR-2 근처의 세포막에 테더링할 수 있고, 따라서 PAR-2와의 상호작용을 촉진할 수 있다는 점에서 유리하다.

[0067] 막 앵커는 지질 막(바람직하게는 세포 막)에 삽입/분배할 수 있는 임의의 모이어티, 특히 소수성 모이어티 또는 지질 모이어티일 수 있으며; 이에 따라 화학식 I의 접합된 화합물은 상응하는 지질 막에 "고정"된다. 예를 들어, 막 앵커는 C_{12-20} 알카노일 그룹(예를 들어, 헥사데카노일 그룹, $-CO-(CH_2)_{14}-CH_3$), 콜레스테롤, 콜레스타놀, 스핑고지질 또는 글리코포스파티딜이노시톨(GPI)일 수 있다. 막 앵커는 또한, 예를 들어, 제WO 2017/197463호, 특히 본원에 참고로 포함된 제WO 2017/197463호의 10 내지 15면에 기술되고 정의된 바와 같은 화학식 II, III, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV 또는 XV의 모이어티일 수 있다. 막 앵커는 추가로, 예를 들어, 라프토필(raftophile) A 또는 A', 또는 본원에 참고로 포함된 제WO 2005/097199호에 기술되고 정의된 바와 같은 화학식 2, 200a 내지 200m, 3, 300a 내지 300g, 4a, 400aa 내지 400ap, 4b, 400ba, 5a, 500aa 내지 500ae, 5b, 500ba, 6, 600, 7, 700, 700a 내지 700c, 8a, 800a, 8b, 9, 900, 10, 1000, 11, 1100a, 1100b, 12, 1200a, 1200b, 13a, 1300aa 내지 1300ac, 13b, 1300b, 14a, 1400aa 내지 1400ae, 14b, 1400b, 14c, 15, 1500a, 16, 1600a, 18a, 1800a 내지 1800d, 18b, 19a, 1900a, 19b 또는 1900b 중 어느 하나의 모이어티일 수 있다.

[0068] 링커는 막 앵커에 및 화학식 I의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물)에 공유 결합된다. 링커는 특별히 제한되지 않지만, 바람직하게는 약 1 nm 내지 약 50 nm의 길이를 갖고/갖거나 바람직하게는 화학식 I의 화합물과 막 앵커 사이에 적어도 8개 원자의 거리를 제공한다. 예를 들어, 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위를 포함(또는 이로 구성)하거나, 펩티드(예를 들어, 2 내지 200개의 아미노산 잔기로 구성될 수 있음)를 포함(또는 이로 구성)할 수 있다. 링커는 또한, 예를 들어, 제WO 2017/197463호, 특히 본원에 참고로 포함된 제WO 2017/197463호의 15 내지 18면에 기술되고 정의된 바와 같은 화학식 IV, XX, XXI 또는 XXII의 모이어티일 수 있다. 링커는 또한, 예를 들어, 링커 B 또는 B', 또는 본원에 참고로 포함된 제WO 2005/097199호에 기술되고 정의된 바와 같은 화학식 20, 2000, 2001, 21, 2100, 2101, 22, 23, 28 또는 28a 중 어느 하나의 모이어티일 수 있다. 링커는 임의의 적합한 화학적 연결을 통해, 예를 들어 아미드 연결을 통해 또는 에스테르 연결을 통해 막 앵커에 부착될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 마찬가지로, 링커는 임의의 적합한 화학적 연결을 통해, 예를 들어 아미드 연결을 통해 또는 에스테르 연결을 통해 화학식 I의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물)에 부착될 수 있다. 링커는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 임의의 위치에(또는 임의의 관능 그룹에) 부착될 수 있지만, 링커가 그룹 A에 또는 그룹 A의 치환기 R^A에 부착되는 것이 바람직하다.

[0069] 또한, 링커 및 막 앵커는 함께, 예를 들어 제WO 2017/197463호(본원에 참고로 포함됨)의 PAR-2 억제제에, 또는 제WO 2017/173347호(본원에 참고로 포함됨)의PAR-2 조절 화합물에, 또는 제WO 2005/097199호(본원에 참고로 포함됨)의 약물작용발생단(pharmacophore)에 부착되는 것으로 기재된 모이어티 중 어느 하나를 형성할 수 있다. 상응하는 링커 및 막 앵커의 제조에 적합한 프로토콜도 이러한 문서에 기술되어 있다.

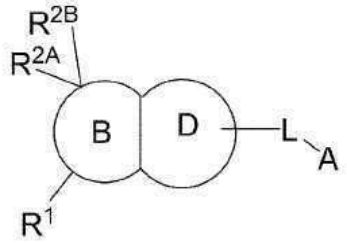
[0070] 화학식 I의 화합물이 링커를 통해 막 앵커에 접합되는 상응하는 접합체의 예는 실시예 261에 기술되어 있다.

[0071] 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 링커를 통해 막 앵커에 접합되고, 여기서 상기 막 앵커는 C_{12-20} 알카노일 그룹(예를 들어, 헥사데카노일 그룹, $-CO-(CH_2)_{14}-CH_3$)이다. 본 발명은 특히 화합물 N-(37-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-3-메틸-4,17,30,37-테트라옥소-7,10,13,20,23,26-헥사옥사-3,16,29-트리아자헵타트리아콘틸)-N-메틸팔미타미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0072] 본 발명은 또한, 연구에서 프로테아제-활성화 수용체 2(PAR-2) 억제제로서, 특히 PAR-2를 억제하기 위한 연구 도구 화합물로서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 PAR-2 억제제로서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 *시험관내* 용도 및, 특히, PAR-2 억제제로서 작용하는 연구 도구 화합물로서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 *시험관내* 용도를 언급한다. 본 발명은 또한 PAR-2를 억제하는 방법, 특히 *시험관내* 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 적용을 포함한다. 본 발명은 추가로 PAR-2를 억제하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 시험 샘플(예를 들어, 생물학적 샘플) 또는 시험 동물(즉, 비인간 시험 동물)에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 적용하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 샘플(예를 들어, 생물학적 샘플)에서 PAR-2를 억제하는 방법, 특히 *시험관내* 방법을 언급하며, 상기 방법은 상기 샘플에 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 적용하는 것을 포함한다. 본 발명은 추가로 PAR-2를 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 시험 샘플(예를 들어, 생물학적 샘플) 또는 시험 동물(즉, 비인간 시험 동물)을 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함한다. 용어 "샘플", "시험 샘플" 및 "생물학적 샘플"은 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 세포, 세포 배양물 또는 세포 또는 준세포(subcellular) 추출물; 동물(예를 들어, 인간)로부터 수득된 생검 물질 또는 이의 추출물; 또는 혈액, 혈청, 혈장, 타액, 소변, 대변 또는 기타 체액 또는 이의 추출물. 용어 "*시험관내*"는 이러한 특정 맥락에서 "살아 있는 인간 또는 동물 신체의 외부"라는 의미로 사용되는 것으로 이해해야 하며, 이는 특히 예를 들어 플라스크, 시험관, 페트리 접시, 미세적정 플레이트 등에 제공될 수 있는 수용액 또는 배양 배지와 같은 인공 환경에서 세포, 세포 또는 준세포 추출물 및/또는 생물학적 분자를 사용하여 수행되는 실험을 포함한다.

[0073] 화학식 I의 화합물 뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물은 이하에서 보다 상세하게 기술될 것이다.

[0074] 화학식 I



[0075]

[0076] 화학식 I에서, 환 B는 비방향족 C_{4-8} 카보사이클릭 환 또는 비방향족 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환이고, 이는 환 D에 융합되며, 여기서 상기 카보사이클릭 환 또는 상기 헤테로사이클릭 환은: (i) 그룹 R^1로 치환되고; (ii) 상기 카보사이클릭 환 또는 상기 헤테로사이클릭 환의 동일한 환 탄소 원자에 부착된 그룹 R^{2A} 및 R^{2B}로 치환되고; (iii) 하나 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 그룹 R^Y로 임의로 치환된다.

[0077] 환 D는 5원 또는 6원 헤테로방향족 환이고, 이는 환 B에 융합되며, 여기서 상기 헤테로방향족 환은 적어도 하나의 질소 환 원자를 포함하고, 여기서 상기 헤테로방향족 환은 그룹 -L-A로 치환되고, 여기서 상기 헤테로방향족 환은 하나 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 그룹 R^X로 임의로 치환된다.

[0078] 따라서, 화학식 I에 또한 도시된 바와 같이, 환 B 및 D는 융합되고, 즉 이들은 두 개의 인접 환 원자를 공유하고(이는 환 B 및 환 D 둘 다의 일부를 형성함) 따라서 융합된 바이사이클릭 환 시스템을 형성한다. 이러한 융합된 바이사이클릭 환 시스템에서, 단지 환 D는 방향족인 반면 환 B는 비-방향족이다.

[0079] 상기 설명한 바와 같이, 환 B는 비방향족 C_{4-8} 카보사이클릭 환 또는 비방향족 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환이고, 여기서 상기 카보사이클릭 환 또는 상기 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 그룹 R^Y로 임의로 치환된다. 환 B는 환 D에 융합되고, 그룹 R^1로 치환되고, 그룹 R^{2A} 및 R^{2B}(이는 환 B의 동일한 환 탄소 원자에 부착됨)로 치환되며; 이러한 특성은 또한 화학식 I에 도시되어 있고 환 B가 아래 본원에 추가로 기술된 모든 경우에서 반복되지 않는 것으로 이해될 것이다.

[0080] 상기 비방향족 C_{4-8} 카보사이클릭 환이 C_{4-8} 사이클로알킬 환 또는 C_{4-8} 사이클로알케닐 환, 보다 바람직하게는 C_{5-7} 사이클로알킬 환 또는 C_{5-7} 사이클로알케닐 환(예를 들어, 사이클로헥세닐 환), 더욱 더 바람직하게는 사이클로펜틸 환, 사이클로헥실 환, 또는 사이클로헵틸 환인 것이 바람직하다.

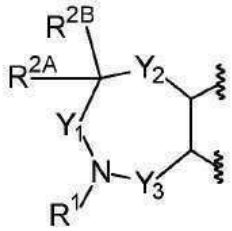
[0081] 또한, 상기 비방향족 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환이 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬 환 또는 4 내지 8원 헤테로사이클로알케닐 환, 보다 바람직하게는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환(즉, 5, 6 또는 7개 환 원자를 갖는 헤테로사이클로알킬 환) 또는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알케닐 환(즉, 5, 6 또는 7개 환 원자를 갖는 헤테로사이클로알케닐 환; 예를 들어, 3,4-디하이드로-2H-피라닐 환 또는 3,6-디하이드로-2H-피라닐 환), 더욱 더 바람직하게는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환(예를 들어, 피롤리디닐 환, 피페리디닐 환, 1,3-디아지나닐 환, 피페라지닐 환, 아제파닐 환, 테트라하이드로피라닐 환, 모르폴리노 환, 1,4-옥사제파닐 환, 또는 1,4-티아제파닐 환)인 것이 바람직하다. 상기 비방향족 헤테로사이클릭 환(또한 상기 헤테로사이클로알킬 환 또는 상기 헤테로사이클로알케닐 환 포함)이 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상(예를 들어, 1 또는 2개)의 환 헤테로원자를 갖고 나머지 모든 환 원자는 탄소 원자이고, 여기서 임의의 질소 환 원자(있다면) 및/또는 임의의 황 환 원자(있다면)가 임의로 산화되고, 여기서 하나 이상의 탄소 환 원자가 임의로 산화되는(즉 옥소 그룹을 형성하는) 것이 추가로 바람직하다. 보다 바람직하게는, 상기 헤테로사이클릭 환(또한 상기 헤테로사이클로알킬 환 또는 상기 헤테로사이클로알케닐 환 포함)은 하나 이상(예를 들어, 1 또는 2개)의 질소 환 원자를 갖고 나머지 모든 환 원자는 탄소 원자이고, 여기서 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화되며; 상응하는 예는, 특히, 피롤리디닐 환, 피페리디닐 환, 1,3-디아지나닐 환, 피페라지닐 환, 또는 아제파닐 환을 포함한다. 상기 헤테로사이클릭 환 (또는 상기 헤테로사이클로알킬 환)의 특히 바람직한 예는 피롤리디닐 환이다.

[0082] 바람직하게는, 환 B는 비방향족 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환(예를 들어, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬 환 또는 4 내지 8원 헤테로사이클로알케닐 환)이고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 그룹 R^Y로 임의

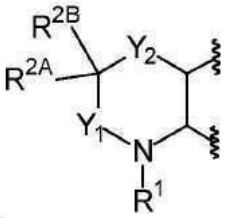
로 치환된다. 보다 바람직하게는, 환 B는 하나 이상의 R^{Y}로 임의로 치환된 비방향족 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 환(예를 들어, 5, 6 또는 7개 환 구성원을 갖는 헤테로사이클로알킬 환, 또는 5, 6 또는 7개 환 구성원을 갖는 헤테로사이클로알케닐 환)이다. 더욱 더 바람직하게는, 환 B는 하나 이상의 R^{Y}로 임의로 치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환이다. 더욱 더 바람직하게는, 환 B는 하나 이상의 R^{Y}로 임의로 치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환이고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 환은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 또는 2개의 환 헤테로원자(바람직하게는 1 또는 2개의 질소 환 원자)를 갖고 모든 나머지 환 원자는 탄소 원자이고, 여기서 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화된다. 상응하는 바람직한 예는 피롤리디닐 환, 피페리디닐 환, 1,3-디아지나닐 환, 모르폴리닐 환, 또는 아제파닐 환, 특히 피롤리디닐 환 또는 피페리디닐 환, 더욱 더 바람직하게는 피롤리디닐 환을 포함한다. 환 B의 각각의 상기한 바람직한 정의에 대해, 환 B가 적어도 하나의 질소 환 원자를 포함하고 그룹 R^{1}이 상기 질소 환 원자에 부착되는 것이 추가로 바람직하다. 따라서, 환 B의 특히 바람직한 예는 피롤리디닐 환 또는 피페리디닐 환이고, 여기서 상기 피롤리디닐 환 또는 상기 피페리디닐 환은 하나 이상의 R^{Y}로 임의로 치환되고, 여기서 그룹 R^{1}은 상기 피롤리디닐 환 또는 상기 피페리디닐 환의 질소 환 원자에 부착된다. 환 B의 더욱 더 바람직한 예는 피롤리디닐 환(이는 하나 이상의 R^{Y}로 임의로 치환됨)이고, 여기서 그룹 R^{1}은 상기 피롤리디닐 환의 질소 환 원자에 부착된다.

[0083] 환 B의 상기 일반적이고 바람직한 정의에 따르면, 환 B가 하기 화학식 B1의 그룹, 더욱 더 바람직하게는 하기 화학식 B2의 그룹, 여전히 보다 바람직하게는 하기 화학식 B3의 그룹인 것이 특히 바람직하다:

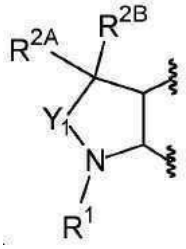
[0084] [화학식 B1]

[0085] 

[0086] [화학식 B2]

[0087] 

[0088] [화학식 B3]

[0089] 

[0090] 위에 도시된 화학식 B1, B2 및 B3의 그룹은 두 개의 인접한 환 탄소 원자(즉, 화학식 B1에서 Y_2와 Y_3 사이의 두 개의 환 탄소 원자, 화학식 B2에서 Y_2와 N(-R^{1}) 사이의 두 개의 환 탄소 원자, 또는 화학식 B3에서 C(-R^{2A})(-R^{2B})와 N(-R^{1}) 사이의 두 개의 환 탄소 원자)를 통해 환 D에 융합되며, 이는 이러한 인접한 환 탄소 원자로부터 뻗어있는 결합(파선에 의해 절단)에 의해 화학식 B1, B2 및 B3에 반영되어 있음을 이해할 것이다.

[0091] Y_1, Y_2(있다면) 및 Y_3(있다면)은 각각 결합, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-NH-$, 및 $-N(C_{1-5}$ 알킬)-로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 $-CH_2-$ 및 상기 $-CH_2-CH_2-$는 각각 하나 이상의 그룹 R^Y로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-NH-$는 그룹 R^Y로 임의로 치환되며, 추가로 여기서 상기 $-CH_2-CH_2-$ 중의 하나의 $-CH_2-$ 단위는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-NH-$, 및 $-N(C_{1-5}$ 알킬)-로부터 선택된 그룹으로 임의로 대체되고; 단 화학식 B1은 4 내지 8개 환 원자를 갖는다(즉, 화학식 B1에서 Y_1, Y_2 및 Y_3에 대한 옵션은 생성된 환 B가 4 내지 8원 환이라는 추가의 요건에 의해 제한된다). 특히, 상기 $-CH_2-$은 1 또는 2개의 그룹 R^Y로 임의로 치환될 수 있고, 상기 $-CH_2-CH_2-$는 1, 2, 3 또는 4개의 그룹 R^Y로 임의로 치환될 수 있다. Y_1, Y_2 및 Y_3의 정의는, Y_1, Y_2 및 Y_3의 정의에 "있다면"이라는 용어가 명시적으로 반영되어 있는지 여부와 관계없이, 이러한 그룹이 화학식 I의 화합물에 존재하는 한에만 적용되는 것으로 이해될 것이다. 따라서, Y_1의 정의는 화학식 B1, B2 및 B3의 각각에 적용되고, Y_2의 정의는 화학식 B1 및 B2에만 적용되며, Y_3의 정의는 화학식 B1에만 적용된다.

[0092] 바람직하게는, Y_1, Y_2(있다면) 및 Y_3(있다면)은 각각 결합, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$, 및 $-NH-$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 $-CH_2-$ 및 상기 $-CH_2-CH_2-$는 각각 하나 이상의(예를 들어, 1 또는 2개의) 그룹 R^Y로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-NH-$는 그룹 R^Y로 임의로 치환되며, 여기서 상기 $-CH_2-CH_2-$에서 1개의 $-CH_2-$ 단위는 $-O-$, $-S-$, 및 $-CO-$로부터 선택된 그룹으로 임의로 대체되고; 단 화학식 B1은 4 내지 8개 환 원자를 갖는다. 보다 바람직하게는, Y_1, Y_2(있다면) 및 Y_3(있다면)은 각각 결합, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, 및 $-CO-$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 $-CH_2-$ 및 상기 $-CH_2-CH_2-$는 각각 하나 이상의(예를 들어, 1 또는 2개의) 그룹 R^Y로 임의로 치환되고; 단 화학식 B1은 4 내지 8개 환 원자를 갖는다. 더욱 더 바람직하게는, Y_1, Y_2(있다면) 및 Y_3(있다면)은 각각 결합, $-CH_2-$, 및 $-CH_2-CH_2-$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 $-CH_2-$는 1 또는 2개의 그룹 R^Y로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-CH_2-CH_2-$는 1, 2, 3 또는 4개의 그룹 R^Y로 임의로 치환되고; 단 화학식 B1은 4 내지 8개 환 원자를 갖는다.

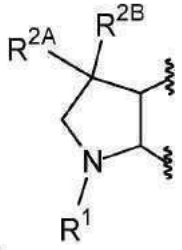
[0093] 화학식 B1에서, Y_1이 결합, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$, 및 $-NH-$로부터 선택되고, 여기서 상기 $-CH_2-$ 및 상기 $-CH_2-CH_2-$가 각각 하나 이상의(예를 들어, 1 또는 2개의) 그룹 R^Y로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-NH-$가 그룹 R^Y로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-CH_2-CH_2-$에서 하나의 $-CH_2-$ 단위가 $-O-$, $-S-$, 및 $-CO-$로부터 선택된 그룹으로 임의로 대체되고; Y_2 및 Y_3이 각각 결합, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, 및 $-CO-$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 $-CH_2-$가 1 또는 2개의 그룹 R^Y로 임의로 치환되는 것이 특이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 화학식 B1에서 Y_1은 결합, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, 및 $-CO-$로부터 선택되고, 여기서 상기 $-CH_2-$ 및 상기 $-CH_2-CH_2-$는 각각 하나 이상의(예를 들어, 1 또는 2개의) 그룹 R^Y로 임의로 치환되고; 화학식 B1에서 Y_2 및 Y_3은 각각 독립적으로 결합 또는 $-CH_2-$이고, 여기서 상기 $-CH_2-$는 1 또는 2개의 그룹 R^Y로 임의로 치환된다.

[0094] 화학식 B2에서, Y_1 및 Y_2가 각각 결합, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$, 및 $-NH-$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 $-CH_2-$ 및 상기 $-CH_2-CH_2-$가 각각 하나 이상의(예를 들어, 1 또는 2개의) 그룹 R^Y로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-NH-$가 그룹 R^Y로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-CH_2-CH_2-$에서 하나의 $-CH_2-$ 단위가 $-O-$, $-S-$, 및 $-CO-$로부터 선택된 그룹으로 임의로 대체되는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 화학식 B2에서 Y_1 및 Y_2는 각각 결합, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, 및 $-CO-$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 $-CH_2-$ 및 상기 $-CH_2-CH_2-$는 각각 하나 이상의(예를 들어, 1 또는 2개의) 그룹 R^Y로 임의로 치환된다. 더욱 더 바람직하게는, 화학식 B2에서 Y_1 및 Y_2는 각각 결합, $-CH_2-$, 및 $-CH_2-CH_2-$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 $-CH_2-$는

1 또는 2개의 그룹 R^Y로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-CH_2-CH_2-$는 1, 2, 3 도는 4개의 그룹 R^Y로 임의로 치환된다.

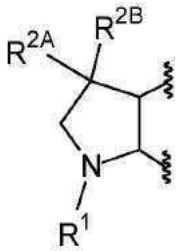
[0095] 화학식 B3에서, Y_1이 결합, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -O-, -S-, -CO-, 및 -NH-로부터 선택되고, 여기서 상기 $-CH_2-$ 및 상기 $-CH_2-CH_2-$가 각각 하나 이상의(예를 들어, 1 또는 2개의) 그룹 R^Y로 임의로 치환되고, 여기서 상기 -NH-가 그룹 R^Y로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-CH_2-CH_2-$에서 하나의 $-CH_2-$ 단위가 -O-, -S-, 및 -CO-로부터 선택된 그룹으로 임의로 대체되는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 화학식 B3에서 Y_1은 결합, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, -O-, -S-, 및 -CO-로부터 선택되고, 여기서 상기 $-CH_2-$ 및 상기 $-CH_2-CH_2-$는 각각 하나 이상의(예를 들어, 1 또는 2개의) 그룹 R^Y로 임의로 치환된다. 더욱 더 바람직하게는, 화학식 B3에서 Y_1은 결합, $-CH_2-$, 및 $-CH_2-CH_2-$로부터 선택되고, 여기서 상기 $-CH_2-$는 1 또는 2개의 그룹 R^Y로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-CH_2-CH_2-$는 1, 2, 3 또는 4개의 그룹 R^Y로 임의로 치환된다. 더욱 더 바람직하게는, 화학식 B3에서 Y_1은 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-$이고, 여기서 상기 $-CH_2-$는 1 또는 2개의 그룹 R^Y로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-CH_2-CH_2-$는 1, 2, 3 또는 4개의 그룹 R^Y로 임의로 치환된다. 여전히 보다 바람직하게는, 화학식 B3에서 Y_1은 1 또는 2개의 그룹 R^Y로 임의로 치환된 $-CH_2-$이다.

[0096] 따라서, 환 B가 1 또는 2개의 그룹 R^Y로 임의로 치환된 하기 화학식의 그룹인 것이 특히 바람직하다:



[0097] . 상기 화학식(즉, 환 B)이 0, 1 또는 2개의 그룹 R^Y로 치환될 수 있지만, 이것은 바람직하게는 0 또는 1개의 그룹 R^Y로 치환되고, 보다 바람직하게는 어떠한 그룹 R^Y로도 치환되지 않는다.

[0098] 따라서, 가장 바람직하게는, 환 B는 하기 화학식의 그룹이다:



[0099] .

[0100] 상기 설명한 바와 같이, 환 D는 적어도 하나의 질소 환 원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 환이고, 여기서 상기 헤테로방향족 환은 하나 이상의 그룹 R^X로 임의로 치환된다. 환 D는 환 B에 융합되고, 환 D는 그룹 -L-A로 치환되며; 이러한 특성은 또한 화학식 I에 도시되어 있고 환 D가 아래 본원에 추가로 기술된 모든 경우에서 반복되지 않는 것으로 이해될 것이다.

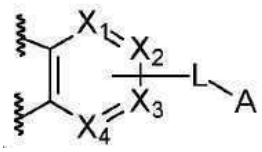
[0101] 바람직하게는, 환 D는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 환 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로방향족 환이고, 여기서 상기 환 헤테로원자 중 적어도 하나는 질소 환 원자(바람직하게는 모든 환 헤테로원자가 질소 환 원자)이고, 나머지 모든 환 원자는 탄소 원자이며, 여기서 상기 헤테로방향족 환은 하나 이상의 그룹 R^X로 임의로 치환된다. 환 D의 상응하는 바람직한 예는 피리디닐 환, 피리다지닐 환, 피리미디닐 환, 피라지닐 환, 1,2,4-트리아지닐 환, 1H-피롤릴 환, 피라졸릴 환, 이미다졸릴 환, 1,2,3-트리아졸릴 환, 푸라닐 환, 티오페닐 환, 옥사졸릴 환, 이속사졸릴 환, 티아졸릴 환, 또는 이소티아졸릴 환을 포함한다. 특히, 환

D는, 예를 들어, 하나의 질소 환 원자 및 임의로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나의 추가의 환 헤테로원자(바람직하게는 추가의 질소 환 원자)를 포함하고 나머지 모든 환 원자는 탄소 원자인 5원 또는 6원 헤테로방향족 환일 수 있고, 여기서 상기 헤테로방향족 환은 하나 이상의 그룹 R^X로 임의로 치환된다. 보다 바람직하게는, 환 D는 1, 2 또는 3개의 질소 환 원자를 포함하고 나머지 모든 환 원자는 탄소 원자인 6원 헤테로방향족 환이고, 여기서 상기 헤테로방향족 환은 하나 이상의 그룹 R^X로 임의로 치환된다. 더욱 더 바람직하게는, 환 D는 1 또는 2개의 질소 환 원자를 포함하고 나머지 모든 환 원자는 탄소 원자인 6원 헤테로방향족 환이고, 여기서 상기 헤테로방향족 환은 하나 이상의 그룹 R^X로 임의로 치환되고; 상응하는 예는 특히 피리디닐 환, 피리다지닐 환, 피리미디닐 환, 또는 피라지닐 환을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 환 D는 하나 이상의 그룹 R^X로 임의로 치환된 피리디닐 또는 피라지닐 환이다. 더욱 더 바람직하게는, 환 D는 하나 이상의 그룹 R^X로 임의로 치환된 피리디닐 또는 피라지닐 환이고, 여기서 상기 피리디닐 또는 피라지닐 환은 이의 환 탄소 원자 2 및 3을 통해 환 B에 융합된다. 여전히 보다 바람직하게는, 환 D는 하나 이상의 그룹 R^X로 임의로 치환된 피라지닐 환이고, 여기서 상기 피라지닐 환은 이의 환 탄소 원자 2 및 3을 통해 환 B에 융합된다. 환 D가 0, 1 또는 2개의 그룹 R^X, 보다 바람직하게는 0 또는 1개의 그룹 R^X로 치환되고, 더욱 더 바람직하게는 환 D가 어떠한 그룹 R^X로도 치환되지 않는 것이 추가로 바람직하다.

[0102] 그룹 -L-A는 화학식 I에 또한 도시된 바와 같이 환 D에 부착된다. 그룹 -L-A는, 원칙적으로, 환 D의 (환 B 및 환 D에 의해 공유된 두 개의 환 원자 이외의) 어떠한 환 원자에도 부착될 수 있지만, 환 D로서 5원 헤테로방향족 환의 경우에는, -L-A가 환 B 및 환 D에 의해 공유된 두 개의 환 원자와 가장 멀리 떨어진 상기 5원 헤테로방향족 환의 환 원자에 부착되는 것이 바람직하다. 환 D로서 6원 헤테로방향족 환의 경우에는, 환 B 및 환 D에 의해 공유된 두 개의 환 원자와 가장 멀리 떨어진 상기 6원 헤테로방향족 환의 두 개의 환 원자 중 하나에, 보다 바람직하게는 (환 B 및 환 D에 의해 공유된 두 개의 환 원자와 가장 멀리 떨어진 상기한 두 개의 환 원자 중에서) 그룹 R^{2A} 및 R^{2B}를 지닌 환 B의 환 원자에 보다 가까운(즉, 보다 근접한) 환 원자에 부착되는 것이 바람직하다.

[0103] 환 D의 상기 일반적이고 바람직한 정의에 따르면, 환 D가 하기 화학식 D1의 그룹인 것이 특히 바람직하다:

[0104] [화학식 D1]

[0105] 

[0106] 여기서 환 원자 X_1, X_2, X_3 및 X_4는 각각 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고, 여기서 X_2 및 X_3 중 하나는 탄소 원자이고 그룹 -L-A를 지니며, X_1, X_2, X_3 및 X_4 중에서 나머지 환 원자 중 적어도 하나는 질소 원자이고, 탄소 원자인(그리고 그룹 -L-A를 지니지 않은) 환 원자 X_1, X_2, X_3 및 X_4 중 어느 것은 그룹 R^X로 임의로 치환된다.

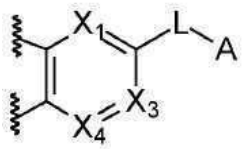
[0107] 화학식 D1의 상기 언급된 그룹은, (X_1 내지 X_4 이외의) 두 개의 인접한 환 탄소 원자를 통해, 환 B에 융합되며, 이는 이러한 인접한 환 탄소 원자로부터 뻗어있는 결합(파선에 의해 절단)에 의해 화학식 D1에 반영되어 있음을 이해할 것이다. X_1, X_2, X_3 및 X_4 중 어느 것이 그룹 R^X로 치환된 탄소 원자인 경우, 그룹 R^X는 달리 (즉, 임의의 치환기 R^X의 부재하에서) 각각의 탄소 원자에 부착되는 수소 원자를 대체함을 추가로 이해할 것이다. 또한, 질소 원자인 환 원자 X_1, X_2, X_3 및 X_4 중 어느 것은 어떠한 임의의 치환기를 지니지 않음을 이해할 것이다.

[0108] 화학식 D1에서, 환 원자 X_1, X_2, X_3 및 X_4 중 1 또는 2개가 각각 질소 원자이고, 나머지 모든 환 원자(X_1, X_2, X_3 및 X_4 중에서)가 탄소 원자이며, 이에 의해 X_2 및 X_3 중 하나가 그룹 -L-A를 지닌 탄소 원자인 것이 바람직하다. 예를 들어, X_1은 질소 원자일 수 있는 반면 나머지 모든 환 원자 X_2, X_3 및 X_4는 탄소 원자이거나(이에 의해 X_2 및 X_3 중 하나는 그룹 -L-A를 지닌 탄소 원자이다); X_4는 질소 원자일 수 있는 반면 나머지 모든 환 원자 X_1, X_2

및 X_3는 탄소 원자이거나(이에 의해 X_2 및 X_3 중 하나는 그룹 -L-A를 지닌 탄소 원자이다); X_1 및 X_4는 질소 원자일 수 있는 반면 나머지 환 원자 X_2 및 X_3은 탄소 원자이다(이에 의해 X_2 및 X_3 중 하나는 그룹 -L-A를 지닌 탄소 원자이다). 보다 바람직하게는, X_1은 질소 원자이고, X_2, X_3 및 X_4 중 하나는 질소 원자 또는 탄소 원자이고, X_2, X_3 및 X_4 중 다른 두 개는 각각 탄소 원자이고, 이에 의해 X_2 및 X_3 중 하나는 그룹 -L-A를 지닌 탄소 원자이다. 더욱 더 바람직하게는, X_1은 질소 원자이고, X_4는 질소 원자 또는 탄소 원자이고, X_2 및 X_3은 각각 탄소 원자이고, 이에 의해 X_2 및 X_3 중 하나는 그룹 -L-A를 지닌 탄소 원자이다. 더욱 더 바람직하게는, X_1 및 X_4는 각각 질소 원자이고 X_2 및 X_3은 각각 탄소 원자이고, 이에 의해 X_2 또는 X_3의 탄소 원자는 그룹 -L-A를 지닌다. 상기 설명한 바와 같이, 화학식 I의 화합물이 0, 1 또는 2개의 그룹 R^X, 보다 바람직하게는 0 또는 1개의 그룹 R^X, 더욱 더 바람직하게는 0개의 그룹 R^X를 포함(즉, 없음)하는 것이 바람직하다. 따라서, X_1 및 X_4가 각각 질소 원자이고, X_2 및 X_3 중 하나가 C(-L-A)이고, X_2 및 X_3 중 다른 하나가 C(-H)인 것이 특히 바람직하다.

[0109] 여전히 보다 바람직하게는, 환 D는 하기 화학식 D2의 그룹이다:

[0110] [화학식 D2]

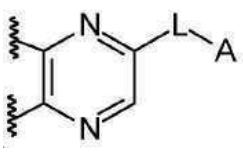
[0111] 

[0112] 여기서 환 원자 X_1, X_3 및 X_4는 각각 독립적으로 탄소 원자 또는 질소 원자이고, 여기서 X_1, X_3 및 X_4 중 적어도 하나는 질소 원자이고, 탄소 원자인 환 원자 X_1, X_3 및 X_4 중 어느 것은 그룹 R^X로 임의로 치환된다.

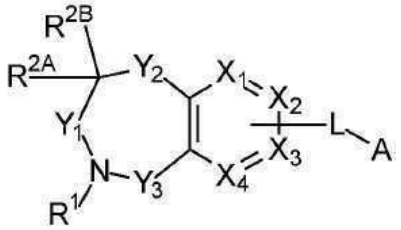
[0113] 바람직하게는, 환 원자 X_1, X_3 및 X_4 중 1 또는 2개는 각각 질소 원자이고, 나머지 모든 환 원자(X_1, X_3 및 X_4 중에서)는 탄소 원자이다. 보다 바람직하게는, X_1은 질소 원자이고, X_3 및 X_4 중 하나는 질소 원자 또는 탄소 원자이고, X_3 및 X_4 중 다른 하나는 탄소 원자이다. 따라서, 예를 들어, X_1은 질소 원자일 수 있고, X_3 및 X_4는 각각 탄소 원자일 수 있거나; 또는 대안적으로, X_1 및 X_3은 각각 질소 원자일 수 있고, X_4는 탄소 원자일 수 있거나; 또는 대안적으로, X_1 및 X_4는 각각 질소 원자일 수 있고, X_3은 탄소 원자일 수 있다. X_1 및 X_4가 각각 질소 원자이고, X_3이 탄소 원자인 것이 특히 바람직하다. 상기 설명한 바와 같이, 탄소 원자인 환 원자 X_1, X_3 및 X_4 중 어느 것은 그룹 R^X로 임의로 치환된다. 그렇지만, 화학식 I의 화합물이 0, 1 또는 2개의 그룹 R^X, 보다 바람직하게는 0 또는 1개의 그룹 R^X, 더욱 더 바람직하게는 0개의 그룹 R^X를 포함하여, 탄소 원자인 환 원자 X_1, X_3 및 X_4 중 어느 것도 바람직하게는 그룹 R^X로 치환되지 않는 것, 즉 환 원자 C(-H)인 것이 바람직하다. 따라서, X_1 및 X_4가 각각 질소 원자이고, X_3이 R^X로 임의로 치환된 탄소 원자인 것이 특히 바람직하고; 더욱 더 바람직하게는, X_1 및 X_4가 각각 N이고, X_3이 C(-H)이다.

[0114] 따라서, 더욱 더 바람직하게는, 환 D는 하기 화학식 D3의 그룹이다:

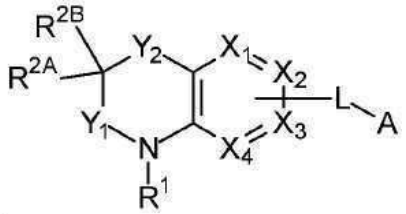
[0115] [화학식 D3]

[0116] 

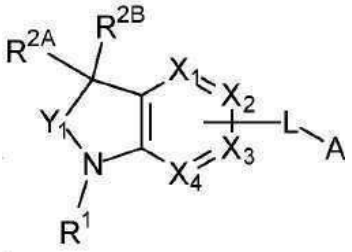
[0117] 환 B 및 D의 상기 정의에 따르면, 화학식 I의 화합물이 하기 구조를 갖고:

[0118]  ;

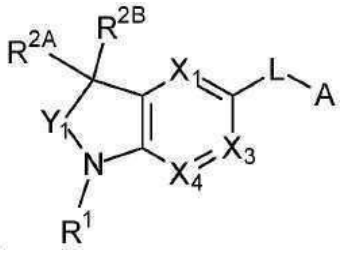
[0119] 보다 바람직하게는 화학식 I의 화합물이 하기 구조를 갖고:

[0120]  ;

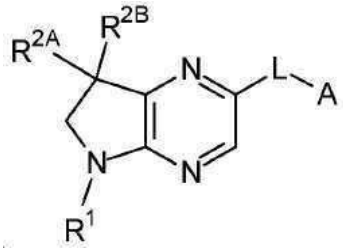
[0121] 더욱 더 바람직하게는 화학식 I의 화합물이 하기 구조를 갖고:

[0122]  ;

[0123] 더욱 더 바람직하게는 화학식 I의 화합물이 하기 구조를 갖고:

[0124]  ;

[0125] 여전히 보다 바람직하게는 화학식 I의 화합물이 하기 구조를 갖는 것이 특히 바람직하다:

[0126] 

[0127] 화학식 I에서, 그룹 R^1은 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹은 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{12}로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 또는 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹에 포함된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) $-CH_2-$ 단위는 각각 $-C(R^{L1})(R^{L1})-$, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, -CO-, 및 $-N(R^{L1})-$로부터 독

립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 여기서 각각의 R^{L1}은 독립적으로 수소 또는 C_{1-5} 알킬이고, 여기서 동일한 탄소 원자에 부착된 두 개의 그룹 R^{L1}은 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) 그룹 R^{11}로 임의로 치환된다.

[0128] 바람직하게는, R^1은 C_{1-5} 알킬, -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{12}로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 또는 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹에 포함된 하나 이상의 $-CH_2-$ 단위는 각각 $-C(R^{L1})(R^{L1})-$, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, -CO-, 및 $-N(R^{L1})-$로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 여기서 각각의 R^{L1}은 독립적으로 수소 또는 C_{1-5} 알킬이고, 여기서 동일한 탄소 원자에 부착된 두 개의 그룹 R^{L1}은 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬(예를 들어, C_{3-6} 사이클로알킬) 또는 헤테로사이클로알킬(예를 들어, 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬)을 형성할 수 있고, 여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환된다.

[0129] 보다 바람직하게는, R^1은 C_{1-5} 알킬(예를 들어, 이소부틸), -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{12}로 임의로 치환되고, 여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹 또는 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹에 포함된 하나 이상의 $-CH_2-$ 단위는 각각 $-C(R^{L1})(R^{L1})-$, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, -CO-, 및 $-N(R^{L1})-$로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 여기서 각각의 R^{L1}은 독립적으로 수소 또는 C_{1-5} 알킬이고, 여기서 동일한 탄소 원자에 부착된 두 개의 그룹 R^{L1}은 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환된다.

[0130] 더욱 더 바람직하게는, R^1은 $-L^1$-카보사이클릴 또는 $-L^1$-헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 $-L^1$-카보사이클릴의 카보사이클릴 또는 상기 $-L^1$-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴은 하나 이상의(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) 그룹 R^{11}로 임의로 치환된다.

[0131] 예를 들어, R^1은 $-L^1$-아릴, $-L^1$-사이클로알킬, $-L^1$-사이클로알케닐, $-L^1$-헤테로아릴, $-L^1$-헤테로사이클로알킬, 또는 $-L^1$-헤테로사이클로알케닐일 수 있고, 여기서 상기한 그룹 각각에서의 사이클릭 모이어티는 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환된다. R^1이 $-L^1$-아릴, $-L^1$-사이클로알킬, $-L^1$-헤테로아릴 또는 $-L^1$-헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 $-L^1$-아릴의 아릴, 상기 $-L^1$-사이클로알킬의 사이클로알킬, 상기 $-L^1$-헤테로아릴의 헤테로아릴 또는 상기 $-L^1$-헤테로사이클로알킬의 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환되는 것이 특히 바람직하다. 보다 바람직하게는, R^1은 $-L^1$-아릴, $-L^1$-사이클로알킬 또는 $-L^1$-헤테로아릴이고, 여기서 상기 $-L^1$-아릴의 아릴, 상기 $-L^1$-사이클로알킬의 사이클로알킬 또는 상기 $-L^1$-헤테로아릴의 헤테로아릴은 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환된다. 특히, R^1이 $-L^1$-페닐, $-L^1$-나프틸(예를 들어, $-L^1$-나프탈렌-1-일 또는 $-L^1$-나프탈렌-2-일),

-L^1-(C_{3-7} 사이클로알킬), -L^1-(모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴), 또는 -L^1-(바이사이클릭 9원 또는 10원 헤테로아릴)로부터 선택되고, 여기서 상기한 그룹 각각에서의 사이클릭 모이어티가 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환되는 것이 바람직하다. 예를 들자면, R^1이 -L^1-헤테로아릴[예를 들어, -L^1-(모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴) 또는 -L^1-(바이사이클릭 9원 또는 10원 헤테로아릴)]이고, 여기서 상기 -L^1-헤테로아릴의 헤테로아릴이 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환되는 경우, 상기 -L^1-헤테로아릴의 헤테로아릴은, 예를 들어, 피롤릴(예를 들어, 1H-피롤-1-일, 1H-피롤-2-일, 또는 1H-피롤-3-일), 피라졸릴(예를 들어, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 또는 피라졸-4-일), 이미다졸릴(예를 들어, 이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일, 또는 이미다졸-4-일), 트리아졸릴(예를 들어, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴, 1H-1,2,4-트리아졸릴, 또는 4H-1,2,4-트리아졸릴; 예를 들어, 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 1H-1,2,3-트리아졸-4-일, 1H-1,2,3-트리아졸-5-일, 1H-1,2,4-트리아졸-1-일, 1H-1,2,4-트리아졸-3-일, 또는 1H-1,2,4-트리아졸-5-일), 푸라닐(예를 들어, 푸란-2-일 또는 푸란-3-일), 티오페닐(예를 들어, 티오펜-2-일 또는 티오펜-3-일), 옥사졸릴(예를 들어, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일, 또는 옥사졸-5-일), 이속사졸릴(예를 들어, 이속사졸-3-일, 이속사졸-4-일, 또는 이속사졸-5-일), 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐(예를 들어, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 또는 피리딘-4-일), 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1H-인돌릴, 2H-이소인돌릴, 인돌리지닐(예를 들어, 인돌리진-1-일 또는 인돌리진-2-일), 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐(예를 들어, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-3-일, 벤조푸란-4-일, 벤조푸란-5-일, 벤조푸란-6-일, 또는 벤조푸란-7-일), 이소벤조푸라닐, 벤조[b]티오페닐(예를 들어, 벤조[b]티오펜-2-일, 벤조[b]티오펜-3-일, 벤조[b]티오펜-4-일, 벤조[b]티오펜-5-일, 벤조[b]티오펜-6-일, 또는 벤조[b]티오펜-7-일), 벤조[c]티오페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 및 신놀리닐로부터 선택될 수 있다. R^1이 -L^1-사이클로알킬[예를 들어, -L^1-(C_{3-7} 사이클로알킬)]이고, 여기서 상기 -L^1-사이클로알킬의 사이클로알킬이 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환되는 경우, 상기 -L^1-사이클로알킬의 사이클로알킬은, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 또는 사이클로헵틸로부터 선택될 수 있다. 더욱 더 바람직하게는, R^1은 -L^1-페닐, -L^1-(모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴), 또는 -L^1-(바이사이클릭 9원 또는 10원 헤테로아릴)로부터 선택되고, 여기서 상기 -L^1-페닐의 페닐, 상기 -L^1-(모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴)의 헤테로아릴 및 상기 -L^1-(바이사이클릭 9원 또는 10원 헤테로아릴)의 헤테로아릴은 각각 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환된다. 더욱 더 바람직하게는, R^1은 -L^1-페닐이고, 여기서 상기 -L^1-페닐의 페닐은 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{11}로 임의로 치환된다.

[0132] R^1의 추가의 예는 실시예 섹션에, 특히 실시예 1 내지 282 중 어느 하나에 기술된 화학식 I의 화합물에 포함된 특정 그룹 R^1 중 어느 것을 포함한다.

[0133] L^1은 결합, -$C(R^{L1})(R^{L1})$-, -O-, -S-, -SO-, -SO_2-, -CO-, 및 -$N(R^{L1})$-로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^{L1}은 독립적으로 수소 또는 C_{1-5} 알킬이고, 추가로 여기서 동일한 탄소 원자에 부착된 두 개의 그룹 R^{L1}은 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬 (예를 들어, C_{3-6} 사이클로알킬) 또는 헤테로사이클로알킬(예를 들어, 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬)을 형성할 수 있다.

[0134] 바람직하게는, L^1은 결합, -CH_2-, -CH(C_{1-5} 알킬)-, -C(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬)-, C_{3-6} 사이클로알킬-1,1-엔, -O-, -S-, -SO-, -SO_2-, -CO-, -NH-, 및 -N(C_{1-5} 알킬)-로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, L^1은 결합, -CH_2-, -CH(C_{1-5} 알킬)-, -C(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬)-, 및 C_{3-5} 사이클로알킬-1,1-엔(예를 들어, 사이클로프로필-1,1-엔)으로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 더 바람직하게는, L^1은 결합, -CH_2-, -CH(C_{1-3} 알킬)-, 및 -C(C_{1-3} 알킬)(C_{1-3} 알킬)-로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 더 바람직하게는, L^1은 결합이다.

[0135] L^1의 상기 정의에 따르면, R^1이 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{11}로 임의로 치환된 페닐인 것

이 특히 바람직하다. 상기 페닐이 하나의 그룹 R^{11}로 임의로 치환되는 경우, 상기 그룹 R^{11}이 페닐 상의 메타 또는 파라 위치에(바람직하게는 파라 위치에) 부착되고, 즉 R^1이 3-R^{11}-페닐 또는 4-R^{11}-페닐(바람직하게는 4-R^{11}-페닐)인 것이 바람직하다. 상기 페닐이 두 개의 그룹 R^{11}로 임의로 치환되는 경우, 두 개의 그룹 R^{11}이 메타 및 파라 위치에 부착되고, 즉 R^1이 3-R^{11}-4-R^{11}-페닐인 것이 바람직하다. 상기 페닐이 3개의 그룹 R^{11}로 임의로 치환되는 경우, 3개의 그룹 R^{11} 중 2개가 메타 위치에 부착되고 하나의 그룹 R^{11}이 파라 위치에 부착되고, 즉 R^1이 3-R^{11}-4-R^{11}-5-R^{11}-페닐인 것이 바람직하다. 상기 페닐이 2개 또는 3개의(특히 2개의) 그룹 R^{11}로 치환되는 것이 또한 바람직하다. 따라서, R^1이 3-R^{11}-4-R^{11}-페닐 또는 3-R^{11}-4-R^{11}-5-R^{11}-페닐이고, 여기서 각각의 R^{11}이 할로겐(예를 들어, -F, -Cl, -Br, 또는 -I), C_{1-5} 할로알킬(예를 들어, $-CF_3$), 및 C_{1-5} 알킬(예를 들어, $-CH_3$)로부터 독립적으로 선택되고, 더욱 더 바람직하게는 각각의 R^{11}이 -F, -Cl, $-CF_3$, 및 $-CH_3$으로부터 독립적으로 선택되는 것이 특히 바람직하다. R^1의 상응하는 바람직한 예는 4-클로로-3-플루오로-페닐, 3,4-디플루오로-페닐, 3,4-디플루오로-페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐, 3-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐, 3-플루오로-4-메틸-페닐, 3-클로로-4-메틸-페닐, 3,4,5-트리플루오로-페닐, 또는 4-클로로-3,5-디플루오로-페닐을 포함한다. R^1의 특히 바람직한 예는 4-클로로-3-플루오로-페닐 또는 3,4-디플루오로-페닐이다.

[0136] 각각의 R^{11}은 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 $-L^Z$-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0137] 바람직하게는, 각각의 R^{11}은 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), -SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 $-L^Z$-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬

렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다. 보다 바람직하게는, 각각의 R^{11}은 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다. 더욱 더 바람직하게는, 각각의 R^{11}은 C_{1-5} 알킬, 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), 및 -CN로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 더 바람직하게는, 각각의 R^{11}은 할로겐(예를 들어, -F, -Cl, -Br, 또는 -I), C_{1-5} 할로알킬(예를 들어, $-CF_3$), 및 C_{1-5} 알킬(예를 들어, 메틸)로부터 독립적으로 선택된다. 여전히 보다 바람직하게는, 각각의 R^{11}은 독립적으로 할로겐(특히 -F 또는 -Cl) 또는 C_{1-5} 할로알킬(특히 $-CF_3$)이다.

[0138] 각각의 R^{12}는 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), $-CO-NH_2$, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-SO_2-N(C_{1-5}$ 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-NH-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), $-N(C_{1-5}$ 알킬)$-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 및 $-L^Z-R^Z$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 카보사이클릴 및 상기 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0139] 바람직하게는, 각각의 R^{12}는 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), $-CO-NH_2$, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-SO_2-N(C_{1-5}$ 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-NH-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), $-N(C_{1-5}$ 알킬)$-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), 및 $-SO_2-(C_{1-5}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 각각의 R^{12}는 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된다.

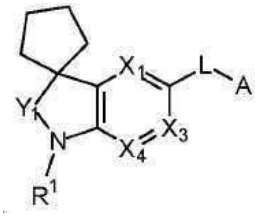
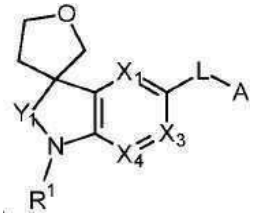
[0140] R^{2A} 및 R^{2B}는 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐을 형성하고, 여기서 상기 사이클로알킬, 상기 사이클로알케닐, 상기 헤테로사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알케닐은 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{21}로 임의로 치환되고;

[0141] 대안적으로, R^{2A} 및 R^{2B}는 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹은 각각 하나 이상의

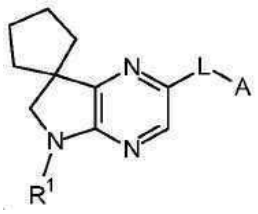
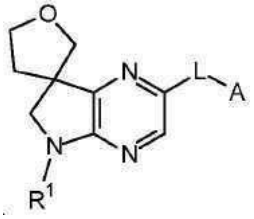
그룹 R^{22}로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 또는 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹에 포함된 하나 이상의 $-CH_2-$ 단위는 각각 -O-, -NH-, -N(C_{1-5} 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 추가로 여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고,

[0142] R^{2A} 및 그룹 R^{Y}(있다면)는 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 환 원자와 함께, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고, 여기서 상기 카보사이클릴 또는 상기 헤테로사이클릴은 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

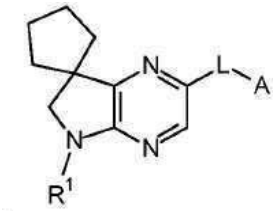
[0143] 상기 설명한 바와 같이, R^{2A} 및 R^{2B}는 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐을 형성할 수 있고, 여기서 상기 사이클로알킬, 상기 사이클로알케닐, 상기 헤테로사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알케닐은 하나 이상의 그룹 R^{21}로 임의로 치환된다. 상기 사이클로알킬, 상기 사이클로알케닐, 상기 헤테로사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알케닐은 융합된 환 B 및 D와 함께 스피로사이클릭 환 시스템을 형성함을 이해할 것이다. 상기 사이클로알킬(이는 R^{2A}, R^{2B} 및 R^{2A}와 R^{2B}를 지닌 탄소 원자로부터 형성됨)은 바람직하게는 모노사이클릭 사이클로알킬, 보다 바람직하게는 C_{3-7} 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 또는 사이클로헵틸)이고; 상기 사이클로알킬의 특히 바람직한 예는 사이클로펜틸이다. 상기 사이클로알케닐(이는 R^{2A}, R^{2B} 및 R^{2A}와 R^{2B}를 지닌 탄소 원자로부터 형성됨)은 바람직하게는 모노사이클릭 사이클로알케닐, 보다 바람직하게는 C_{4-7} 사이클로알케닐(예를 들어, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 또는 사이클로헵텐틸)이고; 상기 사이클로알케닐의 특히 바람직한 예는 사이클로부테닐 또는 사이클로펜테닐이다. 상기 헤테로사이클로알킬(이는 R^{2A}, R^{2B} 및 R^{2A}와 R^{2B}를 지닌 탄소 원자로부터 형성됨)은 바람직하게는 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 보다 바람직하게는 3원 내지 7원 헤테로사이클로알킬(예를 들어, 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 환 헤테로원자를 함유하고, 여기서 나머지 모든 환 원자는 탄소 원자이다), 더욱 더 바람직하게는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 하나의 환 헤테로원자(여기서 다른 모든 환 원자는 탄소 원자이다)를 갖는 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬의 상응하는 예는 테트라하이드로푸라닐(이는, 예를 들어, 3-위치의 탄소 환 원자를 통해 부착될 수 있음), 테트라하이드로피라닐(이는, 예를 들어, 4-위치의 탄소 환 원자를 통해 부착될 수 있음), 테트라하이드로티오페닐(이는, 예를 들어, 3-위치의 탄소 환 원자를 통해 부착될 수 있음), 티아닐(이는, 예를 들어, 4-위치의 탄소 환 원자를 통해 부착될 수 있음), 피롤리디닐(이는, 예를 들어, 3-위치의 탄소 환 원자를 통해 부착될 수 있음), 또는 피페리디닐(이는, 예를 들어, 4-위치의 탄소 환 원자를 통해 부착될 수 있음)을 포함하고; 상기 헤테로사이클로알킬의 특히 바람직한 예는 테트라하이드로푸라닐(이는, 예를 들어, 3-위치의 탄소 환 원자를 통해 부착될 수 있음)이다. 상기 헤테로사이클로알케닐(이는 R^{2A}, R^{2B} 및 R^{2A}와 R^{2B}를 지닌 탄소 원자로부터 형성됨)은 바람직하게는 모노사이클릭 헤테로사이클로알케닐, 보다 바람직하게는 4원 내지 7원 헤테로사이클로알케닐(예를 들어, 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 환 헤테로원자를 함유하고, 여기서 나머지 모든 환 원자는 탄소 원자이다), 더욱 더 바람직하게는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 하나의 환 헤테로원자(여기서 다른 모든 환 원자는 탄소 원자이다)를 갖는 4원 내지 7원 헤테로사이클로알케닐이다. R^{2A} 및 R^{2B}가 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 그룹 R^{21}로 임의로 치환되는 것이 특히 바람직하다. 더욱 더 바람직하게는, R^{2A} 및 R^{2B}는 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로펜틸 또는 테트라하이드로푸라닐을 형성하고, 여기서 상기 사이클로펜틸 또는 상기 테트라하이드로푸라닐은 하나 이상의 그룹 R^{21}로 임의로 치환되며(더욱 더 바람직하게는, R^{2A} 및 R^{2B}는 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 그룹 R^{21}로 임의로 치환된 사이클로펜틸을 형성한다); 따라서, 환 B 및 환 D의 상기 바람직한 정의에 따르면, 화학식 I의 화합물은 하기 구조 중 하나를 갖는 것이 특히 바람직하다:

[0144]  또는 ;

[0145] 여기서 상기 도시된 화학식에서 사이클로펜틸 환 및 테트라하이드로푸란 환은 각각 하나 이상의 그룹 R^{21}로 임의로 치환된다. 이 경우에, 환 B 및 환 D의 상기 바람직한 정의에 따르면, 화학식 I의 화합물이 하기 구조 중 하나를 갖는 것이 훨씬 더 바람직하다:

[0146]  또는 ,

[0147] 여기서 상기 도시된 화학식에서 사이클로펜틸 환 및 테트라하이드로푸란 환은 각각 하나 이상의 그룹 R^{21}로 임의로 치환되고; 더욱 더 바람직하게는, 화학식 I의 화합물은 하기 구조를 갖는다:

[0148] ,

[0149] 여기서 상기 도시된 화학식에서 사이클로펜틸 환은 하나 이상의 그룹 R^{21}로 임의로 치환된다.

[0150] 대안적으로(즉, R^{2A} 및 R^{2B}가 서로 결합되지 않는 경우), 그룹 R^{2A} 및 R^{2B}는 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹은 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{22}로 임의로 치환되며, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 또는 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹에 포함된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) $-CH_2-$ 단위는 각각 -O-, -NH-, -N(C_{1-5} 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 추가로 여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0151] R^{2A} 및 R^{2B}가 서로 결합되지 않는 경우, R^{2A} 및 R^{2B}가 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹이 각각 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹으로 임의로 치환되며, 여기서 상기 알킬, 상기 알케닐, 상기 알키닐, 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 알킬렌 그룹, 또는 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 알킬렌 그룹에 포함된 하나 이상의(예를 들어,

1, 2 또는 3개의) $-CH_2-$ 단위가 각각 -O-, -NH-, $-N(C_{1-5}$ 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 추가로 여기서 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹이 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, R^{2A} 및 R^{2B}는 각각 C_{1-5} 알킬, $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-사이클로알킬, $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-아릴, $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로사이클로알킬, 및 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-사이클로알킬, 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-아릴, 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로사이클로알킬, 또는 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로아릴 중 어느 하나에서 상기 알킬 또는 알킬렌 그룹은 -OH, $-O(C_{1-5}$ 알킬), -SH, $-S(C_{1-5}$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-N(C_{1-5}$ 알킬)$(C_{1-5}$ 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, $-O-(C_{1-5}$ 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며, 여기서 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-사이클로알킬, 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-아릴, 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로사이클로알킬, 또는 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로아릴 중 어느 하나에서 상기 알킬 또는 알킬렌 그룹에 포함된 하나 이상의 $-CH_2-$ 단위는 각각 -O-, -NH-, $-N(C_{1-5}$ 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 추가로 여기서 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-사이클로알킬의 사이클로알킬 그룹, 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-아릴의 아릴 그룹, 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로사이클로알킬의 헤테로사이클로알킬 그룹, 및 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로아릴의 헤테로아릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다. 더욱 더 바람직하게는, R^{2A} 및 R^{2B}는 각각 C_{1-5} 알킬, $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-사이클로알킬, $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-아릴(예를 들어, $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-페닐, 예를 들어 $-CH_2-$페닐), $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로사이클로알킬, 및 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-사이클로알킬, 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-아릴, 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로사이클로알킬, 또는 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로아릴 중 어느 하나에서 상기 알킬 또는 알킬렌 그룹은 -OH, $-O(C_{1-5}$ 알킬), -SH, $-S(C_{1-5}$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-N(C_{1-5}$ 알킬)$(C_{1-5}$ 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, $-O-(C_{1-5}$ 할로알킬), 및-CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되고, 추가로 여기서 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-사이클로알킬의 사이클로알킬 그룹, 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-아릴의 아릴 그룹, 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로사이클로알킬의 헤테로사이클로알킬 그룹, 및 상기 $-(C_{0-5}$ 알킬렌)-헤테로아릴의 헤테로아릴은 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -OH, $-O(C_{1-5}$ 알킬), -SH, $-S(C_{1-5}$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-N(C_{1-5}$ 알킬)$(C_{1-5}$ 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, $-O-(C_{1-5}$ 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다. 더욱 더 바람직하게는, R^{2A} 및 R^{2B}는 각각 C_{1-5} 알킬, $-(C_{0-3}$ 알킬렌)-사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필, $-CH_2-$사이클로프로필, 사이클로부틸, $-CH_2-$사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 $-CH_2-$사이클로펜틸), $-(C_{0-3}$ 알킬렌)-헤테로사이클로알킬[예를 들어 옥세타닐(예를 들어 옥세탄-2-일 또는 옥세탄-3-일), $-CH_2-$옥세타닐(예를 들어 옥세탄-2-일메틸 또는 옥세탄-3-일메틸), 테트라하이드로푸라닐(예를 들어 테트라하이드로푸란-3-일), $-CH_2-$테트라하이드로푸라닐(예를 들어 테트라하이드로푸란-3-일메틸), 테트라하이드로피라닐(예를 들어 테트라하이드로피란-4-일), 또는 $-CH_2-$테트라하이드로피라닐(예를 들어 테트라하이드로피란-4-일메틸)], 또는 $-(C_{0-3}$ 알킬렌)-헤테로아릴[예를 들어, $-CH_2-$옥사졸릴(예를 들어 옥사졸-2-일메틸, 옥사졸-4-일메틸, 또는 옥사졸-5-일메틸), $-CH_2-$피리디닐(예를 들어 피리딘-2-일메틸, 피리딘-3-일메틸, 또는 피리딘-4-일메틸), $-C(-CH_3)(-CH_3)-$피리디닐(예를 들어 $-C(-CH_3)(-CH_3)-$(피리딘-2-일)), $-CH_2-$피리미디닐(예를 들어 피리미딘-2-일메틸), $-CH_2-$피라지닐(예를 들어 피라진-2-일메틸)]부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬은 -OH, $-O(C_{1-5}$ 알킬), -SH, $-S(C_{1-5}$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-N(C_{1-5}$ 알킬)$(C_{1-5}$ 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, $-O-(C_{1-5}$ 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되고, 추가로 여기서 상기 $-(C_{0-3}$ 알킬렌)-사이클로알킬의 사이클로알킬 그룹, 상기 $-(C_{0-3}$ 알킬렌)-헤테로사이클로알킬의 헤테로사이클로알킬 그룹 및 상기 $-(C_{0-3}$ 알킬렌)-헤테로아릴의 헤테로아릴 그룹은 각각 C_{1-5} 알킬, -OH, $-O(C_{1-5}$ 알킬), -SH, $-S(C_{1-5}$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-N(C_{1-5}$ 알킬)$(C_{1-5}$ 알킬), 할

로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다. 따라서, 예를 들어, R^{2A} 및 R^{2B}는 각각 독립적으로 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬일 수 있고; R^{2A} 및/또는 R^{2B}의 상응하는 바람직한 예는 1 또는 2개의 그룹 -O(C_{1-5} 알킬)로 치환된 C_{1-5} 알킬(예를 들어, 3급-부틸), 예를 들어, $-C(-CH_3)(-CH_3)-CH_2-O-CH_3$, $-C(-CH_3)(-CH_3)-CH_2-O-CH_2-CH_3$, $-CH(-CH_2-O-CH_3)(-CH_2-O-CH_3)$, $-CH(-CH_3)-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$이다. R^{2A} 및/또는 R^{2B}의 추가의 예는 C_{1-5} 알킬, 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된 -(C_{0-3} 알킬렌)-페닐; 특히 4-클로로-3-플루오로페닐 또는 4-클로로-3-플루오로페닐메틸이다. 따라서, 예를 들어, R^{2A}는 4-클로로-3-플루오로페닐일 수 있고 R^{2B}는 C_{1-5} 알킬(예를 들어, 메틸)일 수 있다. R^{2A} 및 R^{2B} 각각의 특히 바람직한 예는 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소-부틸, 2급-부틸(예를 들어, (*S*)-2급-부틸 또는 (*R*)-2급-부틸), 3급-부틸, 사이클로프로필메틸, 1-메틸사이클로부틸, 3-(메톡시메틸)사이클로부틸메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, $-C(-CH_3)(-CH_3)-CH_2-O-CH_3$, $-C(-CH_3)(-CH_3)-CH_2-O-CH_2-CH_3$, $-CH(-CH_3)-CH_2-O-CH_3$ (예를 들어, (*S*)-$CH(-CH_3)-CH_2-O-CH_3$ 또는 (*R*)-$CH(-CH_3)-CH_2-O-CH_3$), $-CH_2CH_2-O-CH_3$, $-CH(-CH_2-O-CH_3)(-CH_2-O-CH_3)$, $-CH_2-$(사이클로부트-1,3-디일)$-CH_2-O-CH_3$, 피리딘-2-일메틸, 6-메톡시피리딘-2-일메틸, 또는 1-메틸-1-(피리딘-2-일)에틸을 포함한다. 여전히 보다 바람직하게는, R^{2A} 및 R^{2B}는 각각 독립적으로 C_{1-5} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소-부틸, 2급-부틸, 또는 3급-부틸)이다. 따라서, 특별히 바람직한 예로서, R^{2A} 및 R^{2B}는 각각 메틸일 수 있다. 상기 본원에 기재된 R^{2A} 및 R^{2B}의 각각의 일반적이고 바람직한 정의에 대해, 그룹 R^{2A} 및 R^{2B}는 동일하거나 상이할 수 있음을 이해할 것이다.

[0152] 또한, 상기 설명한 바와 같이, 그룹 R^{2A}는 또한 그룹 R^{Y}(있다면; 바람직하게는 그룹 R^{2A}를 지닌 탄소 환 원자에 직접 인접한 환 원자에 부착된 R^{Y})와 서로 결합하여, 상기 그룹 R^{2A} 및 R^{Y}가 부착되는 환 원자와 함께, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고, 여기서 상기 카보사이클릴 또는 상기 헤테로사이클릴은 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다. 특히, 그룹 R^{2A}는 그룹 R^{Y}(있다면)(여기서 상기 그룹 R^{Y}는 그룹 R^{2A}를 지닌 탄소 환 원자에 직접 인접한 환 원자에 부착된다)와 서로 결합하여, 상기 그룹 R^{2A} 및 R^{Y}가 부착되는 환 원자와 함께, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고, 여기서 상기 카보사이클릴 또는 상기 헤테로사이클릴은 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되며; 상응하는 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴은 그후 환 B에 융합되고, 이것은 환 D와 함께, 융합된 트리사이클릭 환 시스템을 야기할 것임을 이해할 것이다. 상기 그룹 R^{2A} 및 R^{Y}로부터(및 이들 그룹 R^{2A} 및 R^{Y}가 부착되는 환 원자로부터) 형성된 카보사이클릴은, 예를 들어, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 또는 아릴일 수 있고; 바람직하게는, 상기 카보사이클릴은 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 상기 그룹 R^{2A} 및 R^{Y}로부터(및 이들 그룹 R^{2A} 및 R^{Y}가 부착되는 환 원자로부터) 형성된 헤테로사이클릴은, 예를 들어, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 또는 헤테로아릴일 수 있고; 바람직하게는, 상기 헤테로사이클릴은 헤테로사이클로알킬, 예를 들어, 테트라하이드로푸라닐(이는, 예를 들어, 위치 2 및 3의 환 탄소 원자를 통해 부착될 수 있음)이다. 따라서, R^{2A} 및 그룹 R^{Y}(바람직하게는 R^{2A}를 지닌 탄소 환 원자에 직접 인접한 환 원자에 부착된 그룹 R^{Y})가 서로 결합되는 경우, 이들은 서로 결합하여, 이들이 부착되는 환 원자와 함께, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되는 것이 특히 바람직하다. R^{2A} 및 그룹 R^{Y}가 서로 결합되는 경우, 그룹 R^{2B}가 상기 본원에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다(R^{2A} 및 R^{2B}가 서로 결합되지 않는 경우에 R^{2B}의 일반적이고 바람직한 의미 참조).

[0153] 각각의 R^{21}은 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬

렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0154] 바람직하게는, 각각의 R^{21}은 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), -SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다. 보다 바람직하게는, 각각의 R^{21}은 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다. 더욱 더 바람직하게는, 각각의 R^{21}은 C_{1-5} 알킬(예를 들어, 메틸), 할로겐(예를 들어, -F, -Cl, -Br, 또는 -I), C_{1-5} 할로알킬(예를 들어, -CF_3), -O-(C_{1-5} 할로알킬)(예를 들어, -OCF_3), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된다.

[0155] 각각의 R^{22}는 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5}

알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), -SO_2-(C_{1-5} 알킬), 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 카보사이클릴 및 상기 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0156] 바람직하게는, 각각의 R^{22}는 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), 및 -SO_2-(C_{1-5} 알킬)로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 각각의 R^{22}는 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된다.

[0157] 각각의 R^X는 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0158] 바람직하게는, 각각의 R^X는 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), -SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬

렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다. 보다 바람직하게는, 각각의 R^{X}는 C_{1-5} 알킬, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필), 및 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-사이클로알킬의 사이클로알킬 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클로알킬의 헤테로사이클로알킬 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0159] 각각의 R^{Y}는 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 $-L^{Z}-R^{Z}$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고;

[0160] 여기서 동일한 환 탄소 원자에 부착되는 임의의 두 개의 그룹 R^{Y}(있다면)는 (i) 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되거나, (ii) 서로 그룹 =O를 형성할 수 있다.

[0161] 바람직하게는, 각각의 R^{Y}는 C_{1-5} 알킬, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-아릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필), -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로아릴(예를 들어, 피리디닐; 예를 들어 피리딘-2-일), 및 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-아릴의 아릴 그룹, 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-사이클로알킬의 사이클로알킬 그룹, 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로아릴의 헤테로아릴 그룹, 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클로알킬의 헤테로사이클로알

킬 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고; 여기서 동일한 환 탄소 원자에 부착되는 임의의 두 개의 그룹 R^{Y}(있다면)는 (i) 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬(예를 들어, C_{3-7} 사이클로알킬) 또는 헤테로사이클로알킬(예를 들어, 3원 내지 7원 헤테로사이클로알킬)을 형성할 수 있고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되거나, (ii) 서로 그룹 =O을 형성할 수 있다. 보다 바람직하게는, 각각의 R^{Y}는 C_{1-5} 알킬, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된다. 환 B가 0, 1, 2 또는 3개의 그룹 R^{Y}, 보다 바람직하게는 0, 1 또는 2개의 그룹 R^{Y}, 더욱 더 바람직하게는 0 또는 1개의 그룹 R^{Y}로 치환되고, 더욱 더 바람직하게는 환 B가 어떠한 그룹 R^{Y}로도 치환되지 않는 것이 또한 바람직하다.

[0162] 그룹 L은 -CO-, -SO- 및 $-SO_2$-로부터 선택된다. 바람직하게는, L은 -CO- 또는 $-SO_2$-이다. 보다 바람직하게는, L은 -CO-이다.

[0163] 그룹 A는 -N(-R^{N})-R^{N} 또는 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 헤테로사이클릴은 환 질소 원자를 통해 그룹 L에 부착되고, 여기서 상기 헤테로사이클릴은 하나 이상의(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) 그룹 R^{A}로 임의로 치환된다.

[0164] 각각의 R^{N}은 수소, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, -(C_{0-8} 알킬렌)-OH, -(C_{0-8} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SH, -(C_{0-8} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-NH_2, -(C_{1-8} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-할로겐, -(C_{1-8} 알킬렌)-C_{1-5} 할로알킬, -(C_{0-8} 알킬렌)-O-(C_{1-8} 할로알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-CN, -(C_{0-8} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-8} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-8} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-8} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-8} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-8} 알킬, 상기 C_{2-8} 알케닐, 상기 C_{2-8} 알키닐에, 및 상기한 C_{0-8} 알킬렌 및 C_{1-8} 알킬렌 그룹 중 어느 것에 포함된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) $-CH_2$- 단위는 각각 -O-, -NH-, -N(C_{1-5} 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2$-로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 여기서 상기 -(C_{0-8} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-8} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고, 여기서 적어도 하나의 그룹 R^{N}은 수소가 아니다.

[0165] 바람직하게는, 각각의 R^{N}은 수소, C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-NH_2, -(C_{1-5} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-할로겐, -(C_{1-5} 알킬렌)-C_{1-5} 할로알킬, -(C_{0-5} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-CN, -(C_{0-5} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-5} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-5} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-5} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-5}

알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-5} 알킬, 상기 C_{2-5} 알케닐, 상기 C_{2-5} 알키닐에, 및 상기한 C_{0-5} 알킬렌 및 C_{1-5} 알킬렌 그룹 중 어느 것에 포함된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) -CH_2- 단위는 각각 -O-, -NH-, -N(C_{1-5} 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 -SO_2-로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고, 여기서 적어도 하나의 그룹 R^N은 수소가 아니다.

[0166] 상기 설명한 바와 같이, 그룹 A가 -N(-R^N)-R^N인 경우, 적어도 하나의 그룹 R^N은 수소가 아니다. 특히, 그룹 A는, 예를 들어, -NH-R^N, -N(C_{1-5} 알킬)-R^N, 또는 -N[-(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬)]-R^N일 수 있고, 여기서 R^N은 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-NH_2, -(C_{1-5} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-할로겐, -(C_{1-5} 알킬렌)-C_{1-5} 할로알킬, -(C_{0-5} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-CN, -(C_{0-5} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-5} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-5} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-5} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-5} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{1-5} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴, 및 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-5} 알킬, 상기 C_{2-5} 알케닐, 상기 C_{2-5} 알키닐에, 및 상기한 C_{0-5} 알킬렌 및 C_{1-5} 알킬렌 그룹 중 어느 것에 포함된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) -CH_2- 단위는 각각 -O-, -NH-, -N(C_{1-5} 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 -SO_2-로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체되고, 추가로 여기서 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-5} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다. 그룹 A의 상응하는 바람직한 예는 -NH-C(-CH_3)(-CH_3)-CH_2-N(-CH_3)-(5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일), -NH-C(-CH_3)(-CH_3)-CH_2-N(-CH_3)-(5-카복시-피리딘-2-일), -NH-C(-CH_3)(-CH_3)-CO-N(-CH_3)-CH_2-CO-NH_2, -NH-C(-CH_3)(-CH_3)-CO-N(-CH_3)(-CH_3), -NH-C(-CH_3)(-CH_3)-CO-NH-CH_3, -NH-CH(-CH_3)-CH_2-COOH, -NH-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-COOH, -NH-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-CH_2-COOH, -NH-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-CH_2-CO-NH_2, -NH-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-CH_2-CO-N(-CH_3)-CH_3, -NH-(1-(아미노카보닐)사이클로프로판-1-일), -N(C_{1-5} 알킬)-C(-CH_3)(-CH_3)-CH_2-N(-CH_3)-(5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일), -N(C_{1-5} 알킬)-C(-CH_3)(-CH_3)-CH_2-N(-CH_3)-(5-카복시-피리딘-2-일), -N(C_{1-5} 알킬)-C(-CH_3)(-CH_3)-CO-N(-CH_3)-CH_2-CO-NH_2, -N(C_{1-5} 알킬)-C(-CH_3)(-CH_3)-CO-N(-CH_3)(-CH_3), -N(C_{1-5} 알킬)-C(-CH_3)(-CH_3)-CO-NH-CH_3, -N(C_{1-5} 알킬)-CH(-CH_3)-CH_2-COOH, -N(C_{1-5} 알킬)-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-COOH, -N(C_{1-5} 알킬)-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-CH_2-COOH, -N(C_{1-5} 알킬)-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-CH_2-CO-NH_2, -N(C_{1-5} 알킬)-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-CH_2-CO-N(-CH_3)-CH_3, -N(C_{1-5} 알킬)-(1-(아미노카보닐)사이클로프로판-1-일), -N[-(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬)]-C(-CH_3)(-CH_3)-CH_2-N(-CH_3)-(5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일), -N[-(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬)]-C(-CH_3)(-CH_3)-CH_2-N(-CH_3)-(5-카복시-피리딘-2-일), -N[-(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬)]-C(-CH_3)(-CH_3)-CO-N(-CH_3)-CH_2-CO-NH_2, -N[-(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬)]-C(-CH_3)(-CH_3)-CO-N(-CH_3)(-CH_3), -N[-(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬)]-C(-CH_3)(-CH_3)-CO-NH-CH_3, -N[-(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬)]-CH(-CH_3)-CH_2-COOH, -N[-(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬)]-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-COOH, -N[-(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬)]-CH_2-

CH_2-CH(-CH_3)-CH_2-COOH, -N[-(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬)]-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-CH_2-CO-NH_2, -N[-(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬)]-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-CH_2-CO-N(-CH_3)-CH_3, 또는 -N[-(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬)]-(1-(아미노카보닐)사이클로프로판-1-일)을 포함한다. 그룹 A의 특히 바람직한 예는 -N(-CH_3)-C(-CH_3)(-CH_3)-CH_2-N(-CH_3)-(5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일), -N(-CH_3)-C(-CH_3)(-CH_3)-CH_2-N(-CH_3)-(5-카복시-피리딘-2-일), -N(-CH_2CH_2-O-CH_3)-C(-CH_3)(-CH_3)-CH_2-N(-CH_3)-(5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일), -N(-CH_2CH_2-O-CH_3)-C(-CH_3)(-CH_3)-CH_2-N(-CH_3)-(5-카복시-피리딘-2-일), -N(-CH_3)-C(-CH_3)(-CH_3)-CO-N(-CH_3)-CH_2-CO-NH_2, -N(-CH_3)-C(-CH_3)(-CH_3)-CO-N(-CH_3)(-CH_3), -N(-CH_3)-C(-CH_3)(-CH_3)-CO-NH-CH_3, -N(-CH_3)-CH(-CH_3)-CH_2-COOH, -N(-CH_3)-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-COOH, -N(-CH_3)-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-CH_2-COOH, -N(-CH_3)-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-CH_2-CO-NH_2, -N(-CH_3)-CH_2-CH_2-CH(-CH_3)-CH_2-CO-N(-CH_3)-CH_3, 또는 -NH-(1-(아미노카보닐)사이클로프로판-1-일)을 포함한다.

[0167] 바람직하게는, 그룹 A는 환 질소 원자를 통해 그룹 L에 부착되는 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 헤테로사이클릴은 하나 이상의 그룹 R^A로 임의로 치환된다. 상기 헤테로사이클릴은, 예를 들어, 5원 내지 14원 헤테로사이클릴일 수 있다. 보다 바람직하게는, 그룹 A는 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐이고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알케닐은 환 질소 원자를 통해 그룹 L에 부착되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알케닐은 하나 이상의 그룹 R^A로 임의로 치환된다. 상기 헤테로사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알케닐은, 예를 들어, 5원 내지 14원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 14원 헤테로사이클로알케닐일 수 있다. 더욱 더 바람직하게는, 그룹 A는 환 질소 원자를 통해 그룹 L에 부착되는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 그룹 R^A로 임의로 치환된다. 상기 헤테로사이클로알킬은 바람직하게는 하나의 질소 환 원자(이를 통해 헤테로사이클로알킬이 그룹 L에 부착됨)를 함유하고 임의로 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 추가의 환 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 11원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 나머지 모든 환 원자는 탄소 원자이며, 여기서 임의의 질소 환 원자(있다면) 및/또는 임의의 황 환 원자(있다면)는 임의로 산화되고, 여기서 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화된다(즉 옥소 그룹을 형성한다. 보다 바람직하게는, 상기 헤테로사이클로알킬은 하나의 질소 환 원자(이를 통해 헤테로사이클로알킬이 그룹 L에 부착됨)를 함유하고 임의로 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 환 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 7원(더욱 더 바람직하게는 6원) 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 나머지 모든 환 원자는 탄소 원자이며, 여기서 임의의 질소 환 원자(있다면) 및/또는 임의의 황 환 원자(있다면)는 임의로 산화되고, 여기서 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화된다. 또한, 헤테로사이클로알킬은 락탐 관능기를 함유할 수 있으며, 즉, 헤테로사이클로알킬은 (이를 통해 그룹 A가 그룹 L에 부착되는 제1 질소 환 원자 이외에) 산화된 탄소 환 원자(C=O)에 인접한 제2 질소 환 원자를 함유할 수 있다. 그룹 A의 상응하는 바람직한 예는 하나 이상의(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) 그룹 R^A로 임의로 치환된 3-옥소피페라진-1-일이고; 그룹 A의 상응하는 특히 바람직한 예는 2,2-디메틸-피페라진-3-온-1-일(이는 임의로 하나 이상의 R^A로 추가로 치환될 수 있음)이다. 그룹 A의 추가의 바람직한 예는 하나 이상의(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) 그룹 R^A로 임의로 치환된 4-(5-카복시피리딘-2-일)피페라진-1-일이고; 그룹 A의 상응하는 바람직한 예는 2,2-디메틸-4-(5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일)피페라진-1-일 또는 2,2-디메틸-4-(5-카복시-피리딘-2-일)피페라진-1-일(이들 각각은 임의로 하나 이상의 R^A로 추가로 치환될 수 있음), 특히 2,2-디메틸-4-(5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일)피페라진-1-일을 포함한다. 그룹 A의 추가의 바람직한 예는 하나 이상의(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) 그룹 R^A로 임의로 치환된 4-(5-카복시메틸피리딘-2-일)피페라진-1-일이고; 그룹 A의 상응하는 바람직한 예는 2,2-디메틸-4-(5-카복시메틸피리딘-2-일)피페라진-1-일(이는 임의로 하나 이상의 R^A로 추가로 치환될 수 있음)을 포함한다. 그룹 A의 추가의 바람직한 예는 4-(4-카복시티아졸-2-일)피페라진-1-일 또는 4-(5-카복시티아졸-2-일)피페라진-1-일이고, 이는 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) 그룹 R^A로 임의로 치환되며; 그룹 A의 상응하는 바람직한 예는 2,2-디메틸-4-(4-카복시티아졸-2-일)피페라진-1-일 또는 2,2-디메틸-4-(5-카복시티아졸-2-일)피페라진-1-일(이들 각각은 임의로 하나 이상의 R^A로 추가로 치환될 수 있음)을 포함한다. 그룹 A의 추가의 바람직한 예는 하나 이상의(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) 그룹 R^A로 임의로 치환된 4-(카복시메틸)피페리딘-1-일이고; 그룹 A의 상응하는 바람직한 예는 3-메톡시-4-(카복시메틸)피페리딘-1-일, 3-메틸-4-(카복시메틸)피페리딘-1-일, 또는 3-플루오로-4-(카복시

메틸)피페리딘-1-일(이들 각각은 임의로 하나 이상의 R^A로 추가로 치환될 수 있음)을 포함한다.

[0168] 그룹 A의 추가의 예는 실시예 섹션에, 특히 실시예 1 내지 282 중 어느 하나에 기재된 화학식 I의 화합물에 포함된 특정 그룹 A 중 어느 것을 포함한다.

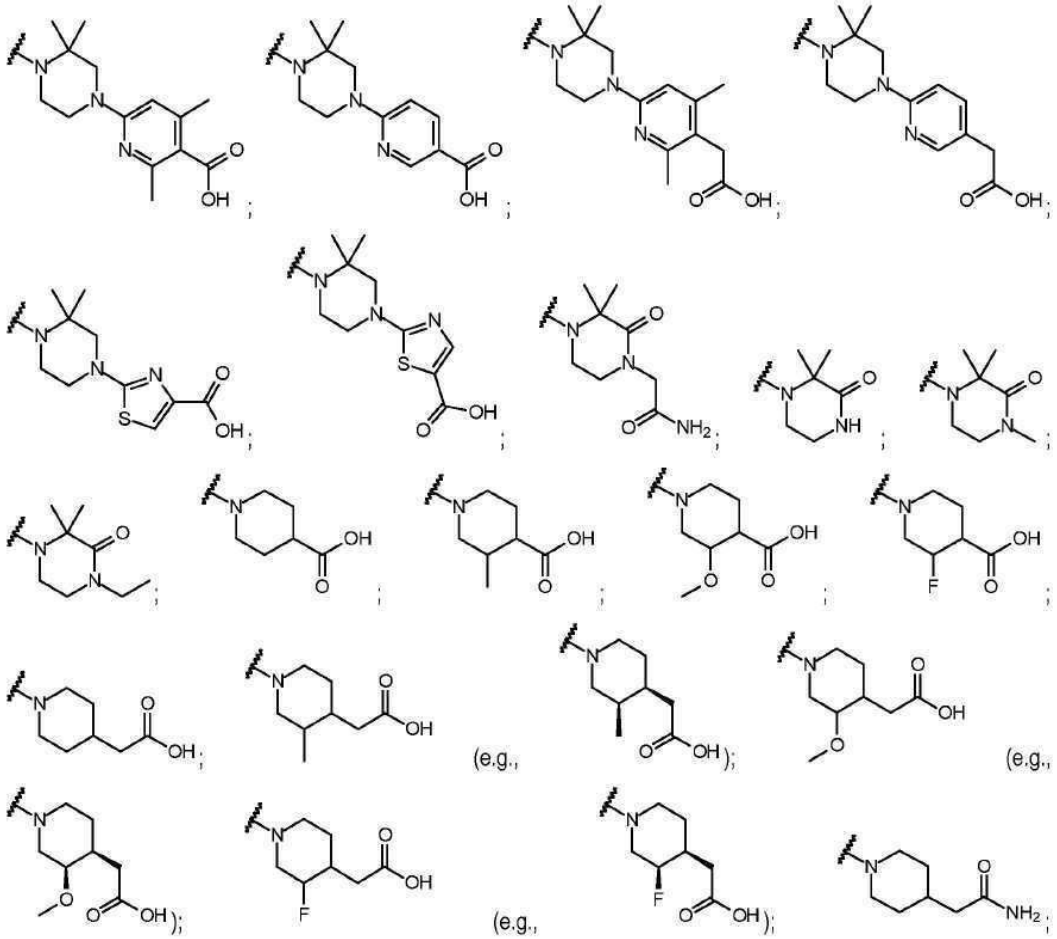
[0169] 각각의 R^A는 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-카보사이클릴의 카보사이클릴 그룹 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 그룹은 각각 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고; 추가로 여기서 그룹 A의 동일한 탄소 원자에 부착된 임의의 두 개의 그룹 R^A는 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된다.

[0170] 바람직하게는, 각각의 R^A는 C_{1-5} 알킬, -(C_{0-3} 알킬렌)-OH, -(C_{0-3} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SH, -(C_{0-3} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-할로겐, -(C_{0-3} 알킬렌)-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-(C_{1-5} 할로알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CN, -(C_{0-3} 알킬렌)-CHO, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-COOH, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-O-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-아릴, -(C_{0-3} 알킬렌)-사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필), -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로아릴(예를 들어, 피리디닐; 예를 들어 피리딘-2-일), 및 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-아릴의 아릴 그룹, 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-사이클로알킬의 사이클로알킬 그룹, 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로아릴의 헤테로아릴 그룹, 및 상기 -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클로알킬의 헤테로사이클로알킬 그룹은 각각 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환되고; 추가로 여기서 그룹 A의 동일한 탄소 원자에 부착된 임의의 두 개의 그룹 R^A는 또한 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬(예를 들어, C_{3-7} 사이클로알킬, 예를 들어 사이클로프로필)을 형성할 수 있다.

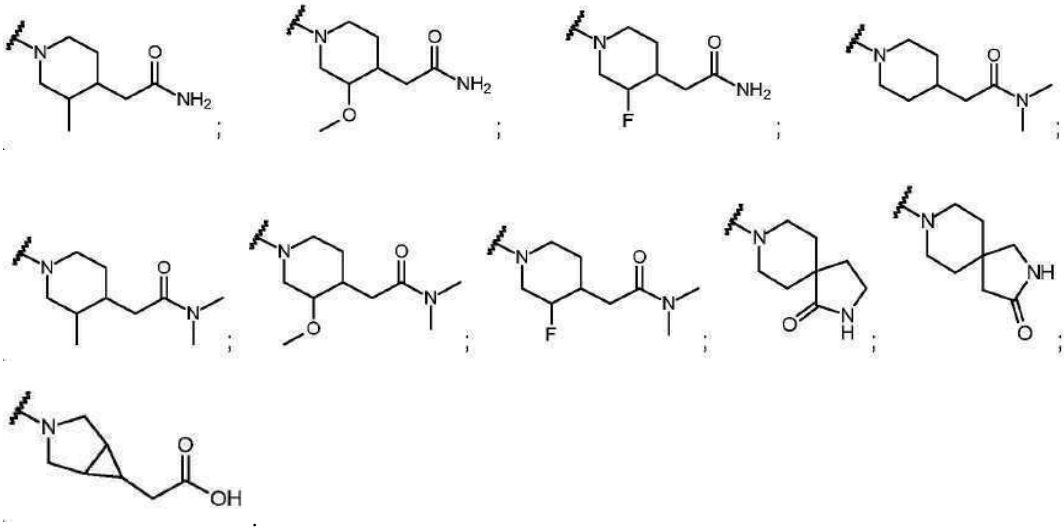
[0171] 그룹 A가 헤테로사이클릴(상기 본원에 기재된 바와 같이, 본원에 기재된 상응하는 바람직한 또는 예시적인 사이

클릭 그룹 A 중 어느 것을 포함함; 하기에서 "환 A"라고 함)인 경우, 적어도 두 개의 치환기 R^A가 존재하고, 이것이 환 A의 동일한 탄소 환 원자에 부착되고, 이것이 각각 독립적으로 C_{1-5} 알킬 그룹이거나 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 환 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬 그룹을 형성하는 것이 특히 바람직하다. 따라서, 그룹 A가 환 질소 원자를 통해 그룹 L에 부착되는 헤테로사이클로알킬(상기 본원에 기재된 특정 헤테로사이클로알킬 그룹 중 어느 것 포함)이고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬이 (i) 동일한 환 탄소 원자에 부착된 두 개의 C_{1-5} 알킬 그룹으로 치환되거나 (ii) 동일한 환 탄소 원자에 부착되고 서로 결합하여, 이들이 부착되는 환 탄소 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬 그룹(예를 들어 사이클로프로필 그룹)을 형성하는 두 개의 치환기 R^A로 치환되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬이 임의로 하나 이상의 그룹 R^A로 추가로 치환되는 것이 특히 바람직하다. 더욱 더 바람직하게는, 그룹 A는 환 질소 원자를 통해 그룹 L에 부착되는 헤테로사이클로알킬(상기 본원에 기재된 특정 헤테로사이클로알킬 그룹 중 어느 것 포함)이고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 동일한 환 탄소 원자에 부착된 두 개의 C_{1-5} 알킬 그룹으로 치환되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 임의로 하나 이상의 그룹 R^A(예를 들어, 5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일인 하나의 그룹 R^A)로 추가로 치환된다. 동일한 환 탄소 원자에 부착된 두 개의 C_{1-5} 알킬 그룹은 동일하거나 상이할 수 있고, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로부터 독립적으로 선택되고; 보다 바람직하게는, 동일한 환 탄소 원자에 부착된 두 개의 C_{1-5} 알킬 그룹은 각각 메틸이다. C_{3-7} 사이클로알킬 그룹(이는 두 개의 서로 결합된 치환기 R^A로부터 형성됨)은 바람직하게는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로부터 선택되고; 보다 바람직하게는, C_{3-7} 사이클로알킬 그룹은 사이클로프로필 그룹이다. 두 개의 C_{1-5} 알킬 그룹 또는 두 개의 서로 결합된 치환기 R^A(이는 함께 C_{3-7} 사이클로알킬 그룹을 형성함)가 부착되는 위치, 즉 환 A의 특정 탄소 환 원자는 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 두 개의 C_{1-5} 알킬 그룹 또는 두 개의 서로 결합된 치환기 R^A(이는 함께 C_{3-7} 사이클로알킬 그룹을 형성함)는 (i) 이를 통해 환 A가 그룹 L에 부착되는 질소 환 원자에 직접 인접하거나, (ii) 상기 질소 환 원자(이를 통해 환 A가 그룹 L에 부착됨)로부터의 하나의 환 원자에 의해 분리되거나, (iii) 상기 질소 환 원자(이를 통해 환 A가 그룹 L에 부착됨)로부터의 두 개의 환 원자에 의해 분리된 (환 A의) 탄소 환 원자에 부착될 수 있다. 환 A의 상응하는 바람직한 예는 2,2-디메틸-피페라진-1-일, 3,3-디메틸-피페라진-1-일, 2,2-디메틸-피페라진-3-온-1-일, 2,2,4-트리메틸-피페라진-3-온-1-일, 4-에틸-2,2-디메틸-피페라진-3-온-1-일, 스피로[피페라진-2,1'-사이클로프로판]-1-일, 스피로[피페라진-3,1'-사이클로프로판]-1-일, 2,2-디메틸-피페리딘-1-일, 3,3-디메틸-피페리딘-1-일, 4,4-디메틸-피페리딘-1-일, 스피로[피페리딘-2,1'-사이클로프로판]-1-일, 스피로[피페리딘-3,1'-사이클로프로판]-1-일, 또는 스피로[피페리딘-4,1'-사이클로프로판]-1-일을 포함하고, 여기서 상기한 그룹 각각에서 피페라지닐 모이어티, 피페라지노닐 모이어티 또는 피페리디닐 모이어티는 임의로 하나 이상의(예를 들어, 1 또는 2개의) 그룹 R^A(예를 들어, 5-카복시피리딘-2-일, 5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일, 5-카복시메틸-피리딘-2-일, 5-카복시메틸-4,6-디메틸-피리딘-2-일, 4-카복시티아졸-2-일, 및 5-카복시티아졸-2-일로부터 선택된 하나의 그룹 R^A)로 추가로 치환된다. 두 개의 C_{1-5} 알킬 그룹 또는 두 개의 서로 결합된 치환기 R^A(이는 함께 C_{3-7} 사이클로알킬 그룹, 바람직하게는 사이클로프로필 그룹을 형성함)가 이를 통해 환 A가 그룹 L에 부착되는 질소 환 원자에 직접 인접한 탄소 환 원자에 부착되는 것이 특히 바람직하다. 환 A의 상응하는 특히 바람직한 예는 2,2-디메틸-피페라진-1-일이고, 여기서 상기 2,2-디메틸-피페라진-1-일의 피페라지닐 그룹은 임의로 하나 이상의 그룹 R^A로 추가로 치환되고; 따라서, 환 A는, 예를 들어, 2,2-디메틸-4-(5-카복시피리딘-2-일)피페라진-1-일, 2,2-디메틸-4-(5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일)피페라진-1-일, 2,2-디메틸-4-(5-카복시메틸피리딘-2-일)피페라진-1-일, 2,2-디메틸-4-(5-카복시메틸-4,6-디메틸-피리딘-2-일)피페라진-1-일, 2,2-디메틸-4-(4-카복시티아졸-2-일)피페라진-1-일, 또는 2,2-디메틸-4-(5-카복시티아졸-2-일)피페라진-1-일일 수 있다. 환 A의 더욱 더 바람직한 예는 2,2-디메틸-4-(5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일)피페라진-1-일이다.

[0172] 상기에 따르면, 그룹 A가 하기 그룹 중 어느 하나로부터 선택되는 것이 특히 바람직하다:



[0173]



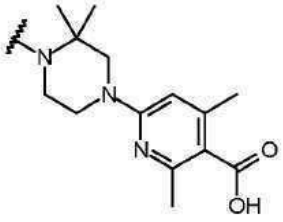
[0174]

[0175]

또는

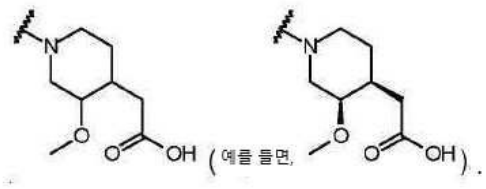
[0176] 그룹 A의 특별히 바람직한 예는 2,2-디메틸-4-(5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일)피페라진-1-일이다:

[0177]



[0178] 본 발명은 특히 그룹 A가 2,2-디메틸-4-(5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일)피페라진-1-일이고, R^{2A} 및 R^{2B}가 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 그룹 R^{21}로 임의로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬(바람직하게는 사이클로펜틸)을 형성하는 화학식 I의 화합물 뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 구체적으로 그룹 A가 2,2-디메틸-4-(5-카복시-4,6-디메틸-피리딘-2-일)피페라진-1-일이고, R^{2A} 및 R^{2B}가 각각 독립적으로 C_{1-5} 알킬(예를 들어, R^{2A} 및 R^{2B}는 각각 메틸일 수 있다)인 화학식 I의 화합물 뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물에 관한 것이다.

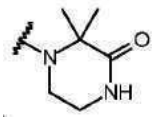
[0179] 그룹 A의 추가의 특별히 바람직한 예는 3-메톡시-4-(카복시메틸)피페리딘-1-일이다:



[0180]

[0181] 본 발명은 특히 그룹 A가 3-메톡시-4-(카복시메틸)피페리딘-1-일이고, R^{2A} 및 R^{2B}가 각각 독립적으로 C_{1-5} 알킬(예를 들어, R^{2A} 및 R^{2B}는 각각 메틸일 수 있다)인 화학식 I의 화합물 뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물에 관한 것이다.

[0182] 그룹 A의 추가의 특별히 바람직한 예는 2,2-디메틸-3-옥소-피페라진-1-일이다:

[0183] 

.

[0184] 본 발명은 특히 그룹 A가 2,2-디메틸-3-옥소-피페라진-1-일이고, R^{2A} 및 R^{2B}가 각각 독립적으로 C_{1-5} 알킬(예를 들어, R^{2A} 및 R^{2B}는 각각 메틸일 수 있다)인 화학식 I의 화합물 뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물에 관한 것이다.

[0185] 각각의 R^{Cyc}는 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO(C_{1-5} 알킬), -COOH, -COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO(C_{1-5} 알킬), $-CO-NH_2$, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), $-SO_2-NH_2$, $-SO_2$-NH(C_{1-5} 알킬), $-SO_2$-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), $-SO_2$-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), -P(=O)(-OH)(-OH), -P(=O)(-OH)(-O-C_{1-5} 알킬), -P(=O)(-O-C_{1-5} 알킬)(-O-C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-사이클로알킬, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클로알킬, 및 $-L^{Z}-R^{Z}$로부터 독립적으로 선택된다.

[0186] 바람직하게는, 각각의 R^{Cyc}는 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), $-NH_2$, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO(C_{1-5} 알킬), -COOH, -COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO(C_{1-5} 알킬),

-CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), -(C_{0-3} 알킬렌)-사이클로알킬, -(C_{0-3} 알킬렌)-헤테로사이클로알킬, 및 -L^Z-R^Z로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게는, 각각의 R^{Cyc}는 C_{1-5} 알킬, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된다.

[0187] 각각의 L^Z는 공유 결합, C_{1-7} 알킬렌, C_{2-7} 알케닐렌, 및 C_{2-7} 알키닐렌으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬렌, 상기 알케닐렌 및 상기 알키닐렌은 각각 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), 및 -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹으로 임의로 치환되고, 추가로 여기서 상기 알킬렌, 상기 알케닐렌 또는 상기 알키닐렌에 포함된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) -CH_2- 단위는 각각 -O-, -NH-, -N(C_{1-5} 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 -SO_2-로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체된다.

[0188] 바람직하게는, 각각의 L^Z는 공유 결합, C_{1-5} 알킬렌, C_{2-5} 알케닐렌, 및 C_{2-5} 알키닐렌으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬렌, 상기 알케닐렌 및 상기 알키닐렌은 각각 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), 및 -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹으로 임의로 치환되고, 추가로 여기서 상기 알킬렌, 상기 알케닐렌 또는 상기 알키닐렌에 포함된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) -CH_2- 단위는 각각 -O-, -NH-, -N(C_{1-5} 알킬)-, -CO-, -S-, -SO-, 및 -SO_2-로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 임의로 대체된다.

[0189] 각각의 R^Z는 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO(C_{1-5} 알킬), -COOH, -COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 아릴, 상기 헤테로아릴, 상기 사이클로알킬, 및 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), -SO_2-(C_{1-5} 알킬), 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹으로 임의로 치환되고, 여기서 상기 카보사이클릴 및 상기 헤테로사이클릴은 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -CHO, -CO-(C_{1-5} 알킬), -COOH, -CO-O-(C_{1-5} 알킬), -O-CO-(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO-(C_{1-5} 알

킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), 및 -SO_2-(C_{1-5} 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다.

[0190] 바람직하게는, 각각의 R^Z는 -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -O(C_{1-5} 알킬렌)-OH, -O(C_{1-5} 알킬렌)-O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -S(C_{1-5} 알킬렌)-SH, -S(C_{1-5} 알킬렌)-S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-OH, -N(C_{1-5} 알킬)-OH, -NH-O(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-O(C_{1-5} 알킬), 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -CHO, -CO(C_{1-5} 알킬), -COOH, -COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO(C_{1-5} 알킬), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-5} 알킬), -CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-CO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-CO(C_{1-5} 알킬), -NH-COO(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-COO(C_{1-5} 알킬), -O-CO-NH(C_{1-5} 알킬), -O-CO-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-5} 알킬), -SO_2-N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬), -NH-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -N(C_{1-5} 알킬)-SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO_2-(C_{1-5} 알킬), -SO-(C_{1-5} 알킬), 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 아릴, 상기 헤테로아릴, 상기 사이클로알킬, 및 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐, C_{2-5} 알키닐, 할로겐, C_{1-5} 할로알킬, -O-(C_{1-5} 할로알킬), -CN, -OH, -O(C_{1-5} 알킬), -SH, -S(C_{1-5} 알킬), -NH_2, -NH(C_{1-5} 알킬), 및 -N(C_{1-5} 알킬)(C_{1-5} 알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 그룹으로 임의로 치환된다.

[0191] 하기 조건 중 적어도 하나(보다 바람직하게는 모두)가 화학식 I의 화합물에 적용되는 것이 바람직하다:

[0192] - 환 B가 피롤리디닐 환이고, 환 D가 피리디닐 환이고, R^{2A} 및 R^{2B}가 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필을 형성하고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 모르폴린-4-일인 경우, R^1은 5-R^{11}-피리미딘-2-일 또는 아세틸이 아니고/아니거나;

[0193] - 환 B 및 환 D가 함께 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐 환, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리디닐 환 또는 6-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-c]피리다지닐 환이고, R^{2A} 및 R^{2B}가 각각 메틸이고, R^1이 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환된 페닐이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N인 경우, R^N은 하나의 산화된 황 환 원자를 포함하고 모든 다른 환 원자가 탄소 원자이며 메틸 그룹으로 치환되는 헤테로사이클로알킬이 아니고/아니거나;

[0194] - 환 B 및 환 D가 함께 3-R^X-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라지닐 환이고, R^X가 -OH이고, R^{2A} 및 R^{2B} 중 하나가 메틸이고, R^{2A} 및 R^{2B} 중 다른 하나가 -CON($-CH_3$)$_2$이고, R^1이 메틸이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N인 경우, R^N은 4-플루오로벤질이 아니고/아니거나;

[0195] - 환 B 및 환 D가 함께 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘 환, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 환 또는 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N이고, R^1이 -CH_2-페닐 또는 -CH_2-피리디닐이고, 여기서 상기 -CH_2-페닐의 페닐 및 상기 -CH_2-피리디닐의 피리디닐이 각각 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환되는 경우, R^{2A} 및 R^{2B}는 메틸이 아니다.

[0196] 따라서, 상기 설명한 바와 같이, 하기 단서가 화학식 I의 화합물에 적용되는 것이 바람직하다: 환 B가 피롤리디닐 환이고, 환 D가 피리디닐 환이고, R^{2A} 및 R^{2B}가 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로프로필을 형성하고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 모르폴린-4-일인 경우, R^1은 5-R^{11}-피리미딘-2-일 또는 아세틸이 아니다. 따라서, B가 피롤리디닐 환인 경우, D가 피리디닐 환인 경우, R^{2A} 및 R^{2B}가 서로 결합하여 (이들이 부착되는 탄소 원자와 함께) 사이클로프로필을 형성하는 경우, L이 -CO-인 경우, 및 그룹 A가 모르폴린-4-일인 경우, 그룹 R^1이 5-R^{11}-피리미딘-2-일 또는 아세틸이 아닌 것이 바람직하다(즉, R^1이 피리미딘 환의 5-위치에 하나의 치환기 R^{11}을 지닌 피리미딘-2-일 그룹이 아니고, R^1이 아세틸이 아닌 것이 바람직하다). 보다 바람직하게는, 환

B가 피롤리디닐 환이고, 환 D가 피리디닐 환이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 모르폴린-4-일인 경우, R^1은 5-R^{11}-피리미딘-2-일 또는 아세틸이 아니다. 더욱 더 바람직하게는, 환 B가 피롤리디닐 환이고, 환 D가 피리디닐 환이고, L이 -CO-인 경우, R^1은 5-R^{11}-피리미딘-2-일 또는 아세틸이 아니다. 더욱 더 바람직하게는, 환 B가 피롤리디닐 환이고 L이 -CO-인 경우, R^1은 5-R^{11}-피리미딘-2-일 또는 아세틸이 아니다. 더욱 더 바람직하게는, 환 B가 피롤리디닐 환인 경우, R^1은 5-R11-피리미딘-2-일 또는 아세틸이 아니다. 더욱 더 바람직하게는, R^1은 5-R^{11}-피리미딘-2-일이 아니고/아니거나(즉, R^1은 5-R^{11}-피리미딘-2-일과는 상이한 그룹이다) R^1은 아세틸이 아니다. 여전히 보다 바람직하게는, R^1은 5-R^{11}-피리미딘-2-일이 아니고 아세틸이 아니다.

[0197] 또한, 상기 설명한 바와 같이, 하기 단서가 화학식 I의 화합물에 적용되는 것이 바람직하다: 환 B 및 환 D가 함께 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐 환, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리디닐 환 또는 6-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-c]피리다지닐 환이고, R^{2A} 및 R^{2B}가 각각 메틸이고, R^1이 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환된 페닐이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N인 경우, R^N는 하나의 산화된 황 환 원자를 포함하고 다른 모든 환 원자가 탄소 원자이며 메틸 그룹으로 치환되는 헤테로사이클로알킬이 아니다. 따라서, 환 B 및 환 D가 융합하여 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐 환, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리디닐 환 또는 6-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-c]피리다지닐 환을 형성하는 경우, R^{2A} 및 R^{2B}가 각각 메틸인 경우, R^1이 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환된 페닐인 경우, L이 -CO-인 경우, 그룹 A가 -N(-R^N)-R^N인 경우, 및 하나의 그룹 R^N가 수소인 경우, 다른 그룹 R^N이 하나의 산화된 황 환 원자(특히 환 원자 $-S(=O)_2-$)를 포함하고 모든 다른 환 원자가 탄소 원자이며 메틸 그룹으로 치환되는 헤테로사이클로알킬이 아닌 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 환 B 및 환 D가 함께 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐 환, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리디닐 환 또는 6-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-c]피리다지닐 환이고, R^{2A} 및 R^{2B}가 각각 메틸이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N인 경우, R^N은 하나의 산화된 황 환 원자를 포함하고 모든 다른 환 원자가 탄소 원자이며 메틸 그룹으로 치환되는 헤테로사이클로알킬이 아니다. 더욱 더 바람직하게는, 환 B 및 환 D가 함께 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐 환, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리디닐 환 또는 6-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-c]피리다지닐 환이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N인 경우, R^N은 하나의 산화된 황 환 원자를 포함하고 모든 다른 환 원자가 탄소 원자이며 메틸 그룹으로 치환되는 헤테로사이클로알킬이 아니다. 더욱 더 바람직하게는, 환 B가 2-옥소피롤리디닐 환이고, 환 D가 피리디닐 환 또는 피리다지닐 환이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N인 경우, R^N은 하나의 산화된 황 환 원자를 포함하고 다른 모든 환 원자가 탄소 원자이며 메틸 그룹으로 치환되는 헤테로사이클로알킬이 아니다. 더욱 더 바람직하게는, 환 B가 2-옥소피롤리디닐 환이고 그룹 A가 -NH-R^N인 경우, R^N은 하나의 산화된 황 환 원자를 포함하고 다른 모든 환 원자가 탄소 원자이며 메틸 그룹으로 치환되는 헤테로사이클로알킬이 아니다. 더욱 더 바람직하게는, 그룹 A는 -NH-R^N이 아니고, 여기서 R^N은 하나의 산화된 황 환 원자를 포함하고 다른 모든 환 원자가 탄소 원자이며 메틸 그룹으로 치환되는 헤테로사이클로알킬이다. 여전히 보다 바람직하게는, 그룹 A는 -NH-R^N이 아니고, 여기서 R^N은 하나 이상의 그룹 R^{Cyc}로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬이다.

[0198] 또한, 상기 설명한 바와 같이, 하기 단서가 화학식 I의 화합물에 적용되는 것이 바람직하다: 환 B 및 환 D가 함께 3-R^X-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라지닐 환이고, R^X가 -OH이고, R^{2A} 및 R^{2B} 중 하나가 메틸이고, R^{2A} 및 R^{2B} 중 다른 하나가 $-CON(-CH_3)_2$이고, R^1이 메틸이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N인 경우, R^N은 4-플루오로벤질이 아니다. 따라서, 환 B 및 환 D가 함께, -OH인 하나의 그룹 R^X로 위치 3에서 치환된 4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라지닐 환인 경우, R^{2A} 및 R^{2B} 중 하나가 메틸인 경우, R^{2A} 및 R^{2B} 중 다른 하나가 $-CON(-CH_3)CH_3$인 경우, R^1이 메틸인 경우, L이 -CO-인 경우, 및 그룹 A가 -NH-R^N인 경우, R^N이 4-플루오로벤질이 아닌 것(즉, R^N이 그룹 $-CH_2-$(4-플루오로페닐)이 아닌 것)이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 환 B 및 환 D가 함께 3-R^X-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라지닐 환인 경우, 및 L이 -CO-인 경우,

R^X는 -OH가 아니다. 더욱 더 바람직하게는, 환 D가 하나 이상의 그룹 R^X로 임의로 치환된 피라졸릴 환인 경우, 및 L이 -CO-인 경우, 상기 하나 이상의 그룹 R^X는 -OH가 아니다.

[0199] 또한 상기 설명한 바와 같이, 하기 단서가 화학식 I의 화합물에 적용되는 것이 바람직하다: 환 B 및 환 D가 함께 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘 환, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 환 또는 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N이고, R^1이 -CH_2-페닐 또는 -CH_2-피리디닐이고, 여기서 상기 -CH_2-페닐의 페닐 및 상기 -CH_2-피리디닐의 피리디닐이 각각 하나 이상의 그룹 R^{11}로 임의로 치환된 경우, R^{2A} 및 R^{2B}는 메틸이 아니다. 보다 바람직하게는, 환 B 및 환 D가 함께 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘 환, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 환 또는 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N인 경우, R^{2A} 및 R^{2B}는 메틸이 아니다. 더욱 더 바람직하게는, 환 B 및 환 D가 함께 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘 환, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 환, 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 또는 2-R^Y-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 환이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N인 경우, R^{2A} 및 R^{2B}는 메틸이 아니다. 더욱 더 바람직하게는, 환 B가 2-옥소피롤리디닐 환 또는 2-R^Y-피롤리디닐 환이고, 환 D가 피리디닐 환이고, L이 -CO-이고, 그룹 A가 -NH-R^N인 경우, R^{2A} 및 R^{2B}는 메틸이 아니다.

[0200] 상기에 더하여, 화합물 1-(3급-부틸)-6-((4-플루오로페닐)카바모일)-2-옥소-1,2-디하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]은 화학식 I로부터 제외되는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 환 B가 R^{2A} 및 R^{2B}를 지닌 환 탄소 원자에 인접한 -C(=O)- 환 원자를 포함하는 비방향족 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환이고, 여기서 상기 환 B가 하나 이상의 그룹 R^Y로 임의로 치환되는 경우, 및 R^{2A} 및 R^{2B}가 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 그룹 R^{21}로 임의로 치환된 피롤리딘-3-일 그룹을 형성하는 경우, R^1은 3급-부틸이 아니다. 더욱 더 바람직하게는, 환 B가 R^{2A} 및 R^{2B}를 지닌 환 탄소 원자에 인접한 -C(=O)- 환 원자를 포함하는 비방향족 4 내지 8원 헤테로사이클릭 환이고, 여기서 상기 환 B가 하나 이상의 그룹 R^Y로 임의로 치환되는 경우, 및 R^{2A} 및 R^{2B}가 서로 결합하여, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 그룹 R^{21}로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하는 경우, 상기 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘-3-일이 아니다.

[0201] 화학식 I의 화합물이 각 화합물의 비-염 형태 및/또는 비-용매화 형태로, 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로서, 아래에 추가로 기재된 실시예 1 내지 282 중 어느 하나를 포함한 본 명세서의 실시예 섹션에 기재된 특정 화학식 I의 화합물 중 어느 하나인 것이 특히 바람직하다.

[0202] 따라서, 화학식 I의 화합물이 다음으로부터 선택되는 것이 특히 바람직하다:

[0203] 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5'-(2,2-디메틸-3-옥소피페라진-1-카보닐)-2,3,5,6-테트라하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-2'(1'H)-온;

[0204] 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5'-(2,2-디메틸-3-옥소피페라진-1-카보닐)스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-2'(1'H)-온;

[0205] 4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0206] 8-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;

[0207] 메틸 1-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페리딘-4-카복실레이트;

[0208] 1-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페리딘-4-카복실산;

[0209] 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-

5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0210] 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0211] 4-(1'-(3-클로로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0212] 4-(1'-(2-클로로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0213] 4-(3,3-디메틸-1-(티오펜-3-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0214] 4-(1-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0215] 메틸 6-(4-(1-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0216] 6-(4-(1-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0217] 4-(1-(4-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0218] 메틸 6-(4-(1-(3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0219] 6-(4-(1-(3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0220] 4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0221] 4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-1-에틸-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0222] (1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(3,3-디메틸모르폴리노)메타논;

[0223] 3급-부틸 4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-카복실레이트;

[0224] (1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(2,2-디메틸피페라진-1-일)메타논;

[0225] (1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(4-에틸-2,2-디메틸피페라진-1-일)메타논;

[0226] 1-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)에탄-1-온;

[0227] 에틸 4-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-옥소부타노에이트;

[0228] 4-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-옥소부탄산;

[0229] 에틸 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-옥소펜타노에이트;

[0230] 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-옥소펜탄산;

[0231] 8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-1-메틸-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온;

[0232] 2-(3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트산;

[0233] 메틸 2-(3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아세테이트;

[0234] 메틸 2-((1R,5S,6S)-3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아세테이트;

[0235] 2-((1R,5S,6S)-3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트산;

[0236] 에틸 1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트;

[0237] 1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-카복실산;

[0238] 메틸 2-(1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-일)아세테이트;

[0239] 2-(1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-일)아세트산;

[0240] 2-(1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세트산;

[0241] 메틸 2-(1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트;

[0242] 메틸 2-((3R,4S)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트;

[0243] 2-((3R,4S)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세트산;

[0244] 에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸피리미딘-5-카복실레이트;

[0245] 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸피리미딘-5-카복실산;

[0246] 에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-카복실레이트;

[0247] 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-피리미딘-5-카복실산;

[0248] 에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카복실레이트;

[0249] 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카복실산;

[0250] 메틸 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0251] 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0252] 3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)부탄산;

[0253] 메틸 3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)부타노에이트;

[0254] 메틸 (R)-3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)부타노에이트;

[0255] (R)-3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)부탄산;

[0256] N-(1-카바모일사이클로프로필)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드;

[0257] 메틸 6-((2-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)에틸)(메틸)아미노)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0258] 6-((2-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)에틸)(메틸)아미노)-2,4-디메틸니코틴산;

[0259] 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드;

[0260] 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드;

[0261] 4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-에틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0262] N-(1-카바모일사이클로프로필)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-에틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드;

[0263] 4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0264] 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0265] 4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로프로판-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0266] 4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0267] 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0268] 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0269] 4-(8-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0270] 시스-4-(8-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0271] 4-((3aR,8aR)-8-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0272] 4-((3aS,8aS)-8-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0273] 메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0274] 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0275] 에틸 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-1,3,4-티아디아졸-2-카복실레이트;

[0276] (1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(2,2-디메틸-4-(1,3,4-티아디아졸-2-일)피페라진-1-일)메타논;

[0277] 에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-카복실레이트;

[0278] 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-카복실산;

[0279] 에틸 2-(2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-일)아세테이트;

[0280] 2-(2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-일)아세트산;

[0281] 메틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸티아졸-4-카복실레이트;

[0282] 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸티아졸-4-카복실산;

[0283] 1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-7,7-디메틸-1,4-디아제판-5-온;

[0284] 8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온;

[0285] 8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-3-온;

[0286] 1-(1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-일)이미다졸리딘-2-온;

[0287] 에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)티아졸-5-카복실레이트;

[0288] 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)티아졸-5-카복실산;

[0289] 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-N,N-디메틸티아졸-4-카복스아미드;

[0290] (1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(4-(4-(4-하이드록시피페리딘-1-카보닐)티아졸-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)메타논;

[0291] (1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(2,2-디메틸-4-(4-(모르폴린-4-카보닐)티아졸-2-일)피페라진-1-일)메타논;

[0292] 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카복스아미드;

[0293] 메틸 6-(4-(1-(3-플루오로-4-메틸페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0294] 6-(4-(1-(3-플루오로-4-메틸페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0295] 메틸 6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-8-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0296] 메틸 6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-8-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0297] 6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-8-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0298] 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0299] 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-2-엔-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0300] 메틸 2-((3S,4S)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트;

[0301] 2-((3S,4S)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세트산;

[0302] 메틸 2-((3R,4R)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트;

[0303] 2-((3R,4R)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세트산;

[0304] 에틸 (2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카보닐)글리시네이트;

[0305] (2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카보닐)글리신;

[0306] 메틸 2-((3S,4R)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트;

[0307] 2-((3S,4R)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세트산;

[0308] 메틸 6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0309] 6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0310] (1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(2,2-디메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)티아졸-2-일)피페라진-1-일)메타논;

[0311] 메틸 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디에틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0312] 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디에틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0313] 메틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코티네이트;

[0314] 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코틴산;

[0315] 에틸 3-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코티네이트;

[0316] 3-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코틴산;

[0317] 에틸 6-((1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)니코티네이트;

[0318] 6-((1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)니코틴산;

[0319] 에틸 6-((1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-3-일)(메틸)아미노)니코티네이트;

[0320] 6-((1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-3-일)(메틸)아미노)니코틴산 하이드로클로라이드;

[0321] 메틸 6-(4-(1'-(3,4-디플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0322] 6-(4-(1'-(3,4-디플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0323] 메틸 2-(2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)아세테이트;

[0324] 2-(2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)아세트산;

[0325] 에틸 2-(5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세테이트;

[0326] 2-(5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트산;

[0327] 메틸 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0328] 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0329] 1'-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)스피로[인돌린-3,3'-피롤리딘]-2-온;

[0330] 8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-1-옥사-3,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-온;

[0331] 에틸 6-(6-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)니코티네이트;

[0332] 6-(6-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)니코틴산;

[0333] 메틸 2-(1-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)피페리딘-4-일)아세테이트;

[0334] 2-(1-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)피페리딘-4-일)아세트산;

[0335] 4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0336] 메틸 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0337] 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0338] 에틸 2-((1R,5S)-8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아세테이트;

[0339] 2-((1R,5S)-8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아세트산;

[0340] 메틸 6-(4-(6-(5-(4-(5-(메톡시카보닐)-4,6-디메틸피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)니코티노일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0341] 메틸 6-(4-(1-(5-클로로피리딘-2-일)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0342] 6-(4-(6-(5-(4-(5-카복시-4,6-디메틸피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)니코티노일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0343] 6-(4-(1-(5-클로로피리딘-2-일)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0344] 메틸 6-(4-(3,3-디메틸-1-(피리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0345] 에틸 1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-4-(피리딘-2-일)피페리딘-3-카복실레이트;

[0346] (시스)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-4-(피리딘-2-일)피페리딘-3-카복실산;

[0347] (트랜스)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-4-(피리딘-2-일)피페리딘-3-카복실산;

[0348] 메틸 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-3-메틸피콜리네이트;

[0349] 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-3-메틸피콜린산;

[0350] 메틸 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2-메톡시니코티네이트;

[0351] 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2-메톡시니코틴산;

[0352] 메틸 6-(4-((1S,3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0353] 메틸 6-(4-((1R,3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0354] 메틸 6-(4-((3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0355] 6-(4-((1S,3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0356] 6-(4-((1R,3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0357] 6-(4-((3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0358] 메틸 6-(4-((1S,3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0359] 메틸 6-(4-((1R,3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0360] 메틸 6-(4-((3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0361] 6-(4-((1S,3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0362] 6-(4-((1R,3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0363] 6-(4-((3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0364] 메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디에틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0365] 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디에틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0366] 메틸 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)니코티네이트;

[0367] 메틸 5-(4-(1-(3-플루오로-4-(4-(5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)니코티네이트;

[0368] 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)니코틴산;

[0369] 5-(4-(4-(5-(4-(5-카복시피리딘-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2-플루오로벤조일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)니코틴산;

[0370] 메틸 2-(6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0371] 2-(6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0372] 메틸 6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0373] 6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0374] 메틸 2-(6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0375] 2-(6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0376] 메틸 6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0377] 6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0378] 메틸 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0379] 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0380] 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0381] 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0382] 메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)프로파노에이트;

[0383] 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)프로판산;

[0384] 메틸 6-(4-(1-(4-시아노사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0385] 6-(4-(1-(4-카바모일사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0386] 메틸 2-(6-(4-(1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0387] 2-(6-(4-(1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0388] 4-(5-(4-(4,6-디메틸피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)사이클로헥산-1-카보니트릴;

[0389] 메틸 2-(6-(4-(1-사이클로펜틸-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0390] 2-(6-(4-(1-사이클로펜틸-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0391] 메틸 2-(6-(4-(1-(4-시아노사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0392] 2-(6-(4-(1-(4-시아노사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0393] 메틸 2-(6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0394] 2-(6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0395] 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0396] 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0397] 메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트;

[0398] 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸프로판산;

[0399] 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8,8-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,5-나프티리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0400] 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8,8-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,5-나프티리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0401] 메틸 2-(6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0402] 2-(6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0403] 메틸 6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0404] 6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0405] 메틸 6-(4-(5-사이클로펜틸-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0406] 6-(4-(5-사이클로펜틸-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0407] 메틸 6-(4-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0408] 6-(4-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0409] 메틸 6-(4-(5-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0410] 6-(4-(5-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0411] 메틸 6-(4-(5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0412] 6-(4-(5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0413] 메틸 6-(4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0414] 6-(4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0415] 메틸 6-(4-(5-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0416] 6-(4-(5-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0417] 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0418] 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0419] 메틸 2-(6-(4-(3-(4-클로로-3-플루오로벤질)-1-이소부틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0420] 2-(6-(4-(3-(4-클로로-3-플루오로벤질)-1-이소부틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0421] 메틸 6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0422] 6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0423] 메틸 6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0424] 6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0425] 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0426] 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0427] 메틸 2-(6-(4-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0428] 2-(6-(4-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0429] 메틸 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0430] 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0431] 메틸 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0432] 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0433] 메틸 6-(4-(1-아세틸-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0434] 6-(4-(1-(1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-일)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0435] 메틸 2-(6-(4-(5-(4-플루오로펜에틸)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0436] 2-(6-(4-(5-(4-플루오로펜에틸)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0437] 메틸 6-(4-(5-(4-플루오로펜에틸)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0438] 2-(6-(4-(5-(4-플루오로펜에틸)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0439] 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0440] 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0441] 메틸 2-(6-(4-(7,7-디메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0442] 2-(6-(4-(7,7-디메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0443] 메틸 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0444] 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0445] 메틸 2-(6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0446] 2-(6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0447] 메틸 6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0448] 6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0449] 메틸 6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0450] 6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0451] 메틸 6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0452] 6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0453] 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0454] 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0455] 메틸 2-(6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0456] 2-(6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0457] 메틸 2-(6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0458] 2-(6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0459] 메틸 6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0460] 6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0461] 메틸 6-(4-(3,3-디메틸-5'-(3,4,5-트리플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0462] 6-(4-(3,3-디메틸-5'-(3,4,5-트리플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0463] 메틸 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0464] 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0465] 메틸 2-(6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0466] 2-(6-(4-((1s,3s)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0467] 메틸 2-(6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0468] 2-(6-(4-((1r,3r)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0469] 메틸 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0470] 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0471] 메틸
2-(6-(4-(5-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0472] 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0473] 메틸 2-(6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0474] 2-(6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0475] 메틸 2-(6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0476] 2-(6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0477] 메틸 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0478] 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0479] 메틸 6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0480] 6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0481] 메틸 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0482] 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸

피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0483] 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-메톡시-7,7-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,5-나프티리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0484] 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-메톡시-7,7-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,5-나프티리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0485] 메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-메톡시-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0486] 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-메톡시-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0487] 메틸 2-(6-(4-(3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-이소부틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0488] 2-(6-(4-(3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-이소부틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0489] 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-하이드록시-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0490] 메틸 8-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-8-옥소옥타노에이트;

[0491] 8-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-8-옥소옥탄산;

[0492] N-(37-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-3-메틸-4,17,30,37-테트라옥소-7,10,13,20,23,26-헥사옥사-3,16,29-트리아자헵타트리아콘틸)-N-메틸팔미타미드;

[0493] 메틸 4-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,6-디메틸니코티네이트;

[0494] 4-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,6-디메틸니코틴산;

[0495] 메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0496] 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0497] 1-(1-((5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-일)설포닐)피페리딘-4-일)이미다졸리딘-2-온;

[0498] 메틸 2-(6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-피라지노[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0499] 2-(6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-피라지노[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0500] 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0501] 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0502] 3급-부틸 2-(4-(5-(2-메톡시-2-옥소에틸)피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-7,7-디메틸-2,4,6,7-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카복실레이트;

[0503] 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0504] 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

[0505] 메틸 6-(4-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0506] 6-(4-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0507] 메틸 6-(4-(7,7-디메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0508] 6-(4-(7,7-디메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0509] 메틸 6-(4-(1-(4-사이클로프로필페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트;

[0510] 6-(4-(1-(4-사이클로프로필페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산;

[0511] 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,7,7-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트;

[0512] 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,7,7-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산;

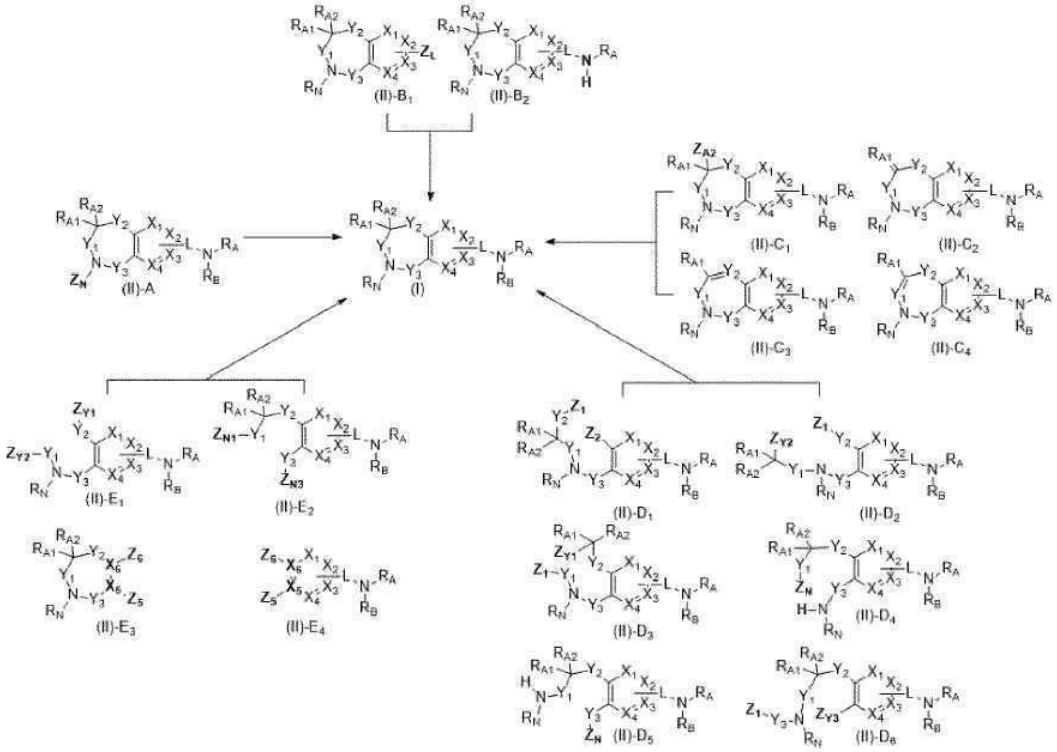
[0513] 4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온;

[0514] 또는 상기 언급된 화합물 중 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0515] 본 발명은 또한 각 화합물의 비-염 형태 및/또는 비-용매화 형태, 또는 염 또는 용매화물(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물) 형태의 이러한 중간체 중 어느 하나를 포함하여, 본 명세서의 실시예 섹션에 아래 추가로 기재된 중간체 각각에 관한 것이다. 이러한 중간체는 특히 화학식 I의 화합물의 합성에 사용될 수 있다.

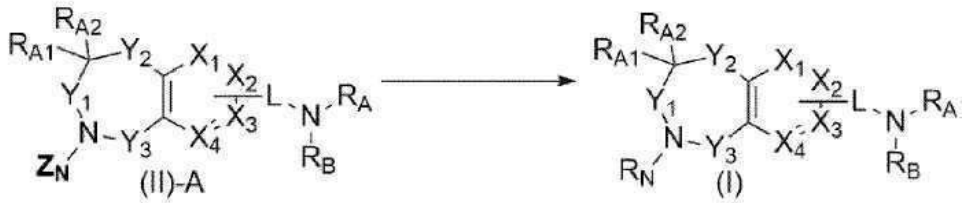
[0516] 합성 화학 분야의 숙련자에게는 화학식 I의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제조하는 다양한 방법이 쉽게 자명할 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 실시예 섹션에 상세히 기재되어 있는 합성 경로에 따라 또는 이와 유사하게 제조될 수 있다. 특히, 화학식 I의 화합물은 하기 일반적인 계획(일반적인 분리(general disconnection))에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있다.

[0517] 개략적 개요:



[0518]

[0519] 화학식 I의 화합물은 일반적인 분리 A에 따라 전구체 (II)-A로부터 수득될 수 있다:



[0520]

[0521] Z_N이 수소 원자인 경우:

[0522] - 적절한 파트너를 사용하여 당업계의 숙련가들에게 알려진 N-유도에 의해(문헌[*Chem. Rev.*, **2016**, 116, 12564-12649, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 11857-11911, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 12491-12523, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 11245-11290, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 3525-3550, or Nature, **2020**, 581, 415-420]에 기재된 연구에 기반함)

[0523] - 적절한 알데히드 또는 케토 유도체로부터 아닐린 합성에 의해(문헌[*Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5606-5609 or *Nature*, ***2020***, 584, 75-81]에 기재된 연구에 기반함).

[0524] Z_N이 메틸 그룹인 경우:

[0525] - 적합한 아린 전구체를 사용한 N-아릴화에 의해(문헌[*Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5452-5455]에 기재된 연구에 기반함).

[0526] Z_N이 벤조 그룹인 경우:

[0527] - 적절한 유기금속 파트너를 사용한 금속 촉매화된 탈벤조일화 N-아릴화에 의해(문헌[*J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 219-224]에 기재된 연구에 기반함)

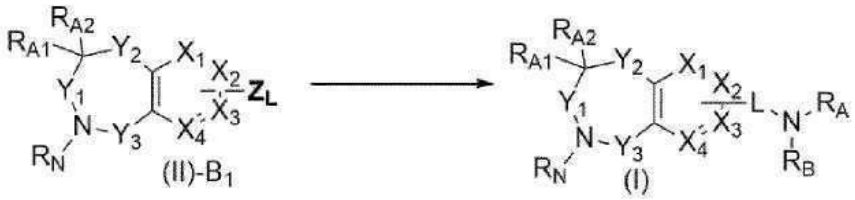
[0528] Z_N이 치환된 카보닐 그룹인 경우:

[0529] - 상응하는 아미드 유도체의 재배열에 의해(문헌[*Synlett* **2013**, 24, 1448-1454]에 기재된 연구에 기반함), 또는 상응하는 카바메이트 유도체의 재배열에 의해(문헌[*J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 7262-7265]에

기재된 연구에 기반함)

[0530] - 적절한 할로겐화 또는 유사-할로겐화 아릴을 사용한 금속 촉매화된 탈아실화 N-아릴화에 의해(문헌[*Org. Lett.* **2021**, 23, 3, 687-691 or *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 9236-9239]에 기재된 연구에 기반함)

[0531] 화학식 I의 화합물은 일반적인 분리 B_1에 따라 전구체 (II)-B_1로부터 수득될 수 있다:

[0532] 

[0533] Z_L이 수소 원자인 경우(문헌[*ARKIVOC* **2013**, 1, 154-174, *ARKIVOC* **2001**, 1, 242-268 or *Synthesis* **2011**, 20, 3209-3219]에 기재된 연구에 기반함):

[0534] - N-산화에 이은 카복실산, 설폰산 또는 설핀산을 야기하는 시퀀스 및 적절한 아민을 사용한 후속적인 아미드, 설폰아미드 또는 설핀아미드 합성에 의해.

[0535] - N-산화에 이은 할로겐 또는 유사-할로겐으로의 Z_L의 전환을 야기하는 시퀀스에 이은 아래에 기재된 변환 또는 시퀀스에 의해.

[0536] - 할로겐, 유사-할로겐, 또는 유기금속 그룹으로의 Z_L의 전환을 야기하는 금속을 사용한 탄소-수소 결합 활성화에 이은 아래에 기재된 변환 또는 시퀀스에 의해.

[0537] Z_L이 하이드록시 그룹인 경우(문헌[*Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 62-71 or *Tet. Lett.*, **1992**, 33, 1181-1184]에 기재된 연구에 기반함):

[0538] - 할로겐 또는 유사-할로겐으로의 Z_L의 당업계의 숙련가에게 알려진 변환 또는 시퀀스에 이은 아래에 기재된 변환 또는 시퀀스에 의해.

[0539] Z_L이 할로겐 또는 유사-할로겐, 또는 유기금속 그룹인 경우:

[0540] - 직접, 금속 촉매화된 아미노-카보닐화 반응, 적절한 아민을 사용한 설핀아미드 또는 설폰아미드 합성에 의해(문헌[*RSC Adv.*, **2014**, 4, 10367-10389 or *Synthesis*, **2008**, 311-312]에 기재된 연구에 기반함)

[0541] - 카복실산, 설폰산 또는 설핀산을 야기하는 당업계의 숙련가에게 알려진 변환 또는 시퀀스에 이은 적절한 아민을 사용한 아미드, 설폰아미드 또는 설핀아미드 합성에 의해(문헌[*J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 3967-3969]에 기재된 연구에 기반함)

[0542] 화학식 I의 화합물은 일반적인 분리 B_2에 따라 전구체 (II)-B_2로부터 수득될 수 있다:

[0543] 

[0544] 예를 들어, 탈양성자화 및 적절한 파트너로의 N-치환을 포함한 시퀀스 또는 금속 촉매화된 N-유도에 의해 3급 아미드, 설폰아미드 또는 설핀이미드를 야기하는 당업계의 숙련가에게 알려진 변환 또는 시퀀스에 의해.

[0545] 화학식 I의 화합물은 일반적인 분리 C_1에 따라 전구체 (II)-C_1로부터 수득될 수 있다:

[0546] 

[0547] Z_{A2}가 할로겐 또는 유사-할로겐이고 R_{A1}, Y_1 또는 Y_2가 카보닐과 연결된 경우(문헌[*ChemistryOpen*, **2020**, 9, 100-17, or *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 11, 1545-1554]에 기재된 연구에 기반함):

[0548] - 할로겐 금속 교환에 이은 적절한 파트너와의 금속 촉매화된 커플링에 의한 유도에 의해.

[0549] - 할로겐 금속 교환에 이은 적절한 파트너에 대한 친핵성 치환 또는 친핵성 첨가에 의해.

[0550] - 적절한 친핵체를 사용한 할로겐 또는 유사-할로겐의 직접 친핵성 치환에 의해.

[0551] Z_{A2}가 수소 원자이고 R_{A1}, Y_1 또는 Y_2가 카보닐과 연결된 경우(문헌[*ChemistryOpen*, **2020**, 9, 100-17, or *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 11, 1545-1554]에 기재된 연구에 기반함):

[0552] - 금속화에 이은 적절한 파트너와의 금속 촉매화된 커플링에 의한 유도에 의해.

[0553] - 금속화에 이은 적절한 파트너에 대한 친핵성 치환 또는 친핵성 첨가에 의해.

[0554] - 적절한 친핵체를 사용한 할로겐 또는 유사-할로겐의 직접 친핵성 치환에 의해.

[0555] - 산화적 커플링에 의해(문헌[*Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 5921-5925]에 기재된 연구에 기반함).

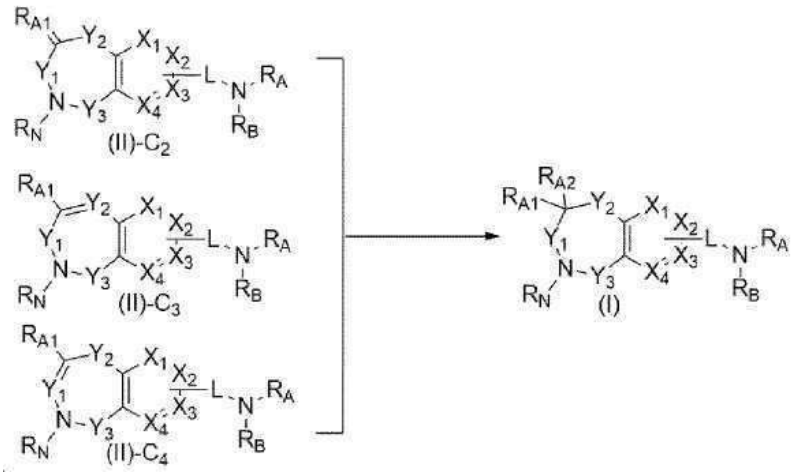
[0556] Z_{A2}가 수소 원자이고 Y_1이 결합인 경우:

[0557] - 적절한 라디칼 수용체를 사용한 아민의 광산화환원 촉매화된 알파 유도에 의해(문헌[*J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 15, 142, 11972-11977, or Chem. Rev., **2013**, 113, 5322-5363]에 기재된 연구에 기반함).

[0558] Z_{A2}가 할로겐 또는 유사-할로겐이고 Y_2가 결합인 경우:

[0559] - 적절한 파트너와의 금속 촉매화된 커플링에 의해(문헌[Org. Lett., **2009**, 11, 23, 5514-5517]에 기재된 연구에 기반함)

[0560] 화학식 I의 화합물은 일반적인 분리 $C_{2/3/4}$에 따라 전구체 (II)-C_2, (II)-C_3 또는 (II)-C_4로부터 수득될 수 있다:

[0561] 

[0562] - 적절한 파트너를 사용한 [2+1] 고리첨가에 의해(문헌[*Chem. Rev.* **2017**, 117, 18, 11651-11679]에 기재된 연구에 기반함).

[0563] - 에폭시화에 이은 적절한 파트너를 사용한 에폭시드 개환에 의해(문헌[*Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 1722-1760, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 19, 8867-8868, or *Synlett*, **2005**, 8, 1199-1222]에 기재된 연구

에 기반함).

[0564] - 적절한 파트너를 사용한 [2+2] 고리첨가에 의해(문헌[*Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 10, 1310-1326, or *Chem. Rev.* **2016**, 116, 9748-9815]에 기재된 연구에 기반함).

[0565] - 적절한 카보닐을 사용한 [2+2] 고리첨가에 이어 최종적으로 적절한 파트너를 사용한 상응하는 옥세탄 개환에 의해(문헌[*Molecules*, **2013**, 18, 11384-11428, or *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 12150-12233]에 기재된 연구에 기반함).

[0566] - 적절한 파트너를 사용한 [2+3] 고리첨가에 의해(문헌[*Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 3015-3031, or *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765-2809]에 기재된 연구에 기반함).

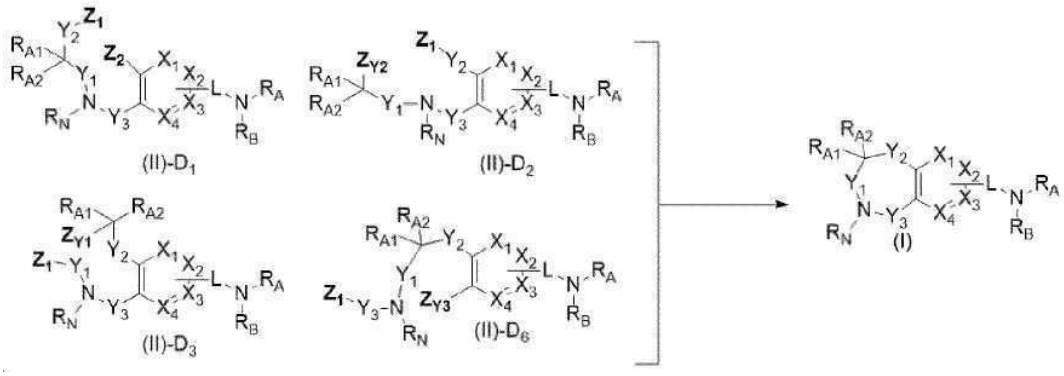
[0567] - 적절한 디엔 또는 적절한 친디엔체를 사용한 [2+4] 디일스-알더 고리첨가에 의해(문헌[*Chem. Rev.* **1942**, 31, 2, 319-523, or *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 7926]에 기재된 연구에 기반함).

[0568] - 이중 결합(Y_2는 -CZ-이다) 또는 이민(Y_2는 N이다)을 함유하는 (II)-C_3 또는 α,β-불포화 카보닐(Y_1은 -CZ_2-C(O)-이다), 설포닐(Y_1은 -CZ_2-S(O)$_2$-이다) 또는 이민(Y_1은 결합이다)을 함유하는 (II)-C_4를 사용한 당업계의 숙련가에게 알려진 친핵성 첨가에 의해.

[0569] - (II)-C_4 (Y_1는 -CZ-이다)에 대해 외향 고리 이중 결합(exo cyclic double bond)에 대한 당업계의 숙련가에게 알려진 친전자성 첨가에 의해.

[0570] 추가로, 특정 중간체 (II)-C_2 (II)-C_3 및 (II)-C_4는 각 방향족 화합물의 탈방향화에 기반한 합성 전략을 사용하여, 수득될 수 있거나, 화학식 I의 화합물을 수득하기 위한 전구체일 수 있다(문헌[*Synlett*, **2020**, 31, 1775-1788, *Org. Chem. Front.*, **2020**, 7, 3967-3998, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 3549-359, *Org. Lett.* **2019**, 21, 4459-4463, *Synthesis*, **2022**, 54, 92-110, *Chem Sci.* **2017**, 8, 7112-7118, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**,12, 4807-4815, or *Tetrahedron*, **2019**, 75, 2063-2097]에 기재된 연구에 기반함).

[0571] 화학식 I의 화합물은 일반적인 분리 $D_{1/2/3/6}$에 따라 전구체 (II)-D_1 (II)-D_2, (II)-D_3, 또는 (II)-D_6으로부터 수득될 수 있다:

[0572] 

[0573] Z_1이 수소 또는 유기금속 그룹이거나, 할로겐 또는 유사 할로겐이고 Z_2, Z_{Y1}, Z_{Y2}, Z_{Y3}이 각각 할로겐 또는 유사 할로겐이거나, 수소 또는 유기금속 그룹인 경우:

[0574] - 당업계의 숙련가에게 알려진 금속 촉매화된 커플링 반응에 의해.

[0575] Z_1이 수소이거나, 할로겐 또는 유사 할로겐이고 Z_2 Z_{Y1}, Z_{Y2}, Z_{Y3}이 각각 할로겐 또는 유사 할로겐이거나, 수소인 경우:

[0576] - 당업계의 숙련가에게 알려진 유도 금속화에 이은 분자내 친핵성 치환 또는 친핵성 방향족 치환에 의해.

[0577] - 당업계의 숙련가에게 알려진 친핵성 치환 또는 친핵성 방향족 치환에 의해.

[0578] Z_1 및 Z_2, Z_{Y1}, Z_{Y2}, Z_{Y3}이 둘 다 할로겐 또는 유사 할로겐인 경우:

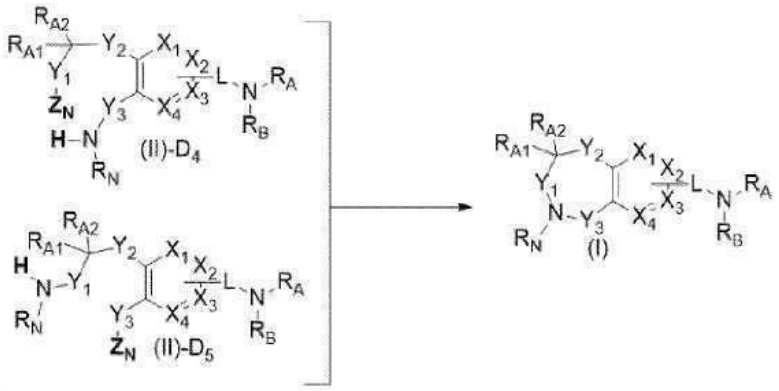
[0579] - 금속 촉매화된 환원 커플링에 의해(문헌[*Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 15334-15338, or *Chem. Eur. J.*

2014, 20, 6828 - 6842]에 기재된 연구에 기반함).

[0580] Z_1 및 Z_2, Z_{Y1}, Z_{Y2}, Z_{Y3}이 적절한 파트너인 경우:

[0581] - 일반적인 분리 $C_{2/3/4}$에 언급된 적합한 고리첨가에 의해.

[0582] 화학식 I의 화합물은 일반적인 분리 $D_{4/5}$에 따라 전구체 (II)-D_4 또는 (II)-D_5로부터 수득될 수 있다:



[0583]

[0584] Z_N이 카보닐인 경우:

[0585] - 당업계의 숙련가에게 알려진 환원적 아민화 반응 또는 아미드 합성에 의해.

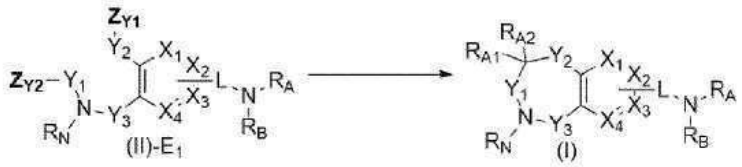
[0586] - Petasis 반응에 의해(문헌[*Chem. Rev.* **2019**, 119, 11245-11290, or *RSC Adv.*, **2015**, 5, 76337-76341]에 기재된 연구에 기반함).

[0587] Z_N이 할로겐 또는 유사-할로겐이거나, 유기금속 그룹인 경우:

[0588] - 당업계의 숙련가에게 알려진 친핵성 치환에 의해.

[0589] - 금속 촉매화된 커플링 반응에 의해(문헌[*Chem. Rev.* **2016**, 116, 19, 12564-12649, Chem. Soc. Rev., **2014**, 43, 3525-3550 or *Chem. Rev.* **2019**, 119, 24, 12491-12523]에 기재된 연구에 기반함).

[0590] 화학식 I의 화합물은 일반적인 분리 E_1에 따라 전구체 (II)-E_1로부터 수득될 수 있다:

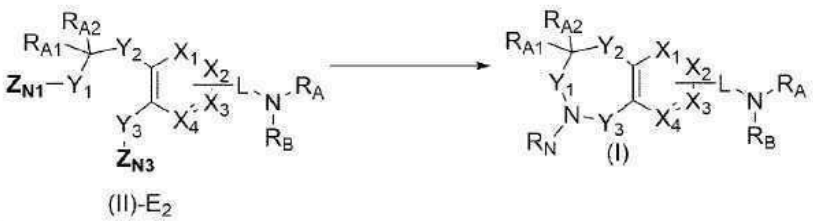


[0591]

[0592] - 당업계의 숙련가에게 알려진 교차-결합 반응, 환원적 커플링 또는 교차 복분해에 의해.

[0593] - Petasis 또는 Mannich 반응에 의해(각각 문헌[*Chem. Rev.* **2019**, 119, 11245-11290, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 76337-76341, *Org. Chem. Front.*, **2018**, 5, 1049-1066, or *Synthesis* **2013**, 45, 2769-2812]에 기재된 연구에 기반함).

[0594] 화학식 I의 화합물은 일반적인 분리 E_2에 따라 전구체 (II)-E_2로부터 수득될 수 있다:



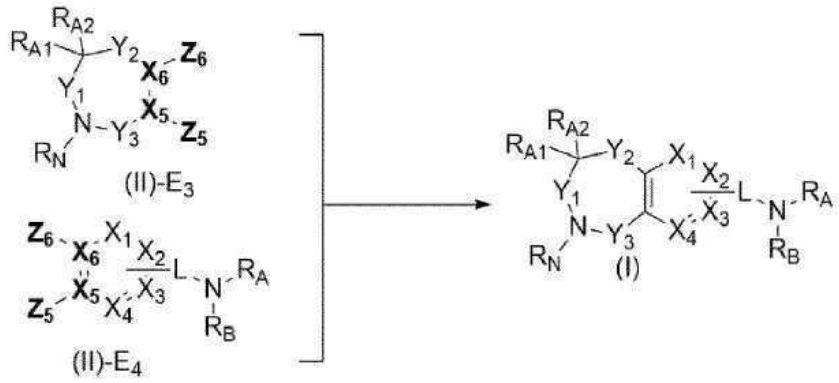
[0595]

[0596] - R_N-NH_2를 사용한 이중 환원적 아민화에 의해

[0597] - R_N-NH_2를 사용한 이중 친핵성 (방향족) 치환에 의해

[0598] - R_N-NH_2를 사용한 원 포트 환원적 아민화 및 친핵성 치환에 의해

[0599] 화학식 I의 화합물은 일반적인 분리 $E_{3/4}$에 따라 전구체 (II)-E_3 및/또는 (II)-E_4로부터 수득될 수 있다:

[0600] 

[0601] - 당업계의 숙련가에게 알려진 전구체 (II)-E_3으로부터의 헤테로사이클 합성에 의해, 보다 구체적으로 문헌[*Topics in Current Chemistry,* **2019**, 377, 21, *Synthetic Communications*, **2020**, 50, 1251 - 1285, *Org. Chem. Front.*, 2019,6, 2120-2141, *Chem. Rev.* 2011, 111, 4, 2937-2980, or *Synlett*, **2011**, 2387-2391]에 기재된 특정 방법에 의해.

[0602] - 당업계의 숙련가에게 알려진 헤테로방향족 사이클 합성을 야기하는 고리첨가 반응, 보다 구체적으로 문헌[*Org. Chem. Front.*, **2014**, 1, 1010-1015, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 54-62, *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 4, 773-781 or *C. R. Chimie,* **2017**, 20, 643-647]에 기재된 연구에 기반한 시퀀스에 의해.

[0603] - 당업계의 숙련가에게 알려진 비방향족 헤테로사이클 합성을 야기하는 고리첨가, 보다 구체적으로 문헌[*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 11765 -11769, or *Chem. Rev.* **2021**, 121, 3892-4044]에 기재된 연구에 기반한 헤테로-아릴 변환에 의해.

[0604] 상기 언급된 일반적인 분리 A, B_1, B_2, C_1, $C_{2/3/4}$, $D_{1/2/3/6}$, $D_{4/5}$, E_1, E_2, $E_{3/4}$, 및 이용 가능한 문헌을 사용하고 조합하면 상업적으로 이용 가능한 화합물로부터 또는 합성이 문헌에 이미 기재되어 있는 화합물 또는 당업계에 알려진 방법으로 접근 가능한 화합물로부터 임의의 화학식 I 화합물의 합성이 가능해진다.

[0605] 다음 정의는, 특별히 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구항 전반에 걸쳐 적용된다.

[0606] 용어 "탄화수소 그룹"은 탄소 원자와 수소 원자로 구성된 그룹을 지칭한다.

[0607] 용어 "지환족"은 사이클릭 그룹과 관련하여 사용되며 상응하는 사이클릭 그룹이 비-방향족임을 나타낸다.

[0608] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 선형 또는 분지형일 수 있는 1가 포화 비사이클릭(즉, 비-사이클릭) 탄화수소 그룹을 지칭한다. 따라서 "알킬" 그룹은 임의의 탄소-탄소 이중 결합 또는 임의의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하지 않는다. "C_{1-5} 알킬"은 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알킬 그룹을 지칭한다. 바람직한 예시적인 알킬 그룹은 메틸, 에틸, 프로필(예를 들어, n-프로필 또는 이소프로필) 또는 부틸(예를 들어, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸 또는 3급-부틸)이다. 달리 정의되지 않는 한, 용어 "알킬"은 바람직하게는 C_{1-4} 알킬을 지칭하고, 보다 바람직하게는 메틸 또는 에틸을 지칭하고, 더욱 더 바람직하게는 메틸을 지칭한다.

[0609] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 선형 또는 분지형일 수 있고 하나 이상(예를 들어, 하나 또는 두 개)의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하지만 탄소-탄소 삼중 결합은 포함하지 않는 1가 불포화 비사이클릭 탄화수소 그룹을 지칭한다. 용어 "C_{2-5} 알케닐"은 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 그룹을 지칭한다. 바람직한 예시적인 알케닐 그룹은 에테닐, 프로페닐(예를 들어, 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일 또는 프로프-2-엔-1-일), 부테닐, 부타디에닐(예를 들어, 부타-1,3-디엔-1-일 또는 부타-1,3-디엔-2-일), 펜테닐 또는 펜타디에닐(예를 들어,

이소프레닐)이다. 달리 정의되지 않는 한, 용어 "알케닐"은 바람직하게는 C_{2-4} 알케닐을 지칭한다.

[0610] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 선형 또는 분지형일 수 있고 하나 이상(예를 들어, 하나 또는 두 개)의 탄소-탄소 삼중 결합 및 임의로 하나 이상(예를 들어, 하나 또는 두 개)의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 1가 불포화 비사이클릭 탄화수소 그룹을 지칭한다. 용어 "C_{2-5} 알키닐"은 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 그룹을 지칭한다. 바람직한 예시적인 알키닐 그룹은 에티닐, 프로피닐(예를 들어, 프로파르길) 또는 부티닐이다. 달리 정의되지 않는 한, 용어 "알키닐"은 바람직하게는 C_{2-4} 알키닐을 지칭한다.

[0611] 본원에서 사용되는 용어 "알킬렌"은 알칸디일 그룹, 즉 선형 또는 분지형일 수 있는 2가 포화 비사이클릭 탄화수소 그룹을 지칭한다. "C_{1-5} 알킬렌"은 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 그룹을 지칭하고, 용어 "C_{0-3} 알킬렌"은 공유 결합(옵션 "C_0 알킬렌"에 상응함) 또는 C_{1-3} 알킬렌이 존재함을 나타낸다. 바람직한 예시적인 알킬렌 그룹은 메틸렌($-CH_2-$), 에틸렌(예를 들어, $-CH_2-CH_2-$ 또는 $-CH(-CH_3)-$), 프로필렌(예를 들어, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(-CH_2-CH_3)-$, $-CH_2-CH(-CH_3)-$, 또는 $-CH(-CH_3)-CH_2-$), 또는 부틸렌(예를 들어, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$)이다. 달리 정의되지 않는 한, 용어 "알킬렌"은 바람직하게는 C_{1-4} 알킬렌(특히 선형 C_{1-4} 알킬렌 포함)을 지칭하고, 보다 바람직하게는 메틸렌 또는 에틸렌을 지칭하고, 더욱 더 바람직하게는 메틸렌을 지칭한다.

[0612] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐렌"은 알켄디일 그룹, 즉 선형 또는 분지형일 수 있고 하나 이상(예를 들어, 하나 또는 두 개)의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하지만 탄소-탄소 삼중 결합은 포함하지 않는 2가 불포화 비사이클릭 탄화수소 그룹을 지칭한다. "C_{2-5} 알케닐렌"은 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알케닐렌 그룹을 지칭한다. 달리 정의되지 않는 한, 용어 "알케닐렌"은 바람직하게는 C_{2-4} 알케닐렌(특히 선형 C_{2-4} 알케닐렌 포함)을 지칭한다.

[0613] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐렌"은 알킨디일 그룹, 즉 선형 또는 분지형일 수 있고 하나 이상(예를 들어, 하나 또는 두 개)의 탄소-탄소 삼중 결합 및 임의로 하나 이상(예를 들어, 하나 또는 두 개)의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 2가 불포화 비사이클릭 탄화수소 그룹을 지칭한다. "C_{2-5} 알키닐렌"은 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알키닐렌 그룹을 지칭한다. 달리 정의되지 않는 한, 용어 "알키닐렌"은 바람직하게는 C_{2-4} 알키닐렌(특히 선형 C_{2-4} 알키닐렌 포함)을 지칭한다.

[0614] 본원에서 사용되는 용어 "카보사이클릴"(또는 "카보사이클릭 환")은 모노사이클릭 환 뿐만 아니라 브릿징된 환, 스피로 환 및/또는 융합된 환 시스템(예를 들어, 두 개 또는 세 개의 환으로 구성될 수 있음)을 포함하는 탄화수소 환 그룹을 지칭하며, 여기서 상기 환 그룹은 포화, 부분 불포화(즉, 불포화이지만 방향족은 아님) 또는 방향족일 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, "카보사이클릴"은 바람직하게는 아릴, 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐을 지칭한다.

[0615] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클릴"(또는 "헤테로사이클릭 환")은 모노사이클릭 환 뿐만 아니라 브릿징된 환, 스피로 환 및/또는 융합된 환 시스템(예를 들어, 2개 또는 3개의 환으로 구성될 수 있음)을 포함하는 환 그룹을 지칭하며, 여기서 상기 환 그룹은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개 또는 4개)의 환 헤테로원자를 포함하고 나머지 환 원자는 탄소 원자이며, 여기서 하나 이상의 S 환 원자(있다면) 및/또는 하나 이상의 N 환 원자(있다면)는 임의로 산화될 수 있고, 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화될 수 있으며(즉, 옥소 그룹을 형성함), 추가로 상기 환 그룹은 포화, 부분 불포화(즉, 불포화이지만 방향족은 아님) 또는 방향족일 수 있다. 예를 들어, 상기 환 그룹에 포함된 각 헤테로원자-함유 환은 1개 또는 2개의 O 원자 및/또는 1개 또는 2개의 S 원자(임의로 산화될 수 있음) 및/또는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 N 원자(임의로 산화될 수 있음)를 함유할 수 있으며, 단 상응하는 헤테로원자-함유 환에서 헤테로원자의 총 수는 1 내지 4개이고 상응하는 헤테로원자-함유 환에는 적어도 하나의 탄소 환 원자(임의로 산화될 수 있음)가 있다. 달리 정의되지 않는 한, "헤테로사이클릴"은 바람직하게는 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐을 지칭한다.

[0616] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 모노사이클릭 방향족 환 뿐만 아니라 적어도 하나의 방향족 환을 함유하는 브릿징된 환 및/또는 융합된 환 시스템(예를 들어, 2개 또는 3개의 융합된 환으로 구성된 환 시스템(여기서 이러한 융합된 환 중 적어도 하나는 방향족이다); 또는 2개 또는 3개의 환으로 구성된 브릿징된 환 시스템(여기서 이러한 브릿징된 환 중 적어도 하나는 방향족이다))을 포함하는 방향족 탄화수소 환 그룹을 지칭한다. 아릴이

하나 이상의 방향족 환 이외에 적어도 하나의 비-방향족 환(예를 들어, 포화 환 또는 불포화 지환족 환)을 함유하는 브릿징된 및/또는 융합된 환 시스템인 경우, 각 비-방향족 환의 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화될 수 있다(즉, 옥소 그룹을 형성함). "아릴"은, 예를 들어, 페닐, 나프틸, 디알리닐(즉, 1,2-디하이드로나프틸), 테트랄리닐(즉, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸), 인다닐, 인데닐(예를 들어, 1H-인데닐), 안트라세닐, 페난트레닐, 9H-플루오레닐 또는 아줄레닐을 지칭할 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, "아릴"은 바람직하게는 6 내지 14개의 환 원자, 보다 바람직하게는 6 내지 10개의 환 원자를 갖고, 더욱 더 바람직하게는 페닐 또는 나프틸을 지칭하고, 가장 바람직하게는 페닐을 지칭한다.

[0617] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"(또는 "헤테로방향족 환")은 모노사이클릭 방향족 환 뿐만 아니라 적어도 하나의 방향족 환을 포함하는 브릿징된 환 및/또는 융합된 환 시스템(예를 들어, 2개 또는 3개의 융합된 환으로 구성된 환 시스템(여기서 이들 융합된 환 중 적어도 하나는 방향족이다); 또는 2개 또는 3개의 환으로 구성된 브릿징된 환 시스템(여기서 이들 브릿징된 환 중 적어도 하나는 방향족이다))을 포함하는 방향족 환 그룹을 지칭하며, 여기서 상기 방향족 환 그룹은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 환 헤테로원자를 포함하고 나머지 환 원자는 탄소 원자이며, 여기서 하나 이상의 S 환 원자(있다면) 및/또는 하나 이상의 N 환 원자(있다면)는 임의로 산화될 수 있고, 추가로 여기서 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화될 수 있다(즉, 옥소 그룹을 형성함). 예를 들어, 상기 방향족 환 그룹에 포함된 각 헤테로원자-함유 환은 1개 또는 2개의 O 원자 및/또는 1개 또는 2개의 S 원자(임의로 산화될 수 있음) 및/또는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 N 원자(임의로 산화될 수 있음)를 함유할 수 있으며, 단 상응하는 헤테로원자-함유 환에서 헤테로원자의 총 수는 1 내지 4개이고 상응하는 헤테로원자-함유 환에는 적어도 하나의 탄소 환 원자(임의로 산화될 수 있음)가 있다. "헤테로아릴"은, 예를 들어, 티에닐(즉, 티오페닐), 벤조[b]티에닐, 나프토[2,3-b]티에닐, 티안트레닐, 푸릴(즉, 푸라닐), 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 크로마닐, 크로메닐(예를 들어, 2H-1-벤조피라닐 또는 4H-1-벤조피라닐), 이소크로메닐(예를 들어, 1H-2-벤조피라닐), 크로모닐, 크산테닐, 페녹사티이닐, 피롤릴(예를 들어, 1H-피롤릴), 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜(예를 들어, 피리디닐; 예를 들어, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜), 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴(예를 들어, 1H-인돌릴), 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 퓨리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 카바졸릴, β-카볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐(예를 들어, [1,10]페난트롤리닐, [1,7]페난트롤리닐 또는 [4,7]페난트롤리닐), 페나지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 페노티아지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴(예를 들어, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴(즉, 푸라자닐), 또는 1,3,4-옥사디아졸릴), 티아디아졸릴(예를 들어, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 또는 1,3,4-티아디아졸릴), 페녹사지닐, 피라졸로[1,5-a]피리미디닐(예를 들어, 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일), 1,2-벤조이속사졸-3-일, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조[b]티오페닐(즉, 벤조티에닐), 트리아졸릴(예를 들어, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴, 1H-1,2,4-트리아졸릴 또는 4H-1,2,4-트리아졸릴), 벤조트리아졸릴, 1H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴, 트리아지닐(예를 들어, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐 또는 1,3,5-트리아지닐), 푸로[2,3-c]피리디닐, 디하이드로푸로피리디닐(예를 들어, 2,3-디하이드로푸로[2,3-c]피리디닐 또는 1,3-디하이드로푸로[3,4-c]피리디닐), 이미다조피리디닐(예를 들어, 이미다조[1,2-a]피리디닐 또는 이미다조[3,2-a]피리디닐), 퀴나졸리닐, 티에노피리디닐, 테트라하이드로티에노피리디닐(예를 들어, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[3,2-c]피리디닐), 디벤조푸라닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐(예를 들어, 1,3-벤조디옥사닐 또는 1,4-벤조디옥사닐), 또는 쿠마리닐을 지칭할 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, 용어 "헤테로아릴"은 바람직하게는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 환 헤테로원자를 포함하는 5 내지 14원(보다 바람직하게는 5 내지 10원) 모노사이클릭 환 또는 융합된 환 시스템을 지칭하며, 여기서 하나 이상의 S 환 원자(있다면) 및/또는 하나 이상의 N 환 원자(있다면)는 임의로 산화되고, 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화되며; 더욱 더 바람직하게는, "헤테로아릴"은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 환 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원 모노사이클릭 환을 지칭하고, 여기서 하나 이상의 S 환 원자(있다면) 및/또는 하나 이상의 N 환 원자(있다면)는 임의로 산화되고, 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화된다. 또한, 달리 정의되지 않는 한, "헤테로아릴"의 특히 바람직한 예는 피리디닐(예를 들어, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜), 이미다졸릴, 티아졸릴, 1H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴, 티에닐(예를 들어, 티오페닐) 또는 피리미디닐을 포함한다.

[0618] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 모노사이클릭 환 뿐만 아니라 브릿징된 환, 스피로 환 및/또는 융합된 환 시스템(이는 예를 들어, 2개 또는 3개의 환으로 구성될 수 있음; 예를 들어, 2개 또는 3개의 융합된 환으로 구성된 융합된 환 시스템)을 포함하는 포화 탄화수소 환 그룹을 지칭한다. "사이클로알킬"은, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 데칼리닐(즉, 데카하이드로나프틸)

또는 아다만틸을 지칭할 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, "사이클로알킬"은 바람직하게는 C_{3-11} 사이클로알킬을 지칭하고, 보다 바람직하게는 C_{3-7} 사이클로알킬을 지칭한다. 특히 바람직한 "사이클로알킬"은 3 내지 7개의 환 구성원을 갖는 모노사이클릭 포화 탄화수소 환이다. 또한, 달리 정의되지 않는 한, "사이클로알킬"의 특히 바람직한 예는 사이클로헥실 또는 사이클로프로필, 특히 사이클로헥실을 포함한다.

[0619] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬"은 모노사이클릭 환 뿐만 아니라 브릿징된 환, 스피로 환 및/또는 융합된 환 시스템(이는 예를 들어, 2개 또는 3개의 환으로 구성될 수 있음; 예를 들어, 2개 또는 3개의 융합된 환으로 구성된 융합된 환 시스템)을 포함하는 포화된 환 그룹을 지칭하며, 여기서 상기 환 그룹은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개 또는 4개)의 환 헤테로원자를 함유하고 나머지 환 원자는 탄소 원자이며, 여기서 하나 이상의 S 환 원자(있다면) 및/또는 하나 이상의 N 환 원자(있다면)는 임의로 산화될 수 있고, 추가로 여기서 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화될 수 있다(즉, 옥소 그룹을 형성함). 예를 들어, 상기 포화 환 그룹에 포함된 각 헤테로원자-함유 환은 1개 또는 2개의 O 원자 및/또는 1개 또는 2개의 S 원자(임의로 산화될 수 있음) 및/또는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 N 원자(임의로 산화될 수 있음)를 함유할 수 있으며, 단 상응하는 헤테로원자-함유 환에서 헤테로원자의 총 수는 1 내지 4개이고 상응하는 헤테로원자-함유 환에는 적어도 하나의 탄소 환 원자(임의로 산화될 수 있음)가 있다. "헤테로사이클로알킬"은, 예를 들어, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피페라지노닐(예를 들어, 피페라진-2-온-1-일 또는 피페라진-3-온-1-일), 아제파닐, 디아제파닐(예를 들어, 1,4-디아제파닐), 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 모르폴리닐(예를 들어, 모르폴린-4-일), 티오모르폴리닐(예를 들어, 티오모르폴린-4-일), 옥사제파닐, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 1,3-디옥솔라닐, 테트라하이드로피라닐, 1,4-디옥사닐, 옥세파닐, 티이라닐, 티에타닐, 테트라하이드로티오페닐(즉, 티올라닐), 1,3-디티올라닐, 티아닐, 티에파닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 데카하이드로이소퀴놀리닐 또는 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-일을 지칭할 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, "헤테로사이클로알킬"은 바람직하게는 모노사이클릭 환 또는 융합된 환 시스템(예를 들어, 두 개의 융합된 환으로 구성된 융합된 환 시스템)인 3 내지 11원 포화된 환 그룹을 지칭하고, 여기서 상기 환 그룹은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 환 헤테로원자를 함유하고, 여기서 하나 이상의 S 환 원자(있다면) 및/또는 하나 이상의 N 환 원자(있다면)는 임의로 산화되고, 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화되며; 보다 바람직하게는, "헤테로사이클로알킬"은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 환 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 포화 모노사이클릭 환 그룹을 지칭하고, 여기서 하나 이상의 S 환 원자(있다면) 및/또는 하나 이상의 N 환 원자(있다면)는 임의로 산화되고, 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화된다. 또한, 달리 정의되지 않는 한, "헤테로사이클로알킬"의 특히 바람직한 예는 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐 또는 테트라하이드로푸라닐을 포함한다.

[0620] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알케닐"은 모노사이클릭 환 뿐만 아니라 브릿징된 환, 스피로 환 및/또는 융합된 환 시스템(이는 예를 들어, 2개 또는 3개의 환으로 구성될 수 있음; 예를 들어, 2개 또는 3개의 융합된 환으로 구성된 융합된 환 시스템)을 포함하는 불포화 지환족(비-방향족) 탄화수소 환 그룹을 지칭하며, 여기서 상기 탄화수소 환 그룹은 하나 이상(예를 들어, 1개 또는 2개)의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하고 임의의 탄소-탄소 삼중 결합은 포함하지 않는다. "사이클로알케닐"은, 예를 들어, 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵테닐 또는 사이클로헵타디에닐을 지칭할 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, "사이클로알케닐"은 바람직하게는 C_{3-11} 사이클로알케닐을 지칭하고, 보다 바람직하게는 C_{3-7} 사이클로알케닐을 지칭한다. 특히 바람직한 "사이클로알케닐"은 3 내지 7개의 환 구성원을 갖고 하나 이상(예를 들어, 1 또는 2개; 바람직하게는 1개)의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 모노사이클릭 불포화 지환족 탄화수소 환이다.

[0621] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알케닐"은 모노사이클릭 환 뿐만 아니라 브릿징된 환, 스피로 환 및/또는 융합된 환 시스템(예를 들어, 2개 또는 3개의 환으로 구성될 수 있음; 예를 들어, 2개 또는 3개의 융합된 환으로 구성된 융합된 환 시스템)을 포함하는 불포화 지환족(비-방향족) 환 그룹을 지칭하며, 여기서 상기 환 그룹은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개 또는 4개)의 환 헤테로원자를 함유하고 나머지 환 원자는 탄소 원자이며, 여기서 하나 이상의 S 환 원자(있다면) 및/또는 하나 이상의 N 환 원자(있다면)는 임의로 산화될 수 있고, 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화될 수 있으며(즉, 옥소 그룹을 형성함), 추가로 여기서 상기 환 그룹은 인접한 환 원자 사이에 적어도 하나의 이중 결합을 포함하고 인접한 환

원자 사이에 어떠한 삼중 결합도 포함하지 않는다. 예를 들어, 상기 불포화 지환족 환 그룹에 포함된 각 헤테로원자-함유 환은 1개 또는 2개의 O 원자 및/또는 1개 또는 2개의 S 원자(임의로 산화될 수 있음) 및/또는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 N 원자(임의로 산화될 수 있음)를 함유할 수 있으며, 단 상응하는 헤테로원자-함유 환에서 헤테로원자의 총 수는 1 내지 4개이고 상응하는 헤테로원자-함유 환에는 적어도 하나의 탄소 환 원자(임의로 산화될 수 있음)가 있다. "헤테로사이클로알케닐"은, 예를 들어, 이미다졸리닐(예를 들어, 2-이미다졸리닐(즉, 4,5-디하이드로-1H-이미다졸릴), 3-이미다졸리닐 또는 4-이미다졸리닐), 테트라하이드로피리디닐(예를 들어, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐), 디하이드로피리디닐(예를 들어, 1,2-디하이드로피리디닐 또는 2,3-디하이드로피리디닐), 피라닐(예를 들어, 2H-피라닐 또는 4H-피라닐), 티오피라닐(예를 들어, 2H-티오피라닐 또는 4H-티오피라닐), 디하이드로피라닐, 디하이드로푸라닐, 디하이드로피라졸릴, 디하이드로피라지닐, 디하이드로이소인돌릴, 옥타하이드로퀴놀리닐(예를 들어, 1,2,3,4,4a,5,6,7-옥타하이드로퀴놀리닐) 또는 옥타하이드로이소퀴놀리닐(예를 들어, 1,2,3,4,5,6,7,8-옥타하이드로이소퀴놀리닐)을 지칭할 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, "헤테로사이클로알케닐"은 바람직하게는 모노사이클릭 환 또는 융합된 환 시스템(예를 들어, 두 개의 융합된 환으로 구성된 융합된 환 시스템)인 3 내지 11원 불포화 지환족 환 그룹을 지칭하며, 여기서 상기 환 그룹은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 환 헤테로원자를 함유하고, 여기서 하나 이상의 S 환 원자(있다면) 및/또는 하나 이상의 N 환 원자(있다면)는 임의로 산화되고, 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화되며, 여기서 상기 환 그룹은 인접한 환 원자 사이에 적어도 하나의 이중 결합을 포함하고 인접한 환 원자 사이에 어떠한 삼중 결합도 포함하지 않으며; 보다 바람직하게는, "헤테로사이클로알케닐"은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 환 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 모노사이클릭 불포화 비-방향족 환 그룹을 지칭하고, 여기서 하나 이상의 S 환 원자(있다면) 및/또는 하나 이상의 N 환 원자(있다면)는 임의로 산화되고, 하나 이상의 탄소 환 원자는 임의로 산화되며, 여기서 상기 환 그룹은 인접한 환 원자 사이에 적어도 하나의 이중 결합을 포함하고 인접한 환 원자 사이에 어떠한 삼중 결합도 포함하지 않는다.

[0622] 본원에서 사용되는 용어 "할로겐"은 플루오로(-F), 클로로(-Cl), 브로모(-Br) 또는 요오도(-I)를 지칭한다.

[0623] 본원에서 사용되는 용어 "할로알킬"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로부터 독립적으로 선택되고 바람직하게는 모두 플루오로 원자인 하나 이상(바람직하게는 1 내지 6개, 보다 바람직하게는 1 내지 3개)의 할로겐 원자로 치환된 알킬 그룹을 지칭한다. 할로겐 원자의 최대 수는 이용 가능한 부착 부위의 수에 의해 제한되며, 따라서 할로알킬 그룹의 알킬 모이어티에 포함된 탄소 원자의 수에 따라 좌우되는 것으로 이해될 것이다. "할로알킬"은, 예를 들어, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2-CH_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_2-CH_3$, $-CH_2-CF_2-CF_3$, 또는 $-CH(CF_3)_2$를 지칭할 수 있다. 특히 바람직한 "할로알킬" 그룹은 $-CF_3$이다.

[0624] 용어 "결합" 및 "공유 결합"은 명백하게 달리 명시되거나 문맥상 모순되는 않는 한 본원에서 동의어로 사용된다.

[0625] 본원에서 사용되는 용어 "임의의", "임의로" 및 "일 수 있는(may)"은 표시된 특징이 존재할 수 있지만 존재하지 않을 수도 있음을 나타낸다. 용어 "임의의", "임의로" 또는 "일 수 있는"이 사용될 때마다, 본 발명은 구체적으로 두 가지 가능성, 즉 상응하는 특징이 존재하거나 또는 대안적으로 상응하는 특징이 존재하지 않을 가능성과 관련이 있다. 예를 들어, "X는 Y로 임의로 치환된다"(또는 "X는 Y로 치환될 수 있다")라는 표현은 X가 Y로 치환되거나 치환되지 않음을 의미한다. 마찬가지로, 조성물의 성분이 "임의"인 것으로 표시된 경우, 본 발명은 구체적으로 두 가지 가능성, 즉 상응하는 성분이 존재하거나(조성물에 함유됨) 상응하는 성분이 조성물에 존재하지 않을 가능성과 관련이 있다.

[0626] 다양한 그룹이 본 명세서에서 "임의로 치환된" 것으로 언급된다. 일반적으로, 이러한 그룹은 하나 이상의 치환기, 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기를 지닐 수 있다. 치환기의 최대 수는 치환된 모이어티에서 이용 가능한 부착 부위의 수에 의해 제한된다는 것을 이해할 것이다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 언급된 "임의로 치환된" 그룹은 바람직하게는 두 개 이하의 치환기를 지니며, 특히 단지 하나의 치환기만 지닐 수 있다. 또한, 달리 정의되지 않는 한, 임의의 치환기는 부재하며, 즉 상응하는 그룹은 치환되지 않는 것이 바람직하다.

[0627] 숙련가는 본 발명의 화합물에 포함된 치환기 그룹이 상응하는 특정 치환기 그룹의 다수의 상이한 위치를 통해 각 화합물의 나머지 부분에 부착될 수 있음을 인지할 것이다. 달리 정의되지 않는 한, 다양한 특정 치환기 그룹에 대한 바람직한 부착 위치는 실시예에 예시된 바와 같다.

[0628] 본원에서 사용되는 바와 같이, 명확히 달리 명시되거나 문맥상 모순되지 않는 한, 용어 "a", "an" 및 "the"는

"하나 이상" 및 "적어도 하나"와 상호교환 가능하게 사용된다. 따라서 예를 들어, "a" 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 "하나 이상"의 화학식 I 화합물을 포함하는 조성물을 지칭하는 것으로 해석될 수 있다.

[0629] 수치 범위가 본원에 제공/개시되는 경우, 각 수치 범위에 의해 포함되는 모든 값 및 하위범위는 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 본 발명은 본원에 개시된 수치 범위 내에 있는 각 값 뿐만 아니라 본원에 개시된 수치 범위에 의해 포함되는 각 하위범위에 구체적이고 개별적으로 관련된다.

[0630] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 바람직하게는 표시된 수치 값의 ±10%, 보다 바람직하게는 표시된 수치 값의 ±5%, 특히 표시된 정확한 수치 값을 지칭한다. 용어 "약"이 범위의 종점과 관련하여 사용되는 경우, 이것은 바람직하게는 표시된 수치 값의 하위 종점 -10%에서 표시된 수치 값의 상위 종점 +10%까지의 범위를 지칭하고, 보다 바람직하게는 하위 종점 -5%에서 상위 종점 +5%까지의 범위를 지칭하고, 더욱 더 바람직하게는 하위 종점과 상위 종점의 정확한 수치 값으로 정의된 범위를 지칭한다.

[0631] 본원에서 사용되는 용어 "포함하는(comprising)"(또는 "포함한다(comprise)", "포함한다(comprises)", "함유한다(contain)", "함유한다(contains)", 또는 "함유하는(containing)")은, 달리 명시적으로 표시되거나 문맥상 모순되지 않는 한 "그 중에서도 함유하는(containing, inter alia)", 즉 "추가적인 임의의 요소 중에서, 함유하는(containing, among further optional elements, ...)"의 의미를 갖는다. 이 외에도, 이 용어는 또한 "본질적으로 구성되는(consisting essentially of)" 및 "구성되는(consisting of)"의 보다 좁은 의미를 포함한다. 예를 들어, 용어 "B와 C를 포함하는 A(A comprising B and C)"는 "그 중에서도 B와 C를 함유하는 A(A containing, inter alia, B and C)"의 의미를 가지며, 여기서 A는 추가적인 임의의 요소를 함유할 수 있지만(예를 들어, "B, C 및 D를 포함하는 A"도 포함됨), 이 용어는 또한 "B와 C로 본질적으로 구성된 A(A consisting essentially of B and C)"의 의미 및 "B와 C로 구성된 A(A consisting of B and C)"의 의미(즉, A에는 B와 C 이외의 다른 성분이 포함되지 않음)를 포함한다.

[0632] 본 발명의 범위는 예를 들어, 양성자화되기 쉬운 비공유 전자 쌍(electron lone pair)을 갖는 원자, 예를 들어, 아미노 그룹을 무기 또는 유기 산과 양성자화하거나, 생리학적으로 허용되는 양이온과 산 그룹(예를 들어, 카복실산 그룹)의 염으로서 형성될 수 있는 화학식 I의 화합물의 모든 약제학적으로 허용되는 염 형태를 포함한다. 예시적인 염기 부가염은 예를 들어 다음을 포함한다: 알칼리 금속염, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리 토금속염, 예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 염; 아연 염; 암모늄 염; 지방족 아민염, 예를 들어, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디사이클로헥실아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 프로카인 염, 메글루민 염, 에틸렌디아민 염 또는 콜린 염; 아르알킬 아민염, 예를 들어, N,N-디벤질에틸렌디아민 염, 벤자틴 염, 베네타민 염; 헤테로사이클릭 방향족 아민염, 예를 들어 피리딘염, 피콜린염, 퀴놀린염 또는 이소퀴놀린염; 4급 암모늄염, 예를 들어 테트라메틸암모늄염, 테트라에틸암모늄염, 벤질트리메틸암모늄염, 벤질트리에틸암모늄염, 벤질트리부틸암모늄염, 메틸트리옥틸암모늄염 또는 테트라부틸암모늄염; 및 염기성 아미노산염, 예를 들어 아르기닌염, 리신염 또는 히스티딘염. 예시적인 산 부가염은 예를 들어 다음을 포함한다: 무기산염, 예를 들어, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 황산염(예를 들어, 황산염 또는 황산수소염), 질산염, 인산염(예를 들어, 인산염, 인산수소염 또는 인산이수소염), 탄산염, 탄산수소염, 과염소산염, 붕산염 또는 티오시아네이트염; 유기산염, 예를 들어, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 펜타노에이트, 헥사노에이트, 헵타노에이트, 옥타노에이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 데카노에이트, 운데카노에이트, 올레에이트, 스테아레이트, 락테이트, 말레에이트, 옥살레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 말레이트, 시트레이트, 숙시네이트, 아디페이트, 글루코네이트, 글리콜레이트, 니코티네이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코르베이트, 파모에이트(엠보네이트), 캄포레이트, 글루코헵타노에이트 또는 피발레이트 염; 설포네이트 염, 예를 들어 메탄설포네이트(메실레이트), 에탄설포네이트(에실레이트), 2-하이드록시에탄설포네이트(이세티오네이트), 벤젠설포네이트(베실레이트), p-톨루엔설포네이트(토실레이트), 2-나프탈렌설포네이트(나프실레이트), 3-페닐설포네이트 또는 캄포르설포네이트 염; 글리세로포스페이트 염; 및 산성 아미노산 염, 예를 들어 아스파르테이트 또는 글루타메이트 염. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은 문헌[예를 들어 Stahl PH & Wermuth CG (eds.), "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", Wiley-VCH, 2002] 및 여기에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다. 화학식 I의 화합물의 바람직한 약제학적으로 허용되는 염은 염산염, 브롬화수소산염, 메실레이트 염, 황산염, 타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 아세테이트 염, 시트레이트 염 및 포스페이트 염을 포함한다. 화학식 I의 화합물의 특히 바람직한 약제학적으로 허용되는 염은 염산염이다. 따라서, 본원에 기재된 특정 화학식 I의 화합물 중 어느 하나를 포함하여 화학식 I의 화합물은 염산염, 브롬화수소산염, 메실레이트 염, 황산염, 타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 아세테이트 염, 시트레이트 염 또는 포스페이트 염의 형태인 것이 바람직하며, 화학식 I의 화합물이 염산염의 형태인 것이 특히 바람직하다.

[0633] 본 발명은 또한 구체적으로 비-염 형태의, 본원에 기재된 특정 화학식 I의 화합물 중 어느 하나를 포함하는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0634] 또한, 본 발명의 범위는 예를 들어, 물과의 용매화물(즉, 수화물로서) 또는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세트산, 에틸 아세테이트, 에탄올아민, DMSO 또는 아세토니트릴과 같은 유기 용매와의 용매화물을 포함한 임의의 용매화된 형태의 화학식 I의 화합물을 포함한다. 화학식 I의 화합물의 임의의 비정질 또는 결정질 형태(즉, 다형체)를 포함한 모든 물리적 형태도 본 발명의 범위에 포함된다. 이러한 용매화물 및 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염의 물리적 형태도 마찬가지로 본 발명에 의해 포함된다는 것을 이해해야 한다.

[0635] 또한, 화학식 I의 화합물은 상이한 이성질체, 특히 입체이성질체(예를 들어, 기하 이성질체(또는 시스/트랜스 이성질체), 거울상 이성질체 및 부분 입체 이성질체 포함) 또는 호변 이성질체(특히, 양성자성 호변 이성질체, 예를 들어 케토/에놀 호변 이성질체 또는 티온/티올 호변 이성질체 포함)의 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 이러한 모든 이성질체는 혼합물로 또는 순수하거나 실질적으로 순수한 형태로 본 발명의 일부로서 간주된다. 입체이성질체의 경우, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 단리된 광학 이성질체 뿐만 아니라 이들의 혼합물(특히, 라세미 혼합물/라세미체 포함)을 포함한다. 라세미체는 물리적 방법, 예를 들어 분별 결정화, 부분 입체 이성질체 유도체의 분리 또는 결정화, 또는 키랄 컬럼 크로마토그래피에 의한 분리에 의해 분해될 수 있다. 개별 광학 이성질체는 또한 광학 활성 산을 사용한 염 형성에 이은 결정화를 통해 라세미체로부터 수득될 수 있다. 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물의 모든 호변이성체를 포함한다. 일부 화합물은 호변이성(tautomerism)을 나타낼 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 경우, 본원에 제공된 화학식은 가능한 호변이성체 형태 중 하나만을 명확하게 묘사한다. 본원에 제공된 화학식 및 화학명은 상응하는 화합물의 모든 호변이성체 형태를 포함하는 것으로 의도되며 도면에 묘사되거나 화합물의 명칭에 의해 식별된 특정 호변이성체 형태에만 제한되지 않는다.

[0636] 본 발명의 범위는 또한 하나 이상의 원자가 상응하는 원자의 특정 동위원소로 대체된 화학식 I의 화합물을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 하나 이상의 수소 원자(또는 예를 들어 모든 수소 원자)가 중수소 원자(즉, ^{2}H; "D"라고도 함)로 대체된 화학식 I의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명은 또한 중수소가 풍부한 화학식 I의 화합물을 포함한다. 자연적으로 발생하는 수소는 약 99.98 몰%의 수소-1(^{1}H) 및 약 0.0156 몰%의 중수소(^{2}H 또는 D)를 포함하는 동위원소 혼합물이다. 화학식 I의 화합물에서 하나 이상의 수소 위치에 있는 중수소의 함량은 당업계에 알려진 중수소화 기술을 사용하여 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물, 또는 화학식 I의 화합물의 합성에 사용되는 반응물 또는 전구체는 예를 들어 중수(D_2O)를 사용하여 H/D 교환 반응을 거칠 수 있다. 추가의 적합한 중수화 기술이 문헌[Atzrodt J et al., *Bioorg Med Chem*, 20(18), 5658-5667, 2012; William JS et al., *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 53(11-12), 635-644, 2010; Modvig A et al., *J Org Chem*, 79, 5861-5868, 2014]에 기재되어 있다. 중수소의 함량은 예를 들어 질량 분석법 또는 NMR 분광법을 사용하여 결정될 수 있다. 특별히 달리 나타내지 않는 한, 화학식 I의 화합물은 중수소가 풍부하지 않은 것이 바람직하다. 따라서, 화학식 I의 화합물에 자연적으로 발생하는 수소 원자 또는 ^{1}H 수소 원자가 존재하는 것이 바람직하다.

[0637] 본 발명은 또한 하나 이상의 원자가 상응하는 원자의 양전자-방출 동위원소, 예를 들어 ^{18}F, ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{120}I 및/또는 ^{124}I로 대체된 화학식 I의 화합물을 포함한다. 이러한 화합물은 양전자 방출 단층촬영(PET)에서 추적자, 추적기 또는 영상 프로브로서 사용될 수 있다. 따라서 본 발명은 (i) 하나 이상의 불소 원자(또는 예를 들어 모든 불소 원자)가 ^{18}F 원자로 대체된 화학식 I의 화합물, (ii) 하나 이상의 탄소 원자(또는 예를 들어 모든 탄소 원자)가 ^{11}C 원자로 대체된 화학식 I의 화합물, (iii) 하나 이상의 질소 원자(또는 예를 들어 모든 질소 원자)가 ^{13}N 원자로 대체된 화학식 I의 화합물, (iv) 하나 이상의 산소 원자(또는 예를 들어 모든 산소 원자)가 ^{15}O 원자로 대체된 화학식 I의 화합물, (v) 하나 이상의 브롬 원자(또는 예를 들어 모든 브롬 원자)가 ^{76}Br 원자로 대체된 화학식 I의 화합물, (vi) 하나 이상의 브롬 원자(또는 예를 들어 모든 브롬 원자)가 ^{77}Br 원자로 대체된 화학식 I의 화합물, (vii) 하나 이상의 요오드 원자(또는 예를 들어 모든 요오드 원자)가 ^{120}I 원자로 대체된 화학식 I의 화합물, 및 (viii) 하나 이상의 요오드 원자(또는 예를 들어 모든 요오드 원자)가 ^{124}I 원자로 대체된 화학식 I의 화합물을 포함한다. 일반적으로, 화학식 I의 화합물의 원자 중 어느 것도 특정 동위원

소로 대체되지 않는 것이 바람직하다.

[0638] 본원에 제공된 화합물은 화합물 *그 자체로* 투여될 수 있거나 약제로 제형화될 수 있다. 약제/약제학적 조성물은 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제, 예를 들어 담체, 희석제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 결합제, 착색제, 안료, 안정제, 방부제, 산화방지제 및/또는 용해도 향상제를 포함할 수 있다.

[0639] 약제학적 조성물은 예를 들어, 약 200 내지 약 5,000 Da 범위의 분자량을 갖는 폴리(에틸렌 글리콜)을 포함하는 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, PEG 200, PEG 300, PEG 400 또는 PEG 600), 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 비이온성 계면활성제, 티록사폴, 폴리소르베이트 80, 마크로골-15-하이드록시스테아레이트(예를 들어, Kolliphor® HS 15, CAS 70142-34-6), 인지질, 레시틴, 디미리스토일 포스파티딜콜린, 디팔미토일 포스파티딜콜린, 디스테아로일 포스파티딜콜린, 사이클로덱스트린, α-사이클로덱스트린, β-사이클로덱스트린, ɣ-사이클로덱스트린, 하이드록시에틸-β-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 하이드록시에틸-ɣ-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-ɣ-사이클로덱스트린, 디하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 설포부틸에테르-β-사이클로덱스트린, 설포부틸에테르-ɣ-사이클로덱스트린, 글루코실-α-사이클로덱스트린, 글루코실-β-사이클로덱스트린, 디글루코실-β-사이클로덱스트린, 말토실-α-사이클로덱스트린, 말토실-β-사이클로덱스트린, 말토실-ɣ-사이클로덱스트린, 말토트리오실-β-사이클로덱스트린, 말토트리오실-ɣ-사이클로덱스트린, 디말토실-β-사이클로덱스트린, 메틸-β-사이클로덱스트린, 카복시알킬 티오에테르, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 비닐 아세테이트 공중합체, 비닐 피롤리돈, 나트륨 라우릴 설페이트, 디옥틸 나트륨 설포숙시네이트, 또는 이들의 임의의 조합과 같은 하나 이상의 용해도 향상제를 포함할 수 있다.

[0640] 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 방부제, 특히 하나 이상의 항미생물 방부제, 예를 들어 벤질 알코올, 클로로부탄올, 2-에톡시에탄올, m-크레졸, 클로로크레졸(예를 들어, 2-클로로-3-메틸-페놀 또는 4-클로로-3-메틸-페놀), 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤조산(또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 소르브산(또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 클로르헥시딘, 티메로살 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0641] 약제학적 조성물은 문헌["Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Pharmaceutical Press, 22nd edition]에 공개된 기술과 같이 당업계의 숙련가에게 알려진 기술에 의해 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 경구, 비경구, 예를 들어 근육내, 정맥내, 피하, 피내, 동맥내, 심장내, 직장, 비강, 국소, 에어로졸 또는 질 투여를 위한 투여 형태로 제형화될 수 있다. 경구 투여를 위한 투여 형태는 코팅된 및 비코팅된 정제, 연질 젤라틴 캡슐, 경질 젤라틴 캡슐, 로젠지, 트로키, 용액, 에멀전, 현탁액, 시럽, 엘릭서, 재구성을 위한 분말 및 과립, 분산성 분말 및 과립, 약용 검, 츄잉 정제 및 발포성 정제를 포함한다. 비경구 투여를 위한 투여 형태는 용액, 에멀전, 현탁액, 분산액 및 재구성을 위한 분말 및 과립을 포함한다. 에멀전은 비경구 투여를 위한 바람직한 투여 형태이다. 직장 및 질 투여를 위한 투여 형태는 좌약 및 배주(ovulum)를 포함한다. 비강 투여를 위한 투여 형태는 흡입 및 취입을 통해 투여할 수 있으며, 예를 들어 계량 흡입기에 의해 투여할 수 있다. 국소 투여를 위한 투여 형태는 크림, 겔, 연고, 고약, 패치 및 경피 전달 시스템을 포함한다.

[0642] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기한 전체 중 어느 것을 포함하는 상기 기재된 약제학적 조성물은 다음 중 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 편리한 투여 경로에 의해 전신/말초 또는 원하는 작용 부위에서 대상체에게 투여될 수 있다: 경구(예를 들어, 정제, 캡슐 또는 섭취 가능한 용액으로서), 국소(예를 들어, 경피, 비강내, 안구, 협측 및 설하), 비경구(예를 들어, 주사 기술 또는 주입 기술 사용, 예를 들어 주사에 의해, 예를 들어 피하, 진피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척추강내, 척수내, 피막내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 표피하, 관절내, 지주막하 또는 흉골내, 예를 들어 데포트의 이식에 의해, 예를 들어, 피하 또는 근육내), 폐(예를 들어, 입 또는 코를 통한, 예를 들어, 에어로졸을 사용한 흡입 또는 취입 요법에 의해), 위장관, 자궁내, 안내, 피하, 안과(유리체내 또는 전방내 포함), 직장 또는 질 투여.

[0643] 상기 화합물 또는 약제학적 조성물이 비경구적으로 투여되는 경우, 이러한 투여의 예는 화합물 또는 약제학적 조성물의 다음 중 하나 이상: 정맥내, 동맥내, 복강내, 척추강내, 심실내, 요도내, 흉골내, 심장내, 두개내, 근육내 또는 피하 투여, 및/또는 주입 기술을 사용함을 포함한다. 비경구 투여의 경우, 화합물은 다른 물질, 예를 들어 혈액과 등장성인 용액을 만들기에 충분한 염 또는 글루코스를 함유할 수 있는 멸균 수용액의 형태로 가장 잘 사용된다. 필요한 경우 수용액은 적절하게 완충되어야 한다(바람직하게는 pH 3 내지 9로). 멸균 조건하에서 적합한 비경구 제형의 제조는 당업계의 숙련가들에게 잘 알려진 표준 약제학적 기술에 의해 쉽게 달성된다.

[0644] 상기 화합물 또는 약제학적 조성물은 또한 즉시 방출, 지연 방출, 변형 방출, 지속 방출, 펄스 방출 또는 제어 방출 용도를 위해, 방향제 또는 착색제를 함유할 수 있는 정제, 캡슐, 배주, 엘릭서, 용액 또는 현탁액의 형태로 경구 투여될 수 있다.

[0645] 정제는 부형제, 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 나트륨 시트레이트, 탄산칼슘, 이염기성 인산칼슘 및 글리신, 붕해제, 예를 들어 전분(바람직하게는 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카멜로스 나트륨 및 특정 복합 실리케이트, 및 과립화 결합제, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 수크로스, 젤라틴 및 아카시아를 함유할 수 있다. 또한, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 글리세릴 베헤네이트 및 활석과 같은 윤활제가 포함될 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 이와 관련하여 바람직한 부형제는 락토스, 전분, 셀룰로스 또는 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 및/또는 엘릭서의 경우, 제제는 다양한 감미제 또는 방향제, 착색제 또는 염료, 유화제 및/또는 현탁제, 및 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜 및 글리세린과 같은 희석제, 및 이들의 조합과 조합될 수 있다.

[0646] 경구 투여의 경우, 화합물 또는 약제학적 조성물은 바람직하게는 경구 섭취에 의해, 특히 삼킴으로써 투여된다. 따라서 화합물 또는 약제학적 조성물은 입을 통해 위장관으로 통과하도록 투여될 수 있으며, 이를 "경구-위장관" 투여라고도 한다.

[0647] 대안적으로, 상기 화합물 또는 약제학적 조성물은 좌약 또는 페서리 형태로 투여될 수 있거나, 겔, 하이드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고 또는 살포 분말(dusting powder)의 형태로 국소 적용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 예를 들어 피부 패치를 사용하여 피부 또는 경피 투여될 수 있다.

[0648] 상기 화합물 또는 약제학적 조성물은 또한 지속 방출 시스템에 의해 투여될 수 있다. 지속 방출 조성물의 적합한 예는 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐 형태의 반투과성 중합체 매트릭스를 포함한다. 지속 방출 매트릭스는 예를 들어 폴리락티드, L-글루탐산과 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 폴리(2-하이드록시에틸 메타크릴레이트), 에틸렌 비닐 아세테이트 또는 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다. 지속 방출 약제학적 조성물은 또한 리포좀에 포획된 화합물을 포함한다. 따라서 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 함유하는 리포좀과 관련이 있다.

[0649] 상기 화합물 또는 약제학적 조성물은 또한 폐 경로, 직장 경로 또는 안구 경로에 의해 투여될 수 있다. 안과적 사용을 위해, 이들은 등장성, pH 조절된, 멸균 염수 중의 미분화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는 등장성, pH 조절된, 멸균 염수 중의 용액으로서, 임의로 벤잘코늄 클로라이드와 같은 방부제와 조합하여 제형화될 수 있다. 대안적으로, 이들은 바세린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[0650] 또한 폐 투여, 특히 흡입을 위한 화학식 I의 화합물의 건조 분말 제형을 제조하는 것이 구상된다. 이러한 건조 분말은 실질적으로 비정질 유리질 또는 실질적으로 결정질 생활성 분말을 생성하는 조건하에서 분무 건조에 의해 제조될 수 있다. 따라서 본 발명의 화합물의 건조 분말은 유화/분무 건조 공정에 따라 만들어질 수 있다.

[0651] 피부에 국소 적용을 위해, 상기 화합물 또는 약제학적 조성물은 예를 들어 다음 중 하나 이상과의 혼합물에 현탁되거나 용해된 활성 화합물을 함유하는 적합한 연고로서 제형화될 수 있다: 광유, 액상 바세린, 백색 바세린, 프로필렌 글리콜, 유화 왁스 및 물. 대안적으로, 이들은 예를 들어 다음 중 하나 이상과의 혼합물에 현탁되거나 용해된 적합한 로션 또는 크림으로서 제형화될 수 있다: 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 액상 파라핀, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물.

[0652] 따라서 본 발명은 본원에 제공된 화합물 또는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 상응하는 화합물 또는 약제학적 조성물은 다음 중 어느 하나에 의해 투여된다: 경구 경로; 경피, 비내, 안구, 협측 또는 설하 경로에 의해서를 포함한 국소 경로; 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척추강내, 척수내, 피막내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 표피하, 관절내, 지주막하, 흉골내, 뇌실내, 요도내 또는 두개내 경로에 의해서를 포함한 주사 기술 또는 주입 기술을 사용한 비경구 경로; 흡입 또는 취입 요법에 의해서를 포함한 폐 경로; 위장관 경로; 자궁내 경로; 안내 경로; 피하 경로; 유리체내 또는 전방내 경로에 의해서를 포함한 안과 경로; 직장 경로; 또는 질 경로. 바람직한 투여 경로는 경구 투여 또는 비경구 투여이다. 본원에 제공된 각 화합물 또는 약제학적 조성물의 경우, 각각의 화합물 또는 약제학적 조성물이 경구로(특히 경구 섭취에 의해) 투여되는 것이 특히 바람직하다.

[0653] 전형적으로, 의사가 개인 대상체에게 가장 적합한 실제 투여량을 결정할 것이다. 임의의 특정 개인 대상체에 대한 구체적인 용량 수준 및 투여 빈도는 달라질 수 있으며, 사용된 특정 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정

성 및 작용 기간, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식단, 투여 방식 및 시간, 배설 속도, 약물 조합, 특정 상태의 중증도, 및 치료를 받는 개인 대상체를 포함한 다양한 요인에 따라 좌우될 것이다.

[0654] 인간(체중 약 70kg)에게 경구 투여하기 위한 본 발명에 따른 화합물의 제안된, 비제한적인 용량은 단위 용량당 활성 성분 0.05 내지 2000 mg, 바람직하게는 0.1 mg 내지 1000 mg일 수 있다. 단위 용량은 예를 들어, 하루에 1 내지 3회 투여될 수 있다. 단위 용량은 또한 주당 1 내지 7회 투여될 수 있으며, 예를 들어, 하루에 1회 이하로 투여된다. 환자/대상체의 연령 및 체중 뿐만 아니라 치료할 상태의 중증도에 따라 투여량을 일상적으로 변경하는 것이 필요할 수 있음을 인지할 것이다. 정확한 용량 및 또한 투여 경로는 궁극적으로 담당 의사 또는 수의사의 재량에 달려 있다.

[0655] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 언급된 전체 중 어느 것을 포함하는 약제학적 조성물은 단일요법으로 투여될 수 있다(예를 들어, 추가 치료제를 동시에 투여하지 않거나, 화학식 I의 화합물로 치료 또는 예방하고자 하는 동일한 질병에 대한 추가 치료제를 동시에 투여하지 않음). 그러나, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 언급된 전체 중 어느 것을 포함하는 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 동일한 질병 또는 상태에 대해 활성인 제2 치료제와 조합하여 사용되는 경우, 각 화합물의 용량은 상응하는 화합물을 단독으로 사용할 때와 다를 수 있으며, 특히 각 화합물의 더 낮은 용량이 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물과 하나 이상의 추가 치료제의 조합은 화학식 I의 화합물과 추가 치료제(들)의 동시/병행 투여(단일 약제학적 제형으로 또는 별도의 약제학적 제형으로) 또는 화학식 I의 화합물과 추가 치료제(들)의 순차적/별도 투여를 포함할 수 있다. 투여가 순차적으로 이루어지는 경우, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 하나 이상의 추가 치료제가 먼저 투여될 수 있다. 투여가 동시에 이루어지는 경우, 하나 이상의 추가 치료제는 화학식 I의 화합물과 동일한 약제학적 제형에 포함될 수 있거나, 두 개 이상의 상이한(별도의) 약제학적 제형으로 투여될 수 있다.

[0656] 암의 치료 또는 예방을 위해, 본 발명의 화합물과 조합하여 투여되는 하나 이상의 추가 치료제는 바람직하게는 항암제이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 조합하여 투여되는 항암제는, 예를 들어, 다음으로부터 선택될 수 있다: 종양 혈관신생 억제제(예를 들어, 프로테아제 억제제, 상피 성장 인자 수용체 키나제 억제제 또는 혈관 내피 성장 인자 수용체 키나제 억제제); 세포독성 약물(예를 들어, 항대사물질, 예를 들어 퓨린 및 피리미딘 유사 항대사물질); 항유사분열제(예를 들어, 미세소관 안정화 약물 또는 항유사분열 알칼로이드); 백금 배위 착물; 항종양 항생제; 알킬화제(예를 들어, 질소 머스타드 또는 니트로소우레아); 내분비제(예를 들어, 아드레노코르티코스테로이드, 안드로겐, 항-안드로겐, 에스트로겐, 항-에스트로겐, 아로마타제 억제제, 생식선 자극 호르몬-방출 호르몬 작용제 또는 소마토스타틴 유사체); 종양 세포에서 과발현되고/되거나 달리 조절되지 않는(또는 잘못 조절되는) 특정 대사 경로에 관여하는 효소 또는 수용체를 표적으로 하는 화합물(예를 들어, ATP 및 GTP 포스포디에스테라제 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 단백질 키나제 억제제(예를 들어, 세린, 트레오닌 및 티로신 키나제 억제제, 예를 들어, 아벨손 단백질 티로신 키나제 억제제) 및 다양한 성장 인자, 이들의 수용체 및 상응하는 키나제 억제제(예를 들어, 상피 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 혈관 내피 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 섬유아세포 성장 인자 억제제, 인슐린-유사 성장 인자 수용체 억제제 및 혈소판-유래 성장 인자 수용체 키나제 억제제)); 메티오닌; 아미노펩티다제 억제제; 프로테아좀 억제제; 사이클로옥시게나제 억제제(예를 들어, 사이클로옥시게나제-1 억제제 또는 사이클로옥시게나제-2 억제제); 토포이소머라제 억제제(예를 들어, 토포이소머라제 I 억제제 또는 토포이소머라제 II 억제제); 폴리 ADP 리보스 중합효소 억제제(PARP 억제제); 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제/길항제; 아데노신 A_{2A} 수용체 길항제; 아데노신 A_{2B} 수용체 길항제; 이중 아데노신 A_{2A}/A_{2B} 수용체 길항제; 및 프로스타글란딘 E2 수용체 4(EP4) 길항제.

[0657] 본 발명의 화합물과 조합하여 항암제로서 사용될 수 있는 알킬화제는, 예를 들어, 질소 머스타드(예를 들어, 사이클로포스파미드, 메클로레타민(클로르메틴), 우라무스틴, 멜팔란, 클로람부실, 이포스파미드, 벤다무스틴 또는 트로포스파미드), 니트로소우레아(예를 들어, 카르무스틴, 스트렙토조신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 프레드니무스틴, 라니무스틴 또는 세무스틴), 알킬 설포네이트(예를 들어, 부설판, 만노설판 또는 트레오설판), 아지리딘(예를 들어, 헥사메틸멜라민(알트레타민), 트리에틸렌멜라민, 티오TEPA(N,N'N'-트리에틸렌티오포스포라미드), 카르보쿠온 또는 트리아지쿠온), 하이드라진(예를 들어, 프로카르바진), 트리아젠(예를 들어, 다카르바진) 또는 이미다조테트라진(예를 들어, 테모졸로미드)일 수 있다.

[0658] 본 발명의 화합물과 조합하여 항암제로서 사용될 수 있는 백금 배위 착물은, 예를 들어, 시스플라틴, 카르보플

라틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴 또는 트리플라틴 테트라니트레이트일 수 있다.

[0659] 본 발명의 화합물과 조합하여 항암제로서 사용될 수 있는 세포독성 약물은, 예를 들어, 엽산 유사체 항대사물질(예를 들어 아미노프테린, 메토트렉세이트, 페메트렉세드 또는 랄티트렉세드), 퓨린 유사체 항대사물질(예를 들어 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 6-머캅토퓨린(이의 전구약물 형태인 아자티오프린 포함), 펜토스타틴 또는 6-티오구아닌), 및 피리미딘 유사체 항대사물질(예를 들어 시타라빈, 데시타빈, 5-플루오로우라실(이의 전구약물 형태인 카페시타빈 및 테가푸르 포함), 플록스우리딘, 젬시타빈, 에노시타빈 또는 사파시타빈)을 포함한 항대사물질일 수 있다.

[0660] 본 발명의 화합물과 조합하여 항암제로서 사용될 수 있는 항유사분열제는, 예를 들어, 탁산(예를 들어, 도세탁셀, 라로탁셀, 오르타탁셀, 파클리탁셀/탁솔, 테세탁셀 또는 나브-파클리탁셀(예를 들어, Abraxane®)), 빈카 알칼로이드(예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈플루닌, 빈데신 또는 비노렐빈), 에포틸론(예를 들어, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C, 에포틸론 D, 에포틸론 E 또는 에포틸론 F) 또는 에포틸론 B 유사체(예를 들어, 익사베필론/아자에포틸론 B)일 수 있다.

[0661] 본 발명의 화합물과 조합하여 항암제로서 사용될 수 있는 항종양 항생제는, 예를 들어, 안트라사이클린(예를 들어, 아클라루비신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 암루비신, 피라루비신, 발루비신 또는 조루비신), 안트라센디온(예를 들어, 미톡산트론 또는 픽산트론) 또는 스트렙토마이세스로부터 단리된 항종양 항생제(예를 들어, 악티노마이신(악티노마이신 D 포함), 블레오마이신, 미토마이신(미토마이신 C 포함) 또는 플리카마이신)일 수 있다.

[0662] 본 발명의 화합물과 조합하여 항암제로 사용될 수 있는 티로신 키나제 억제제는, 예를 들어, 악시티닙, 보수티닙, 세디라닙, 다사티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 레스타우르티닙, 닐로티닙, 세막사닙, 소라페닙, 수니티닙, 악시티닙, 닌테다닙, 포나티닙, 반데타닙 또는 베무라페닙일 수 있다.

[0663] 본 발명의 화합물과 함께 항암제로 사용될 수 있는 토포이소머라제 억제제는, 예를 들어, 토포이소머라제 I 억제제(예를 들어, 이리노테칸, 토포테칸, 캄프토테신, 벨로테칸, 루비테칸 또는 라멜라린 D) 또는 토포이소머라제 II 억제제(예를 들어, 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드 또는 독소루비신)일 수 있다.

[0664] 본 발명의 화합물과 함께 항암제로 사용될 수 있는 PARP 억제제는, 예를 들어, 니라파립, 올라파립, 루카파립, 탈라조파립, 벨리파립, 파미파립(BGB-290), BMN-673, CEP 9722, MK 4827, E7016 또는 3-아미노벤즈아미드일 수 있다.

[0665] 본 발명의 화합물과 조합하여 항암제로서 사용될 수 있는 EGFR 억제제/길항제는, 예를 들어, 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 아파티닙, 네라티닙, 오시메르티닙, 브리가티닙, 다코미티닙, 반데타닙, 펠리티닙, 카네르티닙, 이코티닙, 포지오티닙, ABT-414, AV-412, PD 153035, PKI-166, BMS-690514, CUDC-101, AP26113, XL647, 세툭시맙, 파니투무맙, 잘루투무맙, 니모투주맙 또는 마투주맙일 수 있다.

[0666] 본 발명의 화합물과 조합하여 항암제로서 사용될 수 있는 아데노신 A_{2A} 수용체 길항제는, 예를 들어, 시포라데난트, 이미라데난트, 이누파데난트, 이스트라데필린, 프레라데난트, SCH-58261, SCH-442416, ST 1535 또는 ZM241385일 수 있다.

[0667] 본 발명의 화합물과 조합하여 항암제로서 사용될 수 있는 아데노신 A_{2B} 수용체 길항제는, 예를 들어, LAS38096 또는 LAS101057일 수 있다.

[0668] 본 발명의 화합물과 조합하여 항암제로서 사용될 수 있는 이중 아데노신 A_{2A}/A_{2B} 수용체 길항제는, 예를 들어, M1069, 에트루마데난트 또는 INCB106385일 수 있다.

[0669] 본 발명의 화합물과 조합하여 항암제로서 사용될 수 있는 프로스타글란딘 E2 수용체 4(EP4) 길항제는, 예를 들어, DT-9081, 그라피프란트, 팔루피프란트, BAY-1316957, CJ-42794, ER-819762, GW627368, L-161982, MF498, MF-766, MK-2894 또는 ONO-AE3-208일 수 있다.

[0670] 추가 항암제가 또한 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 항암제는 TNF-관련 아폽토시스-유도 리간드(TRAIL), 타목시펜, 암사크린, 벡사로텐, 에스트라무스틴, 이로폴벤, 트라벡테딘, 세툭시맙, 파니투무맙, 토시투모맙, 알렘투주맙, 베바시주맙, 에드레콜로맙, 젬투주맙, 알보시딥, 셀리시클리브, 아미노레불린산, 메틸 아미노레불리네이트, 에파프록시랄, 포르피머 나트륨, 탈라포르핀, 테모포르핀, 베르테포르핀, 알리트레티노인,

트레티노인, 아나그렐리드, 삼산화비소, 아트라센탄, 보르테조밉, 카르모푸르, 셀레콕십, 데메콜신, 엘레스클로몰, 엘사미트루신, 에토글루시드, 로니다민, 루칸톤, 마소프로콜, 미토브로니톨, 미토구아존, 미토탄, 오블리메르센, 오마세탁신, 시티마진, 세라데노벡, 테가푸르, 테스토락톤, 티아조푸린, 티피파르닙, 보리노스타트, 이니파립 또는 코판리십과 같은 생물학적 또는 화학적 분자를 포함할 수 있다..

[0671] 또한 증식성 질환에 관련된 암 또는 종양 마커/인자/사이토카인에 대해 지시된 항체, 항체 단편, 항체 작제물(예를 들어, 단일-쇄 작제물) 및/또는 변형 항체(예를 들어, CDR-이식 항체, 인간화 항체, "완전 인간" 항체 등과 같은)와 같은 생물학적 약물이 본 발명의 화합물과 함께 공동치료(cotherapy) 접근방식에 사용될 수 있다. 이러한 생물학적 분자의 예는 항-HER2 항체(예를 들어, 트라스투주맙, Herceptin®), 항-CD20 항체(예를 들어, 리툭시맙, Rituxan®, MabThera®, Reditux®), 항-CD19/CD3 작제물, 및 항-TNF 항체(예를 들어, 참조; Taylor PC, *Curr Opin Pharmacol*, 2003, 3(3):323-328)이다.

[0672] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 항암제는 특히 CTLA-4, PD-1, PD-L1, TIGIT, TIM3, LAG3, OX40, CSF1R, IDO, CD40, 아데노신 A_{2A} 수용체(A2A), 아데노신 A_{2B} 수용체(A2B), A2A/A2B, 프로스타글란딘 E2 수용체 4(EP4) 또는 케모카인(C-C 모티프) 수용체 8(CCR8) 중 어느 하나를 표적으로 하는 면역종양학 치료제(예를 들어, 항체(예를 들어, 단클론 항체 또는 다클론 항체), 항체 단편, 항체 작제물(예를 들어, 단일-쇄 작제물) 또는 변형 항체(예를 들어, CDR-이식 항체, 인간화 항체 또는 "완전 인간" 항체) 또는 소분자)일 수 있다. 이러한 면역종양학 치료제는, 예를 들어, 항-CTLA-4 항체(예를 들어, 이필리무맙 또는 트레멜리무맙), 항-PD-1 항체(예를 들어, 니볼루맙(BMS-936558), 펨브롤리주맙(MK-3475), 피딜리주맙(CT-011), 세미플리맙, 도스타를리맙, 스파르탈리주맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리맙, 짐베렐리맙, AMP-224, AMP-514 (또는 MEDI0680), JTX-4014, INCMGA00012 (또는 MGA012), 또는 APE02058), 항-PD-L1 항체(예를 들어, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, KN035, CK-301, BMS-936559, MEDI4736, MPDL3280A(RG7446), MDX-1105, MEDI6469 또는 빈트라푸스프 알파), 항-TIGIT 항체(예를 들어, 티라골루맙, 비보스톨리맙, 돔바날리맙, 에티길리맙, BMS-986207, EOS-448, COM902, ASP8374, SEA-TGT, BGB-A1217, IBI-939 또는 M6223), 항-TIM3 항체, 항-LAG3 항체(예를 들어, 렐라틀리맙(또는 BMS-986016), 이에라밀리맙(또는 LAG525), 엔셀리맙(또는 TSR-033), 테보텔리맙(또는 MGD013), REGN3767(또는 항-OX40 항체(예를 들어, R3767), FS118, IMP701 또는 IMP731), 항-OX40 항체(예를 들어, MEDI0562), 항-CSF1R 항체(예를 들어, IMC-CS4 또는 RG7155), 항-IDO 항체, 항-CD40 항체(예를 들어, CP-870,893 또는 Chi Lob 7/4) 또는 항-CCR8 항체(예를 들어, DT-7012, BMS-986340, S-531011, BAY-3375968, GS-1811(또는 JTX-1811), FPA157, SRF114, HBM1022 또는 LM-108)을 포함한다. 추가 면역종양학 치료제가 당업계에 알려져 있으며 예를 들어 문헌[Kyi C et al., *FEBS Lett*, 2014, 588(2):368-76; Intlekofer AM et al., *J Leukoc Biol*, 2013, 94(1):25-39; Callahan MK et al., *J Leukoc Biol*, 2013, 94(1):41-53; Ngiow SF et al., *Cancer Res*, 2011, 71(21):6567-71; and Blattman JN et al., *Science*, 2004, 305(5681):200-5]에 기재되어 있다.

[0673] 특히, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 언급된 전체 중 어느 것을 포함하는 약제학적 조성물은 면역 체크포인트 억제제(immune checkpoint inhibitor), 바람직하게는 CTLA-4, PD-1, PD-L1, TIGIT 또는 LAG3에 대해 지시된 항체(또는 이의 항원-결합 단편, 또는 항체 작제물)와 조합하여 투여될 수 있다. 상응하는 바람직한 예는 항-CTLA-4 항체 이필리무맙 또는 트레멜리무맙 중 어느 하나, 항-PD-1 항체 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, 세미플리맙, 도스타를리맙, 스파탈리주맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리맙, 짐베렐리맙, AMP-224, AMP-514, JTX-4014, INCMGA00012 또는 APE02058 중 어느 하나, 항-PD-L1 항체 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, KN035, CK-301, BMS-936559, MEDI4736, MPDL3280A, MDX-1105, MEDI6469 또는 빈트라푸스프 알파 중 어느 하나, 항-TIGIT 항체 티라골루맙, 비보스톨리맙, 돔바날리맙, 에티길리맙, BMS-986207, EOS-448, COM902, ASP8374, SEA-TGT, BGB-A1217, IBI-939 또는 M6223 중 어느 하나, 및/또는 항-LAG3 항체 렐라틀리맙, 이에라밀리맙, 엔셀리맙, 테보텔리맙, REGN3767, FS118, IMP701 또는 IMP731 중 어느 하나를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 따라서 본 발명은 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 언급된 전체 중 어느 것을 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 상기 화합물 또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제와 조합하여 투여되며, 여기서 상기 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 바람직하게는 항-CTLA-4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-TIGIT 항체 및/또는 항-LAG3 항체로부터 선택되고(예를 들어, 상기 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 항-CTLA-4 항체, 항-PD-1 항체 및/또는 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 세미플리맙, 스파르탈리주맙, 캄렐리주맙, 신틸리주맙, 티슬렐리주맙, AMP-224, AMP-514, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두

르발루맙, KN035 또는 CK-301로부터 선택될 수 있다); 보다 바람직하게는, 상기 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, 세미플리맙, 도스타를리맙, 스파르탈리주맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리주맙, 짐베렐리맙, AMP-224, AMP-514, JTX-4014, INCMGA00012, APE02058, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, KN035, CK-301, BMS-936559, MEDI4736, MPDL3280A, MDX-1105, MEDI6469, 빈트라푸스프 알파, 티라골루맙, 비보스톨리맙, 돔바날리맙, 에티질리맙, BMS-986207, EOS-448, COM902, ASP8374, SEA-TGT, BGB-A1217, IBI-939, M6223, 렐라틀리맙, 이에라밀리맙, 엔셀리맙, 테보텔리맙, REGN3767, FS118, IMP701 및 IMP731로부터 선택된다.

[0674] 또한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 언급된 전체 중 어느 것을 포함하는 약제학적 조성물은 또한 항-CCR8 항체(특히 길항적 항-CCR8 항체), 예를 들어, DT-7012, BMS-986340, S-531011, BAY-3375968, GS-1811(또는 JTX-1811), FPA157, SRF114, HBM1022 또는 LM-108과 조합하여 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 언급된 전체 중 어느 것을 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 상기 화합물 또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 항-CCR8 항체(이는, 예를 들어, DT-7012, BMS-986340, S-531011, BAY-3375968, GS-1811(또는 JTX-1811), FPA157, SRF114, HBM1022 및 LM-108로부터 선택될 수 있음)와 조합하여 투여된다.

[0675] 따라서 본 발명은 특히, 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 언급된 전체 중 어느 것을 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 상기 화합물 또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 항암제(상기 본원에 기재된 특정 항암제 중 어느 하나 이상을 포함함)와 조합하여 투여된다.

[0676] 상기 언급된 조합은 편리하게는 약제학적 제형의 형태로 사용하기 위해 제공될 수 있다. 이러한 조합의 개별 성분은 임의의 편리한 경로에 의해 별도의 또는 조합된 약제학적 제형으로 순차적으로 또는 동시에/병용하여 투여될 수 있다. 투여가 순차적으로 이루어지는 경우, 본 발명의 화합물(즉, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물) 또는 추가 치료제(들)가 먼저 투여될 수 있다. 투여가 동시에 이루어지는 경우, 조합은 동일한 약제학적 조성물로 또는 상이한 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 동일한 제형으로 조합되는 경우, 두 개 이상의 화합물은 안정하고 서로 및 제형의 다른 성분과 상용성이어야 함을 인지할 것이다. 별도로 제형화되는 경우, 이들은 임의의 편리한 제형으로 제공될 수 있으며 임의의 편리한 경로로 투여될 수 있다. 상기한 조합의 경우, 이러한 조합의 개별 성분은 별도의 약제학적 제형으로 제공되는 것이 바람직하다.

[0677] 본 발명에 따라 치료될 대상체 또는 환자는 동물(예를 들어, 비-인간 동물)일 수 있다. 바람직하게는, 대상체/환자는 포유류이다. 보다 바람직하게는, 대상체/환자는 인간(예를 들어, 남성 인간 또는 여성 인간) 또는 비-인간 포유류(예를 들어, 기니 피그, 햄스터, 래트, 마우스, 토끼, 개, 고양이, 말, 원숭이, 유인원, 마모셋, 비비 원숭이, 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔원숭이, 양, 소 또는 돼지)이다. 가장 바람직하게는, 본 발명에 따라 치료될 대상체/환자는 인간이다.

[0678] 본원에서 사용되는 바와 같이, 장애 또는 질병의 "치료"라는 용어는 당업계에 잘 알려져 있다. 장애 또는 질병의 "치료"는 장애 또는 질병이 환자/대상체에게 의심되거나 진단되었음을 의미한다. 장애 또는 질병을 앓고 있다고 의심되는 환자/대상체는 전형적으로 숙련가가 특정 병리적 상태를 쉽게 특정할 수 있는(즉, 장애 또는 질병을 진단할 수 있는) 특정 임상적 및/또는 병리학적 증상을 보인다.

[0679] 장애 또는 질병의 "치료"는, 예를 들어, 장애 또는 질병의 진행 중단(예를 들어, 증상 악화 없음) 또는 장애 또는 질병의 진행 지연(진행 중단이 단지 일시적인 속성인 경우)을 야기할 수 있다. 장애 또는 질병의 "치료"는 또한 장애 또는 질병을 앓고 있는 대상체/환자의 부분 반응(예를 들어, 증상 완화) 또는 완전 반응(예를 들어, 증상 소실)을 야기할 수 있다. 따라서, 장애 또는 질병의 "치료"는 또한 예를 들어 장애 또는 질병의 진행 중단 또는 장애 또는 질병의 진행 지연을 야기할 수 있는 장애 또는 질병의 완화를 지칭할 수 있다. 이러한 부분 또는 완전 반응에는 재발이 뒤따를 수 있다. 대상체/환자는 치료에 대한 광범위한 반응(예를 들어, 상기 본원에 기재된 바와 같은 예시적인 반응)을 경험할 수 있다는 것을 이해해야 한다. 장애 또는 질병의 치료는, *그 중에서도*, 치유적 치료(바람직하게는 장애 또는 질병의 완전 반응 및 결국 치유를 야기함) 및 완화적 치료(증상 완화를 포함함)를 포함할 수 있다.

[0680] 본원에서 사용되는 바와 같이, 장애 또는 질병의 "예방"이라는 용어도 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 장애 또는 질병에 걸리기 쉬운 것으로 의심되는 환자/대상체는 장애 또는 질병의 예방으로부터 특히 이익을 얻을 수 있다. 대상체/환자는 유전적 소인을 포함하지만 이에 제한되지 않는 장애 또는 질병에 대한 감수성 또는 소

인을 가질 수 있다. 이러한 소인은, 예를 들어, 유전자 마커 또는 표현형 지표를 사용하여 표준 방법 또는 검정에 의해 결정될 수 있다. 본 발명에 따라 예방할 장애 또는 질병은 환자/대상체에서 진단되지 않았거나 진단할 수 없는 것으로 이해되어야 한다(예를 들어, 환자/대상체가 어떠한 임상적 또는 병리학적 증상을 보이지 않음). 따라서, 용어 "예방"은 임상적 및/또는 병리학적 증상이 진단되거나 결정되거나 주치의가 진단하거나 결정할 수 있기 전에 본 발명의 화합물을 사용하는 것을 포함한다.

[0681] 본 발명은 구체적으로, 일반적인 및/또는 바람직한 특징/실시양태의 임의의 조합을 포함하여 본원에 기재된 특징 및 실시양태의 각각의 및 모든 조합과 관련된다는 것을 이해해야 한다. 특히, 본 발명은 구체적으로 화학식 I에 포함된 다양한 그룹 및 변수에 대한 의미의 각 조합(일반적인 및/또는 바람직한 의미 포함)과 관련된다.

[0682] 본 명세서에서, 특허 출원 및 과학 문헌을 포함한 여러 문서가 인용되어 있다. 이러한 문서의 개시내용은, 본 발명의 특허성과 관련이 있는 것으로 간주되지는 않지만, 전문이 본원에 참고로 포함된다. 보다 구체적으로, 모든 참조 문서는 각 개별 문서가 참고로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 참고로 포함된다.

[0683] 본 명세서에서 이전의 출판물(또는 이로부터 유래된 정보)에 대한 언급은 상응하는 이전의 출판물(또는 이로부터 유래된 정보)이 본 명세서와 관련된 기술 분야에서 일반적으로 알려진 지식의 일부를 형성한다는 승인 또는 인정, 또는 어떤 형태의 시사가 아니며 그렇게 간주되어서도 안 된다.

[0684] 본 발명은 이제 하기 실시예를 참조하여 기재될 것이며, 이는 단지 예시적인 것이고 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0685] 하기 실시예 섹션에 기재된 화학식 I의 화합물은 이들의 화학식 및 이들의 상응하는 화학명에 의해 정의된다. 본원에 나타낸 화학식과 상응하는 화학명 사이에 충돌이 있는 경우, 본 발명은 화학식에 의해 정의된 화합물과 화학명에 의해 정의된 화합물 모두에 관련되며, 특히 화학식에 의해 정의된 화합물에 관련된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0686] **실시예**

[0687] 일반 실험 절차

[0688] *일반 조건*

[0689] 모든 시약은 상업용 등급이었으며 추가 정제 없이 사용하였다. 반응은 전형적으로 아르곤 분위기에서 상업용 무수 용매를 사용하여 실행하였다.

[0690] 컬럼 크로마토그래피는 일반적으로, 달리 명시되지 않는 한, 50 μm 불규칙 실리카겔로 사전-충전된 Biotage® KP-Sil 카트리지를 사용하여 Biotage Isolera® Four 장치로 수행하였다. 대안적으로, 50 μm 실리카겔로 사전-충전된 Interchim® PURIFLASH 점보 팩 실리카 HP 카트리지(Interchim® 50 μm으로 언급됨), 20 μm 실리카겔로 사전-충전된 Interchim® PURIFLASH 점보 팩 실리카 SDT 카트리지(Interchim® 20 μm으로 언급됨), 또는 50 μm 실리카겔로 사전-충전된 Biotage Sfar® KP-아미노 D 카트리지(Biotage® KPNH로 언급됨)가 필요한 경우 사용될 수 있다. 대안적으로, 컬럼 크로마토그래피는 실리카겔 60®(40-63 μm, Merck)(Merck 60®으로 언급됨)을 사용하d Biotage Isolera Spektra One®으로 수행하였다.

[0691] 박층 크로마토그래피(TLC)는 사전-코팅된 실리카겔 F-254 플레이트 또는 Biotage KP-NH TLC 플레이트를 사용하여 수행하였다.

[0692] 상응하는 염으로의 유리 염기의 방출은 Biotage ISOLUTE® SCX-2 양이온 교환 카트리지를 사용하여 수행하였다.

[0693] ^{1}H-NMR 스펙트럼은 Bruker AV-300 분광기 또는 Bruker AMX-400 분광기에서 기록하였다. 양성자 화학적 이동은 잔류 CD_3OD(3.31ppm), DMSO(2.50ppm), D_2O(4.78ppm) 또는 $CDCl_3$(7.26ppm)을 기준으로 하여 나열된다. 분할 패턴은 s(단일항), d(이중항), dd(이중항-이중항), t(삼중항), tt(삼중항-삼중항), td(삼중항-이중항), q(사중항), quint(오중항), sex(육중항), sept(칠중항), m(다중항), bs(광역)로서 지정된다.

[0694] UPLC-MS 분석은 Acquity CSH C_{18} 1.7 μm(2.1 x 30 mm) 컬럼을 사용하여 포토다이오드 어레이 검출기(210-400 nm)가 있는 UPLC Waters Aquity 플랫폼으로 기록하였다. 이동상은 0.025%의 트리플루오로아세트산(TFA)을 갖는 물 및 0.025%의 TFA를 갖는 아세토니트릴의 구배로 구성되었다. 유속은 분당 0.8 mL였다. 모든 분석은 55℃에서 수행하였다. UPLC 시스템은 Waters SQD2 플랫폼과 결합되었다. 모든 질량 스펙트럼은 전체-스캔 실험(질량 범위 100-800 amu)이었으며 전기분무 이온화를 사용하여 수득하였다.

[0695] HPLC-MS는 2767 샘플 관리자, 2525 펌프, 포토다이오드 어레이 검출기(200-400nm)를 갖는 HPLC Waters 플랫폼을 사용하여 기록하였다. 이 HPLC 시스템은 Waters Acquity QDa 검출기와 결합되었다. 질량 스펙트럼은 전체-스캔 실험(질량 범위 110-850 amu)이었으며 전기분무 이온화를 사용하여 수득하였다. 분석 샘플의 경우, 선택된 컬럼은 XSelect CSH C_{18} 3.5 μm(2.1x30mm) 컬럼이었다. 분취용 정제의 경우, 선택된 컬럼은, 달리 명시되지 않는 한, XSelect CSH prep C_{18} 5 μm(19 x 100mm) 컬럼이었다. 이동상은 0.1% 포름산을 갖는 물 및 0.1% 포름산을 갖는 아세토니트릴의 적절한 구배로 구성되었다. 유속은 분석 모드에서 1 mL/분, 분취 모드에서 25 mL/분이었다.

[0696] 대안적으로, HPLC-MS는 Thermo LC/MS-Ultimate 3000-Ion Trap HCT Brucker를 사용하여 기록하였다. 질량 스펙트럼은 Brucker Ion Trap에서 수행하였으며 전기분무 이온화를 사용하여 수득하였다. 분석 샘플의 경우, 선택된 컬럼은 Nucleodur 3 μm 4.6 x 100 mm 역상 컬럼이었다. 이동상은 1.3 mL/min의 유속으로 8.5분 동안 95% A와 5% B 내지 5% A와 95% B의 선형 구배로 구성되었다(용매 A, 0.1% 포름산을 갖는 H_2O; 용매 B, 0.1% 포름산을 갖는 아세토니트릴). 분취용 정제는 컬럼 B로 언급된 컬럼 C8 Princeton SPHER.60-10 μm을 사용하여 Gilson PLC 2020 장치에서 수행하였다. 이동상은 30 mL/min의 유속으로 물 + 0.1% 포름산 중의 아세토니트릴(5 내지 100%)의 구배로 구성되었다.

[0697] 분취용 HPLC 후, 분획을 합하고, 결국 감압하에 부분적으로 농축한 다음 물 아세토니트릴 혼합물로부터 동결 건조시켰다.

[0698] 모든 HPLC-MS는 실온에서 수행하였다.

[0699] 융점은 Barnstead Electrothermal 9100 또는 Electrothermal 1002에서 측정하였으며 보정하지 않았다.

[0700] 달리 언급하지 않는 한, 여과 또는 원심분리에 의해 단리된 모든 화합물은 50 내지 70℃의 고진공에서 밤새 건조시켰다.

[0701] *일반 절차*

[0702] 일반 절차 (I): 친핵성 방향족 치환

[0703] 0℃에서 톨루엔 (0.15 M) 중의 할로헤테로아릴 (1.0 eq.)의 용액에 알킬니트릴 (1.0 eq.) 및 테트라하이드로푸란 (THF) 중의 나트륨 헥사메틸디실라지드 (NaHMDS) 2M (1.0 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음 얼음 및 NH_4Cl (sat. aq.)로 가수분해하고 에틸 아세테이트 (EtOAc)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 건조되도록 농축시켜 상응하는 헤테로아릴 아세토니트릴을 수득하였다.

[0704] 일반 절차 (Ib): 친핵성 방향족 치환

[0705] 0℃에서 톨루엔 (0.45 M, 1V) 중의 할로헤테로아릴 (1.0 eq.)의 용액에 에스테르 (1.0 eq.)에 이어 테트라하이드로푸란 (THF) 중의 헥사메틸디실라지드 (LiHMDS) 1M (2.0 eq.)를 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반한 다음 NH_4Cl (sat. aq., 4V)로 가수분해하고, 물 (2V)로 희석시키고 에틸 아세테이트 (EtOAc 2* 4V)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 건조되도록 농축시켜 상응하는 헤테로아릴 에스테르를 수득하였다.

[0706] 일반 절차 (IIa): 니트릴 수화

[0707] 디메틸 설폭사이드 (DMSO) (0.2 M) 중의 니트릴 (1.0 eq.)의 용액에 탄산칼륨 (2.0 - 4.0 eq.), 및 수성 과산화수소 30% (3.0 - 10 eq.)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1 내지 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석한 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 건조되도록 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 아미드를 제공하였다.

[0708] 일반 절차 (IIb): 니트릴 수화

[0709] DMSO (0.2 M, 1 V) 중의 니트릴 (1.0 eq.)의 용액에 탄산칼륨 (2.0 - 4.0 eq.), 및 수성 과산화수소 30% (3.0 - 10 eq.)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1 내지 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 V)로 희석하고, 수득된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (20 V)로 세척하여 상응하는 아미드를 제공하였다.

[0710] 일반 절차 (III): 폐환

[0711] *t*-BuOH (0.1 M) 중의 아미드 (1.0 eq.)의 용액에 NaOtBu (3.0 eq.) 및 벤젠-1,2-디아민 (0.2 eq.)을 첨가하였다. CuO (0.1 equiv)의 첨가 전 10분 동안 혼합물에 아르곤을 분사하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc 및 디클로로메탄 (DCM)으로 세척한 다음 여액을 건조되도록 농축시켰다. 조 잔류물을 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 디하이드로-피롤로헤테로아릴을 제공하였다.

[0712] 일반 절차 (IV): 아릴 시안화

[0713] 불활성 분위기하에서, DMA (0.3M) 중의 아릴 할라이드 (1.0 eq.)의 용액에 시안화아연(II) (1.5 eq.)을 첨가하였다. 비스(트리-3급-부틸포스핀)팔라듐 (0.1 eq.)의 첨가 전 10분 동안 혼합물에 아르곤을 분사하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 EtOAc 및 DCM으로 세척하였다. 그후 여액을 건조되도록 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, $NaHCO_3$ sat. aq., 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 건조되도록 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 니트릴을 제공하였다.

[0714] 일반 절차 (V): 울만 커플링(Ullmann coupling)

[0715] 불활성 분위기하에서, 디옥산 (0.1 M) 중의 아미드 (1.0 eq.)의 용액에 탄산칼륨 (3.0 eq.), (1R,2S)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (0.2 eq.), 및 아릴 할라이드 (1.1 eq.)를 첨가하였다. CuI (0.1 eq.)의 첨가 전 10분 동안 혼합물에 아르곤을 분사하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 EtOAc 및 DCM으로 세척한 다음 여액을 건조되도록 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 N-아릴아미드를 제공하였다.

[0716] 일반 절차 (VI): 아미드로부터의 메틸 에스테르의 형성

[0717] 불활성 분위기하에서, MeOH (0.1 M) 중의 아미드 (1.0 eq.)의 용액에 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (6 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16 내지 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 건조되도록 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 메틸 에스테르를 제공하였다.

[0718] 일반 절차 (VII): 에스테르 가수분해

[0719] THF (0.1 M) 중의 메틸 에스테르 (1.0 equiv)의 용액에 수산화리튬 1M aq. (1.5 equiv)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1 내지 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl 1M aq.로 pH = 1로 되도록 산성화시킨 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고 건조되도록 농축시켜 상응하는 산을 제공하였다.

[0720] 일반 절차 (VIIIa): 펩티드 커플링

[0721] DCM (0.1 M) 또는 DCM/THF (1:1, 0.1 M) 또는 프로필렌 카보네이트 (0.1 M) 중의 산의 혼합물에 ((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(V) (1.3 eq.), N,N-디이소프로필에틸아민 (1.0 내지 5.0 eq) 및 아민 (1.0 내지 2.0 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3 내지 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl sat. aq.로 가수분해한 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 건조되도록 농축시켜 상응하는 조 아미드를 제공하였다.

[0722] 일반 절차 (VIIIb): 펩티드 커플링

[0723] THF (0.1 M) 또는 MeTHF (0.1 M) 중의 산의 혼합물에 N-[1-(시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노(모르폴리노)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (1.2 eq.), 트리에틸아민 (1.0 내지 5.0 eq) 및 아민 (1.0 내지 2.0 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3 내지 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl sat. aq.로 가수분해한 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 건조되도록 농축시켜 상응하는 조 아미드를 제공하였다.

[0724] 일반 절차 (IX): 아미드 환원

[0725] 0℃에서 THF (0.1 M) 중의 아미드의 용액에 수소화붕소나트륨 (5.0 eq.)을 첨가하고 삼불화붕소 디에틸 에테레이트 (7.0 eq.)를 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 0℃에서, 반응 혼합물을 냉수로 가수분해하고, 25℃에서 18시간 동안 교반한 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 건조되도록 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 아민을 제공하였다.

[0726] 일반 절차 (X): 부흐발트 커플링(Buchwald coupling)

[0727] 불활성 분위기하에서, 톨루엔 (0.1-0.2 M) 중의 아민 (1.0-2.0 equiv) 및 할라이드 또는 유사 할라이드 (1.0-2.0 equiv)의 용액에 나트륨 3급-부톡사이드 (1.5 equiv)를 첨가하였다. RuPhos PdG4 (0.05 equiv)의 첨가 전 10분 동안 혼합물에 아르곤을 분사하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc로 세척한 다음 여액을 건조되도록 농축시켰다. 조 잔류물을 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 N-아릴 아민을 제공하였다.

[0728] 일반 절차 (Xb): 부흐발트 커플링

[0729] 불활성 분위기하에서, 디옥산 (0.1 M) 중의 아민 (1.0-2.0 equiv) 및 할라이드 또는 유사 할라이드 (1.0-2.0 equiv)의 용액에 탄산세슘 (3 equiv)을 첨가하였다. RuPhos PdG4 (0.10 equiv)의 첨가 전 10분 동안 혼합물에 아르곤을 분사하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc로 세척한 다음 여액을 건조되도록 농축시켰다. 조 잔류물을 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 N-아릴 아민을 제공하였다.

[0730] 일반 절차(Xc): 부흐발트 커플링

[0731] 불활성 분위기하에서, 디옥산 (0.1 M) 중의 아민 (1.0 equiv)의 용액에 탄산세슘 (3 equiv)을 첨가하였다. RuPhos PdG4 (0.10 equiv)의 첨가 전 10분 동안 혼합물에 아르곤을 분사하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열한 다음 할라이드 또는 유사 할라이드 (2.0 equiv)를 첨가하고 반응 혼합물을 20시간 동안 추가로 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc로 세척한 다음 여액을 건조되도록 농축시켰다. 조 잔류물을 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 N-아릴 아자-인돌린을 제공하였다.

[0732] 일반 절차(Xd): 부흐발트 커플링

[0733] 불활성 분위기하에서, 디옥산 (0.1 M) 중의 전구체 (1.0 equiv)의 용액에 탄산세슘 (3 equiv)을 첨가하였다. SPhos PdG4 (0.10 equiv)의 첨가 전 10분 동안 혼합물에 아르곤을 분사하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc로 세척한 다음 여액을 건조되도록 농축시켰다. 조 잔류물을 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 폐환 생성물을 제공하였다.

[0734] 일반 절차 (XI): 메틸 에스테르 절단

[0735] ^{t}BuOH (0.05 M) 중의 메틸 에스테르의 용액에 나트륨 ^{t}부톡사이드 (10 eq)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 HCl aq. 1M로 pH = 3으로 되도록 산성화한 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고 건조되도록 농축시켜 상응하는 산을 제공하였다.

[0736] 일반 절차 (XII): 아민 boc 탈보호

[0737] DCM (0.2 M, 1 V) 또는 디옥산 (0.2 M, 1 V) 중의 boc 보호된 아민의 용액을 TFA (1 V) 또는 HCl (Et_2O 중의 2M, 1 V) 또는 HCl (디옥산 중의 4N, 0.5 V)로 처리하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켜 상응하는 조 아민을 수득하였다.

[0738] 일반 절차 (XIII): 친핵성 치환

[0739] THF 또는 DMF 또는 DMA 또는 NMP (0.2 M, 1 V) 중의 친핵체 (알콜, 아미드)의 용액에 0℃에서 NaH (광유 중의 수소화나트륨 나트륨 60%) (1.0 - 5.0 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반한 다음 친전자체를 첨가하였다 (1.0 - 3.0 eq.). 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반한 다음 NH_4Cl (sat.aq. 10 V)에 켄칭시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 건조되도록 농축시켜 상응하는 치환된 생성물을 제공하였다.

[0740] 일반 절차 (XIV): 아미노카보닐화

[0741] 2-챔버 반응기 (2*20 mL)의 제1 챔버에서 디옥산 (0.12 M, 1 V) 중의 할라이드 또는 유사-할라이드, 아민 (1.0 - 2.0 eq), 및 트리에틸 아민 (3.0 - 5.0 eq)의 용액을 제조하였다. 제2 챔버에서 디옥산 (1V) 중의 $Mo(CO)_6$ (1.0-2.5 eq)의 현탁액을 제조하였다. 두 챔버 모두에 10분 동안 아르곤을 분사한 다음 XantPhos Pd G4 (0.10 eq)을 제1 챔버에 첨가하고, DBU (2.0-5.0 eq)를 제2 챔버에 첨가하였다. 셋업을 크림핑하고 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 제1 챔버 중의 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, DCM (3 V)로 세정하고, 여액을 NH_4Cl (3 V, sat.aq.), 염수(3 V)로 세척한 다음 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시켜 조 아미노카보닐화 생성물을 수득하였다.

[0742] 일반 절차(XVa): 니트릴 환원

[0743] MeOH (0.1 M, 1 V) 중의 니트릴의 용액에 염화코발트$^{(II)}$ 육수화물 (1 equiv.) 및 디-3급-부틸 디카보네이트 (2 equiv.)를 첨가하고, 용액을 -78℃에서 15분 동안 냉각시킨 다음 수소화붕소나트륨 (7 equiv.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 4시간에 이어 25℃에서 30분 동안 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (1 V, sat. aq.)로 켄칭하고, 물 (1V)로 희석하고 EtOAc (2*1 V)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 DCM (0.25 M)에 용해시키고 25℃에서 16시간 동안 트리플루오로아세트산 (10 equiv.)로 처리하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨 다음 이온 교환 크로마토그래피 (Isolute SCX-2, DCM에 부하, MeOH 중의 NH_3 1N로 용출)로 정제하였다. 용출액을 감압하에 농축시켜 상응하는 아민을 수득하였다.

[0744] 일반 절차 (XVb): 니트릴 환원

[0745] EtOH (0.15 M, 1 V) 중의 니트릴의 용액에 수산화암모늄 (20 equiv.)을 첨가하였다. 반응 혼합물에 아르곤을 10분 동안 분사한 다음 라니 니켈 (타입 2800, 1 equiv.)을 첨가하고 용액에 수소를 5분 동안 분사한 다음 반응 혼합물을 수소 분위기 (1 Bar) 하에 18시간 동안 50℃에서 가열하였다. 반응 혼합물에 아르곤을 10분 동안 분사한 다음 질산나트륨 (10% aq. 1 V)으로 처리하고 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOH (2 V)로 세정된 셀라이드 패드 상에서 여과하였다. 여액을 부분적으로 감압하에 농축시키고, NaOH (1N, 0.5 V)로 처리하고 EtOAc (3 * 1 V)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1 V)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 상응하는 아민을 수득하였다.

[0746] 일반 절차 (XVI): 방향족 브롬화

[0747] MeCN 또는 EtOAc (0.1 M, 1 V) 중의 방향족의 용액에 N-브로모숙신이미드 (1.0 equiv.)에 이어 아세트산 (1.0 equiv.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 K_2CO_3 (sat. aq., 1 V), 염수 (0.3 V)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조악한 상응하는 브롬화 방향족 화합물을 수득하였다.

[0748] 일반 절차 (XVII): N-아릴 N-알릴 아미노-피라진 합성

[0749] MeTHF (0.2 M, 1 V) 중의 2,3-디플루오로피라진 및 아닐린 (1.0 equiv)의 용액에 칼륨 3급-부톡사이드 (3 equiv.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 3-브로모-2-메틸프로프-1-엔 (1.2 equiv.)을 첨가하고 반응 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (sat.aq. 0.3 V)로 켄칭하고, 물 (0.2 V)로 희석하고 EtOAc (2*0.3 V)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (0.3 V)로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시킨 다음 감압하에 농축시켜 조악한 상응하는 N-아릴 N-알릴 아미노-피라진을 제공하였다.

[0750] 일반 절차(XVIII): 가상-헥 폐환(Pseudo-heck cyclisation)

[0751] DMSO/물 혼합물 (95:5, 0.5 M, 1 V) 중의 N-아릴 N-알릴 아미노-아릴의 용액에 포름산나트륨 (1.2 equiv.)을 첨가하고, 반응 혼합물에 아르곤을 5분 동안 분사한 다음 팔라듐$^{(II)}$ 아세테이트 (0.05 equiv.)를 첨가하고 혼합물을 100℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (3 V)에 이어 EtOAc (1 V)로 세정된 셀라이트 패드 상에서 여과하고 여액을 EtOAc (2 * 1 V)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1 V)로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시킨 다음 감압하에 농축시켜 조악한 상응하는 폐환 생성물을 제공하였다.

[0752] 일반 절차 (XIX): 메톡시카보닐화

[0753] 2-챔버 반응기 (2*20 mL)의 제1 챔버에서 디옥산/메탄올 혼합물 (1:1 0.15 M, 1 V) 중의 할라이드 또는 유사-할라이드, 및 트리에틸 아민 (2.0 eq)의 용액을 제조하였다. 제2 챔버에서 디옥산 (1V) 중의 $Mo(CO)_6$ (0.5 eq)의 현탁액을 제조하였다. 두 챔버 모두에 아르곤을 10분 동안 분산한 다음 XantPhos Pd G4 (0.10 eq)을 제1 챔버에 첨가하고, DBU (1.5 eq)를 제2 챔버에 첨가하였다. 셋업을 크림핑하고 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 제1 챔버 중의 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고 DCM (3 V)로 세정하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 조악한 상응하는 메톡시카보닐화 생성물을 수득하였다.

[0754] 일반 절차 (XX): 에스테르 환원

[0755] 0℃에서 THF (0.2 M, 1 V) 중의 에스테르의 용액에 수소화디이소부틸알루미늄 (THF 중의 1M, 6 equiv.)을 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반한 다음 0℃에서 NaOH (4N aq. 2 V)로 켄칭하였다. 혼합물을 또 다른 20분 동안 교반한 다음 EtOAc (3*1 V)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조악한 상응하는 알콜을 수득하였다.

[0756] 일반 절차 (XXI): 알코올 산화

[0757] 0℃에서 DCM (0.1 M, 1 V) 중의 알콜의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (1.5 equiv.)을 소량씩 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 $Na_2S_2O_3$ (sat. Aq. 1 V)로 켄칭하고 DCM (2*1 V)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조악한 상응하는 알데히드를 수득하였다.

[0758] 일반 절차 (XXII): 환원적 아민화

[0759] 25℃에서 DCM (0.1 M, 1 V) 중의 알데히드의 용액에 아민 (1.5 equiv.) 및 나트륨 트리아세톡시하이드로보레이트 (1.5 equiv.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 교반한 다음 $NaHCO_3$ (sat. Aq. 2 V)로 켄칭하고 DCM (2*8 V)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조악한 상응하는 알데히드를 수득하였다.

[0760] 일반 절차 (XXIII): 분자내 친핵성 방향족 치환

[0761] 0℃에서 Me-THF (0.1 M, 1V) 중의 아미노-할로헤테로아릴 (1.0 eq.)의 용액에 칼륨 ^{t}부톡사이드 (1.5 equiv.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 NH_4Cl (sat. aq., 4V)로 가수분해하고, 물 (2V)로 희석하고 에틸 아세테이트 (EtOAc 2* 4V)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 건조되도록 농축시켜 상응하는 폐환 생성물을 수득하였다.

[0762] 다양한 예시적인 화학식 I의 화합물의 합성 및 특성화 뿐만 아니라 상응하는 합성 중간체가 아래에 기재되어 있다(각각 "실시예" 및 "화합물"이라 칭함).

[0763] 화합물 **1**: 에틸 2-(4-(3급-부톡시카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸피리미딘-5-카복실레이트

[0764] MeCN (15 mL) 중의 에틸 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-카복실레이트 (300 mg)의 용액에 탄산칼륨 (1.5 eq.) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열한 다음 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 건조되도록 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **1** (560 mg, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0765] M/Z $(M+H)^+$: 379.3

[0766] 화합물 **2**: 에틸 2-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸피리미딘-5-카복실레이트 하이드로클로라이드

[0767] 화합물 **2**는 TFA를 사용하여 DCM 중의 화합물 **1** (560 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 DCM (5 mL)에 용해시키고, HCl (Et_2O 중의 2N, 5 mL)로 처리하고, 감압하에 농축시킨 다음 HCl (MeOH 중의 1M, 5 mL)에 용해시키고 감압하에 농축시켜 화합물 **2** (450 mg, 97%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0768] M/Z $(M+H)^+$: 279.3

[0769] 화합물 **3**: 에틸 2-(4-(3급-부톡시카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-카복실레이트

[0770] MeCN (15 mL) 중의 에틸 2-클로로피리미딘-5-카복실레이트 (250 mg)의 용액에 탄산칼륨 (1.5 eq.) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열한 다음 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 건조되도록 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **3** (478 mg, 98%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0771] M/Z $(M-{}^{t}Bu+H)^{+}$: 309.2

[0772] 화합물 **4**: 에틸 2-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-카복실레이트 하이드로클로라이드

[0773] 화합물 **4**는 TFA를 사용하여 DCM 중의 화합물 **3** (475 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 DCM (5 mL)에 용해시키고, HCl (Et_2O 중의 2N, 5 mL)로 처리하고, 감압하에 농축시킨 다음 HCl (MeOH 중의 1M, 5 mL)에 용해시키고 감압하에 농축시켜 화합물 **4** (420 mg, quant.)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0774] M/Z $(M+H)^{+}$: 265.3

[0775] 화합물 **5**: 에틸 2-(4-(3급-부톡시카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카복실레이트

[0776] 화합물 **5**는 에틸 2-브로모티아졸-4-카복실레이트 (300 mg) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **5** (344 mg, 73%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0777] M/Z $(M[+H)^{+}$: 370.3

[0778] 화합물 **6**: 에틸 2-(3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카복실레이트

[0779] 화합물 **6**은 70℃에서 16시간 동안 디옥산 중의 HCl을 사용하여 디옥산 중의 화합물 **5** (344 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 K_2CO_3 (sat.aq., 50 mL)로 처리하고 EtOAc (2*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물 **6** (217 mg, 87%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[0780] M/Z $(M+H)^{+}$: 270.2

[0781] 화합물 **7**: 메틸 6-((2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)-2,4-디메틸니코티네이트

[0782] 화합물 **7**은 메틸 6-클로로-2,4-디메틸니코티네이트 (250 mg) 및 3급-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트 (1.1 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **7** (328 mg, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0783] M/Z $(M[+H)^{+}$: 352.2

[0784] 화합물 **8**: 메틸 2,4-디메틸-6-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)니코티네이트 하이드로클로라이드

[0785] 화합물 **8**은 4시간 동안 디옥산 중의 HCl을 사용하여 디옥산 중의 화합물 **7** (328 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 Et_2O (20 mL)에서 연마하고 추가로 Et_2O (3*15 mL)로 세척하여 화합물 **8** (254 mg, 95%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0786] M/Z $(M+H)^{+}$: 252.1

[0787] 화합물 **9**: 3급-부틸 4-(5-(메톡시카보닐)-4,6-디메틸피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트

[0788] 화합물 **9**는 메틸 6-클로로-2,4-디메틸니코티네이트 (1.80 g) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.1 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **9** (3.27 g, 96%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0789] M/Z (M[+H)$^+$: 378.3

[0790] 화합물 **10**: 메틸 6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트 하이드로클로라이드

[0791] 화합물 **10**은 4시간 동안 디옥산 중의 HCl를 사용하여 디옥산 중의 화합물 **9** (3.40 g)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 Et_2O (100 mL)와 EtOH (3 mL)의 혼합물에서 연마하고 추가로 Et_2O (3*15 mL)로 세척하여 화합물 **10** (2.80 g, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0792] M/Z (M+H)$^+$: 278.2

[0793] 화합물 **11**: 6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[0794] 화합물 **11**은 화합물 **10** (100 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 HCl (디옥산 중의 4N, 20 mL)로 처리하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 MeOH에 용해시키고 메탄올성 용액을 Isolute SCX-2 카트리지 (2 g)에 충전하고, 카트리지를 MeOH로 세정한 다음 트리에틸아민 (메탄올 중의 1M)으로 용출하여 화합물 **11** (53 mg, 64%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0795] M/Z (M+H)$^+$: 264.2

[0796] 화합물 **12**: 3급-부틸 (1-카바모일사이클로프로필)(메틸)카바메이트

[0797] THF (15 mL) 중의 1-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로프로판-1-카복실산 (250 mg)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)을 첨가한 다음 0℃에서 메틸 클로로카보네이트 (1.5 eq.)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 암모니아를 첨가하고 (디옥산 중의 0.4 M, 3.0 eq.) 혼합물을 18시간에 걸쳐 25℃에서 가온되도록 한 다음 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 $NaHCO_3$ (sat. aq., 50 mL)로 처리하고 EtOAc (3*100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물 **12** (238 mg, 96%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0798] M/Z (M+Na)$^+$: 237.1

[0799] 화합물 **13**: 1-(메틸아미노)사이클로프로판-1-카복스아미드 하이드로클로라이드

[0800] 화합물 **13**은 60℃에서 18시간 동안 디옥산 중의 HCl을 사용하여 디옥산 중의 화합물 **12** (258 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 Et_2O (20 mL)에서 연마하여 화합물 **13** (150 mg, 90%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0801] M/Z (M+H)$^+$: 115.0

[0802] 화합물 **14**: 4-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴

[0803] 화합물 **14**는 3-브로모-6-클로로-2-플루오로피리딘 (1.50 g) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴 (759 μL)로부터 출발하여 일반 절차 (I)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **14** (1.67 g, 83%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0804] M/Z(M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 303.0

[0805] 화합물 **15**: 4-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복스아미드

[0806] 화합물 **15**는 화합물 **14** (500 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 화합물 **15** (477 mg, 90%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0807] M/Z (M[^{35}Cl^{81}Br]+H)$^+$:321.0

[0808] 화합물 **16**: 5'-클로로-2,3,5,6-테트라하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-2'(1'H)-온

[0809] 화합물 **16**은 화합물 **15** (477 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (III)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토

그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **16** (330 mg, 93%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0810] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$:239.0

[0811] 화합물 **17**: 2'-옥소-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보니트릴

[0812] 화합물 **17**은 화합물 **16** (330 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (IV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **17** (263 mg, 83%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0813] M/Z (M+H)$^{+}$: 230.1.

[0814] 화합물 **18**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2'-옥소-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보니트릴

[0815] 화합물 **18**은 화합물 **17** (260 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠 (261 mg, 1.1 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (V)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **17** (239 mg, 59%)을 자주색 고체로서 수득하였다.

[0816] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$:358.1.

[0817] 화합물 **19**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2'-옥소-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복스아미드

[0818] 화합물 **19**는 화합물 **18** (239 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **19** (203 mg, 81%)를 자주색 고체로서 수득하였다.

[0819] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 376.2

[0820] 화합물 **20**: 메틸 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2'-옥소-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실레이트

[0821] 화합물 **20**은 화합물 **19** (203 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **20** (205 mg, 97%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0822] M/Z (M [^{35}Cl] +H)$^{+}$: 391.2.

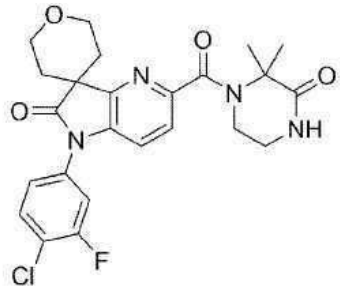
[0823] 화합물 **21**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2'-옥소-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실산 및 6-(4-카복시테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-((4-클로로-3-플루오로페닐)아미노)피콜린산 혼합물

[0824] 화합물 **20** (205 mg)을 일반 절차 (VII)에 따라 가수분해하여 화합물 **21** (204 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0825] M/Z (M [^{35}Cl]+H)$^{+}$: 377.2

[0826] M/Z (M [^{35}Cl]+H)$^{+}$: 395.1

[0827] 실시예 **1**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5'-(2,2-디메틸-3-옥소피페라진-1-카보닐)-2,3,5,6-테트라하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-2'(1'H)-온

[0828] 

[0829] DCM/THF (1:1, 30 mL) 중의 화합물 **21** (204 mg)의 용액에 ((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(V) (2.3 eq.), N,N-디이소프로필에틸아민 (3.8 eq) 및 3,3-디메틸피페라진-2-온 (1.5 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 가수분해한 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 EtOAc 100%)로 정제한 다음 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 추가로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 **1** (137 mg, 2 단계에 걸쳐 54%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0830] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.69 (s, 6H, 2 CH_3); 1.83-2.00 (m, 4H, 2 CH_2, **CH_2**CH_2O); 3.52-3.58 (m, 2H, CH_2); 3.93-4.09 (m, 4H, 2 CH_2, CH_2**CH_2**O); 7.38 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.43 (ddd, *J* 8.4, 2.1, 0.9 Hz, 1H, Ar); 7.57 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.69 (dd, *J* 8.4, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.83 (t, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.13-8.16 (m, 1H, NH). 한 개의 CH_2 신호는 관찰되지 않음.

[0831] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 487.0,

[0832] Mp: 162-164 ℃

[0833] 화합물 **22**: 1-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)사이클로펜탄-1-카보니트릴

[0834] 화합물 **22**는 3-브로모-6-클로로-2-플루오로피리딘 (5.00 g) 및 사이클로펜탄카보니트릴로부터 출발하여 일반 절차 (I)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/Et_2O 80:20)로 정제하여 화합물 **22** (5.57 g, 82%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0835] M/Z(M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 287.0

[0836] 화합물 **23**: 1-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)사이클로펜탄-1-카복스아미드

[0837] 화합물 **23**은 화합물 **22** (5.57 g)로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **23** (5.96 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0838] M/Z (M[^{35}Cl^{81}Br]+H)$^+$:305.1

[0839] 화합물 **24**: 5'-클로로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-2'(1'H)-온

[0840] 화합물 **24**는 화합물 **23** (5.96 g)으로부터 출발하여 일반 절차 (III)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **24** (3.37 g, 2 단계에 걸쳐 77%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0841] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$:223.0

[0842] 화합물 **25**: 2'-옥소-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보니트릴

[0843] 화합물 **25**는 화합물 **24** (200 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (IV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **25** (184 mg, 96%)를 백색 고체로

서 수득하였다.

[0844] M/Z (M+H)$^+$: 214.1.

[0845] 화합물 **26**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2'-옥소-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보니트릴

[0846] 화합물 **26**은 화합물 **25** (184 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠 (199 mg, 1.1 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (V)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **26** (250 mg, 89%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0847] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$:342.1.

[0848] 화합물 **27**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2'-옥소-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복스아미드

[0849] 화합물 **27**은 화합물 **26** (220 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **27** (240 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0850] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 360.2

[0851] 화합물 **28**: 메틸 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2'-옥소스피로[사이클로펜탄-1,3'-인돌린]-5'-카복실레이트

[0852] 화합물 **28**은 화합물 **27** (240 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **28** (212 mg, 2 단계에 걸쳐 88%)을 백색 고체로서 수득하였다.

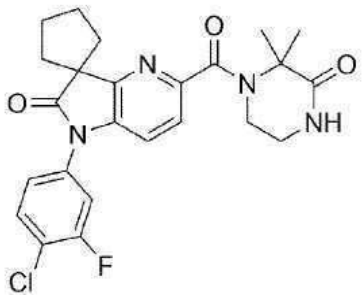
[0853] M/Z (M [^{35}Cl] +H)$^+$: 375.2.

[0854] 화합물 **29**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2'-옥소-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실산

[0855] 화합물 **29**은 화합물 **28** (212 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 80:20)로 정제한 다음 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 추가로 정제하고 동결-건조시켜 화합물 **29** (55 mg, 27%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0856] M/Z (M ^{35}Cl+H)$^+$ 361.2.

[0857] 실시예 **2**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5'-(2,2-디메틸-3-옥소피페라진-1-카보닐)스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-2'(1'H)-온

[0858] 

[0859] 실시예 **2**는 혼합물 DCM/THF 중의 화합물 **29** (55 mg), 3,3-디메틸피페라진-2-온 (1.3 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 EtOAc 100%)로 정제한 다음 MeOH/물로 동결 건조시켜 실시예 **2** (30 mg, 42%)를

백색 고체로서 수득하였다.

[0860] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.67 (s, 6H, 2 CH_3); 1.64-2.15 (m, 8H, 4 CH_2); 3.47-3.53 (m, 2H, CH_2); 7.33 (d, *J* 8.1 Hz, 1H, Ar); 7.39-7.73 (m, 1H, Ar); 7.50 (d, *J* 8.1 Hz, 1H, Ar); 7.69 (dd, *J* 10.2, *J* 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.80 (t, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.06-8.09 (m, 1H, NHCO), 한 개의 CH_2 신호는 관찰되지 않음.

[0861] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 471.3.

[0862] Mp: 143 145 ℃

[0863] 화합물 **30**: 5'-클로로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[0864] 화합물 **30**은 화합물 **24** (1.60 g)로부터 출발하여 일반 절차 (IX)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **30** (850 mg, 56%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0865] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 209.2

[0866] 화합물 **31**: 1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보니트릴

[0867] 화합물 **31**은 화합물 **30** (850 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (IV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **31** (602 mg, 74%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0868] M/Z (M+H)$^+$: 200.2

[0869] 화합물 **32**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보니트릴

[0870] 화합물 **32**는 화합물 **31** (195 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠 (1.1 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **32** (220 mg)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0871] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 328.2

[0872] 화합물 **33**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복스아미드

[0873] 화합물 **33**은 화합물 **32** (220 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **33** (200 mg, 2 단계에 걸쳐 60%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0874] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 346.2

[0875] 화합물 **34**: 메틸 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실레이트

[0876] 화합물 **34**는 화합물 **33** (200 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **34** (197 mg, 94%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

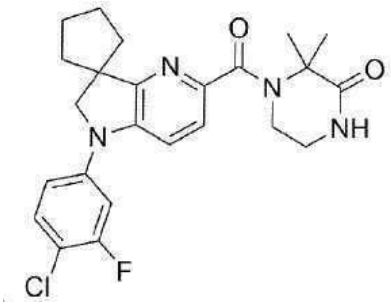
[0877] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 361.3

[0878] 화합물 **35**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실산

[0879] 화합물 **35**는 화합물 **34** (251 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 황색 고체 (255 mg)로서 수득하였다.

[0880] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 347.3

[0881] 실시예 **3**: 4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온

[0882] 

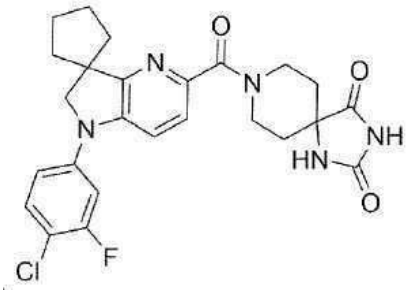
[0883] 실시예 **3**은 THF/DCM 혼합물 (5:2) 중의 화합물 **35** (99 mg), 3,3-디메틸피페라진-2-온 (2.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 EtOAc 100%)로 정제한 다음 12 mL의 DCM/펜탄 혼합물 (1:5)에서 연마하여 실시예 **3** (48 mg, 2 단계에 걸쳐 32%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0884] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.66 (s, 6H, 2 CH_3); 1.81-1.93 (m, 8H, 4 CH_2); 3.56-3.51 (m, 2H, CH_2); 3.93 (s, 2H, CH_2); 7.19 (ddd, *J* 8.7, 2.7, 1.0 Hz, 1H, Ar), 7.33 (dd, *J* 11.8, 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.40 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar), 8.02-8.06 (m, 1H, NH).

[0885] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 457.3.

[0886] Mp: 198:200 ℃.

[0887] 실시예 **4**: 8-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온

[0888] 

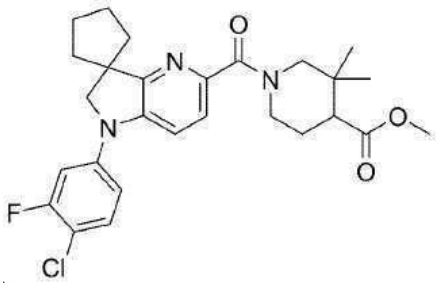
[0889] 실시예 **4**는 DCM 중의 화합물 **35** (50 mg), 1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온 (2.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 95:05 내지 0:100)로 정제한 다음 동결 건조시켜 실시예 **4** (16 mg, 2 단계에 걸쳐 22%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0890] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.54-2.01 (m, 12H, 4 **CH_2** 사이클로펜틸+2 (N-CH_2-**CH_2**); 3.17-3.27 (m, 1H, N-**CH_2**-CH_2); 3.39-3.51 (m, 1H, N-**CH_2**-CH_2); 3.93 (s, 2H, C-**CH_2**-N); 3.97-4.09 (m, 1H, N-**CH_2**-CH_2); 4.18-4.32 (m, 1H, N-**CH_2**-CH_2); 7.17-7.21 (dd,*J* 8.9, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.35 (dd, *J* 11.9, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.40 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.49-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 8.58 (s, 1H, NH); 10.74 (bs, 1H, NH).

[0891] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 498.2.

[0892] Mp: 280-285 ℃.

[0893] 실시예 **5**: 메틸 1-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페리딘-4-카복실레이트



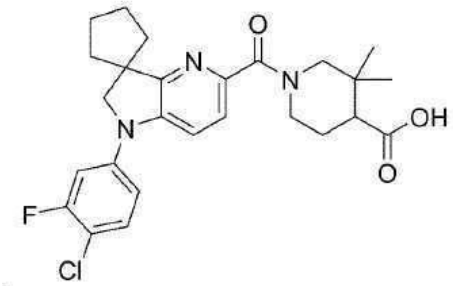
[0894]

[0895] 실시예 **5**는 DCM 중의 화합물 **35** (80 mg), 메틸 3,3-디메틸피페리딘-4-카복실레이트 (2.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **5** (100 mg)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0896] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 0.81-1.12 (m, 6H, 2**CH**$_3$); 1.40-1.45 (m, 4H, 2**CH**$_2$ 사이클로펜틸); 1.69-2.22 (m, 6H, 2**CH**$_2$ 사이클로펜틸 + N-CH_2-**CH**$_2$), 2.36-2.48 (1H, m, CH), 2.81-3.23 (m, 2H, NCH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 2H,N-CH_2), 4.26-4.61 (m, 2H, N-CH_2), 6.92-7.02 (m, 2H, 2 Ar), 7.28-7.37 (m, 2H, 2 Ar), 7.51 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar).

[0897] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 500.3.

[0898] 실시예 **6**: 1-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페리딘-4-카복실산



[0899]

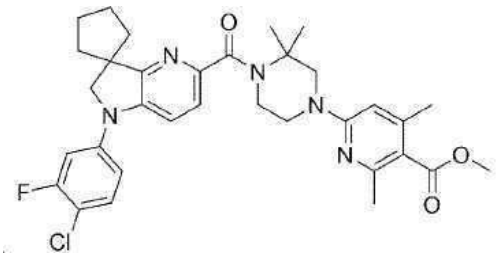
[0900] 실시예 **6**은 실시예 **5** (100 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 80:20)로 정제한 다음 분취용 HPLC (컬럼 B, (H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 95:05 내지 0:100)로 추가로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **6** (20 mg, 3 단계에 걸쳐 18%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0901] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 0.77-1.10 (m, 6H, 2**CH3**); 1.53-2.03 (m, 10H, 4**CH2** 사이클로펜틸+N-CH2-**CH2**); 2.28-2.41 (m, 1H, CO-**CH**-C(CH3)2); 2.77-3.14 (m, 2H, N-**CH2**), 3.86-4.12 (m, 3.5H, N-**CH2**+N-**CH2**-사이클로펜틸); 4.33-4.45 (m, 0.5H, N-**CH2**); 7.19 (dd, *J* 8.4, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.28-7.41 (m, 2H, 2 Ar); 7.49-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 한 개의 신호는 관찰되지 않음 (COOH).

[0902] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 486.3.

[0903] Mp: 280-285℃.

[0904] 실시예 **7**: 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

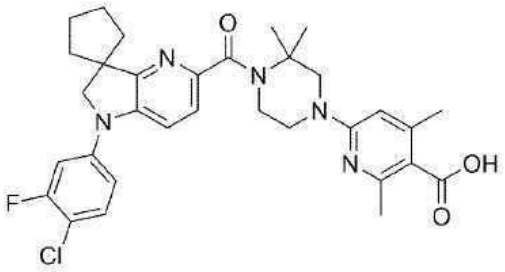


[0905]

[0906] 실시예 7은 THF/DCM 혼합물 (1:1) 중의 화합물 35 (105 mg), 화합물 10 (1.2 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 7 (155 mg, 84%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0907] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 606.5

[0908] 실시예 8: 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



[0909]

[0910] 실시예 8은 실시예 7 (155 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 80:20)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 8 (10 mg, 6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0911] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 300 MHz) δ: 1.47 (s, 6H, 2 CH_3); 1.74-2.01 (m, 8H, 4 CH_2); 2.25 (s, 3H, CH_3); 2.36 (s, 3H, CH_3); 3.52-3.59 (m, 2H, CH_2); 3.77-3.95 (m, 6H, 3 CH_2); 6.30 (s, 1H, Ar), 7.18 (dd, *J* 2.1, 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.29-7.35 (m, 2H, 2 Ar); 7.50-7.57 (m, 2H, 2 Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[0912] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 592.4.

[0913] Mp: 265 - 267 ℃.

[0914] 화합물 36: 1'-(3-클로로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보니트릴

[0915] 화합물 36은 화합물 31 (100 mg) 및 1-브로모-3-클로로벤젠 (1.1 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 36 (110 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0916] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 310.7

[0917] 화합물 37: 1'-(3-클로로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복스아미드

[0918] 화합물 37은 화합물 36 (110 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 화합물 37 (70 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0919] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 328.3

[0920] 화합물 **38**: 메틸 1'-(3-클로로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실레이트

[0921] 화합물 **38**은 화합물 **36** (70 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 화합물 **38** (40 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

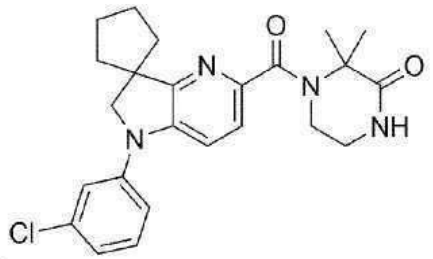
[0922] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 343.1

[0923] 화합물 **39**: 1'-(3-클로로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실산

[0924] 화합물 **39**는 화합물 **38** (40 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 황색 고체로서 수득하였다 (40 mg).

[0925] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 329.0

[0926] 실시예 **9**: 4-(1'-(3-클로로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온

[0927] 

[0928] 실시예 **9**는 DCM 중의 화합물 **39** (40 mg), 3,3-디메틸피페라진-2-온 (2.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 Cyhex/EtOAc 70:30)로 정제하여 실시예 **9** (50 mg, 5 단계에 걸쳐 22%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0929] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.66 (s, 6H, 2 CH_3); 1.73-2.00 (m, 8H, 4 CH_2); 3.51-3.59 (m, 2H, CH_2); 3.94 (s, 2H, CH_2); 7.07 (d, *J* 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.28-7.33 (m, 2H, 2 Ar); 7.38-7.42 (m, 2H, 2 Ar); 7.48 (d, *J* 7.5 Hz, 1H, Ar); 8.04 (bs, 1H, CONHR), 한 개의 CH_2 신호는 관찰되지 않음.

[0930] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 439.4.

[0931] Mp: 188-192 ℃.

[0932] 화합물 **40**: 1'-(2-클로로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보니트릴

[0933] 화합물 **40**은 화합물 **31** (100 mg) 및 1-브로모-2-클로로벤젠 (1.1 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **40** (90 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0934] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 310.2

[0935] 화합물 **41**: 1'-(2-클로로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복스아미드

[0936] 화합물 **41**은 화합물 **40** (90 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 화합물 **41** (70 mg)을 백색 고체로서 수

득하였다.

[0937] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 328.3

[0938] 화합물 **42**: 메틸 1'-(2-클로로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실레이트

[0939] 화합물 **42**는 화합물 **41** (90 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **42** (50 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

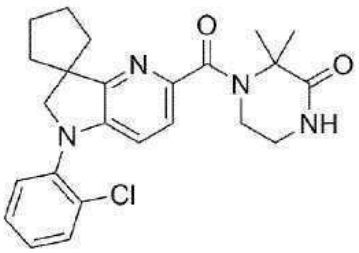
[0940] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 343.1

[0941] 화합물 **43**: 1'-(2-클로로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실산

[0942] 화합물 **43**은 화합물 **42** (50 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 30:70)로 정제하여 화합물 **43** (44 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0943] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 329.1

[0944] 실시예 **10**: 4-(1'-(2-클로로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온

[0945] 

[0946] 실시예 **10**은 DCM 중의 화합물 **43** (44 mg), 3,3-디메틸피페라진-2-온 (2.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 Cyhex/EtOAc 70:30)로 정제하여 실시예 **10** (14 mg, 5 단계에 걸쳐 6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0947] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.64 (s, 6H, 2 CH_3); 1.63-2.03 (m, 8H, 4 CH_2); 3.53-3.62 (m, 2H, CH_2); 3.88 (s, 2H, CH_2); 6.55 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.44 (td, *J* 8.0, 1.2 Hz, 1H, Ar); 7.55 (dd, *J* 8.0, 1.2 Hz, 1H, Ar); 7.61 (dd, *J* 8.0, 1.2 Hz, 1H, Ar); 8.04 (bs, 1H, CONHR); 한 개의 CH_2 신호는 관찰되지 않음.

[0948] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 439.3.

[0949] Mp: 206-210 ℃.

[0950] 화합물 **44**: 2-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)-2-메틸프로판니트릴

[0951] 화합물 **44**는 3-브로모-6-클로로-2-플루오로피리딘 (5.00 g) 및 이소부티로니트릴 (2.13 mL)로부터 출발하여 일반 절차 (I)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **44** (4.14 g)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[0952] M/Z(M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^{+}$: 261.0

[0953] 화합물 **45**: 2-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)-2-메틸프로판아미드

[0954] 화합물 **45**는 화합물 **44** (4.14 g)로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 혼합물 DCM/n-펜탄 (20/80)에서 연마하였다. 침전물을 여과에 의해 회수하여 화합물 **45** (2.77 g, 2 단계에 걸쳐 42%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0955] M/Z $(M[^{35}Cl^{81}Br]+H)^+$: 279.0

[0956] 화합물 **46**: 5-클로로-3,3-디메틸-1,3-디하이드로-2H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-온

[0957] 화합물 **46**은 화합물 **45** (2.77 g)로부터 출발하여 일반 절차 (III)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **46** (1.57 g, 80%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0958] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 197.0

[0959] 화합물 **47**: 5-클로로-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[0960] 화합물 **47**은 화합물 **46** (1.57 g)으로부터 출발하여 일반 절차 (IX)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **47** (1.09 g, 75%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0961] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 182.9

[0962] 화합물 **48**: 3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보니트릴

[0963] 화합물 **48**은 화합물 **47** (1.09 g)로부터 출발하여 일반 절차 (IV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 화합물 **48** (460 mg, 45%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0964] M/Z $(M+H)^+$: 174.2

[0965] 화합물 **49**: 3,3-디메틸-1-(티오펜-3-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보니트릴

[0966] 화합물 **49**는 화합물 **48** (100 mg) 및 3-브로모티오펜 (1.6 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **49** (100 mg, 68%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0967] M/Z $(M+H)^+$: 256.2

[0968] 화합물 **50**: 3,3-디메틸-1-(티오펜-3-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드

[0969] 화합물 **50**은 화합물 **49** (100 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **50** (120 mg)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0970] M/Z $(M+H)^+$: 274.2

[0971] 화합물 **51**: 메틸 3,3-디메틸-1-(티오펜-3-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실레이트

[0972] 화합물 **51**은 화합물 **50** (120 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **51** (60 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

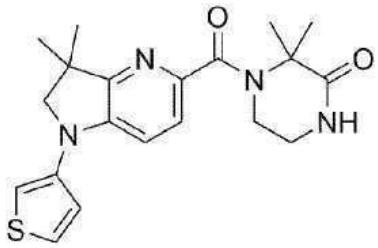
[0973] M/Z $(M+H)^+$: 289.2

[0974] 화합물 **52**: 3,3-디메틸-1-(티오펜-3-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실산

[0975] 화합물 **52**은 화합물 **51** (60 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 황색 고체로서 수득하였다 (60 mg) .

[0976] M/Z (M+H)$^+$: 275.1

[0977] 실시예 **11**: 4-(3,3-디메틸-1-(티오펜-3-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온

[0978] 

[0979] 실시예 **11**은 DCM 중의 화합물 **52** (60 mg), 3,3-디메틸피페라진-2-온 (2.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제한 다음 추가로 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **11** (11 mg, 4 단계에 걸쳐 8%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0980] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.33 (s, 6H, 2 CH_3); 1.66 (s, 6H, 2 CH_3); 3.34-3.38 (m, 2H, CH_2); 3.50-3.57 (m, 2H, CH_2); 3.84 (s, 2H, CH_2); 7.07 (dd, J 3.1, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.30 (dd, J 5.1, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.39 (s, 2H, 2 Ar); 7.64 (dd, J 5.1, 3.1 Hz, 1H, Ar); 8.04 (bs, 1H, CONHR).

[0981] M/Z (M+H)$^+$: 385.2.

[0982] Mp: 208-212℃.

[0983] 화합물 **53**: 1-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보니트릴

[0984] 화합물 **53**은 화합물 **48** (85 mg) 및 4-브로모-1,2-디플루오로벤젠 (1.0 eq)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **53** (110 mg, 79%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0985] M/Z (M+H)$^+$: 286.2

[0986] 화합물 **54**: 1-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드

[0987] 화합물 **54**는 화합물 **53** (110 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **54** (100 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0988] M/Z (M+H)$^+$: 304.2

[0989] 화합물 **55**: 메틸 1-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실레이트

[0990] 화합물 **55**는 화합물 **54** (120 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 화합물 **55** (85 mg, 81%)를 황색 고체로서 수득하였다.

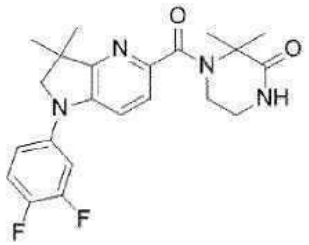
[0991] M/Z (M+H)$^+$: 319.1

[0992] 화합물 **56**: 1-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실산

[0993] 화합물 **56**은 화합물 **55** (85 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 황색 고체로서 수득하였다 (80 mg, 98%).

[0994] M/Z (M+H)$^+$: 305.1

[0995] 실시예 **12**: 4-(1-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온

[0996] 

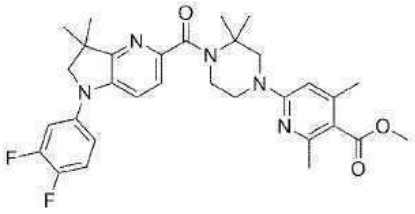
[0997] 실시예 **12**는 DCM 중의 화합물 **56** (40 mg), 3,3-디메틸피페라진-2-온 (1.2 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제한 다음 Et_2O에서 연마하여 실시예 **12** (30 mg, 55%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0998] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.33 (s, 6H, 2 CH_3); 1.66 (s, 6H, 2 CH_3); 3.31-3.35 (m, 2H, CH_2); 3.51-3.54 (m, 2H, CH_2); 3.84 (s, 2H, CH_2); 7.12-7.17 (m, 1H, Ar); 7.33-7.50 (m, 4H, 4 Ar); 8.05 (bs, 1H, NH).

[0999] M/Z (M+H)$^+$: 415.2.

[1000] Mp: 217-220℃

[1001] 실시예 **13**: 메틸 6-(4-(1-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

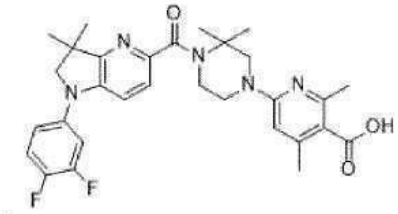
[1002] 

[1003] 실시예 **13**은 DCM 중의 화합물 **56** (47 mg), 화합물 **10** (1.2 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 실시예 **13** (77 mg, 88%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1004] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.43 (s, 6H, 2 CH_3); 1.63 (s, 6H, 2 CH_3); 2.34 (s, 3H, CH_3); 2.49 (s, 3H, CH_3); 3.61-3.67 (m, 2H, CH_2); 3.77 (s, 2H, N-CH_2); 3.89 (s, 3H, O-CH_3); 3.96-4.02 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.11 (s, 1H, Ar); 6.90-6.96 (m, 1H, Ar); 7.00-7.07 (m, 1H, Ar); 7.14-7.24 (m, 1H, Ar); 7.28 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.50 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar).

[1005] M/Z (M+H)$^+$: 564.4

[1006] 실시예 **14**: 6-(4-(1-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[1007] 

[1008] 실시예 **14**는 실시예 **13** (77 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 80:20)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **14** (40 mg, 53%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1009] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 300 MHz) δ: 1.34 (s, 6H, 2 CH_3); 1.48 (s, 6H, 2 CH_3); 2.25 (s, 3H, CH_3); 2.36 (s, 3H, CH_3); 3.52-3.55 (m, 2H, CH_2); 3.80-3.86 (m, 6H, 3 CH_2); 6.32 (s, 1H, Ar); 7.11-7.16 (m, 1H, Ar); 7.31-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.43-7.48 (m, 2H, 2 Ar), 12.68 (bs, 1H, CO_2H).

[1010] M/Z (M+H)$^+$: 550.3

[1011] 화합물 **57**: 1-(4-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보니트릴

[1012] 화합물 **57**은 화합물 **48** (85 mg) 및 1-브로모-4-플루오로벤젠 (1.0 eq)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **57** (86 mg, 66%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1013] M/Z (M+H)$^+$: 268.2

[1014] 화합물 **58**: 1-(4-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드

[1015] 화합물 **58** (90 mg, 99%)은 화합물 **57** (85 mg)로부터 일반 절차 (IIb)에 따라 백색 고체로서 수득하였다.

[1016] M/Z (M+H)$^+$: 286.2

[1017] 화합물 **59**: 메틸 1-(4-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실레이트

[1018] 화합물 **59**는 화합물 **58** (120 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **59** (85 mg, 81%)를 백색 고체로서 수득하였다.

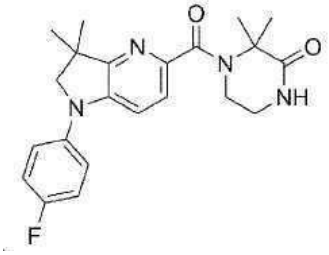
[1019] M/Z (M+H)$^+$: 301.2

[1020] 화합물 **60**: 1-(4-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실산

[1021] 화합물 **60**은 화합물 **59** (85 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 황색 고체로서 수득하였다 (80 mg).

[1022] M/Z (M+H)$^+$: 287.2

[1023] 실시예 **15**: 4-(1-(4-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온

[1024] 

[1025] 실시예 **15**는 DCM 중의 화합물 **60** (33 mg), 3,3-디메틸피페라진-2-온 (1.2 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제한 다음 Et_2O에서 연마하여 실시예 **15** (20 mg, 44%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1026] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.32 (s, 6H, 2 CH_3); 1.65 (s, 6H, 2 CH_3); 3.32-3.35 (m, 2H, CH_2); 3.51-3.54 (m, 2H, CH_2); 3.82 (s, 2H, CH_2); 7.20-7.26 (m, 2H, 2 Ar); 7.30-7.38 (m, 4H, 4 Ar); 8.04 (bs, 1H, NH).

[1027] M/Z (M+H)$^+$: 397.2 .

[1028] Mp: 234-236℃.

[1029] 화합물 **61**: 1-(3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보니트릴

[1030] 화합물 **61**은 화합물 **48** (150 mg) 및 1-브로모-3-플루오로벤젠 (1.0 eq)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **61** (205 mg, 89%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1031] M/Z (M+H)$^+$: 268.2

[1032] 화합물 **62**: 1-(3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드

[1033] 화합물 **62** (210 mg, 98%)는 일반 절차 (IIb)에 따라 화합물 **61** (200 mg)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[1034] M/Z (M+H)$^+$: 286.2

[1035] 화합물 **63**: 메틸 1-(3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실레이트

[1036] 화합물 **63**은 화합물 **62** (210 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **63** (160 mg, 72%)을 백색 고체로서 수득하였다.

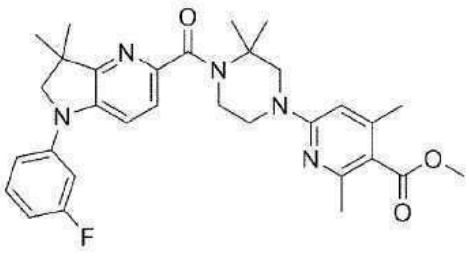
[1037] M/Z (M+H)$^+$: 301.2

[1038] 화합물 **64**: 1-(3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실산

[1039] 화합물 **64**는 화합물 **63** (160 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 황색 고체로서 수득하였다 (140 mg, 92%).

[1040] M/Z (M+H)$^+$: 287.2

[1041] 실시예 **16**: 메틸 6-(4-(1-(3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

[1042] 

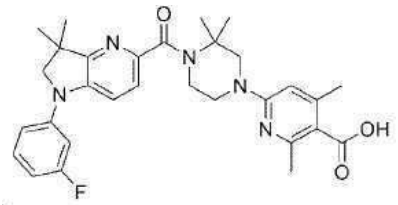
[1043] 실시예 **16**은 THF 중의 화합물 **64** (50 mg), 화합물 **10** (1.3 eq.) 및 트리에틸아민 (4.7 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 Et_2O 0:100)로 정제하였다. 생성물을 Et_2O (10 mL)에서의 용해, HCl (aq. 1N, 3*10 mL)로 추출에 의해 추가로 정제하

고, 수성 층을 Na_2CO_3 (sat. aq.)로 염기성화하고 Et_2O (3*10 mL)로 추출하여 실시예 **16** (60 mg, 63%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1044] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.43 (s, 6H, 2 CH_3); 1.63 (s, 6H, 2 CH_3); 2.34 (s, 3H, CH_3); 2.49 (s, 3H, CH_3); 3.61-3.67 (m, 2H, CH_2); 3.81 (s, 2H, N-CH_2); 3.89 (s, 3H, O-CH_3); 3.97 (s, 2H, N-CH_2); 3.99-4.03 (m, 2H, N-CH_2); 6.11 (s, 1H, Ar); 6.71-6.78 (m, 1H, Ar); 6.89-6.95 (m, 1H, Ar); 6.98-7.01 (m, 1H, Ar); 7.27-7.38 (m, 1H, Ar); 7.40 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.51 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar).

[1045] M/Z $(M+H)^+$: 546.4

[1046] 실시예 **17**: 6-(4-(1-(3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[1047] 

[1048] 실시예 **17**은 실시예 **16** (60 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 80:20)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **17** (41 mg, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1049] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.48 (s, 6H, 2 CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.51-3.54 (m, 2H, CH_2); 3.79-3.85 (m, 6H, 3 CH_2); 6.28 (bs, 1H, Ar); 6.84 (dt, *J* 6.3, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.06-7.17 (m, 2H, 2 Ar); 7.33 (d, *J* 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.37-7.45 (m, 1H, Ar); 7.53 (d, *J* 8.2 Hz, 1H, Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1050] M/Z $(M+H)^+$: 532.4

[1051] 화합물 **65**: 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보니트릴

[1052] 화합물 **65**는 화합물 **48** (100 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠 (1.1 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **65** (230 mg, 88%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1053] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 302.2.

[1054] 화합물 **66**: 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드

[1055] 화합물 **66**은 화합물 **65** (230 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **66** (300 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1056] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 320.2.

[1057] 화합물 **67**: 메틸 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실레이트

[1058] 화합물 **67**은 화합물 **66** (300 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 화합물 **67** (140 mg, 2 단계에 걸쳐 55%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1059] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 335.2.

[1060] 화합물 **68**: 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실산

[1061] 화합물 **68**은 화합물 **67** (140 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 황색 고체로서 수득하였다 (140 mg).

[1062] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 321.2.

[1063] 화합물 **69**: 6-클로로-2-요오도-N-(2-메틸알릴)피리딘-3-아민

[1064] THF 중의 6-클로로-2-요오도피리딘-3-아민 (5.00 g)의 용액에 0℃에서 ^{t}BuOK (1.2 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음 3-브로모-2-메틸프로펜 (1.1 eq)을 첨가하고 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH4Cl (150 mL, sat. aq.)로 켄칭시키고, EtOAc (2*100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (150 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **69** (4.54 g, 75%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1065] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 309.1.

[1066] 화합물 **70**: 5-클로로-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[1067] DMSO/물 혼합물 (16.5 mL, 9:1) 중의 화합물 **69** (1.51 g)의 용액에 염화테트라부틸암모늄 (1.2 eq), 포름산나트륨 (1.2 eq) 및 트리에틸아민 (3.0 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물에 아르곤을 10분 동안 분사한 다음 팔라듐 아세테이트 (0.15 eq)를 첨가하고 반응 바이알을 크림핑하고 120℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추가로 세정된 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 NH4Cl (50 mL, sat.aq.)에 이어 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70/30)로 정제하여 화합물 **70** (0.70 g, 78%)을 황색 고체로서 수득하였다.

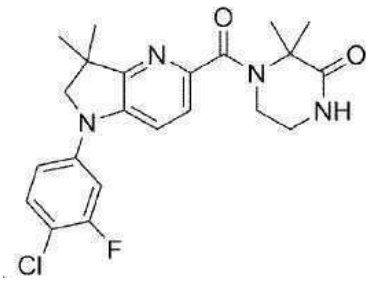
[1068] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 183.1.

[1069] 화합물 **71**: 5-클로로-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[1070] 화합물 **71**은 100℃에서 16시간 동안 ^{t}BuONa (3.0 eq)를 사용하여 화합물 **70** (600 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠 (2.0 eq)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/DCM 70:30)로 정제하여 화합물 **71** (925 mg, 91%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1071] M/Z (M[^{35}Cl]$_2$+H)$^{+}$: 311.17.

[1072] 실시예 **18**: 4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온

[1073] 

[1074] 실시예 **18**은 DCM 중의 화합물 **68** (70 mg), 3,3-디메틸피페라진-2-온 (2.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제한 다음 추가로 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN

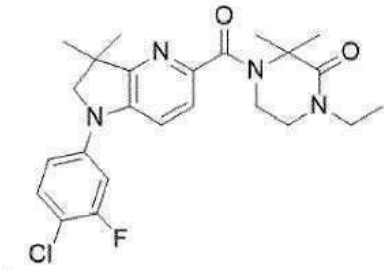
+ 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **18** (39 mg, 2 단계에 걸쳐 43%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1075] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.32 (s, 6H, 2 CH_3); 1.66 (s, 6H, 2 CH_3); 3.48-3.55 (m, 2H , CH_2); 3.86 (s, 2H, CH_2); 7.18 (dd, *J* 8.5, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.37 (dd, *J* 1.7, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.40 (d, *J* 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 8.06 (bs, 1H, CONHR); 한 개의 CH_2 신호는 관찰되지 않음.

[1076] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 431.2.

[1077] Mp: 249-253℃.

[1078] 실시예 **19**: 4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-1-에틸-3,3-디메틸피페라진-2-온

[1079] 

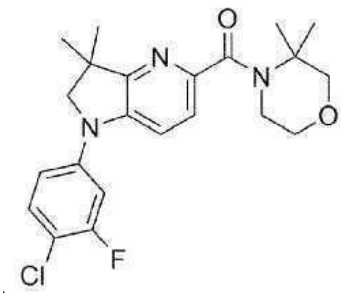
[1080] 실시예 **19**는 THF 중의 실시예 **18** (70 mg), 및 브로모에탄 (1.8 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (XIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 실시예 **19** (45 mg, 60%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1081] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.05 (t, *J* 6.9 Hz, 3H, CH_3); 1.33 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.66 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.35 (d, *J* 6.9 Hz, 2H, CH_2); 3.47-3.51 (m, 2H, CH_2); 3.56-3.59 (m, 2H, CH_2); 3.86 (s, 2H, CH_2); 7.18 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.7, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.41 (d, J 8.4 Hz, 1H); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

[1082] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 459.5.

[1083] Mp: 224-226℃.

[1084] 실시예 **20**: (1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(3,3-디메틸모르폴리노)메타논

[1085] 

[1086] 실시예 **20**은 DCM 중의 화합물 **68** (70 mg), 3,3-디메틸모르폴린 (2.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제한 다음 동결 건조시켜 실시예 **20** (39 mg, 2 단계에 걸쳐 45%)을 백색 고체로서 수득하였다.

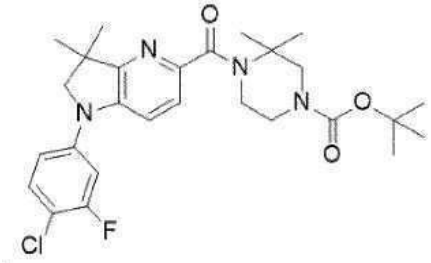
[1087] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.32 (s, 6H, 2 CH_3); 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 3.41 (s, 2H, CH_2); 3.46-3.50

(m, 2H, CH_2); 3.69-3.73 (m, 2H, CH_2); 3.85 (s, 2H, CH_2); 7.18 (dd, *J* 8.7, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.29-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

[1088] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 418.3.

[1089] Mp: 173-177℃.

[1090] 실시예 **21**: 3급-부틸 4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-카복실레이트

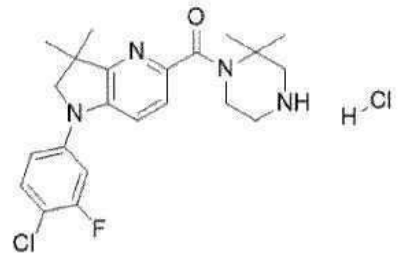
[1091] 

[1092] 실시예 **21**은 DCM 중의 화합물 **68** (500 mg), 3급-부틸 3,3-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **21** (740 mg, 92%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1093] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.32 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.41 (s, 9H, $(CH_3)_3$); 1.45 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.35-3.45 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.46-3.55 (m, 2H, CH_2); 3.84 (s, 2H, CH_2); 7.16 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.27-7.35 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar).

[1094] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 517.3.

[1095] 실시예 **22**: (1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(2,2-디메틸피페라진-1-일)메타논 하이드로클로라이드

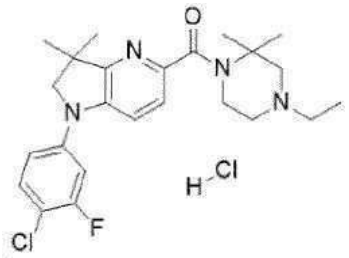
[1096] 

[1097] 실시예 **22**는 디옥산 중의 HCl을 사용하여 디옥산 중의 실시예 **21** (690 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 Et_2O (30 mL)에서 연마에 의해 정제하여 실시예 **22** (600 mg, 99%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1098] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.32 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.54 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.13-3.17 (m, 2H, N-CH_2); 3.25-3.30 (m, 2H, N-CH_2); 3.64-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 7.16-7.20 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 12.0, 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.43 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 9.24 (bs, 2H, NH_2^+). 한 개의 N-CH_2는 관찰되지 않았다.

[1099] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 417.2.

[1100] 실시예 **23**: (1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(4-에틸-2,2-디메틸피페라진-1-일)메타논 하이드로클로라이드



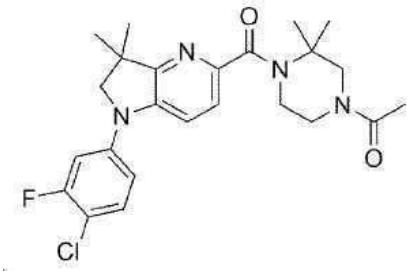
[1101]

[1102] MeTHF (2.0 mL) 중의 실시예 **22** (70 mg)의 현탁액에 트리에틸아민 (2.0 eq), 아세트알데히드 (1.0 eq), 수소화 트리아세톡시붕소나트륨 (2.0 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반한 다음 $NaHCO_3$ (sat. aq. 10 mL)로 켄칭시키고 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 40:60)로 정제하고 수성 HCl로 동결 건조시켜 실시예 **23** (22 mg, 30%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1103] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.29 (t, *J* 7.2 Hz, 3H, CH_3); 1.32 (s, 3H, CH_3); 1.36 (s, 3H, CH_3); 1.55 (s, 3H, CH_3); 1.60 (s, 3H, CH3); 3.05-3.22 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.36-3.46 (m, 2H, CH_2); 3.52-3.56 (m, 1H, CH); 3.83-3.90 (m, 2H, CH_2); 4.06-4.11 (m, 1H, CH); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, J 11.7; 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.46 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 10.21 (bs, 1H, NH^+).

[1104] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 445.4

[1105] 실시예 **24**: 1-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)에탄-1-온



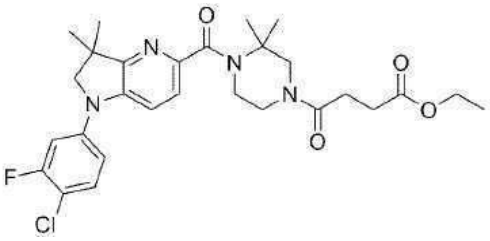
[1106]

[1107] 실시예 **24**는 DCM 중의 실시예 **22** (75 mg), 아세트산 (1.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제한 다음 추가로 분취용 HPLC (H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 40:60)로 정제하고 수성 HCl로 동결 건조시켜 실시예 **24** (30 mg, 42%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1108] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.32-1.34 (m, 6H, $(CH_3)_2$); 1.45 (s, 3H, CH_3); 1.49 (s, 3H, CH_3); 1.97-2.03 (m, 3H, CH_3); 3.43-3.47 (m, 1H, CH); 3.56 (d, *J* 6.3 Hz, 2H, CH_2); 3.60-3.67 (m, 2H, CH_2); 3.69-3.72 (m, 1H, CH); 3.84 (s, 2H, CH_2); 7.17(dd, *J* 8.7, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.28-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

[1109] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 459.4

[1110] 실시예 **25**: 에틸 4-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-옥소부타노에이트



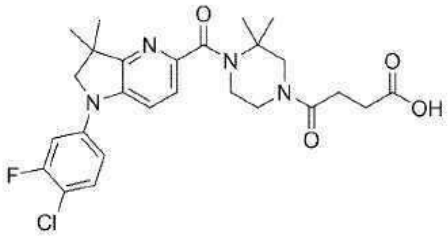
[1111]

[1112] 실시예 **25**는 DCM 중의 실시예 **22** (75 mg), 4-에톡시-4-옥소부탄산 (1.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **25** (65 mg, 77%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1113] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1-13-1.18 (m, 3H, OCH_2-CH_3); 1.32-1.33 (m, 6H, $(CH_3)_2$); 1.44 (s, 3H, CH_3); 1.50 (s, 3H, CH_3); 2.53-2.61 (m, 4H, 2 CH_2); 3.45-3.99 (m, 6H, 3 N-CH_2); 3.84 (s, 2H, N-CH_2); 3.98-4.06 (m, 2H, O-CH_2); 7.15-7.19 (m, 1H, Ar). 7.29-7.36 (m, 2H, 2 Ar) 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar).

[1114] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 545.5.

[1115] 실시예 **26**: 4-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-옥소부탄산



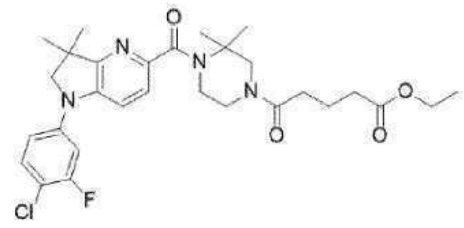
[1116]

[1117] 실시예 **26**은 실시예 **25** (65 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 수성 HCl로 동결 건조시켜 실시예 **26** (35 mg, 57%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1118] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.32-1.33 (m, 6H, $(CH_3)_2$); 1.45 (s, 3H, CH_3); 1.50 (s, 3H, CH_3); 2.42-2.48 (m, 2H, CH_2); 2.54-2.63 (m, 2H, CH_2); 3.56-3.59 (m, 2H, CH_2); 3.64-3.72 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.64 (s, 2H, CH_2); 7.15-7.19 (m, 1H, Ar). 7.29-7.36 (m, 2H, 2 Ar) 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1119] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 545.5

[1120] 실시예 **27**: 에틸 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-옥소펜타노에이트



[1121]

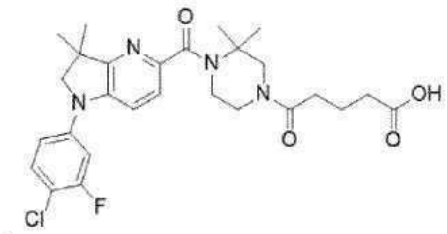
[1122] 실시예 **27**은 DCM 중의 실시예 **22** (75 mg), 5-에톡시-5-옥소펜탄산 (1.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim

® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **27** (66 mg, 77%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1123] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.13-1.19 (m, 3H, CH_3); 1.32 (s, 3H, CH_3); 1.32 (s, 3H, CH_3); 1.44 (s, 3H, CH_3); 1.48 (s, 3H, CH_3); 1.73-1.79 (m, 2H, CH_2); 2.31-2.34 (m, 4H, $(CH_2)_2$; 3.43-3.47 (m, 1H, CH); 3.55-3.70 (m, 5H, $(CH_2)_2$, CH); 3.84 (s, 2H, CH_2); 3.99-4.08 (m, 2H, CH_2); 7.17 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.29-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.59 (m, 2H, 2 Ar).

[1124] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 559.5

[1125] 실시예 **28**: 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-옥소펜탄산

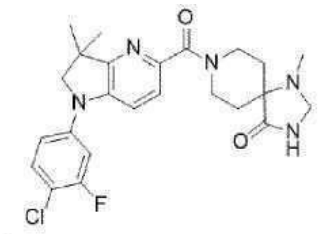
[1126] 

[1127] 실시예 **28**은 실시예 **27** (59 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 수성 HCl로 동결 건조시켜 실시예 **28** (30 mg, 54%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1128] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.32 (s, 3H, CH_3); 1.33 (s, 3H, CH_3); 1.45 (s, 3H, CH_3); 1.46 (s, 3H, CH_3); 1.70-1.76 (m, 2H, CH_2); 2.23-2.37 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.44-3.47 (m, 1H, CH); 3.56-3.70 (m, 5H, $(CH_2)_2$ + CH); 3.04 (s, 2H, CH_2); 7.17 (dd, *J* 9.0, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.29-7.37 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1129] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 531.5.

[1130] 실시예 **29**: 8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-1-메틸-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온

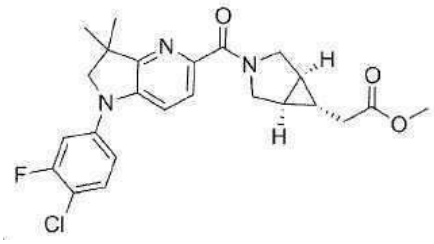
[1131] 

[1132] 실시예 **29**는 DCM 중의 화합물 **68** (75 mg), 1-메틸-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온 하이드로클로라이드 (1.5 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 40:60)로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 **29** (40 mg, 36%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1133] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.33 (s, 6H, 2*CH_3); 1.51-1.88 (m, 4H, 2*CH_2); 2.20-2.38 (m, 3H, N-**CH**$_3$); 3.44-3.58 (m, 1H, N-C**H**$_a$H$_b$); 3.64-3.77 (m, 1H, N-CH$_a$**H**$_b$); 3.80-3.92 (m, 3H, 3*N-CH$_a$H$_b$); 3.94-4.08 (m, 2H, 2*N-CH$_a$H$_b$); 4.16-4.29 (m, 1H, N-CH$_a$H$_b$); 7.15-7.22 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.9 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.40 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 8.28 (bs, 1H, NH).

[1134] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 472.3.

[1135] 실시예 **30**: 메틸 2-((1R,5S,6S)-3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아세테이트

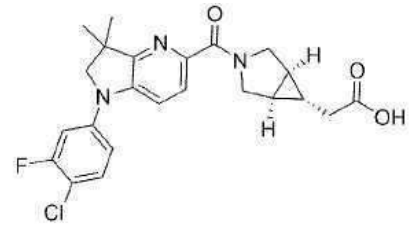
[1136] 

[1137] 실시예 **30**은 DCM 중의 화합물 **68** (62 mg), 메틸 2-((1R,5S,6S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아세테이트 하이드로클로라이드 (44 mg, 1.2 eq) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 실시예 **30** (75 mg, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1138] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 0.63-0.70 (m, 1H, CH); 1.33 (s, 3H, CH_3); 1.36 (s, 3H, CH_3); 1.43-1.53 (m, 2H, 2*CH); 2.28-2.33 (m, 2H, CH_2); 3.4-3.48 (m, 1H, CHaHb); 3.59 (s, 3H, O-CH_3); 3.87 (s, 2H, N-CH_2); 3.88-3.98 (m, 3H, N-CH_2 + N-CHaHb); 7.16-7.21 (m, 1H, Ar); 7.31-7.35 (m, 1H, Ar); 7.50-7.59 (m, 3H, 3 Ar).

[1139] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 458.3

[1140] 실시예 **31**: 2-((1R,5S,6S)-3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트산

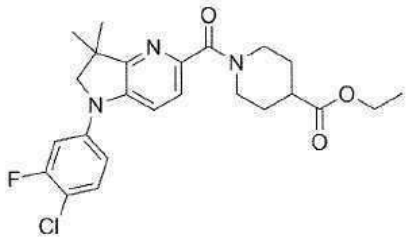
[1141] 

[1142] 실시예 **31**은 실시예 **30** (72 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 20:80 내지 0:100)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **31** (48 mg, 69%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1143] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 0.60-0.70 (m, 1H, CH); 1.33 (s, 3H, CH_3); 1.36 (s, 3H, CH_3); 1.42-1.54 (m, 2H, 2*CH); 2.18-2.24 (m, 2H, CH_2); 3.40-3.48 (m, 1H, CHaHb); 3.87 (s, 2H, N-CH_2); 3.88-3.98 (m, 3H, N-CH_2 + N-CHaHb); 7.16-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.50-7.59 (m, 3H, 3 Ar); 12.09 (bs, 1H, COOH).

[1144] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 444.3

[1145] 실시예 **32**: 에틸 1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트



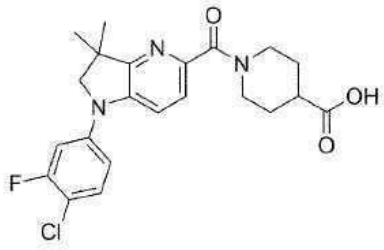
[1146]

[1147] 실시예 **32**는 DCM 중의 화합물 **68** (62 mg), 에틸 피페리딘-4-카복실레이트 (37 mg, 1.2 eq) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 실시예 **32** (38 mg, 43%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1148] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.19 (t, *J* 6.9 Hz, 3H, O-CH_2-CH_3); 1.33 (s, 6H, 2*CH_3); 1.42-1.66 (m, 2H, CH_2); 1.78-2.00 (m, 2H, CH_2); 2.58-2.66 (m, 1H, CH); 2.88-3.04 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.05-3.20 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.86 (s, 2H, N-CH_2); 3.90-4.03 (m, 1H, N-CH_aH_b); 4.06 (q, *J* 6.9 Hz, 2H, O-CH_2); 4.24-4.38 (m, 1H, N-CH_aH_b); 7.15-7.22 (m, 1H, Ar); 7.29-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.50-7.60 (m, 2H, 2 Ar).

[1149] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 460.3

[1150] 실시예 **33**: 1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-카복실산



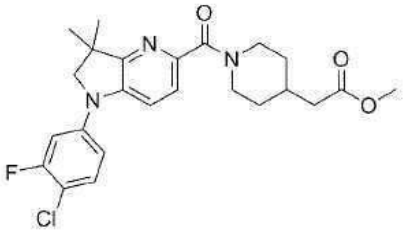
[1151]

[1152] 실시예 **33**은 실시예 **32** (36 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 60:40 내지 20:80)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **33** (25 mg, 74%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1153] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.33 (s, 6H, 2*CH_3); 1.42-1.66 (m, 2H, CH_2); 1.78-2.00 (m, 2H, CH_2); 2.50-2.60 (m, 1H, CH); 2.88-3.04 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.05-3.20 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.86 (s, 2H, N-CH_2); 3.90-4.05 (m, 1H, N-CH_aH_b); 4.24-4.38 (m, 1H, N-CH_aH_b); 7.15-7.22 (m, 1H, Ar); 7.29-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.50-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 12.32 (bs, 1H, COOH).

[1154] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 432.3

[1155] 실시예 **34**: 메틸 2-(1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-일)아세테이트



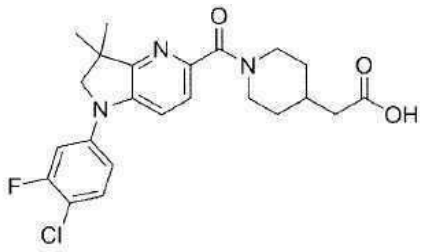
[1156]

[1157] 실시예 **34**는 DCM 중의 화합물 **68** (70 mg), 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트 (1.0 eq) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 실시예 **34** (68 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1158] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.29-1.45 (m, 10H, 2 CH_3 + 2 N-CH_2-CH_aH_b); 1.68-1.87 (m, 2H, 2 N-CH_2-CH_aH_b); 2.04-2.13 (m, 1H, CH); 2.26-2.34 (m, 2H, CH_2CO); 2.76-2.88 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.02-3.12 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.68 (s, 3H, OCH_3); 3.76 (s, 2H, N-CH_2); 4.20-4.28 (m, 1H, N-CH_aH_b); 4.65-4.73 (m, 1H, N-CH_aH_b); 6.91-7.01 (m, 2H, 2 Ar); 7.32-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.47 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar).

[1159] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 460.3

[1160] 실시예 **35**: 2-(1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-일)아세트산

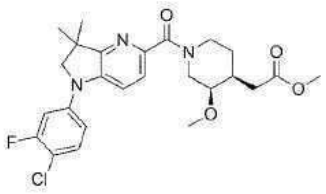
[1161] 

[1162] 실시예 **35**는 실시예 **34** (72 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 20:80 내지 0:100)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **35** (48 mg, 69%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1163] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.13-1.23 (m, 2H, CH_2); 1.31 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.62-1.76 (m, 2H, CH_2); 1.89-1.99 (m, 1H, CH_2); 2.15-2.20 (m, 2H, CH_2); 2.77-2.83 (m, 1H, CH); 2.92-3.20 (m, 1H, CH); 3.85 (s, 2H, (CH_2); 3.97-4.02 (m, 1H, CH); 4.40-4.45 (m, 1H, CH); 7.15-7.18 (m, 1H, Ar); 7.29-7.34 (m, 2H, 2 Ar); 7.50-7.56 (m, 2H, 2 Ar); 12.13 (bs, 1H, CO_2H).

[1164] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 446.3

[1165] 실시예 **36**: 메틸 2-((3R,4S)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트

[1166] 

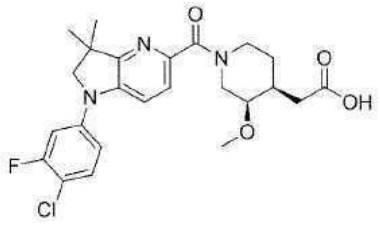
[1167] 실시예 **36**은 DCM 중의 화합물 **68** (70 mg), 메틸 2-((3R,4S)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트 (1.0 eq) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 실시예 **36** (80 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1168] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.40-1.58 (m, 7H, $(CH_3)_2$ + N-$CH_2CH_aH_b$); 1.75-1.78 (m, 1H, N-$CH_2CH_aH_b$); 2.20-2.31 (m, 2H, CH_2-CO); 2.51-2.56 (m, 1H, CH); 2.89-2.97 (m, 2H, 2 N-CH_aH_b); 3.20-3.25 (m, 1H, CH-OCH_3); 3.38-3.42 (m, 2H, N-CH_2); 3.62-3.65 (m, 3H, O-CH_3); 3.67-3.72 (m, 3H, $COOCH_3$); 4.14-4.22 (m, 0.5H, N-

CH_aH_b의 하나의 회전 이성질체); 4.49-4.60 (m, 1H, N-CH_aH_b); 4.82-4.94 (m, 0.5H, N-CH_aH_b의 하나의 회전 이성질체); 6.91-7.00 (m, 2H, 2 Ar); 7.33-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.50-7.58 (m, 1H, Ar).

[1169] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 490.3

[1170] 실시예 **37**: 2-((3R,4S)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세트산

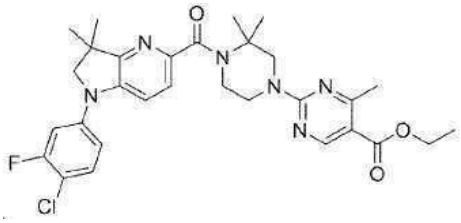
[1171] 

[1172] 실시예 **37**은 실시예 **36** (80 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 20:80 내지 0:100)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **37** (55 mg, 2 단계에 걸쳐 53%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1173] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.31-1.36 (m, 6H, $(CH_3)_2$); 1.43-1.60 (m, 2H, CH_2); 2.03-2.36 (m, 2H, CH_2); 2.80-2.89 (m, 3H, CH_3); 3.13-3.28 (m, 3H, CH_3); 3.38-3.42 (m, 1H, CH); 3.80-3.86 (m, 2H, CH_2); 3.88-4.05 (m, 0.5H, C**H**$_a$H$_b$의 하나의 회전 이성질체); 4.25-4.34 (m, 0.5H, C**H**$_a$H$_b$의 또 다른 회전 이성질체); 4.37-4.45 (m, 0.5H, CH$_a$**H**$_b$의 하나의 회전 이성질체); 4.63-4.70 (m, 0.5H, CH$_a$**H**$_b$의 하나의 회전 이성질체); 7.16 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.28-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.59 (m, 2H, 2 Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1174] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 476.3.

[1175] 실시예 **38**: 에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸피리미딘-5-카복실레이트

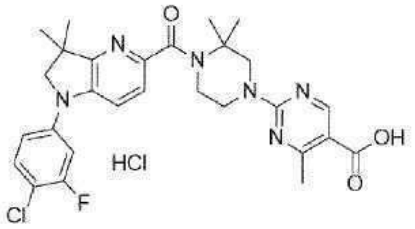
[1176] 

[1177] 실시예 **38**은 THF 중의 화합물 **68** (80 mg), 화합물 **2** (1.2 eq.) 및 트리에틸아민 (3 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex /EtOAc 70:30)로 정제하여 실시예 **38** (103 mg, 71%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1178] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.36 (t, *J* 7.2 Hz, 3H, OCH_2-CH_3); 1.42 (s, 6H, 2*CH_3); 1.63 (s, 6H, 2*CH_3); 2.68 (s, 3H, CH_3), 3.77 (s, 2H, N-**CH**$_2$); 3.90-4.08 (m, 6H, 3 N-**CH**$_2$); 4.31 (q, *J* 7.2 Hz, 2H, O-**CH**$_2$); 6.84-7.00 (m, 2H, 2 Ar); 7.31-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.49 (d, *J* 8.4 Hz, Ar); 8.86 (s, 1H, Ar).

[1179] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 581.4

[1180] 실시예 **39**: 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸피리미딘-5-카복실산 하이드로클로라이드



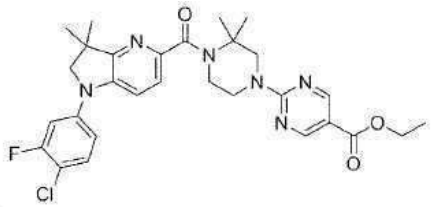
[1181]

[1182] 실시예 **39**는 실시예 **38** (103 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제한 다음 수성 HCl로 동결-건조시켜 실시예 **39** (45 mg, 43%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1183] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.34 (s, 6H, 2*CH_3); 1.49 (s, 6H, 2*CH_3); 2.58 (s, 3H, CH_3), 3.75-3.83 (m, 2H, N-**CH_2**-CH_2-N); 3.84 (s, 2H, N-**CH_2**-C-N); 4.05 (s, 2H, N-**CH_2**); 7.17 (dd, *J* 8.7, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.27-7.37 (m, 2H, 2 Ar), 7.48-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 8.74 (s, 1H, Ar). 한 개의 CH_2 신호, HCl 및 COOH는 관찰되지 않았다.

[1184] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 553.4.

[1185] 실시예 **40**: 에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-카복실레이트



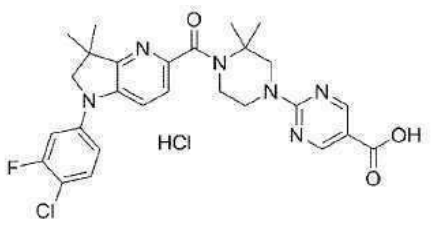
[1186]

[1187] 실시예 **40**은 THF 중의 화합물 **68** (80 mg), 화합물 **4** (1.2 eq.) 및 트리에틸아민 (3 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex /EtOAc 70:30)로 정제하여 실시예 **40** (98 mg, 69%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1188] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.37 (t, *J* 7.2 Hz, 3H, OCH_2-CH_3); 1.42 (s, 6H, 2*CH_3); 1.64 (s, 6H, 2*CH_3); 3.77 (s, 2H, N-**CH_2**); 3.90-3.99 (m, 4H, 2 N-**CH_2**); 4.07 (s, 2H, N-CH_2); 4.35 (q, *J* 7.2 Hz, 2H, O-**CH_2**); 6.86-7.02 (m, 2H, 2 Ar); 7.33-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.51 (d, *J* 8.4 Hz, Ar); 8.90 (s, 2H, 2 Ar).

[1189] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 567.4

[1190] 실시예 **41**: 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-피리미딘-5-카복실산 하이드로클로라이드



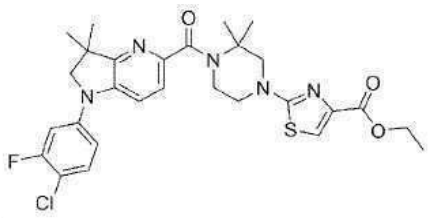
[1191]

[1192] 실시예 **41**은 실시예 **40** (103 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제한 다음 수성 HCl로 동결-건조시켜 실시예 **41** (39 mg, 40%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1193] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, 2*CH_3); 1.51 (s, 6H, 2*CH_3); 3.75-3.80 (m, 2H, N-**CH_2**-CH_2-N); 3.82-3.88 (m, 4H, N-CH_2-**CH_2**-N + N-**CH_2**-C-N); 4.05 (s, 2H, N-CH_2) 7.18 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.27-7.37 (m, 2H, 2 Ar), 7.50-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 8.77-8.84 (m, 2H, 2 Ar). HCl 및 COOH는 관찰되지 않았다.

[1194] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 539.4.

[1195] 실시예 **42**: 에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카복실레이트

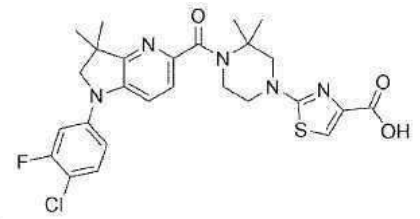
[1196] 

[1197] 실시예 **42**는 DCM 중의 화합물 **68** (62 mg), 화합물 **6** (1.2 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 15:85)로 정제하여 실시예 **42** (86 mg, 78%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1198] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.27 (t, *J* 7.2 Hz, 3H, OCH_2-CH_3); 1.35 (s, 6H, 2*CH_3); 1.54 (s, 6H, 2*CH_3); 3.53-3.60 (m, 2H, N-**CH_2**-CH_2-N); 3.72 (s, 2H, N-**CH_2**); 3.78-3.86 (m, 2H, N-CH_2-**CH_2**-N); 3.87 (s, 2H, N-**CH_2**); 4.23 (q, *J* 7.2 Hz, 2H, O-CH_2); 7.19 (dd, *J* 8.7, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.30 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 7.65 (s, 1H, Ar).

[1199] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 572.4

[1200] 실시예 **43**: 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카복실산

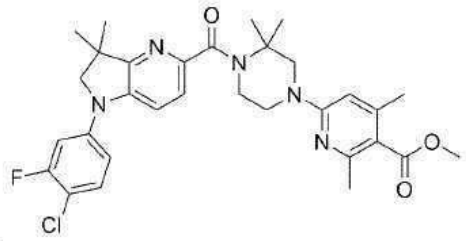
[1201] 

[1202] 실시예 **43**은 실시예 **42** (83 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 50:50 내지 10:90)로 정제한 다음 동결-건조시켜 실시예 **43** (50 mg, 63%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1203] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, 2*CH_3); 1.53 (s, 6H, 2*CH_3); 3.52-3.60 (m, 2H, N-**CH_2**-CH_2-N); 3.72 (s, 2H, N-**CH_2**); 3.78-3.86 (m, 2H, N-CH_2-**CH_2**-N); 3.87 (s, 2H, N-**CH_2**); 7.19 (dd, *J* 8.7, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.30 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.60 (m, 3H, 3 Ar); 12.62 (bs, 1H, COOH).

[1204] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 544.5.

[1205] 실시예 **44**: 메틸 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

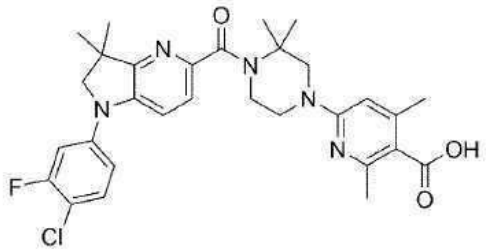


[1206]

[1207] 실시예 **44**는 화합물 **71** (600 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **44** (755 mg, 68%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1208] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.42 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.60 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.32 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.47 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.58-3.64 (m, 2H, $N-CH_2-CH_2$); 3.76 (s, 2H, $N-CH_2$); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 3.93 (s, 2H, $N-CH_2$); 3.95-4.02 (m, 2H, $N-CH_2-CH_2$); 6.10 (s, 1H, Ar); 6.83-7.02 (m, 2H, 2 Ar); 7.31-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.48 (d, *J* 8.4Hz, 1H, Ar).M/Z ($M[^{35}Cl]+H^+$): 580.4.

[1209] 실시예 **45**: 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



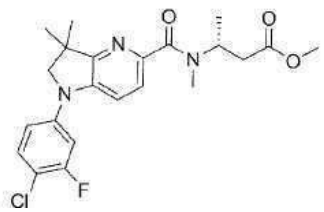
[1210]

[1211] 실시예 **45**는 실시예 **44** (275 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 90:10)로 정제한 다음 물/에탄올로 동결-건조시켜 (9:1) 실시예 **45** (160 mg, 60%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1212] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.36 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.49 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.27 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.38 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.53-3.56 (m, 2H, CH_2); 3.80-3.88 (m, 6H, 3*CH_2); 6.34 (s, 1H, Ar); 7.18 (dd, *J 1.7, 7.5* Hz, 1H, Ar); 7.30-7.36 (m, 2H, 2*Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2*Ar); 12.65 (bs, 1H, COOH).

[1213] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 566.4

[1214] 실시예 **46**: 메틸 (R)-3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)부타노에이트



[1215]

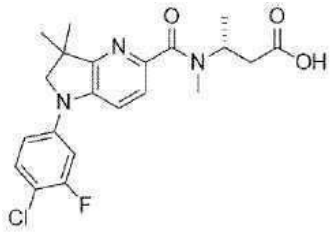
[1216] 실시예 **46**은 DCM 중의 화합물 **68** (50 mg), 메틸 (R)-3-(메틸아미노)부타노에이트 하이드로클로라이드 (32 mg, 1.2 eq) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **46**

(56 mg, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1217] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.16-1.41 (m, 9H, 3*CH_3); 2.55-2.78 (m, 2H, **CH_2**-COOH); 2.80 (s, 2.3H, N-**CH_3**의 하나의 회전 이성질체); 2.89 (s, 0.7H, N-**CH_3**의 하나의 회전 이성질체); 3.52-3.61 (m, 3H, OCH_3); 3.80-3.90 (m, 2H, N-**CH_2**); 4.31-4.49 (m, 0.8H, N-**CH**의 하나의 회전 이성질체); 4.82-4.95 (m, 0.2H, N-**CH**의 하나의 회전 이성질체); 7.15-7.21 (m, 1H, Ar); 7.28-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.50-7.60 (m, 2H, 2 Ar).

[1218] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 434.2

[1219] 실시예 **47**: (R)-3-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)부탄산

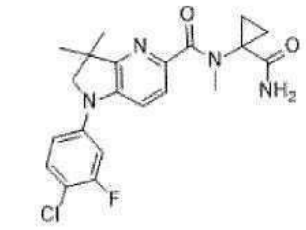
[1220] 

[1221] 실시예 **47**은 실시예 **46** (160 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 MeCN (2 mL)에서 연마에 의해 정제한 다음 동결 건조시켜 실시예 **47** (33 mg, 57%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1222] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.16-1.38 (m, 9H, 3*CH_3); 2.55-2.75 (m, 2H, **CH_2**-COOH); 2.81 (s, 2.3H, N-**CH_3**의 하나의 회전 이성질체); 2.90 (s, 0.7H, N-**CH_3**의 하나의 회전 이성질체); 3.80-3.90 (m, 2H, N-**CH_2**); 4.32-4.45 (m, 0.8H, N-**CH**의 하나의 회전 이성질체); 4.82-4.95 (m, 0.2H, N-**CH**의 하나의 회전 이성질체); 7.15-7.21 (m, 1H, Ar); 7.28-7.32 (m, 1H, Ar); 7.32-7.36 (m, 1H, Ar); 7.50-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 12.20 (m, 1H, COOH).

[1223] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 420.2.

[1224] 실시예 **48**: N-(1-카바모일사이클로프로필)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드

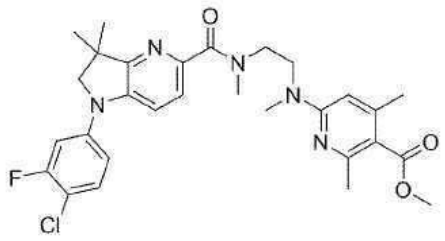
[1225] 

[1226] 실시예 **48**은 DCM 중의 화합물 **68** (70 mg), 화합물 **13** (33 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.0 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100 내지 EtOAc/MeOH 80:20)로 정제한 다음 추가로 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **48** (42 mg, 46%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1227] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 0.43-0.60 (m, 1H, CH_2); 0.96-1.05 (m, 1H, CH_2); 1.11-1.20 (m, 2H, , CH_2); 1.31-1.39 (m, 6H, 2 CH_3); 2.95-3.16 (m, 3H, CH_3); 3.77-3.90 (m, 2H, CH_2); 7.15-7.23 (m, 2H, CO-**NH_2**); 7.31 (dd, *J* 12.1, 2.3 Hz, 1H, Ar); 7.47-7.60 (m, 4H, 4 Ar).

[1228] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 417.2

[1229] 실시예 **49**: 메틸 6-((2-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)에틸)(메틸)아미노)-2,4-디메틸니코티네이트



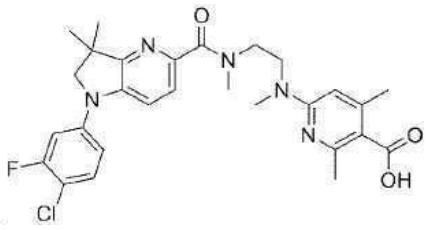
[1230]

[1231] 실시예 **49**는 DCM 중의 화합물 **68** (62 mg), 화합물 **8** (1.2 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 실시예 **49** (87 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1232] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.24-1.32 (m, 6H, 2*CH_3); 2.05 (s, 3H, CH_3); 2.18 (s, 3H, CH_3); 2.80 (s, 3H, N-CH_3); 3.02 (s, 3H, N-CH_3); 3.04-3.08 (m, 2H, N-CH_2); 3.63-3.67 (m, 2H, N-CH_2); 3.76 (s, 2H, N-CH_3); 3.83 (s, 3H, O-CH_3); 6.02 (s, 1H, Ar); 7.02-7.40 (m, 4H, 4 Ar); 7.50-7.60 (m, 1H, Ar).

[1233] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 554.4

[1234] 실시예 **50**: 6-((2-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N,3,3-트리메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미도)에틸)(메틸)아미노)-2,4-디메틸니코틴산



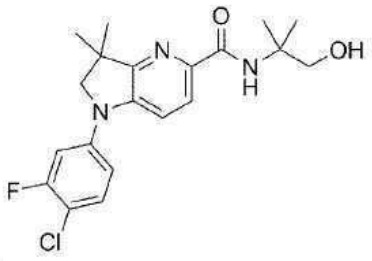
[1235]

[1236] 실시예 **50**은 실시예 **49** (193 μmol)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 30:70)로 정제하였다. 백색 고체를 MeOH 중의 2 mL의 HCl 1.25M에 용해시킨 다음 건조되도록 농축시켰다. 황색 잔류물을 1 mL의 DCM에 용해시킨 다음 15 mL의 Et_2O에 부었다. 침전물을 여과하고, MeCN에 용해시킨 다음 물로 동결-건조시켜 실시예 **50** (23 mg, 2 단계에 걸쳐 21%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1237] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.24-1.32 (m, 6H, 2*CH_3); 2.14 (s, 2H, CH_3의 하나의 회전 이성질체); 2.33 (s, 3H, CH_3); 2.40-2.50 (m, 1H, CH_3의 하나의 회전 이성질체); 2.80-2.95 (m, 2H, N-CH_2); 3.04 (s, 2H, N-CH_2); 3.12-3.17 (m, 1H, N-CHaHb); 3.17-3.24 (m, 1H, N-CHaHb); 3.77 (m, 3H, N-CH_3); 3.82-3.88 (m, 1H, N-CH_3의 하나의 회전 이성질체); 3.88-3.98 (m, 2H, N-CH_3의 하나의 회전 이성질체); 6.10-6.50 (m, 0.6H, Ar의 하나의 회전 이성질체); 6.70-6.95 (m, 0.4H, Ar의 하나의 회전 이성질체); 7.05-7.40 (m, 4H, 4 Ar); 7.50-7.60 (m, 1H, Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1238] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 540.5.

[1239] 실시예 **51**: 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드



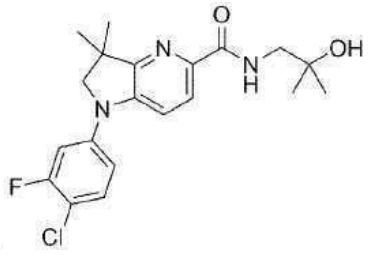
[1240]

[1241] 클로로벤젠 (2 mL) 중의 화합물 **65** (50 mg)의 용액에 2-아미노-2-메틸프로판-1-올 (1.5 eq) 및 염화아연 (0.1 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 140℃에서 18시간 동안 가열한 다음 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 실시예 **51** (37 mg, 57%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1242] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.34 및 1.35 (2s, 12H, 4 x C**H**$_3$); 3.45 (d, *J* 5.4 Hz, 2H, C**H**$_2$OH); 3.88 (s, 2H, NC**H**$_2$); 5,15 (t, *J* 5.4 Hz, 1H, CH$_2$O**H**); 7.18-7.22 (m, 1H, Ar); 7.34 (dd, *J* 11.7, 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 7.75 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.06 (s, 1H, N**H**)

[1243] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 392.3

[1244] 실시예 **52**: 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드



[1245]

[1246] 클로로벤젠 (2 mL) 중의 화합물 **65** (50 mg)의 용액에 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 (24 μL, 1.5 eq) 및 염화아연 (2.3 mg, 0.1 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 140℃에서 18시간 동안 가열한 다음 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 실시예 **52** (45 mg, 69%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1247] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.11 (s, 6H, NHCH$_2$C**Me**$_2$); 1.37 (s, 6H, ArNCH$_2$C**Me**$_2$); 3.27 (d, *J* 6.3 Hz, 2H, C**H**$_2$NH); 3.89 (s, 2H, NC**H**$_2$); 4.70 (s, 1H, O**H**); 7.21 (dd, *J* 8.7, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.35 (dd, *J* 11.7, 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.54-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 7.78 (d, *J* 8.1 Hz, 1H, Ar); 8.23 (t, *J* 6.3 Hz, 1H, N**H**).

[1248] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 392.3

[1249] 화합물 **72**: 2-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)-2-메틸부탄니트릴

[1250] 화합물 **72**는 3-브로모-6-클로로-2-플루오로피리딘 (5.00 g) 및 2-메틸부탄니트릴 (2.40 mL)로부터 출발하여 일반 절차 (I)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/Et$_2$O 80:20)로 정제하여 화합물 **72** (2.44 g, 38%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[1251] M/Z (M[^{81}Br^{35}Cl]+H)$^+$: 274.9

[1252] 화합물 **73**: 2-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)-2-메틸부탄아미드

[1253] 화합물 **73** (2.54 g, 98%)은 일반 절차 (IIb)에 따라 화합물 **72** (2.44 g)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[1254] M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^{+}$: 292.9.

[1255] 화합물 **74**: 5-클로로-3-에틸-3-메틸-1,3-디하이드로-2H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-온

[1256] 화합물 **74**는 화합물 **73** (2.50 g)으로부터 출발하여 일반 절차 (III)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **74** (1.35 g, 75%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1257] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 210.9

[1258] 화합물 **75**: 5-클로로-3-에틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[1259] 화합물 **75**는 화합물 **74** (1.35 g)로부터 출발하여 일반 절차 (IX)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100에 이어 DCM 100% 내지 DCM/MeOH: 90/10)로 정제하여 화합물 **75** (864 mg, 68%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1260] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$ 197.1

[1261] 화합물 **76**: 3-에틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보니트릴

[1262] 화합물 **76**은 화합물 **75** (629 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (IV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 화합물 **76** (210 mg, 35%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1263] M/Z (M+H)$^{+}$: 188.1.

[1264] 화합물 **77**: 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-에틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보니트릴

[1265] 화합물 **77**은 화합물 **76** (210 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠 (1.1 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **77** (250 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1266] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$ = 316.2.

[1267] 화합물 **78**: 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-에틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드

[1268] 화합물 **78**은 화합물 **77** (250 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **78** (190 mg, 2 단계에 걸쳐 51%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1269] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 334.2

[1270] 화합물 **79**: 메틸 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-에틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실레이트

[1271] 화합물 **79**는 화합물 **77** (190 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 화합물 **79** (140 mg, 70%)를 백색 고체로서 수득하였다.

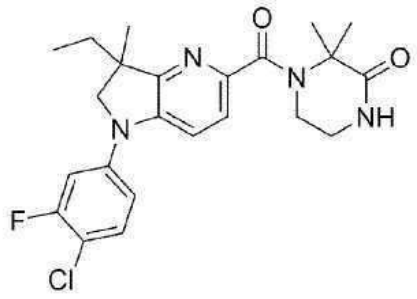
[1272] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 349.2

[1273] 화합물 **80**: 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-에틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실산

[1274] 화합물 **80**은 화합물 **79** (80 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 황색 고체로서 수득하였다 (70 mg).

[1275] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 335.0

[1276] 실시예 **53**: 4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-에틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온



[1277]

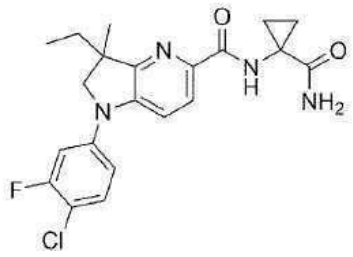
[1278] 실시예 **53**은 DCM 중의 화합물 **80** (70 mg), 3,3-디메틸피페라진-2-온 (2.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제한 다음 추가로 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **53** (50 mg, 2 단계에 걸쳐 49%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1279] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 0.80 (t, *J* 7.5 Hz, 3H, CH3); 1.30 (s, 3H, CH3); 1.64-1.71 (m, 8H, CH2 + 2 CH3); 3.49-3.54 (m, 2H, CH2); 3.79 (d, *J* 10.0 Hz, 1H, CH2); 3.94 (d, *J* 10.0 Hz, 1H, CH2); 7.20 (dd, *J* 8.8, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, *J* 11.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.41 (d, *J* 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 8.05 (bs, 1H, CONHR); 한 개의 CH_2 신호는 관찰되지 않음.

[1280] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 445.4.

[1281] Mp: 213-217℃.

[1282] 실시예 **54**: N-(1-카바모일사이클로프로필)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-에틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드



[1283]

[1284] 실시예 **54**는 DCM 중의 화합물 **80** (58 mg), 1-아미노사이클로프로판-1-카복스아미드 (1.5 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제한 다음 추가로 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **54** (65 mg, 2 단계에 걸쳐 91%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1285] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 300 MHz) δ: 0.82 (t, *J* 7.6 Hz, 3H, CH_3); 1.00-1.04 (m, 2H, CH_2); 1.33-1.39 (m, 5H, CH_2 + CH_3); 1.68-1.81 (m, 2H, CH_2); 3.81 (d, *J* 9.8 Hz, 1H, CH_2); 3.95 (d, *J* 9.8 Hz, 1H, CH_2); 7.00 (bs, 1H, CO-**NH**$_2$); 7.09 (bs, 1H, CO-**NH**$_2$); 7.21 (dd, *J* 8.8, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.35 (dd, *J* 11.8, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 7.76 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 8.74 (s, 1H, CO-**NH**).
M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 417.3.

[1286] 화합물 **81**: 5'-클로로-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[1287] 화합물 **81**은 화합물 **16** (2.00 g)으로부터 출발하여 일반 절차 (IX)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **81** (1.32 g, 70%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1288] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 225.0

[1289] 화합물 **82**: 1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보니트릴

[1290] 화합물 **82**는 화합물 **81** (500 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (IV)에 따라 제조하였다. 반응 혼합물은 150℃에서 1시간 동안 마이크로파 조사를 거쳤다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **82** (300 mg, 63%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1291] M/Z $(M+H)^+$: 216.2

[1292] 화합물 **83**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보니트릴

[1293] 화합물 **83**은 화합물 **82** (400 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠 (1.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **83** (420 mg, 66%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1294] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 344.2

[1295] 화합물 **84**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복스아미드

[1296] 화합물 **84** (414 mg, 96%)는 일반 절차 (IIb)에 따라 화합물 **83** (410 mg)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[1297] M/Z($M[^{35}Cl]+H)^+$: 362.2.

[1298] 화합물 **85**: 메틸 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실레이트

[1299] 화합물 **85**는 화합물 **84** (414 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 화합물 **85** (354 mg, 82%)를 백색 고체로서 수득하였다.

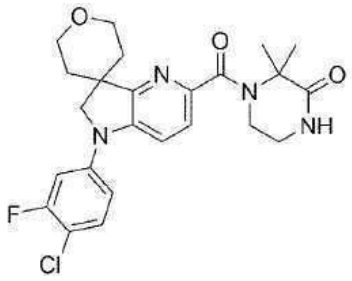
[1300] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 377.2

[1301] 화합물 **86**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실산

[1302] 화합물 **86**은 화합물 **85** (350 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 백색 고체로서 수득하였다 (314 mg, 93%).

[1303] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 363.2

[1304] 실시예 **55**: 4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온



[1305]

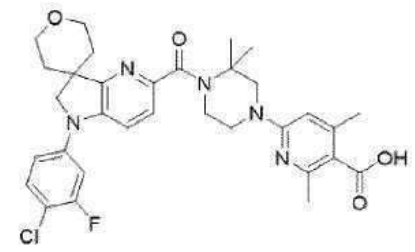
[1306] 실시예 55는 DCM 중의 화합물 86 (80 mg), 3,3-디메틸피페라진-2-온 (2.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 80:20)로 정제한 다음 추가로 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 95:05 내지 0:100)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 55 (43 mg, 41%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1307] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.60-1.64 (m, 2H, CH_2); 1.89 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.13-2.23 (m, 2H, CH_2); 3.59-3.64 (m, 4H, 2 CH_2); 3.76-3.80 (m, 2H, CH_2); 3.98 (s, 2H, CH_2); 4.07-4.13 (m, 2H, CH_2); 6.10 (bs, 1H, NH); 6.98-7.07 (m, 2H, 2 Ar); 7.37-7.44 (m, 2H, 2 Ar); 7.63 (d, *J* 8.3 Hz, 1H, Ar).

[1308] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$ 473.3.

[1309] Mp: 245-248℃.

[1310] 실시예 56: 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2,2',3,5,6-헥사하이드로스피로[피란-4,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



[1311]

[1312] DMF (5 mL) 중의 화합물 86 (50 mg)의 용액에 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (62 μL) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (61 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반한 다음 DMF (5 mL) 중의 화합물 11 (1.0 eq)의 현탁액을 첨가하고 혼합물을 25℃에서 72시간 동안에 이어 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 가수분해하고 (100 mL) Et_2O (3*50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 80:20)로 정제한 다음 추가로 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 56 (30 mg, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1313] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.48 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.60-1.64 (m, 2H, CH_2); 1.94-2.04 (m, 2H, CH_2); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.54-3.61(m, 4H $(CH_2)_2$); 3.81-3.94 (m, 6H, $(CH_2)_3$); 4.08 (s, 2H, CH_2); 6.30 (s, 1H, Ar); 7.24 (dd, *J* 8.7, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.35-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.60 (m, 2H, 2 Ar).

[1314] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 608.5.

[1315] 화합물 87: 1-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)사이클로프로판-1-카보니트릴

[1316] 화합물 87은 3-브로모-6-클로로-2-플루오로피리딘 (1.00 g) 및 사이클로프로판카보니트릴 (350 μL)로부터 출발

하여 일반 절차 (I)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **87** (370 mg, 30%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1317] M/Z(M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^{+}$: 259.0

[1318] 화합물 **88**: 1-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)사이클로프로판-1-카복스아미드

[1319] 화합물 **88**은 화합물 **87** (680 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **88** (740 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1320] M/Z (M[^{35}Cl^{81}Br]+H)$^{+}$: 277.1

[1321] 화합물 **89**: 5'-클로로스피로[사이클로프로판-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-2'(1'H)-온

[1322] 화합물 **89**는 화합물 **88** (740 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (III)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **89** (400 mg)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1323] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 195.0

[1324] 화합물 **90**: 5'-클로로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로프로판-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[1325] 화합물 **90**은 화합물 **89** (1.60 g)로부터 출발하여 일반 절차 (IX)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 EtOAc 100% 내지 EtOAc/MeOH 80:20)로 정제하여 화합물 **90** (210 mg, 3 단계에 걸쳐 44%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1326] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 181.0

[1327] 화합물 **91**: 1',2'-디하이드로스피로[사이클로프로판-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보니트릴

[1328] 화합물 **91**은 화합물 **90** (210 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (IV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **91** (80 mg, 40%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1329] M/Z (M+H)$^{+}$: 172.0

[1330] 화합물 **92**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로프로판-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보니트릴

[1331] 화합물 **92**는 화합물 **91** (80 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠 (1.1 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 화합물 **92** (110 mg)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1332] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 300.1

[1333] 화합물 **93**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로프로판-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복스아미드

[1334] 화합물 **93**은 화합물 **92** (110 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **93** (60 mg, 2 단계에 걸쳐 40%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1335] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 318.2

[1336] 화합물 **94**: 메틸 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로프로판-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실레이트

[1337] 화합물 **94**는 화합물 **93** (60 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 화합물 **94** (30 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

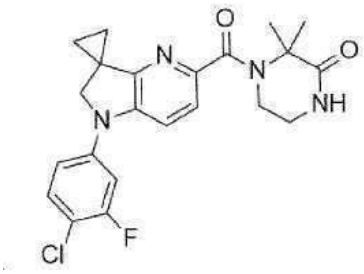
[1338] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 333.2

[1339] 화합물 **95**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로프로판-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실산

[1340] 화합물 **95**는 화합물 **94** (29 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 황색 고체로서 수득하였다 (30 mg).

[1341] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 319.2

[1342] 실시예 **57**: 4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로프로판-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온

[1343] 

[1344] 실시예 **57**은 DCM 중의 화합물 **95** (29 mg), 3,3-디메틸피페라진-2-온 (2.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 실시예 **57** (13 mg, 3 단계에 걸쳐 32%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1345] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.07-1.02 (m, 2H, CH_2); 1.30-1.35 (m, 2H, CH_2); 1.83 (s, 6H, 2 CH_3); 3.51-3.55 (m, 2H, CH_2); 3.65-3.70 (m, 2H, CH_2); 4.10 (s, 2H, CH_2); 6.10 (bs, 1H, CO-**NH**$_2$); 6.93-7.03 (m, 2H, 2 Ar); 7.28 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.37 (t, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.51 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar).

[1346] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 429.3.

[1347] Mp: 165-170℃.

[1348] 화합물 **96**: 3-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)테트라하이드로푸란-3-카보니트릴

[1349] 화합물 **96**은 3-브로모-6-클로로-2-플루오로피리딘 (2.17 g) 및 테트라하이드로푸란-3-카보니트릴 (958 μL)로부터 출발하여 일반 절차 (I)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/Et_2O 40:60)로 정제하여 화합물 **96** (1.11 g, 38%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1350] M/Z($M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)^+$: 289.0

[1351] 화합물 **97**: 3-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)테트라하이드로푸란-3-카복스아미드

[1352] 화합물 **97**은 화합물 **96** (2.00 g)으로부터 출발하여 일반 절차 (IIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **97** (1.53 g 72%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1353] M/Z ($M[^{35}Cl^{81}Br]+H)^+$: 307.0

[1354] 화합물 **98**: 5'-클로로-4,5-디하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-2'(1'H)-온

[1355] 화합물 **98**은 화합물 **97** (1.53 g)로부터 출발하여 일반 절차 (III)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토

그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **98** (0.78 g, 69%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1356] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 225.1

[1357] 화합물 **99**: 5'-클로로-1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[1358] 화합물 **99**는 화합물 **98** (780 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (IX)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 EtOAc 100%)로 정제하여 화합물 **99** (725 mg, 99%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1359] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 211.0

[1360] 화합물 **100**: 1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보니트릴

[1361] 화합물 **100**은 화합물 **99** (725 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (IV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **100** (496 mg, 72%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1362] M/Z $(M+H)^+$: 202.1

[1363] 화합물 **101**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보니트릴

[1364] 화합물 **101**은 화합물 **100** (490 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠 (1.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **101** (476 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1365] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 330.2

[1366] 화합물 **102**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복스아미드

[1367] 화합물 **102** (388 mg, 75%)는 일반 절차 (IIb)에 따라 화합물 **101** (490 mg)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[1368] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 348.2

[1369] 화합물 **103**: 메틸 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실레이트

[1370] 화합물 **103**은 화합물 **102** (680 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 화합물 **103** (436 mg, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다.

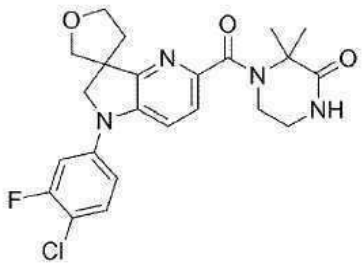
[1371] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 363.2

[1372] 화합물 **104**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실산

[1373] 화합물 **104**는 화합물 **103** (430 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 백색 고체로서 수득하였다 (380 mg, 92%).

[1374] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 349.2

[1375] 실시예 **58**: 4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온

[1376] 

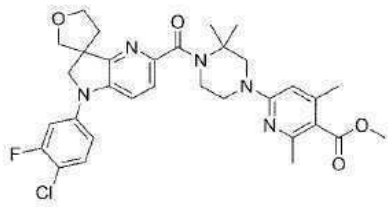
[1377] 실시예 58은 DCM 중의 화합물 104 (80 mg), 3,3-디메틸피페라진-2-온 (2.0 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100 내지 EtOAc/MeOH 90:10)로 정제한 다음 추가로 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 58 (42 mg, 40%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1378] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.87 (d, *J* 7.2 Hz, 6H); 2.11-2.19 (m, 1H, CH); 2.51-2.60 (m, 1H, CH); 3.54-3.84 (m, 4H, 2 CH_2); 3.90-4.19 (m, 6H, 3 CH_2); 6.17 (bs, 1H, NH); 6.95-7.05 (m, 2H, 2 Ar); 7.37-7.44 (m, 2H, 2 Ar); 7.63 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar).

[1379] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 459.2.

[1380] Mp: 202-205℃.

[1381] 실시예 59: 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

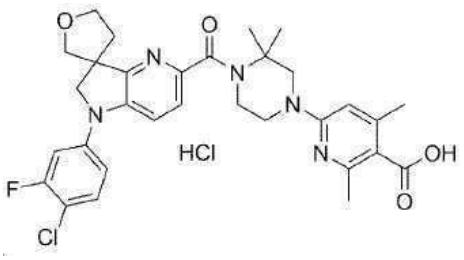
[1382] 

[1383] 실시예 59는 DCM 중의 화합물 104 (40 mg), 화합물 10 (38 mg, 1.2 eq) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 실시예 59 (65 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1384] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.63 (s, 6H, 2 CH_3); 2.11-2.22 (m, 1H, OCH_2-CH_aH_b); 2.35 (s, 3H, CH_3); 2.50 (s, 3H, CH_3); 2.59-2.64 (m, 1H, OCH_2-CH_aH_b); 3.64-3.67 (m, 2H, OCH_2); 3.86-4.20 (m, 13H, 4 NCH_2, O-CH_2, $COOCH_3$); 6.14 (s, 1H, Ar); 6.94-7.04 (m, 2H, 2 Ar); 7.36-7.43 (m, 2H, 2 Ar); 7.55 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar).

[1385] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 608.5.

[1386] 실시예 60: 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2',4,5-테트라하이드로-2H-스피로[푸란-3,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산 하이드로클로라이드



[1387]

[1388] 실시예 **60**은 실시예 **59** (80 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 80:20)로 정제한 다음 추가로 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 수성 HCl로 동결 건조시켜 실시예 **60** (15 mg, 3 단계에 걸쳐 22%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1389] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.49 (s, 6H, 2 CH_3); 2.15-2.22 (m, 1H, CH); 2.26 (s, 3H, CH_3); 2.31-2.36 (m, 1H, CH); 2.40 (s, 3H, CH_3); 3.51-3.54 (m, 2H, CH_2); 3.81-4.10 (m, 12H, 6 CH_2); 6.44 (bs, 1H, Ar); 7.20 (dd, *J* 8.7, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.33-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.56-7.60 (m, 2H, 2 Ar).

[1390] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 594.4.

[1391] 화합물 **105**: 시스-5-클로로-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘

[1392] 스크류 캡 바이알에서, 35 mL H_2SO_4 (4% 수성) 중의 3-메틸테트라하이드로푸란-2-올 (1.10 g)의 용액에 2-클로로-5-하이드라진일피리딘 하이드로클로라이드 (1.5 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 가열한 다음 200 mL $NaHCO_3$ (sat. aq.)에서 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc (4*50 mL)로 추출하고, $MgSO_4$로 건조시키고 건조되도록 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 EtOAc 100%)로 정제하여 화합물 **105** (1.31 g, 54%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1393] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 211.1.

[1394] 화합물 **106**: 시스-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보니트릴

[1395] 화합물 **106**은 화합물 **105** (1.01 g)로부터 출발하여 일반 절차 (IV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 30:70)로 정제하여 화합물 **106** (886 mg, 92%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1396] M/Z (M+H)$^+$: 202.0

[1397] 화합물 **107**: 시스-8-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복스아미드

[1398] 화합물 **107**은 화합물 **106** (300 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠 (1.1 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 EtOAc 100%)로 정제하여 화합물 **107** (304 mg, 59%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1399] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 348.1

[1400] 화합물 **108**: 메틸 시스-8-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실레이트

[1401] 화합물 **108**은 화합물 **107** (304 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 25:75)로 정제하여 화합물 **108** (292 mg, 92%)을 백색 고체로서 수득하였다.

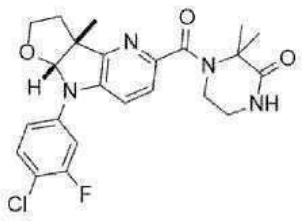
[1402] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 363.2

[1403] 화합물 **109**: 시스-8-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실산

[1404] 화합물 **109**는 화합물 **108** (292 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)로부터 백색 고체로서 수득하였다 (264 mg, 94%).

[1405] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 349.0

[1406] 실시예 **61**: 시스-4-(8-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온

[1407] 

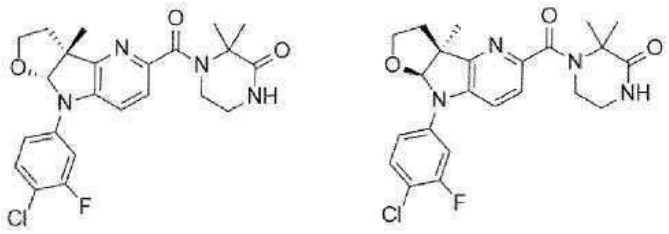
[1408] 실시예 **61**은 DCM/THF (1:1) 중의 화합물 **109** (258 mg), 3,3-디메틸피페라진-2-온 (1.3 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 EtOAc 100%)로 정제한 다음 추가로 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 MeOH/물로 동결 건조시켜 실시예 **61** (210 mg, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1409] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.48 (s, 3H, CH_3); 1.67 (s, 6H, 2 CH_3); 2.04-2.15 (m, 1H, **CH_2**-CH_2-O); 2.29-2.30 (m, 1H, **CH_2**-CH_2-O); 3.37-3.52 (m, 3H, CH_2-**CH_2**-O, CH_2); 3.96-4.03 (m, 1H, CH_2-**CH_2**-O); 5.72 (s, 1H, CH); 7.32 (dd, 1H, *J* 8.7, *J* 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.42-7.51 (m, 3H, 3 Ar); 7.61 (t, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 8.04-8.06 (m, 1H, NHCO). 한 개의 CH_2 신호는 관찰되지 않음.

[1410] M/Z($M[^{35}Cl]+H)^+$:459.2

[1411] MP: 243-245℃

[1412] 실시예 **62** 및 **실시예 63**: 4-((3aR,8aR)-8-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온 및 4-((3aS,8aS)-8-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3a-메틸-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-푸로[3',2':4,5]피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온

[1413] 

[1414] 실시예 **61**은 ChiralPak IG 5 μm (250*20 mm)을 정지상으로 사용하고 CO_2/에탄올 (70:30, 120 mL/min)을 이동상으로 사용하여 SFC에 의해 정제하여 다음을 수득하였다:

[1415] 실시예 **62** (105 mg, 50%, ee > 99.5%), 첫 번째 용출된 거울상 이성질체 (T_R = 6.25 min)

[1416] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.47 (s, 3H, CH_3); 1.66 (s, 6H, 2 CH_3); 2.04-2.14 (m, 1H, **CH_2**-CH_2-O); 2.25-2.31 (m, 1H, **CH_2**-CH_2-O); 3.38-3.44 (m, 3H, CH_2-**CH_2**-O, CH_2); 3.48-3.50 (m, 2H, CH_2); 3.96-4.01 (m,

1H, CH_2-**CH_2**-O); 5.70 (s, 1H, CH); 7.31 (dd, *J* 9.0, *J* 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.42-7.45 (m, 2H, 2 Ar); 7.48 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.58 (t, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 8.03-8.06 (m, 1H, NHCO).

[1417] M/Z(M[^{35}Cl]+H)$^+$:459.3

[1418] MP: 245℃

[1419] 실시예 **63** (105 mg, 50%, ee > 99.5%), 두 번째 용출된 거울상 이성질체 (T_R = 7.08 min)

[1420] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.48 (s, 3H, CH_3); 1.67 (s, 6H, 2 CH_3); 2.04-2.15 (m, 1H, **CH_2**-CH_2-O); 2.26-2.31 (m, 1H, **CH_2**-CH_2-O); 3.36-3.43 (m, 3H, CH_2-**CH_2**-O, CH_2); 3.49-3.52 (m, 2H, CH_2); 3.97-4.02 (m, 1H, CH_2-**CH_2**-O); 5.71 (s, 1H, CH); 7.34-7.30 (m, 1H, Ar); 7.42-7.41 (m, 2H, 2 Ar); 7.49 (d,*J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.59 (t, *J* 9.0 Hz, 1H, Ar); 8.03-8.06 (m, 1H, NHCO).

[1421] M/Z(M[^{35}Cl]+H)$^+$:459.3

[1422] MP: 245℃

[1423] 화합물 **110**: 3급-부틸 4-(5-(2-메톡시-2-옥소에틸)피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트

[1424] 화합물 **110**은 메틸 2-(6-클로로피리딘-3-일)아세테이트 (200 mg) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **110** (236 mg, 60%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

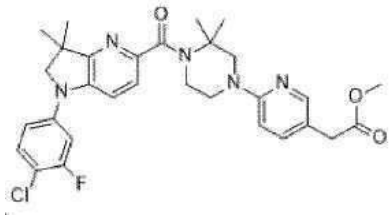
[1425] M/Z (M+H)$^+$:364.3

[1426] 화합물 **111**: 메틸 2-(6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트 하이드로클로라이드

[1427] 화합물 **111**은 Et_2O 중의 HCl을 사용하여 DCM 중의 화합물 **110** (233 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 백색 고체로서 수득하였다 (188 mg, 98%).

[1428] M/Z (M+H)$^+$:264.1

[1429] 실시예 **64**: 메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

[1430] 

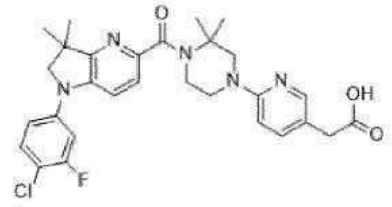
[1431] 실시예 **64**는 DCM 중의 화합물 **68** (55 mg), 화합물 **111** (1.2 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **64** (66 mg, 68%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1432] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.48-3.54 (m, 4H, 2 N-CH_2);3.61 (s, 3H, OCH_3); 3.83-3.86 (m, 6H, 2 N-CH_2 + $CH_2C(O)$); 6.60 (d, 1H, *J* 2.7 Hz, Ar); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.30-7.37 (m; 2H, 2 Ar); 7.43-7.47 (m, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 7.96-7.97 (m, 1H, Ar).

[1433] M/Z(M[^{35}Cl]+H)$^+$:566.5

[1434] 실시예 **65**: 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보

닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산



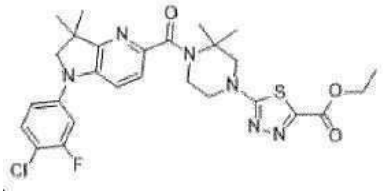
[1435]

[1436] 실시예 65는 실시예 64 (66 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 95:5 내지 0:100)로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 65 (37 mg, 58%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1437] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.42 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.49-3.53 (m, 2H, N-CH_2); 3.81-3.86 (m, 6H, 3 N-CH_2); 6.59 (d, *J* 8.7 Hz, 1H Ar); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.30-7.37 (m, 2H, 2 Ar); 7.44 (dd, *J* 8.7, 2.3 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 7.95 (d, *J* 2.3 Hz, 1H, Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1438] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 552.5.

[1439] 실시예 66: 에틸 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-1,3,4-티아디아졸-2-카복실레이트



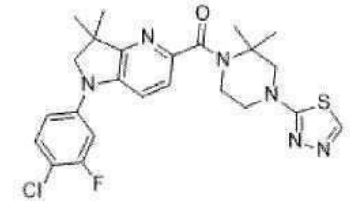
[1440]

[1441] DMF (0.1 M) 중의 실시예 22 (75 mg), 에틸 5-클로로-1,3,4-티아디아졸-2-카복실레이트 (1.5 eq.) 및 탄산칼륨 (3 eq.)의 현탁액을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (sat. aq., 50 mL)에서 켄칭시키고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 66 (70 mg, 74%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1442] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.29-1.35 (m, 9H, 2 CH_3 +CH_2-**CH**$_3$); 1.54 (s, 6H, 2 CH_3); 3.67-3.70 (m, 2H, N-CH_2); 3.84-3.89 (m, 6H, 3 N-CH_2); 4.35 (q, 2H, *J* 4.2 Hz, **CH**$_2$-CH_3); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.30-7.35 (m, 1H, Ar); 7.37-7.40 (m, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

[1443] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 573.4

[1444] 실시예 67: (1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(2,2-디메틸-4-(1,3,4-티아디아졸-2-일)피페라진-1-일)메타논



[1445]

[1446] 실시예 67은 실시예 66 (67 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 67

(36 mg, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1447] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, 2*CH_3); 1.53 (s, 6H, 2*CH_3); 3.58-3.66 (m, 2H, N-**CH_2**); 3.75 (s, 2H, N-**CH_2**); 3.78-3.86 (m, 2H, N-**CH_2**); 3.85 (s, 2H, N-**CH_2**); 7.19 (dd, *J* 8.9, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, *J* 12.0, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.50-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 8.75 (s, 1H, Ar).

[1448] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 501.3.

[1449] 화합물 **112**: 에틸 2-(4-(3급-부톡시카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-카복실레이트

[1450] 화합물 **112**는 에틸 2-브로모-4-메틸티아졸-5-카복실레이트 (200 mg) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **112** (307 mg, 80%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

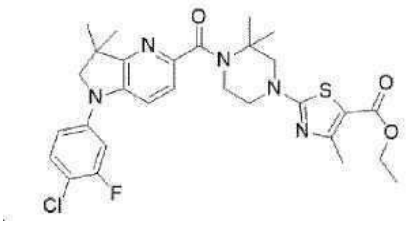
[1451] M/Z (M+H)$^+$:384.3

[1452] 화합물 **113**: 에틸 2-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-카복실레이트

[1453] 화합물 **113**은 TFA를 사용하여 DCM 중의 화합물 **112** (233 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 황색 오일로서 수득하였다 (300 mg).

[1454] M/Z (M+H)$^+$:284.2

[1455] 실시예 **68**: 에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-카복실레이트

[1456] 

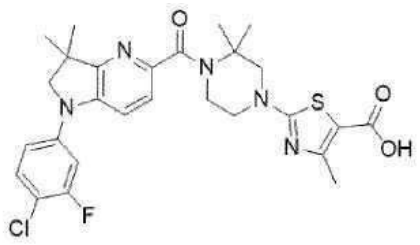
[1457] 실시예 **68**은 DCM 중의 화합물 **68** (55 mg), 화합물 **113** (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **68** (42 mg, 42%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1458] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.24 (t, 3H, *J* 7.2 Hz, CH_2**CH_3**); 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3);

[1459] 3.54-3.59 (m, 2H, N-CH_2); 3.76-3.86 (m, 6H, 3 N-CH_2); 4.18 (q, 2H, *J* 7.2 Hz, **CH_2**CH_3); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.30-7.35 (m; 2H, 2 Ar); 7.35-7.40 (m, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar). 한 개의 CH_3은 관찰되지 않았다.

[1460] M/Z(M[^{35}Cl]+H)$^+$:586.4

[1461] 실시예 **69**: 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-카복실산



[1462]

[1463] 실시예 **69**는 실시예 **68** (42 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 **69** (10 mg, 25%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1464] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 2.44 (s, 3H, CH_3); 3.53-3.57 (m, 2H, NCH_2); 3.76 (s, 2H, NCH_2); 3.81-3.86 (m, 4H, 2 NCH_2); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 12.1, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1465] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 558.4.

[1466] 화합물 **114**: 에틸 2-(2-브로모-4-메틸티아졸-5-일)아세테이트

[1467] MeCN (0.1 M) 중의 에틸 2-(2-아미노-4-메틸티아졸-5-일)아세테이트 (225 mg) 및 브롬화구리$^{(II)}$ (1.2 eq.)의 용액에 3급-부틸 니트라이트 (1.5 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **114** (191 mg, 64%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1468] M/Z ($[^{81}Br]M+H)^+$:266.0

[1469] 화합물 **115**: 3급-부틸 4-(5-(2-에톡시-2-옥소에틸)-4-메틸티아졸-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트

[1470] 화합물 **115**는 화합물 **114** (191 mg) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **115** (106 mg, 37%)를 황색 오일로서 수득하였다.

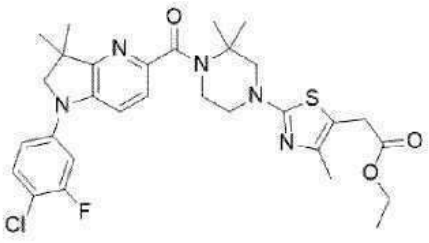
[1471] M/Z $(M+H)^+$: 398.3

[1472] 화합물 **116**: 에틸 2-(2-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-일)아세테이트

[1473] 화합물 **116**은 TFA를 사용하여 DCM 중의 화합물 **115** (106 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 오렌지색 오일로서 수득하였다 (70 mg).

[1474] M/Z $(M+H)^+$:298.2

[1475] 실시예 **70**: 에틸 2-(2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-일)아세테이트



[1476]

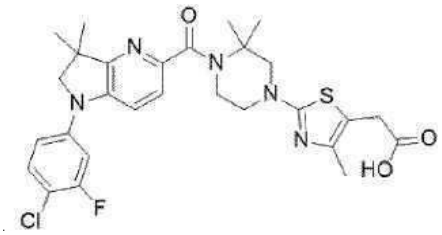
[1477] 실시예 **70**은 DCM 중의 화합물 **68** (55 mg), 화합물 **115** (1.4 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로

부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **70** (78 mg, 76%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1478] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.18 (t, 3H, *J* 7.2 Hz, CH_2**CH_3**), 1.34 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.05 (s, 3H, CH_3); 3.49-3.64 (m, 6H, 3 N-CH_2); 3.77-3.81 (m, 2H, N-CH_2); 3.84 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 4.07 (q, 2H, *J* 7.2 Hz, **CH_2**CH_3); 7.16-7.20 (m, 1H, Ar); 7.27-7.32 (m, 1H, Ar); 7.35-7.37 (m, 1H, Ar); 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar).

[1479] M/Z(M[^{35}Cl]+H)$^+$:600.4

[1480] 실시예 **71**: 2-(2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-메틸티아졸-5-일)아세트산

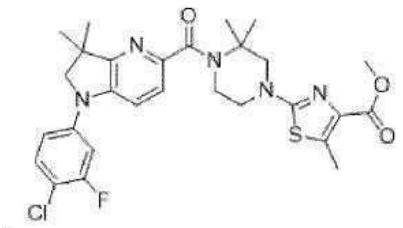
[1481] 

[1482] 실시예 **71**은 실시예 **70** (78 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 **71** (30 mg, 40%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1483] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 2.06 (s, 3H, CH_3); 3.46-3.50 (m, 2H, CH_2); 3.56 (s, 2H, CH_2); 3.63 (s, 2H, CH_2); 3.77-3.81 (m, 2H, CH_2); 3.86 (s, 2H, CH_2); 7.16-7.21 (m, 1H, Ar); 7.32 (dd, *J* 12.5, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.37 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1484] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 572.4.

[1485] 실시예 **72**: 메틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸티아졸-4-카복실레이트

[1486] 

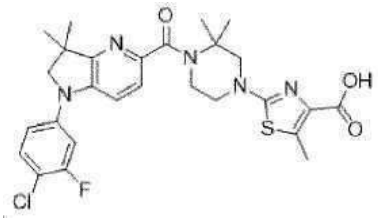
[1487] 실시예 **72**는 실시예 **22** (75 mg) 메틸 2-브로모-5-메틸티아졸-4-카복실레이트 (1.5 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **72** (57 mg)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1488] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.41 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.65 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.63 (s, 3H, CH_3); 3.64-3.70 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.77 (s, 2H, N-CH_2); 3.88 (s, 3H, OCH_3); 3.89-3.96 (m, 2H, CH_2); 6.92-6.98 (m, 2H, 2 Ar); 7.32-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.50-7.52 (m, 1H, Ar).

[1489] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 572.4.

[1490] 실시예 **73**: 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보

닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸티아졸-4-카복실산 하이드로클로라이드



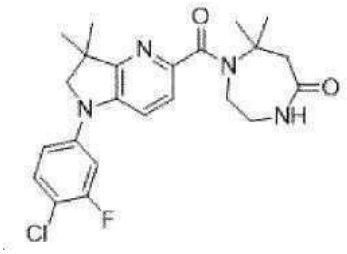
[1491]

[1492] 실시예 **73**은 실시예 **72** (57 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 HCl (aq. 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **73** (30 mg, 30%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1493] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.34 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.51 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.53 (s, 3H, CH_3); 3.49-3.54 (m, 2H, CH_2); 3.63-3.68 (m, 2H, CH_2); 3.77-3.88 (m, 4H, 2*CH_2); 7.18 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.59 (m, 2H, 2 Ar). COOH 및 염산염은 관찰되지 않았다.

[1494] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 558.5.

[1495] 실시예 **74**: 1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-7,7-디메틸-1,4-디아제판-5-온



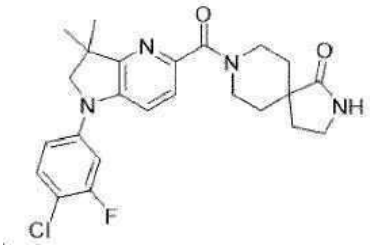
[1496]

[1497] 실시예 **74**는 DMF 중의 화합물 **68** (80 mg), 7,7-디메틸-1,4-디아제판-5-온 (1.0 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 90:10)로 정제한 다음 물 (30 mL)로 DMSO (5 mL)로부터 침전시키고 물로 세척하여 실시예 **74** (45 mg, 41%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1498] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.33 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.59 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.60-2.65 (m, 2H, CH_2); 3.40-3.47 (m, 2H, CH_2); 3.66-3.73 (m, 2H, CH_2); 3.84 (s, 2H, CH_2); 7.16-7.19 (m, 1H, Ar); 7.29-7.40 (m, 3H, NH + Ar); 7.52-7.57 (m, 2H, 2 Ar).

[1499] M/Z$(M[^{35}Cl]+H)^+$: 445.9

[1500] 실시예 **75**: 8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온



[1501]

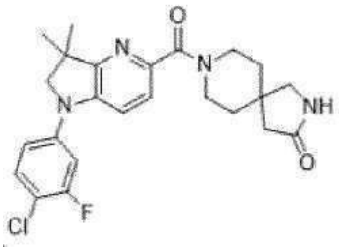
[1502] 실시예 **75**는 DMF 중의 화합물 **68** (80 mg), 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 하이드로클로라이드 (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광

크로마토그래피 (Merck 60®, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 90:10)로 정제한 다음 물 (30 mL)로 DMSO (5 mL)로부터 침전시키고 물로 세척하여 실시예 **75** (70 mg, 61%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1503] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.33-1.50 (m, 8H, CH_2 + $(CH_3)_2$); 1.62-1.79 (m, 2H, CH_2); 1.97-2.12 (m, 2H, CH_2); 2.97-3.10 (m, 1H, CH_aH_b); 3.14-3.24 (m, 3H, CH_aH_b + CH_2); 3.86 (s, 2H, CH_2); 3.94-4.08 (m, 1H, CH); 4.26-4.37 (m, 1H, CH); 7.18 (dd, 1H, *J* 2.4, 8.7 Hz, Ar); 7.30-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.61 (m, 3H, NH + Ar).

[1504] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 457.9.

[1505] 실시예 **76**: 8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-3-온

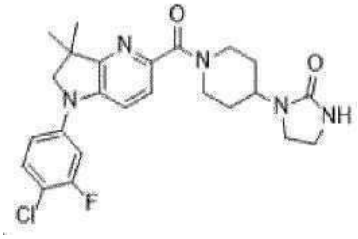
[1506] 

[1507] 실시예 **76**은 DMF 중의 화합물 **68** (80 mg), 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-3-온 하이드로클로라이드 (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 90:10)로 정제한 다음 물 (30 mL)로 DMSO (5 mL)로부터 침전시키고 물로 세척하여 실시예 **76** (59 mg, 48%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1508] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.33 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.54-1.63 (m, 4H, 2*CH_2); 2.12 (s, 2H, CH_2); 3.10 (s, 2H, CH_2); 3.43-3.77 (m, 4H, 2*N-CH_2); 3.85 (s, 2H, N-CH_2); 7.17 (dd, 1H, *J* 1.8, 8.7 Hz, Ar); 7.29-7.37 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.57 (m, 3H, Ar + NH).

[1509] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 457.9.

[1510] 실시예 **77**: 1-(1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-4-일)이미다졸리딘-2-온

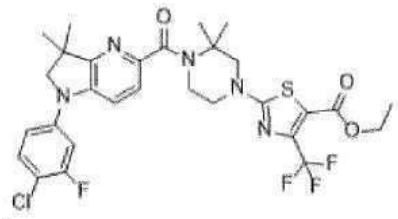
[1511] 

[1512] 실시예 **77**은 DMF 중의 화합물 **68** (80 mg), 1-(피페리딘-4-일)이미다졸리딘-2-온 (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck 60®, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 90:10)로 정제한 다음 물 (30 mL)로 DMSO (5 mL)로부터 침전시키고 물로 세척하여 실시예 **77** (28 mg, 24%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1513] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.34 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.49-1.75 (m, 4H, 2*CH_2); 2.77-2.88 (m, 1H, CH_aH_b); 3.00-3.15 (m, 1H, CH_aH_b); 3.17-3.30 (m, 4H, 2*CH_2); 3.73-3.86 (m, 3H, CH_2, CH_aH_b); 4.07-4.18 (m, 1H, CH_aH_b); 4.47-4.62 (m, 1H, N-CH); 6.27 (s, 1H, NH), 7.15-7.21 (m, 1H, Ar); 7.30-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

[1514] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 472.8.

[1515] 실시예 **78**: 에틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)티아졸-5-카복실레이트

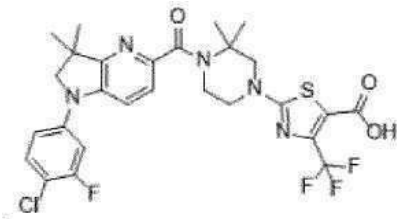
[1516] 

[1517] 실시예 **78**은 실시예 **22** (100 mg) 에틸 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)티아졸-5-카복실레이트 (1.5 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 EtOAc 100%)로 정제하여 실시예 **78** (120 mg, 85%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1518] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.35 (t, 3H, *J* 7.2 Hz, CH_2**CH**$_3$); 1.43 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.65 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.65-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 3.73-3.83 (m, 4H, 2*N-CH_2); 4.00-4.03 (m, 2H, N-CH_2); 4.32 (q, 2H, *J* 7.2 Hz, **CH**$_2$$CH_3$); 6.92-7.01 (m, 2H, 2 Ar); 7.34-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.54 (d, 1H, *J* 8.4 Hz, Ar).

[1519] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 640.9.

[1520] 실시예 **79**: 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)티아졸-5-카복실산

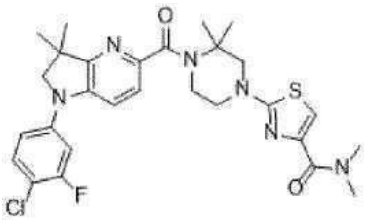
[1521] 

[1522] 실시예 **79**는 실시예 **78** (57 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 0:100)로 정제하고 HCl (aq. 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **79** (30 mg, 30%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1523] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.53 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.77-3.82 (m, 2H, N-CH_2); 3.84-3.89 (m, 4H, 2*N-CH_2); 7.18 (dd, 1H, dd, *J* 8.7 2.1 Hz, Ar); 7.27 (dd, 1H, *J* 2.4, 1.8 Hz, Ar); 7.38 (d, 1H, *J* 8.4, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar). COOH 및 한 개의 CH_2은 관찰되지 않았다.

[1524] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 612.3.

[1525] 실시예 **80**: 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-N,N-디메틸티아졸-4-카복스아미드

[1526] 

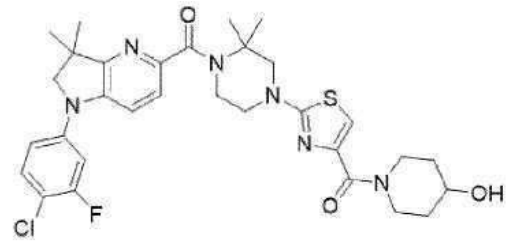
[1527] 실시예 **80**은

[1528] PC 중의 실시예 **43** (50 mg), 디메틸아민 하이드로클로라이드 (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로부터 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 반응 혼합물을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 50:50 내지 10:90)로 바로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 **80** (37 mg, 71%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1529] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 2.93 (bs, 3H, N-CH_3); 3.11 (bs, 3H, N-CH_3); 3.55-3.58 (m, 2H, CH_2); 3.73 (s, 2H, CH_2); 3.81-3.84 (m, 2H, CH_2); 3.86 (s, 2H, CH_2); 7.11 (s, 1H, Ar); 7.19 (dd, *J* 8.9, 2.2 Hz, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.8, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

[1530] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 572.0.

[1531] 실시예 **81**: (1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(4-(4-(4-하이드록시피페리딘-1-카보닐)티아졸-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)메타논

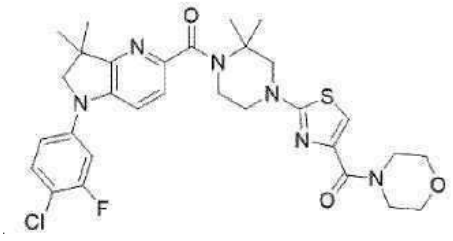
[1532] 

[1533] 실시예 **81**은 PC 중의 실시예 **43** (50 mg), 피페리딘-4-올 (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 반응 혼합물을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 60:40 내지 20:80)로 바로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 **81** (35 mg, 61%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1534] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 8H, 2 CH_3 + CH_2); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 1.72-1.80 (m, 2H, CH_2); 3.09-3.27 (m, 2H, CH_2); 3.55-3.60 (m, 2H, CH_2); 3.72 (bs, 3H, CH + CH_2); 3.80-3.84 (m, 2H, CH_2); 3.87 (s, 2H, CH_2); 3.92-3.98 (m, 2H, CH_2); 4.76 (d, *J* 4.2 Hz, 1H, OH); 7.09 (s, 1H, Ar); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.8, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

[1535] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 628.0.

[1536] 실시예 **82**: (1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(2,2-디메틸-4-(4-(모르폴린-4-카보닐)티아졸-2-일)피페라진-1-일)메타논

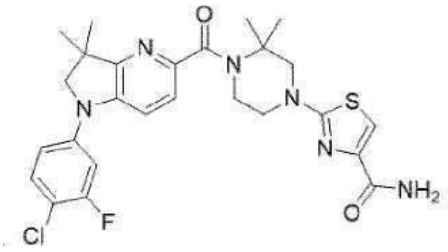
[1537] 

[1538] 실시예 **82**는 PC 중의 실시예 **43** (50 mg), 모르폴린 (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 반응 혼합물을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 50:50 내지 10:90)로 바로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 **82** (31 mg, 55%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1539] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 3.55-3.59 (m, 8H, 4 CH_2); 3.71 (m, 4H, 2 CH_2); 3.80-3.84 (m, 2H, CH_2); 3.86 (s, 2H, CH_2); 7.17-7.21 (m, 2H, 2 Ar); 7.33 (dd, *J* 11.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

[1540] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 614.0.

[1541] 실시예 **83**: 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카복스아미드

[1542] 

[1543] 디옥산 (0.1M) 중의 실시예 **43** 및 암모니아 (5.5 eq.)의 용액에 ((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (1.5 eq.)를 첨가하고 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭시키고 EtOAc (2*40 mL)로 추출하였다. 유기물을 염수 (40 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 98:02)로 정제한 다음 추가로 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 50:50 내지 10:90)로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 **83** (20 mg, 40%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1544] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.53 (s, 6H, 2 CH_3); 3.52-3.57 (m, 2H, CH_2); 3.80-3.87 (m, 6H, 3 CH_2); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.31-7.34 (m, 2H, 2 Ar); 7.38 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.41-7.47 (m, 2H, NH_2); 7.53-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

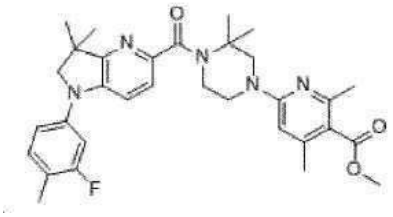
[1545] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 543.8.

[1546] 화합물 **117**: 5-클로로-1-(3-플루오로-4-메틸페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[1547] 화합물 **117**은 100℃에서 18시간 동안 ^{t}BuONa (3.0 eq)를 사용하여 화합물 **70** (350 mg) 및 4-브로모-2-플루오로-1-메틸벤젠 (2.0 eq)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **117** (340 mg, 61%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1548] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 291.3.

[1549] 실시예 **84**: 메틸 6-(4-(1-(3-플루오로-4-메틸페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

[1550] 

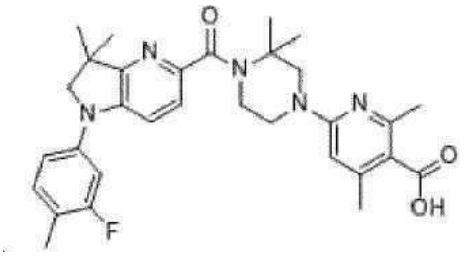
[1551] 실시예 **84**는 화합물 **117** (100 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 실시예 **84**

(128 mg, 67%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1552] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.42 (m, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.62 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.25 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.32 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.55 (bs, 3H, $ArCH_3$); 3.59-3.67 (m, 2H, N-CH_2); 3.76 (s, 2H, N-CH_2); 3.87 (s, 3H, OCH_3); 3.93-4.06 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.10 (s, 1H, Ar); 6.85-6.92 (m, 2H, 2 Ar); 7.14-7.20 (m, 1H, Ar); 7.29 (d, *J* 8.4Hz, 1H, Ar); 7.47 (d, *J* 8.4Hz, 1H, Ar).

[1553] M/Z ($M+H^+$): 561.0.

[1554] 실시예 **85**: 6-(4-(1-(3-플루오로-4-메틸페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[1555] 

[1556] 실시예 **85**는 실시예 **84** (125 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 30:70)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **85** (88 mg, 68%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1557] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.52 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.21 (s, 3H, CH_3); 2.34 (s, 3H, CH_3); 3.59-3.72 (m, 2H, NCH_2); 3.83 (s, 2H, NCH_2); 3.92-3.97 (m, 4H, 2*CH_2); 6.61-6.69 (m, 1H, Ar); 7.05-7.09 (m, 2H, 2 Ar); 7.26-7.32 (m, 1H, Ar;) 7.35 (d, *J* 8.4, 1H, Ar); 7.47 (d, *J* 8.4, 1H, Ar). 한 개의 CH3 및 COOH는 관찰되지 않았다.

[1558] M/Z ($M+H^+$): 547.0.

[1559] 화합물 **118**: 1-((4-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-2-메틸프로판-2-올

[1560] 불활성 분위기하에서, 디옥산 (0.1 M) 중의 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠 (1.0 g) 및 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 (1.1 eq.)의 용액에 탄산세슘 (2 eq.)을 첨가하였다. BrettPhos Pd G4 (0.05 equiv)의 첨가 전 10분 동안 혼합물에 아르곤을 분사하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc (20 mL)로 세척한 다음 여액을 건조되도록 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 99:01)로 정제하여 화합물 **118** (710 mg, 68%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1561] M/Z ($M[^{35}Cl] - OH)^+$: 200.6.

[1562] 화합물 **119**: 2,6-디플루오로-N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)니코틴아미드

[1563] DCM (0.1 M) 중의 2,6-디플루오로니코틴산 (626 mg) 및 화합물 **118** (1.0 eq.)의 용액에 0℃에서 피리딘 (10 eq) 및 $POCl_3$ (2 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl (1N aq., 5 mL)로 켄칭시키고, 물 (15 mL)로 희석하고 DCM (3*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **119** (910 mg, 71%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1564] M/Z ($M[^{35}Cl_3] - OH)^+$: 373.6

[1565] 화합물 **120**: 8-클로로-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-3,4-디하이드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-

5(2H)-온

[1566] 0℃에서 THF (0.1 M) 중의 화합물 **119** (300 mg)의 용액에 수소화나트륨 (광유 중의 60%, 1.1 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 21시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 켄칭시키고 EtOAc (2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **120** (143 mg, 53%)을 백색 고체로서 수득하였다.

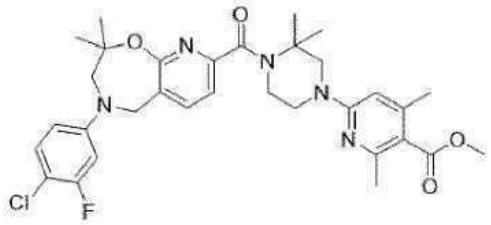
[1567] M/Z ($M[^{35}Cl_2]+H)^+$: 355.6

[1568] 화합물 **121**: 8-클로로-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀

[1569] 0℃에서 THF (0.1 M) 중의 화합물 **120** (253 mg)의 용액에 보란 (디메틸 설파이드 복합체, 5.0 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 MeOH (3 mL)로 켄칭시키고, 40℃에서 20분 동안 가열하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **121** (195 mg, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1570] M/Z ($M[^{35}Cl_2]+H)^+$: 341.1

[1571] 실시예 **86**: 메틸 6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-8-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

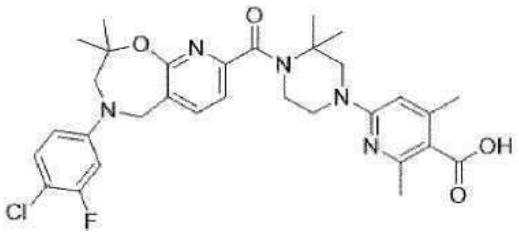
[1572] 

[1573] 실시예 **86**은 화합물 **121** (90 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 실시예 **86** (91 mg, 57%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1574] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.15 (s, 6H, 2 CH_3); 1.47 (s, 6H, 2 CH_3); 2.22 (s, 3H, CH_3); 2.37 (s, 3H, CH_3); 3.32-3.39 (m, 2H, N-CH_2); 3.50-3.59 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, O-CH_3); 3.86-3.89 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.55 (s, 2H, N-CH_2); 6.32 (s, 1H, Ar); 6.81-6.85 (m, 1H, Ar); 7.00-7.06 (m, 1H, Ar); 7.20-7.28 (m, 2H, 2 Ar); 8.17 (d, *J* 7.7 Hz, 1H, Ar).

[1575] M/Z ($M[^{35}Cl]+H^+$): 610.9.

[1576] 실시예 **87**: 6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-8-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[1577] 

[1578] 실시예 **87**은 실시예 **86** (91 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC

(컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 30:70)로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 **87** (12 mg, 14%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1579] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.16 (s, 6H, 2 CH_3); 1.47 (s, 6H, 2 CH_3); 2.25 (s, 3H, CH_3); 2.36 (s, 3H, CH_3); 3.39-3.44 (m, 2H, N-CH_2); 3.51-3.57 (m, 2H, N-CH_2); 3.86-3.89 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.55 (s, 2H, N-CH_2); 6.30 (s, 1H, Ar); 6.81-6.85 (m, 1H, Ar); 7.01-7.06 (m, 1H, Ar); 7.20-7.28 (m, 2H, 2 Ar); 8.17 (d, *J* 7.7 Hz, 1H, Ar); 12.68 (bs, 1H, COOH).

[1580] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 596.9.

[1581] 화합물 **122**: 1-(3-클로로피리딘-2-일)-3,3-디플루오로사이클로부탄-1-카보니트릴

[1582] 화합물 **122**는 3-클로로-2-플루오로피리딘 (1.0 g) 및 3,3-디플루오로사이클로부탄-1-카보니트릴로부터 일반 절차 (I)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck® 60 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **122** (1.29 g, 74%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[1583] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 229.6.

[1584] 화합물 **123**: (1-(3-클로로피리딘-2-일)-3,3-디플루오로사이클로부틸)메탄아민

[1585] 화합물 **123** (850 mg, 65%)은 화합물 **122** (1.29 g)로부터 출발하여 일반 절차 (XVa)에 따라 투명한 오일로서 수득하였다.

[1586] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 233.4.

[1587] 화합물 **124**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[1588] 화합물 **124**는 화합물 **123** (900 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠으로부터 일반 절차 (Xc)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 75:25)로 정제하여 화합물 **124** (355 mg, 28%)를 백색 고체로서 수득하였다.

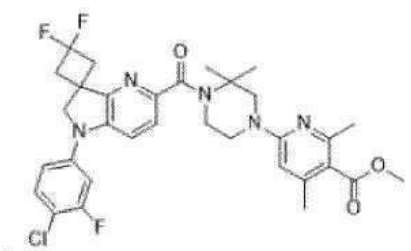
[1589] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 325.6.

[1590] 화합물 **125**: 5'-브로모-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[1591] 화합물 **125** (431 mg, 99%)는 화합물 **124** (350 mg)로부터 출발하여 추가의 정제 없이 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 회백색 고체로서 수득하였다.

[1592] M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 405.7.

[1593] 실시예 **88**: 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

[1594] 

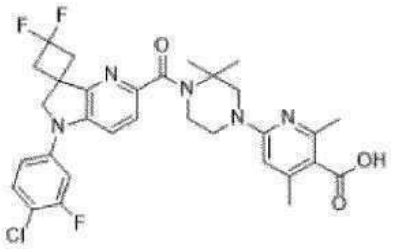
[1595] 실시예 **88**은 화합물 **125** (100 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 실시예 **88**

(85 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

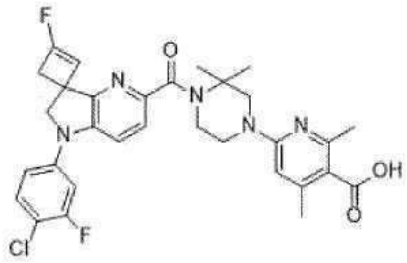
[1596] ^{1}H-NMR (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 1.62 (s, 6H, 2 CH$_3$); 2.32 (s, 3H, CH$_3$); 2.47 (s, 3H, CH$_3$); 2.75-2.85 (m, 2H, (CH$_a$H$_b$)$_2$-CF$_2$); 3.15-3.30 (m, 2H, (CH$_a$H$_b$)$_2$-CF$_2$); 3.65-3.70 (m, 2H, N-CH$_2$); 3.87 (s, 3H, O-CH$_3$); 3.98-4.00 (m, 4H, 2 N-CH$_2$); 4.20 (s, 2H, N-CH$_2$); 6.11 (s, 1H, Ar); 6.91-7.03 (m, 2H, 2 Ar); 7.34-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.58 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar).

[1597] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 628.3.

[1598] 실시예 89: 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[1599] 

[1600] 실시예 90: 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-2-엔-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[1601] 

[1602] 실시예 89 및 실시예 90은 실시예 88 (80 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H$_2$O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 상응하는 분획을 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 89 (35 mg, 2 단계에 걸쳐 22%)를 황색 고체로서 수득하고 실시예 90 (10 mg, 2 단계에 걸쳐 14%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1603] 실시예 89:

[1604] ^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 300 MHz) δ: 1.51 (s, 6H, (CH$_3$)$_2$); 2.30 (s, 3H, CH$_3$); 2.45 (s, 3H, CH$_3$); 2.93-3.12 (m, 4H, (CH$_2$)$_2$); 3.65-3.69 (m, 2H, CH$_2$); 3.88-3.94 (m, 4H, (CH$_2$)$_2$); 4.33 (s, 2H, CH$_2$); 6.56 (bs, 1H, Ar); 7.16-7.22 (dd, *J* 8.7 Hz, 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.36 (dd, *J* 11.7 Hz, 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.44 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.54-7.60 (m, 2H, 2 Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

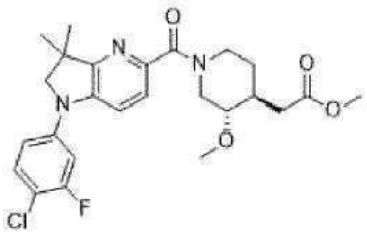
[1605] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 614.5

[1606] 실시예 90:

[1607] ^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 300 MHz) δ: 1.48 (s, 6H, (CH$_3$)$_2$); 2.25 (s, 3H, CH$_3$); 2.37 (s, 3H, CH$_3$); 3.01-3.07 (m, 1H, CH); 3.15-3.22 (m, 1H, CH); 3.52-3.58 (m, 2H, CH$_2$); 3.68 (bs, 2H, CH$_2$); 3.74-3.79 (m, 2H, CH$_2$); 4.19-4.33 (m, 2H, CH$_2$); 5.30 (d, J 8.1 HZ, 1H, CH); 6.27 (bs, 1H, Ar); 7.18-7.22 (m, 1H, Ar); 7.32-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.53-7.61 (m, 2H, 2 Ar); 12.65 (bs, 1H, CO$_2$H).

[1608] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 595.0.

[1609] 실시예 **91**: 메틸 2-((3S,4S)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트



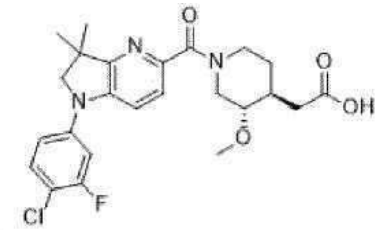
[1610]

[1611] 실시예 **91**은 THF 중의 화합물 **68** (100 mg), 메틸 2-((3S,4S)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트 하이드로클로라이드 (1.1 eq.) 및 트리에틸아민 (3 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 실시예 **91** (139 mg, 91%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1612] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.34 (broad s, 7H, $(CH_3)_2$, CH); 1.68-2.03 (m, 2H, CH_2); 2.56-2.67 (m, 2H, CH_2); 2.76-3.09 (m, 3H, CH_2, CH); 3.12-3.24 (m, 2H, N-CH_2); 3.58 (s, 3H, O-CH_3); 3.81-3.88 (m, 3H, CH-O + N-CH_2); 3.89-4.01 (m, 0.5H, N-C**H**$_a$H$_b$의 하나의 회전 이성질체); 4.23-4.40 (m, 0.5H, N-C**H**$_a$H$_b$의 또 다른 회전 이성질체); 4.45-4.60 (m, 0.5H, N-CH$_a$**H**$_b$의 하나의 회전 이성질체); 4.63-4.76 (m, 0.5H, N-CH$_a$**H**$_b$의 하나의 회전 이성질체); 7.18 (dd, 8.7 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, 2.4, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.33-7.44 (m, 1H, Ar), 7.49-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

[1613] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 490.9

[1614] 실시예 **92**: 2-((3S,4S)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세트산



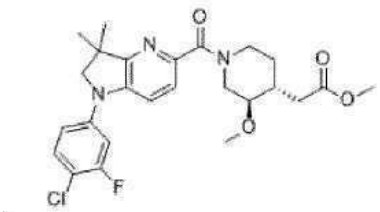
[1615]

[1616] 실시예 **92**는 실시예 **91** (139 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 60:40 내지 20:80)로 정제한 다음 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **92** (83 mg, 57%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1617] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.30 (broad s, 7H, $(CH_3)_2$, CH); 1.68-1.97 (m,2H, CH_2); 2.07-2.18 (m, 1H, CH); 2.60-2.68 (m, 1H, CH); 2.77-3.01 (m, 3H, CH_2, CH); 3.14-3.33 (s, 3H, 회전 이성질체 OCH_3); 3.82-3.87 (m, 2H, CH_2); 3.87-3.95 (m, 0.5H, C**H**$_a$H$_b$의 하나의 회전 이성질체); 4.19-4.29 (m, 0.5H, C**H**$_a$H$_b$의 또 다른 회전 이성질체); 4.36-4.47 (m, 0.5H, CH$_a$**H**$_b$의 하나의 회전 이성질체; 4.57-4.67 (0.5H, CH$_a$**H**$_b$의 또 다른 회전 이성질체); 7.16 (dd, 8.7 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.27 (dd, 2.4, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.33-7.41 (m, 1H, Ar), 7.49-7.56 (m, 2H, 2 Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1618] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 476.3

[1619] 실시예 **93**: 메틸 2-((3R,4R)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트

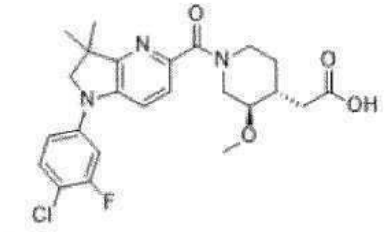
[1620] 

[1621] 실시예 **93**은 THF 중의 화합물 **68** (100 mg), 메틸 2-((3R,4R)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트 하이드로클로라이드 (1.1 eq.) 및 트리에틸아민 (3 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 실시예 **91** (121 mg, 79%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1622] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.34 (broad s, 7H, $(CH_3)_2$, CH); 1.68-2.03 (m, 2H, CH_2); 2.56-2.67 (m, 2H, CH_2); 2.76-3.09 (m, 3H, CH_2, CH); 3.12-3.24 (m, 2H, N-CH_2); 3.58 (s, 3H, O-CH_3); 3.81-3.88 (m, 3H, CH-O + N-CH_2); 3.89-4.01 (m, 0.5H, N-C**H**$_a$H$_b$의 하나의 회전 이성질체); 4.23-4.40 (m, 0.5H, N-C**H**$_a$H$_b$의 또 다른 회전 이성질체); 4.45-4.60 (m, 0.5H, N-CH$_a$**H**$_b$의 하나의 회전 이성질체); 4.63-4.76 (m, 0.5H, N-CH$_a$**H**$_b$의 하나의 회전 이성질체); 7.18 (dd, 8.7 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, 2.4, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.33-7.44 (m, 1H, Ar), 7.49-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

[1623] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 490.9

[1624] 실시예 **94**: 2-((3R,4R)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세트산

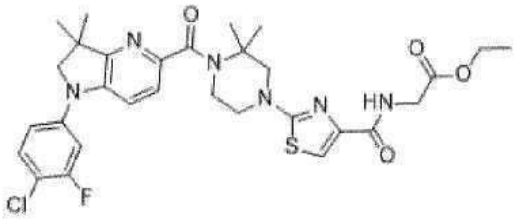
[1625] 

[1626] 실시예 **94**는 실시예 **93** (121 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 60:40 내지 20:80)로 정제한 다음 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결건조시켜 실시예 **94** (77 mg, 61%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1627] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.32 (broad s, 7H, $(CH_3)_2$, CH); 1.70-1.96 (m, 2H, CH_2); 2.05-2.18 (m, 1H, CH); 2.57-2.67 (m, 1H, CH); 2.78-3.10 (m, 3H, CH, CH_2); 3.16-3.34 (2 d, 3H, 회전 이성질체 OCH_3); 3.84 (s, 2H, CH_2); 3.89-3.97 (m, 0.5H, C**H**$_a$H$_b$의 하나의 회전 이성질체); 4.21-4.31 (m, 0.5H, C**H**$_a$H$_b$의 또 다른 회전 이성질체); 4.39-4.51 (m, 0.5H, CH$_a$**H**$_b$의 하나의 회전 이성질체); 4.59-4.72 (0.5H, CH$_a$**H**$_b$의 또 다른 회전 이성질체); 7.17(dd, *J* 8.7 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.27 (dd, *J* 2.4, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.28-7.43 (m, 2H, 2 Ar), 7.50-7.58 (m, 2H, 2 Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1628] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 476.3

[1629] 실시예 **95**: 에틸 (2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카보닐)글리시네이트

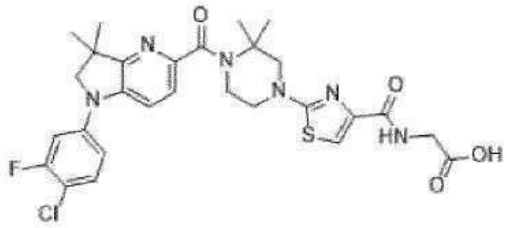
[1630] 

[1631] 실시예 **95**는 PC 중의 실시예 **43** (75 mg), 에틸 글리시네이트 하이드로클로라이드 (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 98:02)로 정제하여 실시예 **95** (80 mg, 92%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[1632] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.20 (t, 3H, *J* 7.8 Hz, CH_2**CH_3**); 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 1.54 (s, 6H, 2 CH_3); 3.55-3.59 (m, 2H, N-CH_2); 3.83-3.87 (m, 6H, 3 N-CH_2); 3.96-3.98 (m, 2H, N-CH_2); 4.12 (q, 2H, J 7.8 Hz, **CH_2**CH_3); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.30-7.40 (m, 3H, 3 Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar), 8.37-8.42 (m, 1H, NH).

[1633] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 630.0

[1634] 실시예 **96**: (2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)티아졸-4-카보닐)글리신.

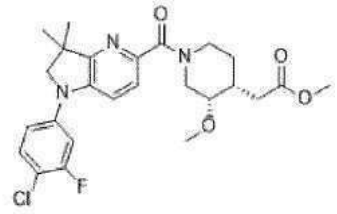
[1635] 

[1636] 실시예 **96**은 실시예 **95** (80 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 DMSO (2 mL)에 현탁시키고 물 (40 mL)에 침전시켰다. 침전물을 여과에 의해 회수하고 HCl (물 중의 0.1 N)에서 동결 건조시켜 실시예 **96** (43 mg, 53%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1637] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.54 (s, 6H, 2 CH_3); 3.59-3.66 (m, 2H, CH_2); 3.82-3.91 (m, 8H, 4 CH_2); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.37-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 8.28-8.32 (m, 1H, NH). COOH는 관찰되지 않았다.

[1638] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 602.0.

[1639] 실시예 **97**: 메틸 2-((3S,4R)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트

[1640] 

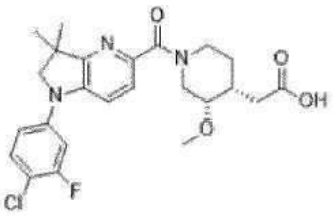
[1641] 실시예 **97**은 THF 중의 화합물 **68** (100 mg), 메틸 2-((3S,4R)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세테이트 하이드로클로라이드 (1.1 eq.) 및 트리에틸아민 (3 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을

섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 실시예 **91** (135 mg)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1642] ^{1}H-NMR (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 1.38-1.57 (m, 7H, (CH$_3$)$_2$ + N-CH$_2$CH$_a$H$_b$); 1.74-1.78 (m, 1H, N-CH$_2$CH$_a$H$_b$); 2.19-2.38 (m, 2H, CH$_2$-CO); 2.51-2.61 (m, 1H, CH); 2.89-2.97 (m, 2H, 2 N-CH$_a$H$_b$); 3.20-3.25 (m, 1H, CH-OCH$_3$); 3.38-3.42 (m, 2H, N-CH$_2$); 3.62-3.65 (m, 3H, O-CH$_3$); 3.67-3.72 (m, 3H, COOCH$_3$); 4.14-4.22 (m, 0.5H, N-CH$_a$H$_b$의 하나의 회전 이성질체); 4.49-4.60 (m, 1H, N-CH$_a$H$_b$); 4.82-4.94 (m, 0.5H, N-CH$_a$H$_b$의 하나의 회전 이성질체); 6.91-7.05 (m, 2H, 2 Ar); 7.31-7.41 (m, 2H, 2 Ar); 7.47-7.61 (m, 1H, Ar).

[1643] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 490.3

[1644] 실시예 **98**: 2-((3S,4R)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3-메톡시피페리딘-4-일)아세트산

[1645] 

[1646] 실시예 **98**은 실시예 **97** (121 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H$_2$O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 60:40 내지 20:80)로 정제한 다음 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **98** (66 mg, 2 단계에 걸쳐 47%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1647] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.31-1.58 (m, 8H, (CH$_3$)$_2$, CH$_2$); 2.04-2.23 (m, 2H, CH$_2$); 2.30-2.41 (m, 1H, CH); 2.78-2.94 (m, 2.5 H, CH$_2$ 및 CHa**Hb**의 하나의 회전 이성질체); 3.06-3.46 (m, 3.5H, CH$_3$ 및 CH$_a$**H**$_b$의 또 다른 회전 이성질체); 3.79-3.91 (m, 2H, CH$_2$); 3.96-4.10 (m, 0.5H, C**H**$_a$H$_b$의 하나의 회전 이성질체); 4.26-4.47 (m, 2*0.5H, C**H**$_a$H$_b$의 또 다른 회전 이성질체 및 CH$_a$**H**$_b$의 하나의 회전 이성질체); 4.62-4.74 (0.5H, CH$_a$**H**$_b$의 또 다른 회전 이성질체); 7.17 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.2-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.59 (m, 2H, 2 Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1648] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 476.3

[1649] 화합물 **126**: 3-클로로-N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N-(2-메틸알릴)피라진-2-아민

[1650] 조 화합물 **126** (10.0 g)은 4-클로로-3-플루오로아닐린을 사용하여 5.0 g 규모로 일반 절차 (XVII)에 따라 갈색 오일로서 수득하였다.

[1651] M/Z (M[^{35}Cl]$_2$+H)$^+$: 312.2.

[1652] 화합물 **127**: 5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[1653] 화합물 **127**은 조 화합물 **126** (10.0 g)로부터 출발하여 일반 절차 (XVIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 물/에탄올 혼합물 (1:2, 약 4 V)로부터 침전시켜 화합물 127 (3.32 g, 2 단계에 걸쳐 36%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

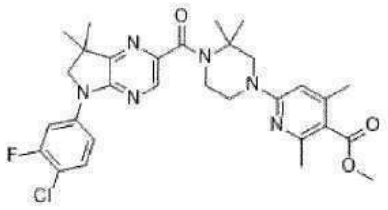
[1654] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 278.0.

[1655] 화합물 **128**: 2-브로모-5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[1656] 화합물 **128** (4.20 g, 99%)은 화합물 **127** (3.32 g)로부터 출발하여 추가의 정제 없이 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 회백색 고체로서 수득하였다.

[1657] M/Z ($M[^{81}Br^{35}Cl]+H)^+$: 358.1.

[1658] 실시예 **99**: 메틸 6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트



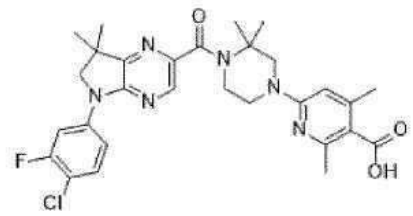
[1659]

[1660] 실시예 **99**는 화합물 **128** (1.0 g) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **99** (0.82 g, 51%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1661] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.53-3.57 (m, 2H, N-**CH_2**-CH_2-N); 3.77-3.84 (m, 5H, N-CH_2-**CH_2**-N + O-CH_3); 3.88 (s, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.62 (t, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.73 (dd, *J* 8.7, 2.3 Hz, 1H, Ar); 8.09 (dd, *J* 12.4, 2.3 Hz, 1H, Ar); 8.22 (s, 1H, Ar).

[1662] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 581.4.

[1663] 실시예 **100**: 6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



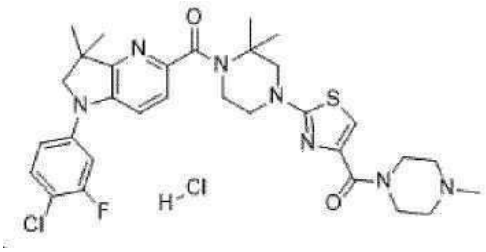
[1664]

[1665] 실시예 **100**은 실시예 **99** (824 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 켄칭시키고, Et_2O (2*40 mL)로 세척하고, HCl (pH = 5)로 산성화시키고 DCM (2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물에 DCM (20 mL)을 첨가하고 고체를 여과에 의해 회수하여 실시예 **100** (480 mg, 60%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1666] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, CH_3 x2); 1.50 (s, 6H, CH_3 x2); 2.27 (s, 3H, CH_3); 2.37 (s, 3H, CH_3); 3.52-3.55 (m, 2H, N-**CH_2**-CH_2-N); 3.79-3.82 (m, 2H, N-CH_2-**CH_2**-N); 3.88 (s, 2H, CH_2); 3.99 (s, 2H, CH_2); 6.35 (s, 1H, Ar); 7.62 (t, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.73 (dd, *J* 8.7, 2.3 Hz, 1H, Ar); 8.09 (dd, *J* 12.4, 2.3 Hz, 1H, Ar); 8.22 (s, 1H, Ar), 12.70 (bs, 1H, COOH).

[1667] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 567.4.

[1668] 실시예 **101**: (1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(2,2-디메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)티아졸-2-일)피페라진-1-일)메타논 하이드로클로라이드

[1669] 

[1670] 실시예 **101**은 PC 중의 실시예 **43** (50 mg), 1-메틸피페라진 (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 30:70)로 정제한 다음 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **101** (7 mg, 12%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1671] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.53 (s, 6H, 2 CH_3); 2.79 (s, 1.5H, CH_3의 하나의 회전 이성질체); 2.80 (s, 1.5H, CH_3의 또 다른 회전 이성질체); 3.00-3.12 (m, 3H, CH_2 + CH_2의 하나의 회전 이성질체); 3.43-3.48 (m, 5H, 2 CH_2 + CH_2의 또 다른 회전 이성질체); 3.73 (s, 2H, CH_2); 3.82-3.85 (m, 2H, CH_2); 3.87 (s, 2H, CH_2); 4.49-4.77 (m, 2H, CH_2) 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.31-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.39 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar).

[1672] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 626.9.

[1673] 화합물 **129**: 2-(3-클로로피리딘-2-일)-2-에틸부탄니트릴

[1674] 화합물 **129**는 3-클로로-2-플루오로피리딘 (1.0 g) 및 2-에틸부탄니트릴로부터 일반 절차 (I)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Merck® 60 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **129** (1.31 g, 83%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[1675] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 209.6.

[1676] 화합물 **130**: 2-(3-클로로피리딘-2-일)-2-에틸부탄-1-아민

[1677] 화합물 **130** (0.92 g, 69%)은 화합물 **129** (1.30 g)로부터 출발하여 일반 절차 (XVa)에 따라 투명한 오일로서 수득하였다.

[1678] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 213.6.

[1679] 화합물 **131**: 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디에틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[1680] 화합물 **131**은 화합물 **130** (900 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠으로부터 일반 절차 (Xc)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 75:25)로 정제하여 화합물 **131** (644 mg, 50%)을 황색 오일로서 수득하였다.

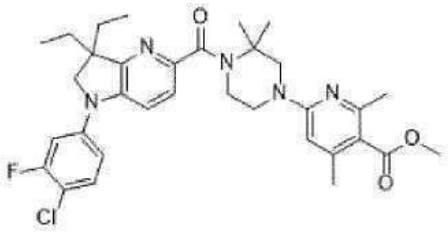
[1681] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 305.7.

[1682] 화합물 **132**: 5-브로모-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디에틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[1683] 화합물 **132**는 화합물 **131** (630 mg)로부터 MeCN 중에서 일반 절차 (XVI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 90:10)로 정제하여 화합물 **132** (623 mg, 79%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1684] M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 385.7.

[1685] 실시예 **102**: 메틸 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디에틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

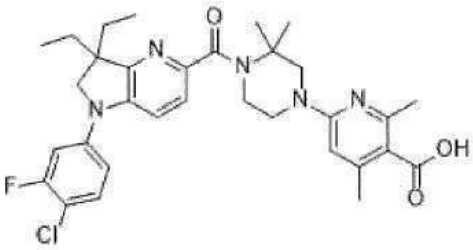


[1686]

[1687] 실시예 **102**는 화합물 **132** (100 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **102** (82 mg)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1688] M/Z ($M[^{35}Cl]+H^+$): 608.4.

[1689] 실시예 **103**: 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디에틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



[1690]

[1691] 실시예 **103**은 실시예 **102** (80 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **103** (17 mg, 2 단계에 걸쳐 11%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1692] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 0.76 (t, *J* 7.2 Hz, 6H, $(CH_2\mathbf{CH}_3)_2$); 1.52 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.73 (q, 4H, *J* 7.2 Hz ($\mathbf{CH}_2CH_3)_2$); 2.33 (s, 3H, CH_3); 3.62-3.69 (m, 2H, CH_2); 3.84-3.94 (m, 6H, $(CH_2)_3$); 6.77 (bs, 1H, Ar); 7.22 (dd, J 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.33-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar). COOH 및 ㅎ한 개의 CH_3은 관찰되지 않았다.

[1693] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 594.9.

[1694] 화합물 **133**: 3급-부틸 4-(5-(2-메톡시-2-옥소에틸)피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트

[1695] 화합물 **133**은 메틸 2-클로로이소니코티네이트 (200 mg) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 다음 단계에서 바로 사용하였다.

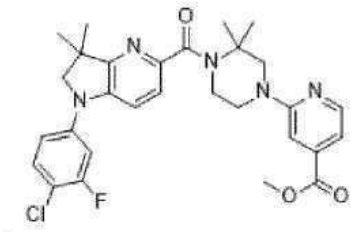
[1696] M/Z $(M+H)^+$:350.8

[1697] 화합물 **134**: 메틸 2-(3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코티네이트

[1698] 화합물 **134**는 TFA를 사용하여 DCM 중의 화합물 **133**으로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 갈색 고체로서 수득하였다 (261 mg, 2 단계에 걸쳐 78%).

[1699] M/Z $(M+H)^+$:250.7

[1700] 실시예 **104**: 메틸 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코티네이트



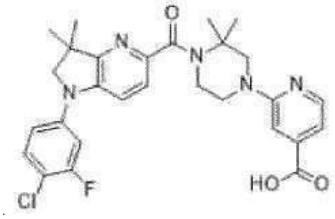
[1701]

[1702] 실시예 **104**는 THF 중의 화합물 **68** (75 mg), 화합물 **134** (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **104** (95 mg, 74%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1703] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 +D_2O, 300 MHz) δ: 1.36 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.51 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.57-3.60 (m, 2H, N-CH_2); 3.81-3.94 (m, 9H, 3 N-CH_2 + O-CH_3); 7.00-7.04 (m, 2H, 2 Ar); 7.18 (dd, *J* 8.9, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 8.26 (d, *J* 5.7 Hz, 1H).

[1704] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 553.0.

[1705] 실시예 **105**: 2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코틴산



[1706]

[1707] 실시예 **105**는 실시예 **104** (95 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 60:40 내지 20:80)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **105** (80 mg, 81%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1708] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 +D_2O, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.53 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.65-3.67 (m, 2H, N-CH_2); 3.85 (s, 2H, N-CH_2); 3.88-3.91 (m, 2H, N-CH_2); 3.95 (s, 2H, CH_2), 7.11 (dd, *J* 5.7, 0.7 Hz, 1H, Ar); 7.18 (dd, *J* 8.9, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.29-7.39 (m, 3H, 3Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2Ar); 8.19 (d, *J* 5.7 Hz, 1H). COOH는 관찰되지 않았다.

[1709] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 538.9.

[1710] 화합물 **135**: 3급-부틸 4-(4-(에톡시카보닐)피리딘-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트

[1711] 화합물 **135**는 에틸 3-클로로이소니코티네이트 (217 mg) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[1712] M/Z (M+H)$^+$: 364.8

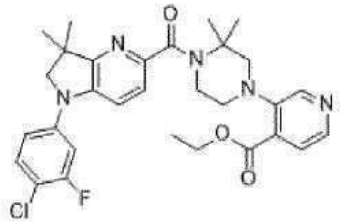
[1713] 화합물 **136**: 에틸 3-(3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코티네이트

[1714] 화합물 **136**은 TFA를 사용하여 DCM 중의 화합물 **135** (261 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 갈색 고체로서 수득하였다 (209 mg, 2 단계에 걸쳐 60%).

[1715] M/Z (M+H)$^+$: 264.7

[1716] 실시예 **106**: 에틸 3-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-

5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코티네이트

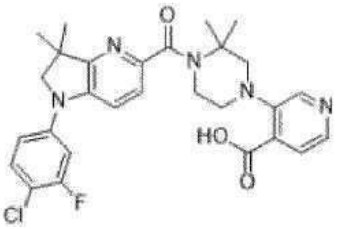
[1717] 

[1718] 실시예 **106**은 THF 중의 화합물 **68** (75 mg), 화합물 **136** (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 실시예 **106** (65 mg, 50%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1719] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.28-1.33 (m, 9H, CH_2CH_3 + $C(CH_3)_2$); 1.55 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.23-3.31 (m, 2H, N-CH_2); 3.33-3.38 (m, 2H, N-CH_2); 3.71-3.74 (m, 2H, N-CH_2); 3.85 (s, 2H, N-CH_2); 4.31 (q, 2H, 7.2 Hz, CH_2CH_3); 7.18 (dd, *J* 8.9, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.35-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 8.09 (d, *J* 5.2 Hz, 1H, Ar); 8.43 (s, 1H, Ar).

[1720] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 567.0.

[1721] 실시예 **107**: 3-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)이소니코틴산

[1722] 

[1723] 실시예 **107**은 실시예 **106** (65 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 30:70)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **107** (45 mg, 68%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1724] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.34 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.55 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.38-3.46 (m, 4H, $2CH_2$); 3.75-3.81 (m, 2H, CH_2); 3.85 (s, 2H, CH_2), 7.18 (dd, *J* 8.9, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, *J* 11.9, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.55 (m, 2H, 2Ar); 7.73 (d, *J* 5.3 Hz, 1H, Ar), 8.19 (d, *J* 5.2 Hz, 1H, Ar); 8.51 (s, 1H, Ar). M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 538.9.

[1725] 화합물 **137**: 에틸 6-((1-((벤질옥시)카보닐)피페리딘-3-일)아미노)니코티네이트

[1726] 화합물 **137**은 에틸 6-클로로니코티네이트 (300 mg) 및 벤질 3-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **137** (330 mg, 53%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1727] M/Z (M+H)$^+$: 384.9

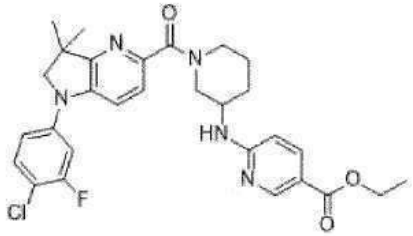
[1728] 화합물 **138**: 에틸 6-(피페리딘-3-일아미노)니코티네이트

[1729] EtOH (8.6 mL) 중의 화합물 **137** (330 mg)의 용액에 아르곤을 5분 동안 분사한 다음 목탄상 팔라듐 (10% w/w, 0.1 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 (1 Bar) 하에서 16시간 동안 교반한 다음 EtOAc (50 mL)로 세정된 셀라이트 패드 상에서 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 화합물 138 (207 mg, 97%)을 황색 오일로

서 수득하였다.

[1730] M/Z (M+H)$^+$: 250.7.

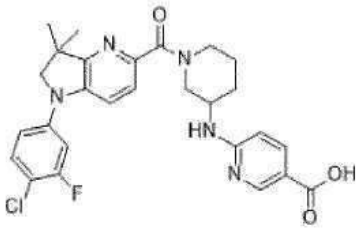
[1731] 실시예 **108**: 에틸 6-((1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)니코티네이트

[1732] 

[1733] 실시예 **108**은 MeTHF 중의 화합물 **68** (75 mg), 화합물 **138** (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하여 조악한 실시예 **108** (133 mg)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1734] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 553.0.

[1735] 실시예 **109**: 6-((1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-3-일)아미노)니코틴산

[1736] 

[1737] 실시예 **109**는 실시예 **108** (187 μmol)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 30:70)로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 **109** (73 mg, 2 단계에 걸쳐 75%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1738] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.23-1.27 (m, 6H, 2 CH_3); 1.56-1.70 (m, 2H, CH_2); 1.78-1.86 (m, 1H, CH_aH_b); 1.98-2.04 (m, 1H, CH_aH_b); 3.37-3.46 (m, 2H, CH_2); 3.71-3.78 (m, 3H, CH_2 + CH_aH_b); 3.88-3.95 (m, 1H, CH_aH_b); 3.97-4.09 (m, 1H, CH); 6.53-6.55 (d, *J* 8.1 Hz, 1H, Ar); 7.07-7.09 (m, 1H, Ar); 7.13-7.16 (m, 1H, Ar); 7.27-7.29 (m, 1H, Ar); 7.33-7.35 (m, 1H, Ar); 7.44-7.49 (m, 1H, Ar); 7.79 (d, *J* 8.3 Hz, 1H, Ar); 8.37 (bs, 1H, Ar). COOH 및 NH는 관찰되지 않았다.

[1739] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 524.9.

[1740] 화합물 **139**: 에틸 6-((1-(3급-부톡시카보닐)피페리딘-3-일)(메틸)아미노)니코티네이트

[1741] 화합물 **139**는 에틸 6-클로로니코티네이트 (300 mg) 및 3급-부틸 3-(메틸아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하여 조 화합물 **139** (937 mg)를 갈색 오일로서 수득하였다.

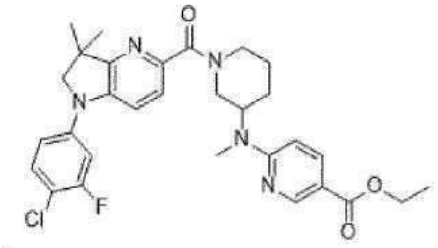
[1742] M/Z (M+H)$^+$: 364.8

[1743] 화합물 **140**: 에틸 6-(메틸(피페리딘-3-일)아미노)니코티네이트

[1744] 화합물 **140**는 Et_2O 중의 HCl을 사용하여 DCM 중의 화합물 **139** (1.62 mmol)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Biotage® KPNH,CyHex 100% 내지 EtOAc 100%)로 정제하여 화합물 **140** (44 mg, 2 단계에 걸쳐 10%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1745] M/Z (M+H)$^+$: 264.7

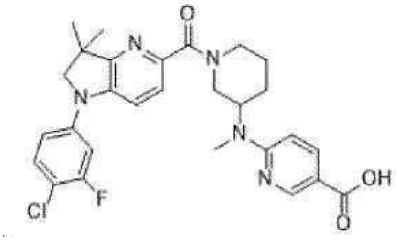
[1746] 실시예 **110**: 에틸 6-((1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-3-일)(메틸)아미노)니코티네이트

[1747] 

[1748] 실시예 **110**은 MeTHF 중의 화합물 **68** (49 mg), 화합물 **140** (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50/50)로 정제하여 실시예 **110** (73 mg, 84%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1749] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 567.0.

[1750] 실시예 **111**: 6-((1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)피페리딘-3-일)(메틸)아미노)니코틴산 하이드로클로라이드

[1751] 

[1752] 실시예 **111**은 실시예 **110** (73 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 60:40 내지 40:60)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **111** (30 mg, 40%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1753] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) 회전 이성질체의 존재 δ: 0.98 (s, 1.5H, CH_3의 하나의 회전 이성질체); 1.11 (s, 1.5H, CH_3의 또 다른 회전 이성질체); 1.34-1.36 (m, 3H, CH_3); 1.65-1.95 (m, 4H, 2 CH_2); 2.54-2.59 (m, 0.5H, CH_aH_b의 하나의 회전 이성질체); 2.70-2.78 (m, 0.5H, CH_aH_b의 또 다른 회전 이성질체); 2.95-3.06 (m, 3.5H, CH_3 + CH_aH_b의 하나의 회전 이성질체); 3.24-3.32 (m, 0.5H, CH_aH_b의 또 다른 회전 이성질체); 3.74 (s, 1H, CH_aH_b); 3.87 (s, 1H, CH_aH_b); 4.05-4.09 (m, 0.5H, CH_aH_b의 하나의 회전 이성질체); 4.19-4.23 (m, 0.5H, CH_aH_b의 또 다른 회전 이성질체); 4.40-4.52 (m, 1H, CH_aH_b); 4.57-4.73 (m, 1H, CH); 6.73-6.77 (m, 0.5H, Ar의 하나의 회전 이성질체); 6.90-6.93 (m, 0.5H, Ar의 또 다른 회전 이성질체); 7.12-7.21 (m, 1H, Ar); 7.24-7.26 (m, 1H, Ar); 7.41-7.44 (m, 1H, Ar); 7.50-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 7.90-8.05 (m, 1H, Ar); 8.50-8.59 (m, 1H, Ar). COOH 및 HCl은 관찰되지 않았다. M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 538.9.

[1754] 화합물 **141**: 2-(3-클로로피리딘-2-일)-2-에틸부탄니트릴

[1755] 화합물 **141**은 3-클로로-2-플루오로피리딘 (1.0 g) 및 사이클로펜탄카보니트릴로부터 일반 절차 (I)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **141** (1.28 g, 82%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1756] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 207.6.

[1757] 화합물 **142**: (1-(3-클로로피리딘-2-일)사이클로펜틸)메탄아민

[1758] 화합물 **142** (1.10 g, 85%)는 화합물 **141** (1.28 g)로부터 출발하여 일반 절차 (XVa)에 따라 투명한 오일로서 수득하였다.

[1759] M/Z ($M[^{35}Cl]+H^+$): 211.6.

[1760] 화합물 **143**: 1'-(3,4-디플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[1761] 화합물 **143**은 화합물 **142** (400 mg) 및 4-브로모-1,2-디플루오로벤젠으로부터 일반 절차 (Xc)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 85:15)로 정제하여 화합물 **143** (181 mg, 33%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

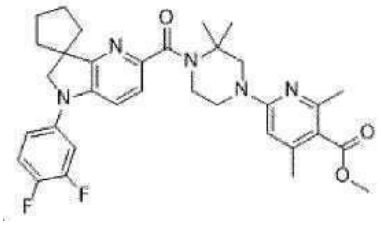
[1762] M/Z ($M+H^+$): 287.7.

[1763] 화합물 **144**: 5'-브로모-1'-(3,4-디플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[1764] 화합물 **144**는 화합물 **143** (175 mg)으로부터 MeCN 중에서 일반 절차 (XVI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **144** (150 mg, 67%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[1765] M/Z ($M[^{81}Br]+H)^+$: 367.6.

[1766] 실시예 **112**: 메틸 6-(4-(1'-(3,4-디플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

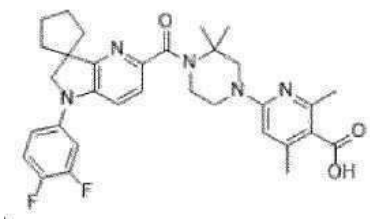
[1767] 

[1768] 실시예 **112**는 화합물 **144** (100 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 EtOAc 100%)로 정제하여 실시예 **112** (145 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1769] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.80 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.68-1.87 (m, 4H, 2 CH_2); 1.90-2.23 (m, 4H, 2 CH_2); 2.32 (s, 3H, CH_3); 2.48 (s, 3H, CH_3); 3.58-3.66 (m, 2H, N-CH_2); 3.80 (s, 2H, N-CH_2); 4.87 (s, 3H, O-CH_3); 3.93 (s, 2H, N-CH_2); 3.94-3.3.98 (m, 2H, N-CH_2); 6.08 (s, 1H, Ar); 6.88-6.94 (m, 1H, Ar); 6.97-7.04 (m, 1H, Ar); 7.08-7.23 (m, 1H, Ar); 7.26 (d, 1H, J 8.4 Hz, Ar); 7.48 (d, 1H, J 8.4 Hz, Ar).

[1770] M/Z ($M+H^+$): 591.0.

[1771] 실시예 **113**: 6-(4-(1'-(3,4-디플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[1772] 

[1773] 실시예 **113**은 실시예 **112** (140 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **113** (45 mg, 2 단계에 걸쳐 19%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1774] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.52 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.74-1.91 (m, 8H, $(CH_2)_4$); 2.34 (s, 3H, CH_3); 3.63-3.72 (m, 2H, CH_2); 3.85-3.91 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.94 (s, 2H, CH_2); 6.76-6.90 (m, 1H, Ar); 7.13-7.17 (m, 1H, Ar); 7.34-7.41 (m, 2H, 2 Ar); 7.43-7.49 (m, 2H, 2 Ar). 한 개의 CH_3 및 COOH는 관찰되지 않았다.

[1775] M/Z $(M+H)^+$: 577.0.

[1776] 화합물 **145**: 3급-부틸 4-(4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트

[1777] 화합물 **145**는 메틸 2-(2-브로모피리딘-4-일)아세테이트 (300 mg) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 다음 단계에서 바로 사용하였다.

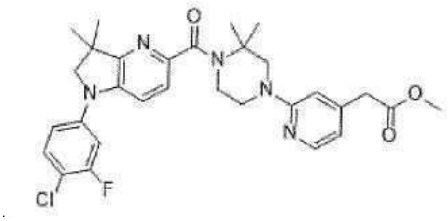
[1778] M/Z $(M+H)^+$: 364.6

[1779] 화합물 **146**: 메틸 2-(2-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)아세테이트

[1780] 화합물 **146**은 TFA를 사용하여 DCM 중의 화합물 **145** (261 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 갈색 고체로서 수득하였다 (159 mg, 2 단계에 걸쳐 46%).

[1781] M/Z $(M+H)^+$: 264.6

[1782] 실시예 **114**: 메틸 2-(2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)아세테이트

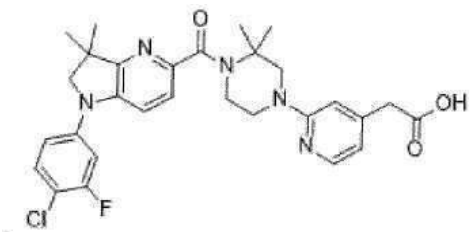
[1783] 

[1784] 실시예 **114**는 THF 중의 화합물 **68** (60 mg), 화합물 **146** (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 98:02)로 정제하여 실시예 **114** (70 mg)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1785] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.50-3.53 (m, 2H, N-CH_2); 3.60-3.63 (m, 5H, O-CH_3 + N-CH_2); 3.81-3.91 (m, 6H, $CH_2C(O)$ + 2 N-CH_2); 6.49-6.54 (m, 2H, 2 Ar); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.30-7.37 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 8.01 (d, *J* 6.3 Hz, 1H, Ar).

[1786] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 567.0.

[1787] 실시예 **115**: 2-(2-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)아세트산

[1788] 

[1789] 실시예 **115**는 실시예 **114** (65 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 30:70)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **115** (45 mg, 68%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1790] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.37 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3); 3.69-3.73 (m, 2H, CH_2); 3.76 (s, 2H, CH_2); 3.87 (s, 2H, CH_2); 3.94-3.98 (m, 4H, 2 CH_2); 6.91 (d, *J* 6.3 Hz, 1H, Ar); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.7, 2.6 Hz, 2H, 2 Ar); 7.40 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 7.99 (d, *J* 6.3 Hz, 1H, Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1791] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 553.0.

[1792] 화합물 **147**: 3급-부틸 4-(6-(2-에톡시-2-옥소에틸)피리딘-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트

[1793] 화합물 **147**은 에틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)아세테이트 (300 mg) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 65:35)로 정제하여 화합물 **147** (273 mg)을 갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

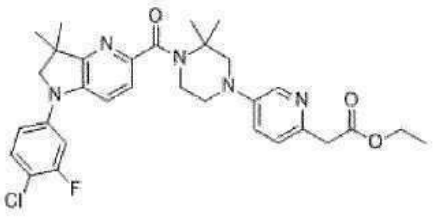
[1794] M/Z (M+H)$^+$: 378.9

[1795] 화합물 **148**: 에틸 2-(5-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세테이트 하이드로클로라이드

[1796] 화합물 **148**은 TFA를 사용하여 DCM 중의 화합물 **147** (273 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 조 생성물을 DCM (5 mL)에 용해시키고 HCl (Et_2O 중의 2M, 3 mL)로 처리하고 감압하에 농축시켜 화합물 **148**을 갈색 고체로서 수득하였다 (149 mg, 2 단계에 걸쳐 41%)

[1797] M/Z (M+H)$^+$: 278.5

[1798] 실시예 **116**: 에틸 2-(5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세테이트

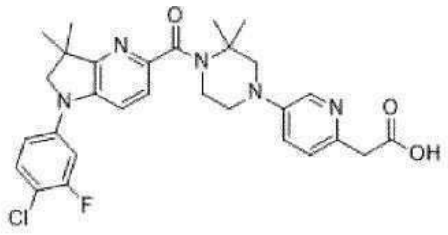
[1799] 

[1800] 실시예 **116**은 THF 중의 화합물 **68** (60 mg), 화합물 **148** (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 98:02)로 정제하여 실시예 **116** (60 mg, 55%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1801] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.17 (t, 3H, *J* 7.2 Hz, CH_2CH_3); 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 3.33-3.44 (m, 2H, N-CH_2); 3.54 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.66 (s, 2H, N-CH_2); 3.79-3.86 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.05 (q, 2H, *J* 7.2 Hz, CH_2CH_3); 7.14-7.21 (m, 3H, 3 Ar); 7.30-7.37 (m, 2H, 2 Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 8.05 (s, 1H, Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1802] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 581.0.

[1803] 실시예 **117**: 2-(5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트산

[1804] 

[1805] 실시예 117은 실시예 116 (60 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 30:70)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 117 (42 mg, 69%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1806] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 1.54 (s, 6H, 2 CH_3); 3.51-3.54 (m, 2H, CH_2); 3.74 (s, 2H, CH_2); 3.87-3.93 (m, 4H, 2 CH_2); 4.00 (s, 2H, CH_2); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.9, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 7.74 (d, *J* 9.0 Hz, 1H, Ar); 7.88-7.92 (m, 1H, Ar); 8.23-8.24 (m, 1H, Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1807] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 552.9.

[1808] 화합물 149: 1-(3-클로로피리딘-2-일)사이클로부탄-1-카보니트릴

[1809] 화합물 149는 3-클로로-2-플루오로피리딘 (1.0 g) 및 사이클로부탄카보니트릴로부터 일반 절차 (I)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 149 (0.76 g, 52%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[1810] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 193.6

[1811] 화합물 150: (1-(3-클로로피리딘-2-일)사이클로부틸)메탄아민

[1812] 화합물 150 (293 mg, 38%)은 화합물 149 (756 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVa)에 따라 황색 오일로서 수득하였다.

[1813] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 197.6.

[1814] 화합물 151: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[1815] 화합물 150은 화합물 149 (293 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠으로부터 일반 절차 (Xc)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 151 (187 mg, 43%)을 황색 오일로서 수득하였다.

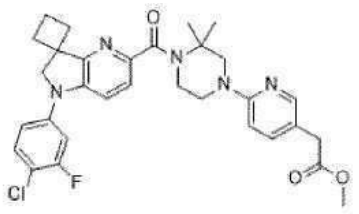
[1816] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 287.7.

[1817] 화합물 152: 5'-브로모-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[1818] 화합물 152는 화합물 151 (187 mg)로부터 MeCN 중에서 일반 절차 (XVI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 90:10)로 정제하여 화합물 152 (151 mg, 63%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1819] M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 369.6.

[1820] 실시예 118: 메틸 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

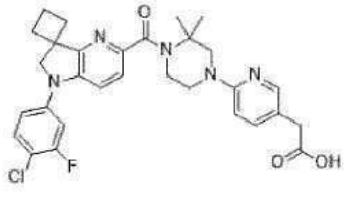


[1821]

[1822] 실시예 **118**은 화합물 **152** (70 mg) 및 화합물 **111** (2.0 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 실시예 **118** (51 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1823] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 579.0

[1824] 실시예 **119**: 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산



[1825]

[1826] 실시예 **119**은 실시예 **118** (50 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 95:05 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **119** (28 mg, 2 단계에 걸쳐 24%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1827] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 + D_2O, 300 MHz) δ: 1.53 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.98-2.08 (m, 3H, CH+CH_2); 2.19-2.23 (m, 3H, CH+CH_2); 2.41-2.44 (m, 2H, $CH_2C(O)$); 3.56 (s, 2H, N-CH_2); 3.63-3.66 (m, 2H, N-CH_2); 3.93-3.99 (m, 2H, N-CH_2); 4.14 (bs, 2H, N-CH_2); 7.14-7.18 (m, 2H, 2 Ar); 7.24-7.27 (m, 1H, Ar); 7.34-7.37 (m, 1H, Ar); 7.48-7.53 (m, 2H, 2 Ar); 7.92-7.95 (m, 2H, 2 Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

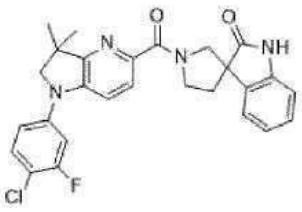
[1828] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 564.9

[1829] 화합물 **153**: 스피로[인돌린-3,3'-피롤리딘]-2-온 하이드로클로라이드

[1830] 화합물 **153**은 TFA를 사용하여 DCM 중의 3급-부틸 2-옥소스피로[인돌린-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트 (100 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 조 생성물을 DCM (5 mL)에 용해시키고 HCl (Et_2O 중의 2M, 3 mL)로 처리하고 감압하에 농축시켜 화합물 **153**을 황색 고체로서 수득하였다 (77 mg, 99%)

[1831] M/Z $(M+H)^+$: 관찰되지 않음

[1832] 실시예 **120**: 1'-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)스피로[인돌린-3,3'-피롤리딘]-2-온



[1833]

[1834] 실시예 **120**은 MeTHF 중의 화합물 **68** (60 mg), 화합물 **153** (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)

으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 98:02)로 정제한 다음 추가로 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 50:50 내지 10:90)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **120** (63 mg, 64%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1835] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.24-1.25 (m, 3H, CH_3); 1.38-1.39 (m, 3H, CH_3); 2.11-2.34 (m, 2H, CH_2); 3.74-3.84 (m, 2H, N-CH_2); 3.90-3.95 (m, 2H, N-CH_2); 3.99-4.07 (m, 1H, N-C**H**$_a$H$_b$); 4.21-4.36 (m, 1H, N-CH$_a$**H**$_b$); 6.84-6.90 (m, 1H, Ar); 6.95-7.03 (m, 1H, Ar); 7.15-7.39 (m, 4H, 4 Ar); 7.51-7.59 (m, 3H, 3 Ar); 10.51-10.56 (m, 1H, NH).

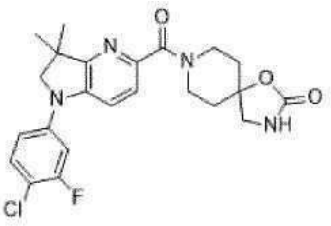
[1836] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 491.8.

[1837] 화합물 **154**: 1-옥사-3,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-온 하이드로클로라이드

[1838] 화합물 **154**는 TFA를 사용하여 DCM 중의 3급-부틸 2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 (100 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 조 생성물을 DCM (5 mL)에 용해시키고 HCl (Et_2O 중의 2M, 3 mL)로 처리하고 감압하에 농축시켜 화합물 **154**를 황색 오일로서 수득하였다 (74 mg, 99%)

[1839] M/Z (M+H)$^+$: 관찰되지 않음

[1840] 실시예 **121**: 8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-1-옥사-3,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-온

[1841] 

[1842] 실시예 **121**은 MeTHF 중의 화합물 **68** (60 mg), 화합물 **154** (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 60:40 내지 20:80)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **121** (20 mg, 22%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1843] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.33 (s, 6H, 2 CH_3); 1.77-1.90 (m, 4H, 2 CH_2); 3.31 (s, 2H, CH_2); 3.45-3.56 (m, 2H, CH_2); 3.75-4.00 (m, 4H, 2 CH_2); 7.17-7.20 (m, 1H, Ar); 7.31-7.36 (m, 1H, Ar); 7.39-7.42 (m, 1H, Ar); 7.52-7.59 (m, 3H, Ar + NH).

[1844] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 459.7.

[1845] 화합물 **155**: 3급-부틸 6-(5-(에톡시카보닐)피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트

[1846] 화합물 **155**는 에틸 6-클로로니코티네이트 (200 mg) 및 3급-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **155** (242 mg, 65%)를 황색 오일로서 수득하였다.

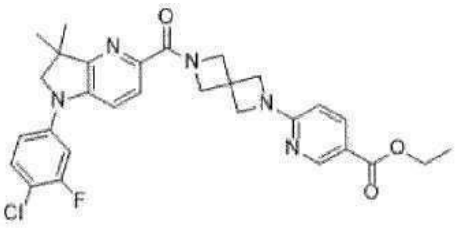
[1847] M/Z (M+H)$^+$: 348.8

[1848] 화합물 **156**: 에틸 6-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)니코티네이트

[1849] 화합물 **156**은 TFA를 사용하여 DCM 중의 화합물 **155** (242 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조 화합물 **156** (135 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1850] M/Z $(M+H)^+$: 248.7

[1851] 실시예 **122**: 에틸 6-(6-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)니코티네이트

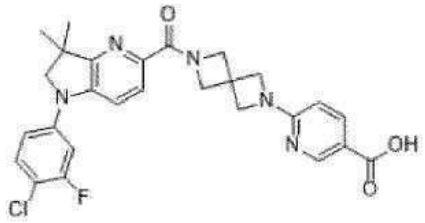
[1852] 

[1853] 실시예 **122**는 THF 중의 화합물 **68** (60 mg), 화합물 **156** (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **122** (85 mg, 83%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1854] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.28 (t, *J* 7.2 Hz, 3H, CH_2CH_3); 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 3.88 (s, 2H, N-CH_2); 4.21-4.30 (m, 8H, CH_2CH_3 + 3 N-CH_2); 4.86 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (d, *J* 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.18-7.22 (m, 1H, Ar); 7.32-7.37 (m, 1H, Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 7.72 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.92-7.96 (m, 1H, Ar); 8.61 (m, 1H, Ar).

[1855] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 551.0.

[1856] 실시예 **123**: 6-(6-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)니코틴산

[1857] 

[1858] 실시예 **123**은 실시예 **122** (60 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 30:70)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **123** (42 mg, 69%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1859] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 3.88 (s, 2H, CH_2); 4.20-4.28 (m, 6H, 3 CH_2); 4.86 (s, 2H, CH_2); 6.37 (d, *J* 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.18-7.22 (m, 1H, Ar); 7.32-7.37 (m, 1H, Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 7.72 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.90-7.94 (m, 1H, Ar); 8.59 (m, 1H, Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1860] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 522.8.

[1861] 화합물 **157**: 메틸 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카복실레이트

[1862] 화합물 **157**은 화합물 **152** (230 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XIX)에 따라 제조하였다. 조 화합물 **157** (217 mg)을 적색 고체로서 수득하였으며 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[1863] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 347.7

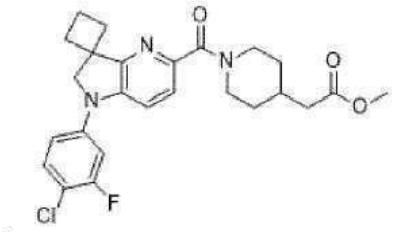
[1864] 화합물 **158**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-

5'-카복실산

[1865] 화합물 **158**은 화합물 **157** (217 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 화합물 **158** (160 mg, 72%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[1866] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 333.6

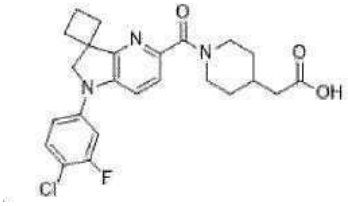
[1867] 실시예 **124**: 메틸 2-(1-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)피페리딘-4-일)아세테이트

[1868] 

[1869] 실시예 **124**는 MeTHF 중의 화합물 **158** (100 mg), 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트 (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 EtOAc 100%)로 정제하여 실시예 **124** (69 mg, 49%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[1870] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 472.7

[1871] 실시예 **125**: 2-(1-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)피페리딘-4-일)아세트산

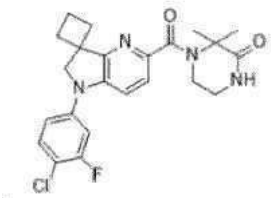
[1872] 

[1873] 실시예 **125**는 실시예 **124** (65 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 Et_2O (5 mL)에 현탁시키고, 고체를 여과에 의해 분리한 다음 HCl (물 중의 0.1 N)에서 동결 건조시켜 실시예 **125** (40 mg, 59%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1874] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.15-1.33 (m, 2H, CH_2); 1.66-1.82 (m, 2H, CH_2); 1.90-2.02 (m, 2H, CH_2); 2.04-2.15 (m, 1H, CH); 2.19-2.21 (m, 2H, CH_2); 2.24-2.31 (m, 2H, CH_2); 2.36-2.43 (m, 2H, CH_2); 2.74-2.84 (m, 1H, CH); 3.03-3.12 (m, 1H, CH); 4.11-4.17 (m, 3H, CH_2, CH); 4.42-4.47 (m, 1H, CH); 7.17 (dd, *J* 8.7, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.30 (dd, *J* 11.7, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.35 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.50-7.56 (m, 2H, 2 Ar); 12.10 (bs, 1H, CO_2H).

[1875] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 458.8.

[1876] 실시예 **126**: 4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온

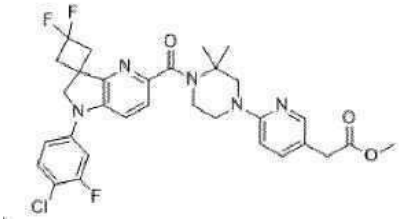
[1877] 

[1878] 실시예 **126**은 MeTHF 중의 화합물 **158** (50 mg), 3,3-디메틸피페라진-2-온 (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸 아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 **126** (15 mg, 22%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1879] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.67 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.97-2.10 (m, 2H, CH_2); 2.25-2.31 (m, 2H, CH_2); 2.30-2.35 (m, 2H, CH_2); 3.34-3.39 (m, 2H, CH_2); 3.56-3.60 (m, 2H, CH_2); 4.18 (s, 2H, CH_2); 7.17 (dd, *J* 8.7, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.31 (dd, *J* 11.7, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.41 (d, J 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar), 8.08 (bs, 1H, NH).

[1880] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 443.7

[1881] 실시예 **127**: 메틸 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

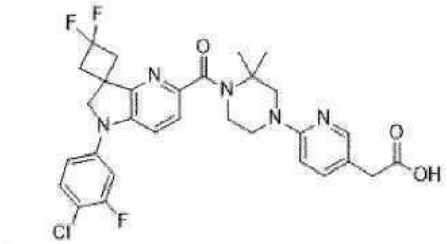
[1882] 

[1883] 실시예 **127**은 화합물 **125** (70 mg) 및 화합물 **111** (2.0 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)을 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 실시예 **127** (106 mg, 51%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1884] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.52 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.92-3.14 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.45-3.58 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.61 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.80-3.87 (m, 5H, N-CH_2 + OCH_3); 4.32 (s, 2H, N-CH_2); 6.54 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.19-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33-7.45 (m, 3H, 3 Ar); 7.53-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 7.90-7.94 (m, 1H, Ar).

[1885] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 614.9

[1886] 실시예 **128**: 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디플루오로-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[1887] 

[1888] 실시예 **128**은 실시예 **127** (50 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC

(컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 95:05 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **128** (40 mg, 39%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1889] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.56 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.92-3.17 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.60-3.65 (m, 2H, $CH_2C(O)$); 3.65-3.69 (m, 2H, N-CH_2); 3.75-3.91 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.33 (s, 2H, N-CH_2); 7.19-7.29 (m, 2H, 2 Ar); 7.34-7.37 (m, 1H, Ar); 7.43-7.46 (m, 1H, Ar); 7.54-7.61 (m, 2H, 2 Ar); 7.90-7.94 (m, 2H, 2 Ar). COOH는 관찰되지 않았다

[1890] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 600.4

[1891] 화합물 **159**: 벤질 (1R,5S)-3-(2-에톡시-2-옥소에틸리덴)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트

[1892] 0℃에서 THF (2 mL) 중의 수소화나트륨(광유 중의 60%, 154 mg)의 용액에 THF (5 mL) 중의 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트 (865 mg)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음 THF (5 mL) 중의 벤질 (1S,5R)-3-옥소-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트 (500 mg)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭시킨 다음 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시킨 다음 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **159** (488 mg, 77%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

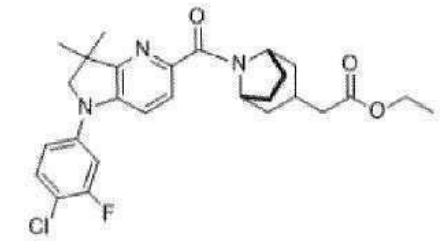
[1893] M/Z (M+H)$^+$: 330.8.

[1894] 화합물 **160**: 에틸 2-((1R,5S)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아세테이트

[1895] EtOH (4 mL) 중의 화합물 **159** (488 mg)의 용액에 아르곤을 5분 동안 분사한 다음 목탄상 팔라듐 (10% w/w, 0.1 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 (1 Bar) 하에서 16시간 동안 교반한 다음 EtOAc (50 mL)로 세정된 셀라이트 패드 상에서 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 80:20)로 정제하여 화합물 **160** (190 mg, 65%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1896] M/Z (M+H)$^+$: 198.7.

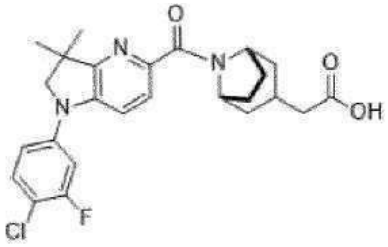
[1897] 실시예 **129**: 에틸 2-((1R,5S)-8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아세테이트

[1898] 

[1899] 실시예 **129**는 MeTHF 중의 화합물 **68** (90 mg), 및 화합물 **160** (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조악한 실시예 **129** (180 mg)를 황색 오일로서 수득하고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[1900] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 500.9

[1901] 실시예 **130**: 2-((1R,5S)-8-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아세트산



[1902]

[1903] 실시예 **130**은 실시예 **129** (141 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 부분 입체 이성질체 혼합물 (85:15) 실시예 **130** (74 mg, 2 단계에 걸쳐 56%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1904] ^{1}H-NMR (MeOD-d_4, 300 MHz) δ: 1.42 (s, 6H, CH_3 x2); 1.48-1.57 (m, 1.5H); 1.72-1.82 (m, 0.5H); 1.83-2.12 (m, 4H); 2.13-2.52 (m, 4H); 2.52-2.67 (m, 1H); 3.86 (s, 2H, CH_2); 4.69-4.86 (m, 2H); 7.11-7.19 (m, 1H, Ar); 7.20 (dd, *J* 11.7, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.46 (t, *J* 8.7, 1H, Ar); 7.48-7.62 (m, 2H, 2 Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

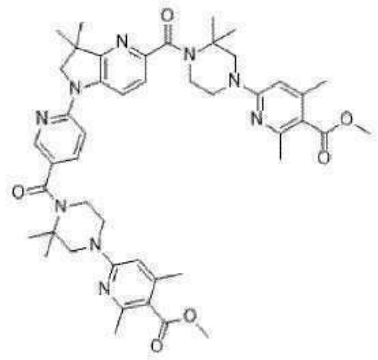
[1905] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 472.3

[1906] 화합물 **161**: 5-클로로-1-(5-클로로피리딘-2-일)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[1907] 화합물 **161**은 100℃에서 18시간 동안 ^{t}BuONa (3.0 eq)를 사용하여 화합물 **70** (350 mg) 및 2-브로모-5-클로로피리딘 (2.0 eq)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/DCM 0:100)로 정제하여 화합물 **161** (150 mg, 62%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

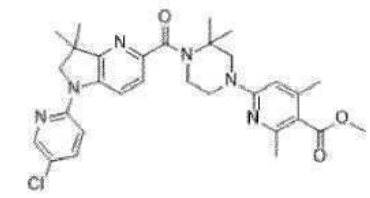
[1908] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 294.6.

[1909] 실시예 **131**: 메틸 6-(4-(6-(5-(4-(5-(메톡시카보닐)-4,6-디메틸피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)니코티노일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트



[1910]

[1911] 및 실시예 **132**: 메틸 6-(4-(1-(5-클로로피리딘-2-일)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트



[1912]

[1913] 실시예 **131** 및 실시예 **132**는 화합물 **161** (75 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0

eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 실시예 **131** (76 mg, 36%)을 백색 고체로서 수득하고 실시예 **132** (40 mg, 28%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1914] 실시예 **131**:

[1915] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.49 (s, 12H, 4 CH_3); 2.23 (s, 6H, 2 CH_3); 2.33 (s, 6H, 2 CH_3); 3.47-3.59 (m, 6H, 3 N-CH_2); 3.76-3.83 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.87-3.92 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 6.36 (s, 2H, 2 Ar); 6.97 (d, *J* 8.9 Hz, 1H, Ar); 7.43 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.85 (dd, *J* 8.9, 2.2 Hz, 1H, Ar); 8.43 (d, *J* 2.2 Hz, 1H, Ar); 8.59 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar);

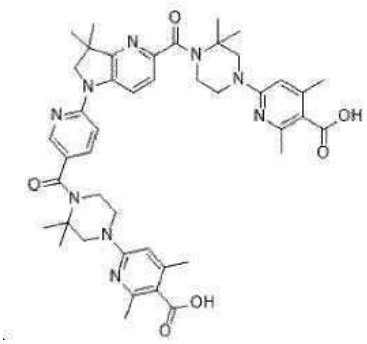
[1916] M/Z (M+H)$^+$: 833.7

[1917] 실시예 **132**:

[1918] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.53-3.60 (m, 2H, N-CH_2); 3.76-3.84 (m, 5H, O-CH_3 + N-CH_2); 3.89 (s, 2H, N-CH_2); 3.93 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.00 (d, *J* 9.1 Hz, 1H, Ar); 7.42 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.88 (dd, *J* 9.1, 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.39 (d, *J* 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.47 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar);

[1919] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 549.3.

[1920] 실시예 **133**: 6-(4-(6-(5-(4-(5-카복시-4,6-디메틸피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)니코티노일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

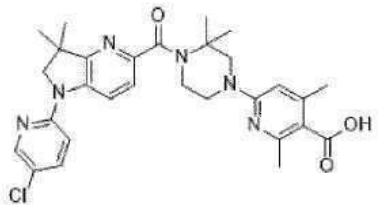
[1921] 

[1922] 실시예 **133**은 실시예 **131** (76 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 90:10 내지 50:50)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **133** (3 mg, 4%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1923] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 12H, 4 CH_3); 2.26 (s, 6H, 2 CH_3); 2.37 (s, 6H, 2 CH_3); 3.49-3.58 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.76-3.83 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.87-3.89 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.97 (s, 2H, N-CH_2); 6.34 (s, 2H, 2 Ar); 6.99 (d, *J* 8.9 Hz, 1H, Ar); 7.44 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.86 (dd, *J* 8.9, 2.2 Hz, 1H, Ar); 8.45 (d, *J* 2.2 Hz, 1H, Ar); 8.6 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar). 2개의 COOH 신호는 관찰되지 않았다.

[1924] M/Z (M+2H)/2$^+$: 403.0.

[1925] 실시예 **134**: 6-(4-(1-(5-클로로피리딘-2-일)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



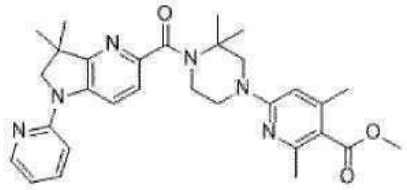
[1926]

[1927] 실시예 **134**는 실시예 **132** (70 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 30:70)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **133** (25 mg, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1928] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.38 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.26 (s, 3H, CH_3); 2.37 (s, 3H, CH_3); 3.53-3.56 (m, 2H, N-CH_2); 3.79-3.82 (m, 2H, N-CH_2); 3.89 (s, 2H, N-CH_2); 3.92 (s, 2H, N-CH_2); 6.34 (s, 1H, Ar); 7.00 (d, *J* 9.1 Hz, 1H, Ar); 7.42 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.88 (dd, *J* 9.1, 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.39 (d, *J* 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.47 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[1929] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 549.3.

[1930] 실시예 **135**: 메틸 6-(4-(3,3-디메틸-1-(피리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트



[1931]

[1932] 디옥산 (1 mL) 중의 실시예 **132** (20 mg)의 용액에 칼륨 트리플루오로(비닐)보레이트 (6 mg) 및 탄산칼륨 (물 중의 1.2 M, 89 µL)을 첨가하였다. 반응 혼합물에 아르곤을 10분 동안 분사한 다음 비스(트리-3급-부틸포스핀)팔라듐 (2 mg)을 첨가하고 반응 혼합물을 130℃에서 96시간 동안 가열한 다음 셀라이트 상에서 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 30:70)로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 **135** (3 mg, 17%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1933] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.54-3.59 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, CH_3); 3.81-3.85 (m, 2H, N-CH_2); 3.90-3.92 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 694-6.98 (m, 2H, 2 Ar); 7.42 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.75-7.81 (m, 1H, Ar); 8.35-8.38 (m, 1H, Ar); 8.55 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar).

[1934] M/Z (M+H)$^+$: 529.5.

[1935] 화합물 **162**: 1'-(3급-부틸) 3'-에틸 5',6'-디하이드로-[2,4'-비피리딘]-1',3'(2'H)-디카복실레이트

[1936] 디옥산 (12 mL) 중의 1-(3급-부틸) 3-에틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디하이드로피리딘-1,3(2H)-디카복실레이트 (579 mg)의 용액에 2-브로모피리딘 (200 mg) 및 탄산칼륨 (물 중의 1.2 M, 3.16 mL)을 첨가하였다. 반응물에 아르곤을 10분 동안 분사한 다음 Pd(dppf)Cl_2 (93 mg)를 첨가하고 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 NH4Cl sat. (50 mL)로 켄칭시킨 다음 EtOAc (2*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 µm, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 98:2)로 정제하여 화합물 **162** (250 mg, 60%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1937] M/Z (M+H)$^+$: 333.7.

[1938] 화합물 **163**: 에틸 1',2',5',6'-테트라하이드로-[2,4'-비피리딘]-3'-카복실레이트 하이드로클로라이드

[1939] 화합물 **163**은 Et_2O 중의 HCl을 사용하여 화합물 **162** (250 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 조 화합물 163을 황색 고체로서 수득하고 (250 mg) 다음 단계에서 바로 사용하였다.

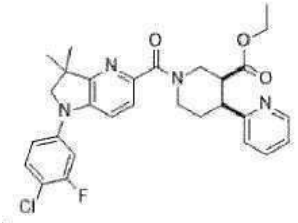
[1940] M/Z $(M+H)^+$: 233.7.

[1941] 화합물 **164**: 에틸 (시스)-4-(피리딘-2-일)피페리딘-3-카복실레이트

[1942] EtOH (7.5 mL) 중의 화합물 **163** (250 mg)의 용액에 아르곤을 5분 동안 분사한 다음 목탄상 팔라듐 (10% w/w, 0.1 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 (1 Bar) 하에서 48시간 동안 교반한 다음 MeOH (50 mL)로 세정된 셀라이트 패드 상에서 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 화합물 **164** (280 mg)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1943] M/Z $(M+H)^+$: 235.1.

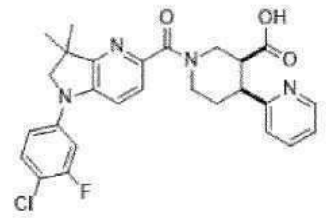
[1944] 실시예 **136**: 에틸 1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-4-(피리딘-2-일)피페리딘-3-카복실레이트

[1945] 

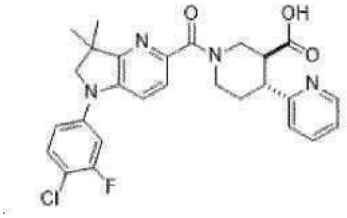
[1946] 실시예 **136**은 MeTHF 중의 화합물 **68** (93 mg), 및 화합물 **164** (1.1 eq.), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조악한 실시예 **136** (30 mg)을 황색 고체로서 수득하고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[1947] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 537.9

[1948] 실시예 **137** (시스)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-4-(피리딘-2-일)피페리딘-3-카복실산

[1949] 

[1950] 및 실시예 **138**: (트랜스)-1-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-4-(피리딘-2-일)피페리딘-3-카복실산

[1951] 

[1952] 실시예 **137** 및 실시예 **138**은 실시예 **136** (30 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 40:60)로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 **137** (3 mg, 4 단계에 걸쳐 2%)을 백색 고체로서 수득하고 실시예 **138** (5 mg, 4 단계에 걸쳐 4%)

을 백색 고체로서 수득하였다.

[1953] 실시예 **137**:

[1954] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.34 (s, 6H, CH_3 x2); 1.94-2.10 (m, 1H); 2.24-2.39 (m, 1H); 3.05-3.22 (m, 2H); 3.57-3.66 (m, 1H); 3.68-3.93 (m, 4H); 4.24-4.55 (m, 1H); 7.15-7.17 (m, 1H, Ar); 7.18-7.36 (m, 3H, 3 Ar); 7.36-7.51 (m, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 7.71-7.86 (bs, 1H, Ar); 8.41-8.54 (bs, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[1955] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 509.4

[1956] 실시예 **138**:

[1957] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.18-1.42 (m, 6H, CH_3 x2); 1.57-1.95 (m, 2H, pyr-CH-CH_2-CH_2); 2.80-3.10 (m, 2H); 3.10-3.22 (m, 2H); 3.79-3.93 (m, 2H, Me_2C-CH_2-N-Ar); 4.13-4.26 (m, 0.5H); 4.53-4.72 (m, 1H); 4.72-4.85 (m, 0.5H); 6.41-6.66 (bs, 0.3H); 7.14-7.27 (m, 2H, Ar x2); 7.27-7.39 (m, 2H, Ar x2); 7.39-7.50 (m, 1H, Ar); 7.50-7.62 (m, 2H, Ar x2); 7.73 (t, *J* 7.4 Hz, 1H, Ar); 8.48-8.50 (m, 2H, 2 Ar); 11.86-12.66 (bs, 1H, COOH).

[1958] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 509.3

[1959] 화합물 **165**: 3급-부틸 4-(6-(메톡시카보닐)-5-메틸피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트

[1960] 화합물 **165**는 메틸 6-클로로-3-메틸피콜리네이트 (217 mg) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 조 화합물 **165** (585 mg)를 황색 오일로서 수득하고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

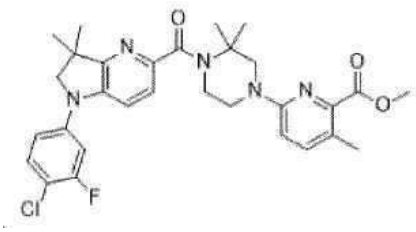
[1961] M/Z $(M+H)^+$: 364.2

[1962] 화합물 **166**: 메틸 6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-3-메틸피콜리네이트

[1963] 화합물 **166**은 TFA를 사용하여 DCM 중의 화합물 **165** (585 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조 화합물 **166** (522 mg)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1964] M/Z $(M+H)^+$: 264.7

[1965] 실시예 **139**: 메틸 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-3-메틸피콜리네이트

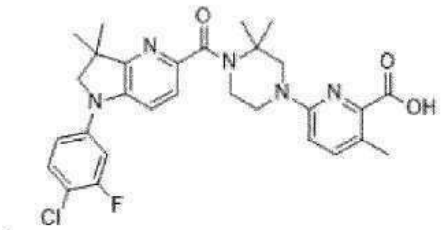
[1966] 

[1967] 실시예 **139**는 화합물 **71** (100 mg) 및 화합물 **166** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)을 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **139** (106 mg)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[1968] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.49 (s, 6H, 2 CH_3); 2.25 (s, 3H, CH_3); 3.51-3.57 (m, 2H N-CH_2); 3.81-3.86 (m, 9H, OCH_3 + 3 N-CH_2); 6.79 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.18 (dd, *J* 8.7, 2.9 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.37 (m, 2H, 2 Ar); 7.37-7.58 (m, 3H, 3 Ar);

[1969] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 566.4.

[1970] 실시예 **140**: 6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-3-메틸피콜린산

[1971] 

[1972] 실시예 **140**은 실시예 **139** (106 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **140** (39 mg, 21%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1973] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 +D_2O, 300 MHz) δ: 1.33 (s, 6H, 2 CH_3); 1.48 (s, 6H, 2 CH_3); 2.31 (s, 3H, CH_3); 3.52-3.59 (m, 2H N-CH_2); 3.78-3.81 (m, 6H, 3 N-CH_2); 6.84 (d, *J* 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.16 (dd, *J* 8.8, 2.9 Hz, 1H, Ar); 7.25-7.35 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.56 (m, 3H, 3 Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[1974] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 552.4.

[1975] 화합물 **167**: 3급-부틸 4-(6-메톡시-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트

[1976] 화합물 **167**은 메틸 5-클로로-2-메톡시니코티네이트 (287 mg) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 조 화합물 **167** (630 mg)을 갈색 오일로서 수득하고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

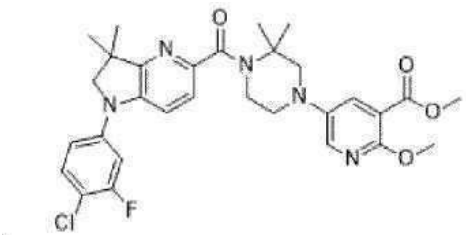
[1977] M/Z (M+H)$^{+}$: 364.2

[1978] 화합물 **168**: 메틸 5-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-2-메톡시니코티네이트

[1979] 화합물 **168**은 TFA를 사용하여 DCM 중의 화합물 **167** (585 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조 화합물 **168** (198 mg)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1980] M/Z (M+H)$^{+}$: 264.7

[1981] 실시예 **141**: 메틸 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2-메톡시니코티네이트

[1982] 

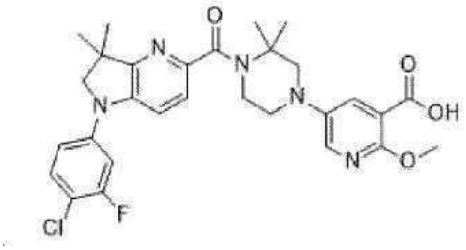
[1983] 실시예 **141**은 화합물 **71** (100 mg) 및 화합물 **168** (1.9 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 45:55)로 정제하여 실시예 **141** (80 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1984] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.34 (s, 6H, 2 CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 3.32-3.40 (m, 4H, 2 N-CH_2);

3.73-3.78 (m, 2H, N-CH_2); 3.77 (s, 3H, O-CH_3); 3.79 (s, 3H, O-CH_3); 3.82-3.85 (s, 2H, N-CH_2); 7.16-7.20 (m, 1H, Ar); 7.30-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.59 (m, 3H, 3 Ar); 7.93-7.94 (m, 1H, Ar).

[1985] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 582.5.

[1986] 실시예 **142**: 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2-메톡시니코틴산

[1987] 

[1988] 실시예 **142**는 실시예 **141** (80 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **142** (29 mg, 15%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1989] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 +D_2O, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 3.20-3.25 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.34-3.42 (m, 3H, N-CH_aH_b + O-CH_3); 3.72-3.78 (m, 2H, N-CH_2); 3.82 (s, 2H, N-CH_2); 3.86 (s, 2H, N-CH_2); 7.16-7.22 (m, 1H, Ar); 7.30-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.59 (m, 3H, 3 Ar); 7.91-8.20 (m, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[1990] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 568.4.

[1991] 화합물 **169**: (3R)1-(3-클로로피리딘-2-일)-3-메톡시사이클로펜탄-1-카보니트릴

[1992] 0℃에서 THF (30 mL) 중의 2-(3-클로로피리딘-2-일)아세토니트릴 (935 mg) 및 (R)-2-메톡시부탄-1,4-디일 디메탄설포네이트 (1.0 eq)의 용액에 칼륨 3급-부톡사이드 (2.0 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, NH_4Cl (sat. aq. 10 mL)로 켄칭시키고, 물 (5 mL)로 희석하고 EtOAc (3*10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **169** (510 mg)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[1993] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 237.1

[1994] 화합물 **170**: ((3R)-1-(3-클로로피리딘-2-일)-3-메톡시사이클로펜틸)메탄아민

[1995] 화합물 **170** (263 mg, 51%)은 화합물 **169** (510 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVa)에 따라 투명한 오일로서 수득하였다.

[1996] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 241.1

[1997] 화합물 **171**: (3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[1998] 화합물 **171**은 화합물 **170** (450 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠으로부터 일반 절차 (Xc)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **171** (440 mg, 71%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1999] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 333.2

[2000] 화합물 **172**: (주 부분 입체 이성질체) (3R)-5'-브로모-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

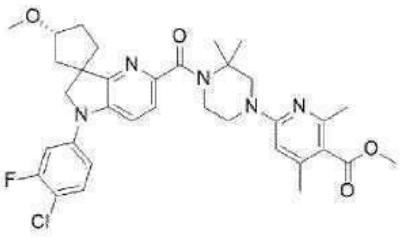
[2001] 및 화합물 **173**: (부 부분 입체 이성질체) (3R)-5'-브로모-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[2002] 화합물 **172** 및 화합물 **173**은 화합물 **171** (440 mg)로부터 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 85:15)로 정제하여 화합물 **172** (330 mg, 61%)를 백색 고체로서 수득하고 화합물 **173** (140 mg, 26%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2003] 화합물 **172**: M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 413.1.

[2004] 화합물 **173**: M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 413.1.

[2005] 실시예 **143**: (주 부분 입체 이성질체) 메틸 6-(4-((3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

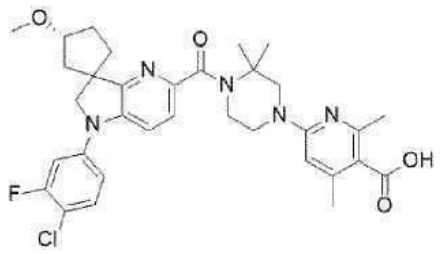
[2006] 

[2007] 실시예 **143**는 화합물 **172** (100 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 실시예 **143** (78 mg, 51%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2008] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.58 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.80-2.31 (m, 6H, 3 CH_2); 2.36 (s, 3H, CH_3); 2.51 (s, 3H, CH_3); 3.35 (s, 3H, C(O)OCH_3); 3.61-3.65 (m, 2H, N-CH_2); 3.88 (s, 3H, OCH_3); 3.89-4.06 (m, 6H, 3 N-CH_2); 4.10-4.13 (m, 1H, CH-OMe); 6.10 (s, 1H, Ar); 6.92-7.03 (m, 2H, 2 Ar); 7.27-7.41 (m, 2H, 2 Ar); 7.50 (d, *J* 7.2 Hz, 1H).

[2009] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 636.3.

[2010] 실시예 **144**: (주 부분 입체 이성질체) 6-(4-((3R)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[2011] 

[2012] 실시예 **144**는 실시예 **143** (75 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **144** (58 mg, 75%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2013] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.51 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.80-2.02 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 2.08-2.22 (m, 2H, CH_2);

2.32 (s, 3H, CH_3); 3.23 (s, 3H, CH_3); 3.60-3.66 (m, 2H, CH_2); 3.83-3.91 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.95-4.09 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.65 (bs, 1H, Ar); 7.16 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar). 한 개의 CH_3 및 COOH는 관찰되지 않았다.

[2014] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 622.4

[2015] 화합물 **174**: (3S)1-(3-클로로피리딘-2-일)-3-메톡시사이클로펜탄-1-카보니트릴

[2016] 0℃에서 THF (30 mL) 중의 2-(3-클로로피리딘-2-일)아세토니트릴 (1.74 g) 및 (S)-2-메톡시부탄-1,4-디일 디메탄설포네이트 (1.0 eq)의 용액에 칼륨 3급-부톡사이드 (2.0 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, NH_4Cl (sat. aq. 10 mL)로 켄칭시키고, 물 (5 mL)로 희석하고 EtOAc (3*10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **174** (760 mg, 28%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[2017] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 237.6

[2018] 화합물 **175**: ((3S)-1-(3-클로로피리딘-2-일)-3-메톡시사이클로펜틸)메탄아민

[2019] 화합물 **175** (540 mg, 70%)는 화합물 **174** (760 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVa)에 따라 투명한 오일로서 수득하였다.

[2020] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 241.1

[2021] 화합물 **176**: (3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[2022] 화합물 **176**은 화합물 **175** (520 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠으로부터 일반 절차 (Xc)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **176** (350 mg, 48%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2023] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 333.2

[2024] 화합물 **177**: (주 부분 입체 이성질체) (3S)-5'-브로모-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

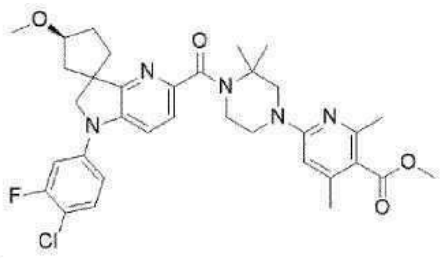
[2025] 및 화합물 **178**: (부 부분 입체 이성질체) (3S)-5'-브로모-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[2026] 화합물 **177** 및 화합물 **178**은 화합물 **176** (335 mg)으로부터 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 85:15)로 정제하여 화합물 **177** (250 mg, 60%)을 황색 오일로서 수득하고 화합물 **178** (90 mg, 22%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2027] 화합물 **177**: M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 413.1.

[2028] 화합물 **178**: M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 413.1.

[2029] 실시예 **145**: (주 부분 입체 이성질체) 메틸 6-(4-((3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트



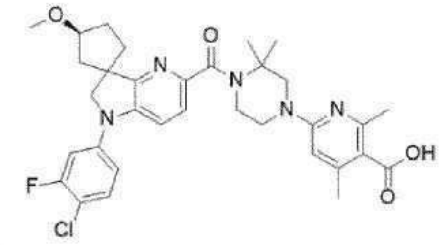
[2030]

[2031] 실시예 **145**는 화합물 **177** (100 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 실시예 **145** (104 mg, 67%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2032] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.58 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.80-2.31 (m, 6H, 3 CH_2); 2.36 (s, 3H, CH_3); 2.50 (s, 3H, CH_3); 3.35 (s, 3H, $C(O)OCH_3$); 3.61-3.65 (m, 2H, N-CH_2); 3.88 (s, 3H, OCH_3); 3.89-4.06 (m, 6H, 3 N-CH_2); 4.10-4.13 (m, 1H, CH-OMe); 6.10 (s, 1H, Ar); 6.92-7.03 (m, 2H, 2 Ar); 7.27-7.41 (m, 2H, 2 Ar); 7.50 (d, *J* 7.2 Hz, 1H).

[2033] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 636.3.

[2034] 실시예 **146**: (주 부분 입체 이성질체) 6-(4-((3S)-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



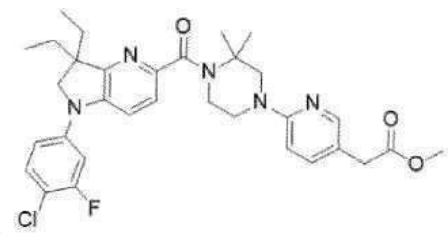
[2035]

[2036] 실시예 **146**은 실시예 **145** (100 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **146** (65 mg, 63%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2037] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 +D_2O, 300 MHz) δ: 1.50 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.80-2.02 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 2.08-2.22 (m, 2H, CH_2); 2.32 (s, 3H, CH_3); 2.49 (s, 3H, CH_3); 3.23 (s, 3H, CH_3); 3.60-3.66 (m, 2H, CH_2); 3.83-3.91 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.95-4.09 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.65 (bs, 1H, Ar); 7.16 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[2038] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 622.4

[2039] 실시예 **147**: 메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디에틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

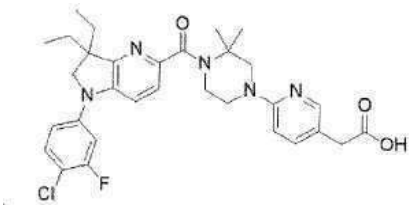


[2040]

[2041] 실시예 **147**은 화합물 **132** (100 mg) 및 화합물 **111** (2.0 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **147** (93 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2042] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 594.6.

[2043] 실시예 **148**: 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디에틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2044] 

[2045] 실시예 **148**은 실시예 **147** (90 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **148** (38 mg, 2 단계에 걸쳐 26%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2046] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 0.76 (t, *J* 7.2 Hz, 6H, 2 CH_2-CH_3); 1.53 (s, 6H, 2 CH_3); 1.68-1.76 (m, 4H, 2 CH_2CH_3); 3.55-3.65 (m, 4H, 2-N-CH_2); 3.82-3.93 (m, 6H, CH_2-CO, 2 N-CH_2); 6.90-7.23 (m, 2H, 2 Ar); 7.33-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.56 (m, 2H, 2 Ar); 7.81 (bs, 1H, Ar); 7.94 (s, 1H, Ar); 12.53 (bs, 1H, CO_2H).

[2047] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 580.4

[2048] 화합물 **179**: 3급-부틸 4-(5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트

[2049] 화합물 **179**는 메틸 5-클로로니코티네이트 (296 mg) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 조 화합물 **179** (550 mg)을 황색 오일로서 수득하고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

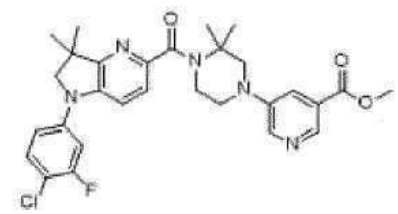
[2050] M/Z $(M+H)^+$: 350.2

[2051] 화합물 **180**: 메틸 5-(3,3-디메틸피페라진-1-일)니코티네이트

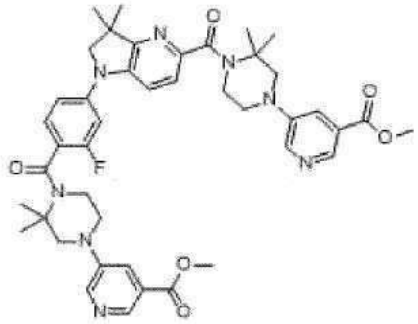
[2052] 화합물 **180**은 TFA를 사용하여 DCM 중의 화합물 **179** (550 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조 화합물 **180** (477 mg)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[2053] M/Z $(M+H)^+$: 250.2

[2054] 실시예 **149**: 메틸 5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)니코티네이트

[2055] 

[2056] 및 실시예 **150**: 메틸 5-(4-(1-(3-플루오로-4-(4-(5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)니코티네이트



[2057]

[2058] 실시예 **149** 및 실시예 **150**은 화합물 **71** (100 mg) 및 화합물 **180** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 98:2)로 정제하여 실시예 **149** (30 mg, 17%)를 황색 오일로서 수득하고 실시예 **150** (89 mg, 35%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2059] 실시예 **149**:

[2060] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.34 (s, 6H, 2 CH_3); 1.53 (s, 6H, 2 CH_3); 3.34-3.52 (m, 4H, N-CH_2); 3.62-3.66 (m, 2H, N-CH_2); 3.80-3.88 (m, 5H, O-CH_3 + N-CH_2); 7.16-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.38-7.42 (m, 2H, 2 Ar); 7.44-7.52 (m, 1H, Ar); 7.57 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.37-8.42 (m, 1H, Ar).

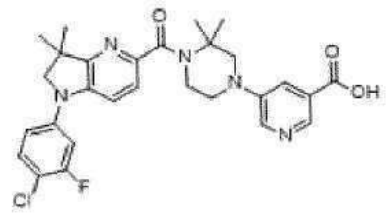
[2061] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 552.4.

[2062] 실시예 **150**:

[2063] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.37 (s, 6H, 2 CH_3); 1.53 (s, 12H, 2*2 CH_3); 3.33-3.52 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.62-3.72 (m, 6H, 3 N-CH_2); 3.83-3.93 (m, 10H, 2 O-CH_3 + 2 N-CH_2); 7.14-7.23 (m, 2H, 2 Ar); 7.37-7.43 (m, 2H, 2 Ar); 7.48-7.52 (m, 2H, 2 Ar); 7.63 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.38-8.42 (m, 4H, 4 Ar).

[2064] M/Z (M+H)$^+$: 765.6.

[2065] 실시예 **151**:
5-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)니코틴산



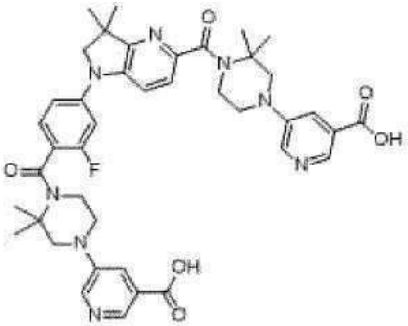
[2066]

[2067] 실시예 **151**은 실시예 **149** (90 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 95:05 내지 60:40)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **151** (21 mg, 23%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2068] ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ: 1.33 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3); 3.55 (t, *J* 5.5 Hz, 2H, N-CH_2); 3.72 (s, 2H, N-CH_2); 3.76 (s, 2H, N-CH_2); 3.92 (t, *J* 5.5 Hz, 2H, N-CH_2); 7.02-7.06 (m, 1H, Ar); 7.08-7.13 (m, 1H, Ar); 7.30-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.44 (d, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 8.21-8.22 (m, 1H, Ar); 8.31-8.32 (m, 1H, Ar); 8.38 (s, 1H, Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[2069] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 538.3.

[2070] 실시예 **152**: 5-(4-(4-(5-(4-(5-카복시피리딘-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2-플루오로벤조일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)니코틴산

[2071] 

[2072] 실시예 **152**는 실시예 **150** (89 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **152** (40 mg, 43%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2073] ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ: 1.37 (s, 6H, 2 CH_3); 1.54-1.55 (m, 12H, 4 CH_3); 3.49 (t, J 5.5 Hz, 2H, N-CH_2); 3.55 (t, *J* 5.5 Hz, 2H, N-CH_2); 3.70-3.85 (m, 8H, 4 N-CH_2); 3.93 (t, *J* 5.5 Hz, 2H, N-CH_2); 7.05 (dd, *J* 12.2 2.2 Hz, 1H, Ar); 7.16 (dd, *J* 8.4 2.2 Hz, 1H, Ar); 7.32-7.37 (m, 1H, Ar); 7.41 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.6 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.18-8.20 (m, 2H, 2 Ar); 8.30-8.33 (m, 2H, 2 Ar); 8.38 (bs, 2H, 2 Ar). 2개의 COOH는 관찰되지 않았다.

[2074] M/Z $(M+H)^+$: 765.6.

[2075] 화합물 **181**: 1-(3-클로로피리딘-2-일)-3-메틸렌사이클로부탄-1-카보니트릴

[2076] 화합물 **181**은 3-클로로-2-플루오로피리딘 (1.0 g) 및 3-메틸렌사이클로부탄-1-카보니트릴로부터 일반 절차 (I)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **181** (0.98 g, 63%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2077] M/Z $(M[^{35}Cl]+H^+)$: 205.6

[2078] 화합물 **182**: (1-(3-클로로피리딘-2-일)-3-메틸사이클로부틸)메탄아민

[2079] 화합물 **182** (587 mg, 59%)는 화합물 **181** (978 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVa)에 따라 황색 오일로서 수득하였다.

[2080] M/Z $(M[^{35}Cl]+H^+)$: 211.6.

[2081] 화합물 **183**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[2082] 화합물 **183**은 화합물 **182** (585 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠으로부터 일반 절차 (Xc)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 EtOAc 100%)로 정제하여 화합물 **183** (301 mg, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2083] M/Z $(M[^{35}Cl]+H^+)$: 303.3

[2084] 화합물 **184**: (주 부분 입체 이성질체) 5'-브로모-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[2085] 및 화합물 **185**: (부 부분 입체 이성질체) 5'-브로모-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

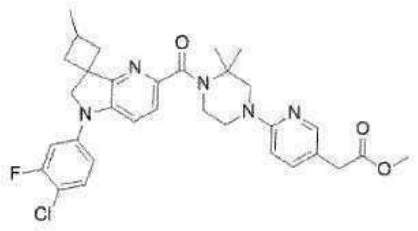
[2086] 화합물 **184** 및 화합물 **185**는 화합물 **183** (301 mg)으로부터 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 제조하였다. 조 물

질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 85:15)로 정제하여 화합물 **184** (231 mg, 61%)를 백색 고체로서 수득하고 화합물 **185** (71 mg, 19%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2087] 화합물 **184**: M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 383.1

[2088] 화합물 **185**: M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 383.1

[2089] 실시예 **153**: (주 부분 입체 이성질체) 메틸 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

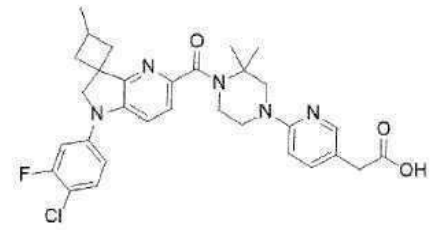
[2090] 

[2091] 실시예 **153**은 화합물 **184** (115 mg) 및 화합물 **111** (2.0 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 실시예 **153** (49 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2092] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.15-1.23 (m, 3H, CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 1.90-1.98 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.53-2.72 (m, 3H, CHMe + 2 CH_aH_b); 3.49-3.66 (m, 8H, $CH_2C(O)$ + 3 N-CH_2); 3.86 (s, 3H, O-CH_3); 4.12 (m, 2H, N-CH_2); 6.52-6.61 (m, 1H, Ar); 7.15-7.19 (m, 1H, Ar); 7.22-7.60 (m, 5H, Ar); 7.93-7.97 (m, 1H, Ar).

[2093] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 592.4

[2094] 실시예 **154**: (주 부분 입체 이성질체) 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2095] 

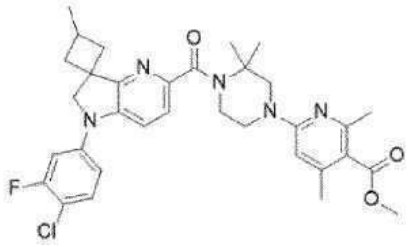
[2096] 실시예 **154**는 실시예 **153** (49 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **154** (7 mg, 2 단계에 걸쳐 4%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2097] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.17 (d, *J* 6.7 Hz, 3H, CH_3); 1.54 (s, 6H, 2 CH_3); 1.87-2.00 (m, 2H, CHaHb-CHMe-CHa'Hb'); 2.55-2.64 (m, 2H, CHaHb-CHMe-CHa'Hb'); 2.65-2.80 (m, 1H, CHMe); 3.50-3.60 (m, 2H, N-CH_2); 3.60-3.71 (m, 2H, N-CH_2); 3.82-4.02 (m, 2H, N-CH_2); 3.91 (s, 2H, CH_2-COOH); 4.13 (s, 2H, N-CH_2); 6.74-7.11 (m, 1H, Ar); 7.14-7.20 (m, 1H, Ar); 7.30-7.35 (m, 1H, Ar); 7.39 (d, *J* 8.9 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.68 (m, 2H, 2 Ar); 7.61-7.90 (m, 1H, Ar); 7.93-7.97 (m, 1H, Ar); 12.10-12.70 (m, 1H, COOH).

[2098] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 578.5.

[2099] 실시예 **155**: (주 부분 입체 이성질체) 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피

로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트



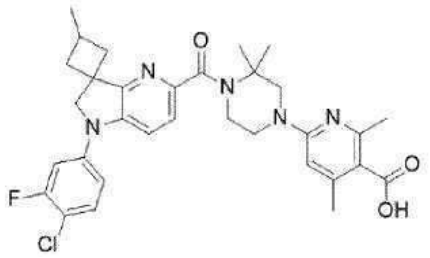
[2100]

[2101] 실시예 **155**는 화합물 **184** (115 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **155** (79 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2102] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.15-1.23 (m, 3H, CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 1.90-1.98 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.22 (s, 3H, CH_3); 2.33 (s, 3H, CH_3); 2.53-2.72 (m, 3H, CHMe + 2 CH_aH_b); 3.59-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 3.77 (s, 3H, O-CH_3); 3.87-3.89 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.11 (s, 2H, N-CH_2); 6.33 (s, 1H, Ar); 7.15-7.19 (m, 1H, Ar); 7.24-7.45 (m, 3H, 3 Ar); 7.48-7.57 (m, 1H, Ar).

[2103] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 606.5.

[2104] 실시예 **156**: (주 부분 입체 이성질체) 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



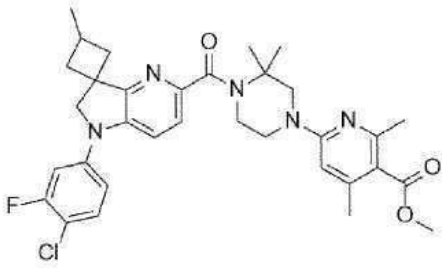
[2105]

[2106] 실시예 **156**은 실시예 **155** (79 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **156** (37 mg, 20%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2107] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.17 (d, *J* 7.0 Hz, 3H, CH-CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 1.88-2.00 (m, 2H, CH_aH_b); 2.28 (s, 3H, Ar-CH_3); 2.42 (s, 3H, Ar-CH_3); 2.54-2.62 (m, 2H, CH_aH_b); 2.68-2.84 (m, 1H, CH-Me); 3.59-3.72 (m, 2H, N-CH_2); 3.91-4.00 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.12 (s, 2H, N-CH_2); 6.27-6.62 (m, 1H, Ar); 7.18 (dd, *J* 9.2, 2.3 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, *J* 11.8, 2.3 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, *J* 8.67 Hz, 1H, Ar); 7.50-7.59 (m, 2H, 2 Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2108] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 592.4

[2109] 실시예 **157**: (부 부분 입체 이성질체) 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트



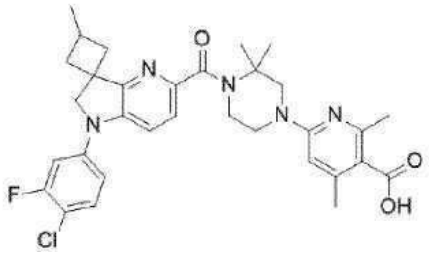
[2110]

[2111] 실시예 157은 화합물 185 (71 mg) 및 화합물 10 (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 157 (48 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2112] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.20 (d, *J* 6.4 Hz, 3H, CH-CH_3); 1.38 (s, 6H, 2 CH_3); 2.02-2.16 (m, 2H, 2 C**H**$_a$H$_b$); 2.22 (s, 3H, CH_3); 2.31-2.38 (m, 5H, CH_3 + 2 C**H**$_a$H$_b$); 3.42-3.49 (m, 1H, CHMe); 3.59-3.70 (m, 2H, N-CH_2); 3.77 (s, 3H, O-CH_3); 3.83-3.89 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.23 (s, 2H, N-CH_2); 6.34 (s, 1H, Ar); 7.15-7.19 (m, 1H, Ar); 7.24-7.45 (m, 3H, 3 Ar); 7.48-7.57 (m, 1H, Ar).

[2113] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 606.5.

[2114] 실시예 158: (부 부분 입체 이성질체) 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



[2115]

[2116] 실시예 158은 실시예 157 (79 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 158 (37 mg, 20%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2117] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.20 (d, *J* 6.4 Hz, 3H, CH-CH_3); 1.53 (s, 6H, 2 CH_3); 2.08-2.16 (m, 2H, CH_aH_b); 2.30 (s, 3H, Ar-CH_3); 2.34-2.40 (m, 2H, CH_aH_b); 2.46 (s, 3H, Ar-CH_3); 2.53-2.61 (m, 1H, CH-Me); 3.67-3.79 (m, 2H, N-CH_2); 3.88-3.99 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.25 (s, 2H, N-CH_2); 6.45-6.74 (m, 1H, Ar); 7.20 (dd, *J* 9.1, 2,5 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, *J* 12.0, 2,5 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.59 (m, 2H, 2 Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2118] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 592.4.

[2119] 화합물 186: 메틸 2-(6-클로로피리딘-3-일)프로파노에이트

[2120] 화합물 186 (410 mg, 76%)은 NaH (1.0 eq.) 및 MeI (1.0 eq)를 사용하여 THF 중에서 일반 절차 (XIII)에 따라 메틸 2-(6-클로로피리딘-3-일)아세테이트 (500 mg)로부터 황색 오일로서 추가 정제 없이 수득하였다.

[2121] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 200.1

[2122] 화합물 187: 3급-부틸 4-(5-(1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트

[2123] 화합물 187은 화합물 186 (600 mg) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여

일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 조 화합물 **187** (780 mg)을 황색 고체로서 수득하고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

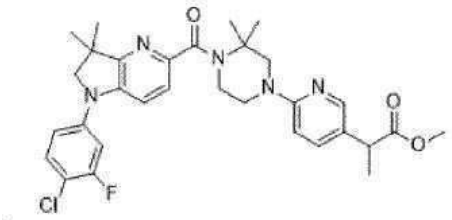
[2124] M/Z $(M+H)^+$: 378.1

[2125] 화합물 **188**: 메틸 2-(6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)프로파노에이트 하이드로클로라이드

[2126] 화합물 **188**은 TFA를 사용하여 DCM 중의 화합물 **187** (780 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨 다음 이온 교환 크로마토그래피 (Isolute SCX-2, DCM에 부하, MeOH 중의 NH_3 1N로 용출)로 정제하고, HCl (0.1N, aq.)로 동결 건조시켜 화합물 **188** (265 mg, 28%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[2127] M/Z $(M+H)^+$: 278.1

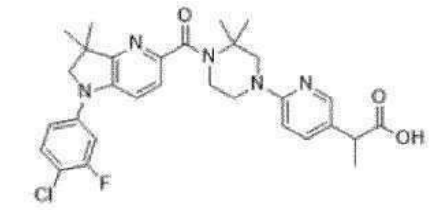
[2128] 실시예 **159**: 메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)프로파노에이트

[2129] 

[2130] 실시예 **159**는 화합물 **71** (130 mg) 및 화합물 **188** (2.0 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **159** (154 mg)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2131] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 580.4

[2132] 실시예 **160**: 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)프로판산

[2133] 

[2134] 실시예 **160**은 실시예 **158** (154 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 60:40 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **160** (98 mg, 39%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2135] ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ: 1.45 (s, 6H, 2 CH_3); 1.53 (d, *J* 7.3 Hz, 3H, CH-**CH_3**); 1.69 (s, 6H, 2 CH_3); 3.77-3.84 (m, 3H, N-**CH_2** + Ar-CH); 3.88 (s, 2H, N-**CH_2**); 3.94 (s, 2H, N-**CH_2**); 4.09 (t, *J* 5.5 Hz, 2H, N-**CH_2**); 7.14-7.18 (m, 1H, Ar); 7.22 (dd, *J* 11.4 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.41-7.51 (m, 3H, 3 Ar); 7.56 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.88 (d, *J* 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.12 (dd, *J* 9.9 1.9Hz, 1H, Ar).

[2136] M/Z$(M[^{35}Cl]+H)^+$: 566.4.

[2137] 화합물 **189**: 2-(3-클로로피리딘-2-일)-2-메틸프로판니트릴

[2138] 화합물 **189** (4.13 g, 90%)는 일반 절차 (I)에 따라 3-클로로-2-플루오로피리딘 (3.3 g) 및 이소부티로니트릴로

부터 황색 오일로서 추가 정제 없이 수득하였다.

[2139] M/Z (M[^{35}Cl]+H^{+}): 181.4

[2140] 화합물 **190**: 2-(3-클로로피리딘-2-일)-2-메틸프로판-1-아민

[2141] 화합물 **190** (2.07 g, 49%)은 화합물 **189** (4.10 g)로부터 출발하여 일반 절차 (XVa)에 따라 황색 오일로서 수득하였다.

[2142] M/Z (M[^{35}Cl]+H^{+}): 185.2

[2143] 화합물 **191**: 4-((2-(3-클로로피리딘-2-일)-2-메틸프로필)아미노)사이클로헥산-1-카보니트릴

[2144] THF (5 mL) 중의 화합물 **190** (100 mg)의 용액에 THF (5 mL) 중의 4-옥소-사이클로헥산카보니트릴 (100 mg)의 용액, 아세트산 (31 μL) 및 수소화트리아세톡시붕소나트륨 (230 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반한 다음 $NaHCO_3$ (sat. aq. 50 mL)로 켄칭시키고, EtOAc (3*80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (KPNH, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 75:25)로 정제하여 화합물 **191** (89 mg, 56%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2145] M/Z (M[^{35}Cl]+H^{+}): 292.2

[2146] 화합물 **192**: 4-(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)사이클로헥산-1-카보니트릴

[2147] 화합물 **192**는 화합물 **191** (158 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (Xd)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 화합물 **192** (75 mg, 54%)를 황색 오일로서 수득하였다.

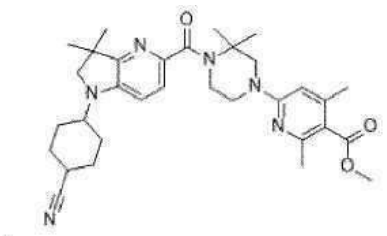
[2148] M/Z (M+H)$^{+}$: 256.2.

[2149] 화합물 **193**: 4-(5-브로모-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)사이클로헥산-1-카보니트릴

[2150] 화합물 **193** (395 mg, 96%)은 화합물 **192** (316 mg)로부터 출발하여 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 베이지색 고체로서 추가 정제 없이 수득하였다.

[2151] M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^{+}$: 334.2

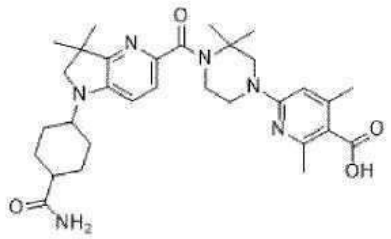
[2152] 실시예 **161**: 메틸 6-(4-(1-(4-시아노사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

[2153] 

[2154] 실시예 **161**은 화합물 **193** (200 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **161** (125 mg)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2155] M/Z (M+H)$^{+}$: 559.5

[2156] 실시예 **162**: 6-(4-(1-(4-카바모일사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



[2157]

[2158] 실시예 **162**는 실시예 **161** (58 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 95:05 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **162** (8 mg, 2 단계에 걸쳐 2%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2159] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.66 (s, 6H, 2 CH_3); 1.36-1.57 (m, 10H, 2 CH_2 +2 CH_3); 1.73-1.85 (m, 4H, 2 CH_2); 2.02-2.11 (m, 1H, CH); 2.34 (s, 3H, CH_3); 3.26-3.29 (m, 2H, N-**CH_2**); 3.42-3.51 (m, 1H, N-**CH**); 3.67(bs, 2H, N-**CH_2**); 3.92-3.94 (m, 4H, 2 N-**CH_2**); 6.72-6.78 (m, 2H, NH_2); 7.84 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.25 (bs, 1H, Ar); 7.31 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2160] M/Z (M+H)$^+$: 563.5

[2161] 화합물 **194**: N-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2-메틸프로필)-4,4-디플루오로사이클로헥산-1-아민

[2162] THF (8 mL) 중의 화합물 **190** (200 mg)의 용액에 4,4-디플루오로사이클로헥산-1-온 (218 mg), 아세트산 (62 μL) 및 수소화트리아세톡시붕소나트륨 (460 mg)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반한 다음 $NaHCO_3$ (sat. aq. 50 mL)로 켄칭시키고, EtOAc (3*80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켜 조 화합물 **194** (344 mg)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[2163] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 303.3

[2164] 화합물 **195**: 1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[2165] 화합물 **195**는 화합물 **194** (328 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (Xd)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **195** (198 mg, 2 단계에 걸쳐 69%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2166] M/Z (M+H)$^+$: 267.2.

[2167] 화합물 **196**: 5-브로모-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[2168] 화합물 **196** (230 mg, 90%)은 화합물 **195** (198 mg)로부터 출발하여 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 베이지색 고체로서 추가 정제 없이 수득하였다.

[2169] M/Z (M[^{81}Br]+H)$^+$: 345.4.

[2170] 화합물 **197**: 메틸 1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실레이트

[2171] 화합물 **197**은 화합물 **196** (230 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XIX)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **197** (144 mg, 67%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[2172] M/Z (M+H)$^+$: 325.3.

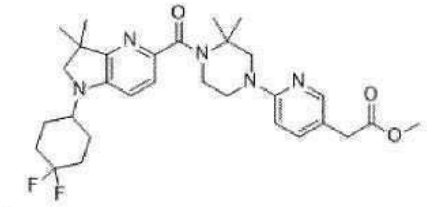
[2173] 화합물 **198**: 1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실산

[2174] 화합물 **198**은 화합물 **197** (144 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 화합물 **198** (118

mg, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2175] M/Z (M+H)$^+$: 311.3

[2176] 실시예 **163**: 메틸 2-(6-(4-(1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

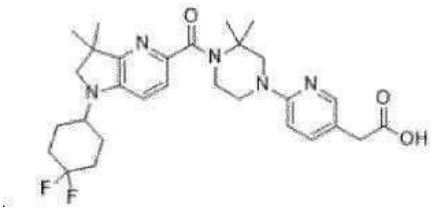
[2177] 

[2178] 실시예 **163**은 MeTHF 중의 화합물 **198** (118 mg), 화합물 **10** (1.1 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **163** (159 mg, 75%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2179] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.25 (s, 6H, 2 CH_3); 1.47 (s, 6H, 2 CH_3); 1.61-1.80 (m, 4H, 2 CH_2); 1.91-2.11 (m, 4H, 2 CH_2); 3.27 (s, 2H, Ar-CH_2); 3.48-3.53 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.60 (s, 3H, O-CH_3); 3.67-3.75 (m, 1H, N-CH); 3.78-3.86 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.58 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 6.83 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.28 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.43 (dd, *J* 2.4, 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.95 (d, *J* 2.4 Hz, 1H, Ar);

[2180] M/Z (M+H)$^+$: 556.5

[2181] 실시예 **164**: 2-(6-(4-(1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

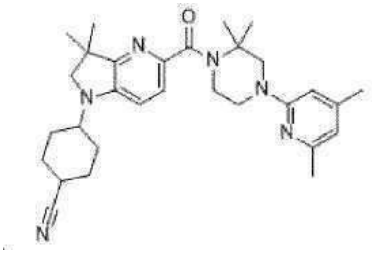
[2182] 

[2183] 실시예 **164**는 실시예 **163** (58 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 95:05 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **164** (8 mg, 2 단계에 걸쳐 2%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2184] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.25 (s, 6H, 2 CH_3); 1.48 (s, 6H, 2 CH_3); 1.61-1.71 (m, 2H, CH_2); 1.76-1.80 (m, 2H, CH_2); 1.91-2.10 (m, 4H, 2 CH_2); 2.28 (s, 2H, Ar-CH_2); 3.48-3.56 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.67-3.75 (m, 1H, N-CH); 3.84-3.89 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.75-6.85 (m, 2H, 2 Ar); 7.30 (d, *J* 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.57 (bs, 1H, Ar); 7.93-7.94 (m, 1H, Ar); 12.39 (bs, 1H, COOH);

[2185] M/Z (M+H)$^+$: 542.4.

[2186] 실시예 **165**: 4-(5-(4-(4,6-디메틸피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)사이클로헥산-1-카보니트릴

[2187] 

[2188] 피리딘 (1 mL) 중의 실시예 **161** (58 mg)의 용액에 요오드화리튬 (42 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고 120℃에서 48시간 동안 가열한 다음 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 40:60)로 정제하고 HCl 물로 동결 건조시켜 실시예 **165** (5 mg, 2 단계에 걸쳐 2%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2189] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.24-1.26 (m, 6H, 2 CH_3); 1.49 (s, 6H, 2 CH_3); 1.58-1.80 (m, 6H, 3 CH_2); 1.94-2.34 (m, 8H, CH_2 + 2 CH_3); 3.1-3.24 (m, 1H, CH); 3.31 (s, 2H, CH_2); 3.54-3.56 (m, 3H, N-CH + N-CH_2); 3.83-3.84 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.27-6.57 (m, 2H, 2 Ar); 6.81 (d, *J* 8.1 Hz, 1H, Ar); 7.29 (d, *J* 8.1 Hz, 1H, Ar).

[2190] M/Z (M+H)$^+$: 501.4.

[2191] 화합물 **199**: N-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2-메틸프로필)사이클로펜탄아민

[2192] THF (8 mL) 중의 화합물 **190** (150 mg)의 용액에 사이클로펜타논 (102 mg), 아세트산 (47 μL) 및 수소화트리아세톡시붕소나트륨 (344 mg)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반한 다음 $NaHCO_3$ (sat. aq. 50 mL)로 켄칭시키고, EtOAc (3*80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켜 조 화합물 **199** (167 mg)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[2193] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 253.1

[2194] 화합물 **200**: 1-사이클로펜틸-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[2195] 화합물 **200**은 화합물 **199** (220 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (Xd)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 55:45)로 정제하여 화합물 **200** (114 mg, 2 단계에 걸쳐 39%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2196] M/Z (M+H)$^+$: 217.2.

[2197] 화합물 **201**: 5-브로모-1-사이클로펜틸-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[2198] 화합물 **201** (138 mg, 89%)은 화합물 **200** (114 mg)으로부터 출발하여 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 갈색 고체로서 추가의 정제 없이 수득하였다.

[2199] M/Z (M[^{81}Br]+H)$^+$: 295.2.

[2200] 화합물 **202**: 메틸 1-사이클로펜틸-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실레이트

[2201] 화합물 **202**는 화합물 **201** (138 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XIX)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **202** (88 mg, 69%)를 황색 오일로서 수득하였다.

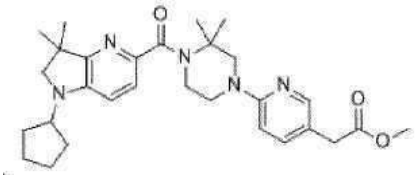
[2202] M/Z (M+H)$^+$: 275.1.

[2203] 화합물 **203**: 1-사이클로펜틸-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실산

[2204] 화합물 **203**은 화합물 **202** (88 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 화합물 **203** (68 mg, 81%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2205] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 261.1

[2206] 실시예 **166**: 메틸 2-(6-(4-(1-사이클로펜틸-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

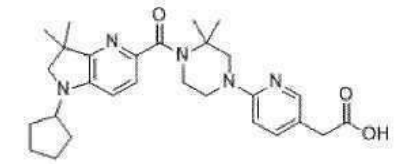
[2207] 

[2208] 실시예 **166**은 MeTHF 중의 화합물 **203** (68 mg), 화합물 **111** (1.1 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **166** (92 mg, 70%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2209] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.25 (s, 6H, 2 CH_3); 1.47 (s, 6H, 2 CH_3); 1.58-1.68 (m, 6H, 3 CH_2); 1.78-1.87 (m, 2H, CH_2); 3.27 (s, 2H, Ar-CH_2); 3.42-3.55 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.53 (s, 3H, O-CH_3); 3.78-3.85 (m, 5H, N-CH + 2 N-CH_2); 6.58 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 6.79 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.25 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.43 (dd, *J* 2.4, 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.95 (d, *J* 2.4 Hz, 1H, Ar);

[2210] M/Z (M+H)$^{+}$: 506.5

[2211] 실시예 **167**: 2-(6-(4-(1-사이클로펜틸-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2212] 

[2213] 실시예 **167**은 실시예 **166** (97 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 40:60)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **167** (44 mg, 43%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2214] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.25 (s, 6H, 2 CH_3); 1.48 (s, 6H, 2 CH_3); 1.61-1.71 (m, 2H, CH_2); 1.76-1.80 (m, 2H, CH_2); 1.91-2.10 (m, 4H, 2 CH_2); 2.28 (s, 2H, Ar-CH_2); 3.48-3.56 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.67-3.75 (m, 1H, N-CH); 3.84-3.89 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.75-6.85 (m, 2H, 2 Ar); 7.30 (d, *J* 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.57 (bs, 1H, Ar); 7.93-7.94 (m, 1H, Ar); 12.39 (bs, 1H, COOH);

[2215] M/Z (M+H)$^{+}$: 542.4.

[2216] 화합물 **204**: 메틸 1-(4-시아노사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실레이트

[2217] 화합물 **204**는 화합물 **193** (100 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XIX)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **204** (68 mg, 73%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

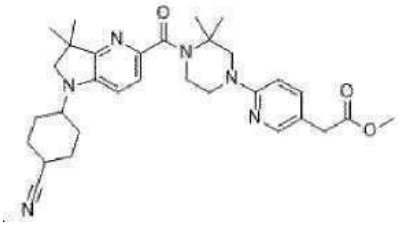
[2218] M/Z (M+H)$^{+}$: 314.3.

[2219] 화합물 **205**: 메틸 1-(4-시아노사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실레이트

[2220] 화합물 **205**는 화합물 **204** (117 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 화합물 **205** (92 mg, 82%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2221] M/Z $(M+H)^+$: 300.2

[2222] 실시예 **168**: 메틸 2-(6-(4-(1-(4-시아노사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

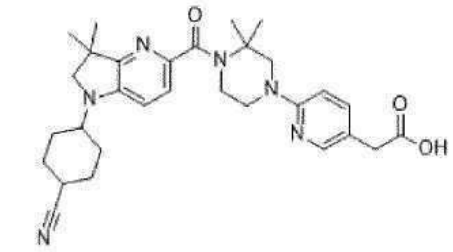
[2223] 

[2224] 실시예 **168**은 MeTHF 중의 화합물 **205** (92 mg), 화합물 **111** (1.1 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 25:75)로 정제하여 실시예 **168** (143 mg, 85%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2225] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.24-1.26 (m, 6H, 2 CH_3); 1.47-1.53 (m, 6H, 2 CH_3); 1.53-1.77 (m, 6H, 3 CH_2); 1.95-2.13 (m, 2H, CH_2); 3.18-3.31 (m, 3H, 3 CH); 3.49-3.55 (m, 5H, N-CH_2 + $CH_2C(O)$ + N-CH); 3.60 (s, 3H, O-CH_3); 3.82-3.87 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.59 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 6.80 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.27 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.44 (dd, *J* 2.1, 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.95 (d, *J* 2.1 Hz, 1H, Ar);

[2226] M/Z $(M+H)^+$: 545.5

[2227] 실시예 **169**: 2-(6-(4-(1-(4-시아노사이클로헥실)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2228] 

[2229] 실시예 **169**는 실시예 **168** (143 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 90:10 내지 50:50)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **169** (17 mg, 12%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2230] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.24-1.26 (m, 6H, 2 CH_3); 1.47-1.53 (m, 7H, C**Ha**Hb + 2 CH_3); 1.58-1.77 (m, 6H, 3 CH_2); 1.95-2.13 (m, 2H, CH_2); 3.20-3.24 (m, 1H, CHa**Hb**); 3.30 (m, 1H, CH); 3.45 (s, 2H, N-**CH_2**); 3.53-3.54 (m, 3H, **CH**-N + N-**CH_2**); 3.82-3.87 (m, 4H, 2 N-**CH_2**); 6.68-6.72 (m, 1H, Ar); 6.79-6.82 (m, 1H, Ar); 7.25-7.29 (m, 1H, Ar); 7.50 (bs, 1H, Ar); 7.93-7.95 (m, 1H, Ar); 12.33 (m, 1H, COOH).

[2231] M/Z $(M+H)^+$: 531.4.

[2232] 화합물 **206**: 3-클로로-N-(3,4-디플루오로페닐)-N-(2-메틸알릴)피라진-2-아민

[2233] 조 화합물 **206** (970 mg)은 4-클로로-3-플루오로아닐린을 사용하여 500 mg 규모로 일반 절차 (XVII)에 따라 갈색 오일로서 수득하였다.

[2234] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 296.2.

[2235] 화합물 **207**: 5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2236] 화합물 **207**은 조 화합물 **206** (970 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XVIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **207** (482 mg, 2 단계에 걸쳐 55%)을 황색 고체로서 수득하였다.

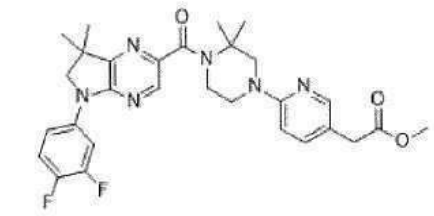
[2237] M/Z $(M+H)^+$: 262.2

[2238] 화합물 **208**: 2-브로모-5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2239] 화합물 **208** (476 mg, 76%)은 화합물 **207** (482 mg)로부터 출발하여 추가 정제 없이 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 갈색 고체로서 수득하였다.

[2240] M/Z ($M[^{81}Br]+H)^+$: 340.1.

[2241] 실시예 **170**: 메틸 2-(6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

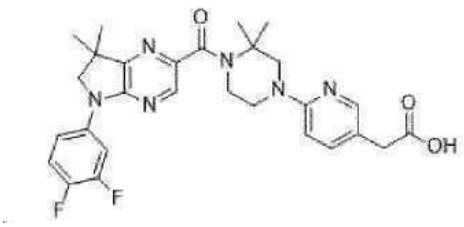
[2242] 

[2243] 실시예 **170**은 화합물 **208** (75 mg) 및 화합물 **111** (2.0 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **170** (60 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2244] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.46-3.53 (m, 4H, N-CH_2 + $CH_2C(O)$); 3.60 (s, 3H, O-CH_3); 3.76-3.90 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 6.58-6.61 (m, 1H, Ar); 7.39-7.55 (m, 3 H, Ar); 7.63-7.70 (m, 1H, Ar); 7.96 (s,1H, Ar); 8.06 - 8.16 (m, 1H, Ar); 8.19 (s, 1H, Ar).

[2245] M/Z $(M+H)^+$: 551.4.

[2246] 실시예 **171**: 2-(6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2247] 

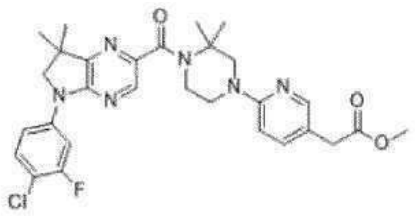
[2248] 실시예 **171**은 실시예 **170** (60 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **171** (28 mg, 2 단계에 걸쳐 22%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2249] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3); 3.66 (s, 2H, $CH_2C(O)$);

3.69-3.77 (m, 2H, N-CH_2); 3.87-3.96 (m, 2H, N-CH_2); 3.98 (bs, 4H, 2 N-CH_2); 7.26-7.44 (m, 1H, Ar); 7.48-7.55 (m, 1H, Ar); 7.61-7.70 (m, 1H, Ar); 7.91-8.03 (m, 2H, 2 Ar); 8.08-8.13 (m, 1H, Ar); 8.23 (s, 1H, Ar); 12.25-14.14 (s, 1H, COOH).

[2250] M/Z $(M+H)^+$: 537.3.

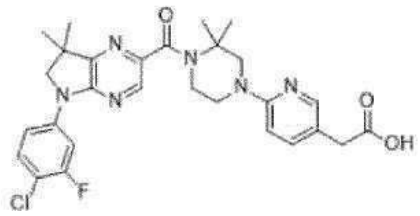
[2251] 실시예 **172**: 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

[2252] 

[2253] 실시예 **172**는 화합물 **128** (1.0 g) 및 화합물 **111** (2.0 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **172** (0.82 g, 51%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2254] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 567.3

[2255] 실시예 **173**: 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2256] 

[2257] 실시예 **173**은 실시예 **172** (84 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **173** (50 mg, 2 단계에 걸쳐 54%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2258] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3); 3.64 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.66-3.75 (m, 2H, N-CH_2); 3.86-3.95 (m, 2H, N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H); 7.15-7.43 (m, 1H, Ar); 7.63 (t, *J* 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.73 (dd, *J* 9.0, 2.6 Hz,1H, Ar); 7.85-8.00 (m, 2H, 2 Ar); 8.10 (dd, *J* 12.5, 2.6 Hz, 1H, Ar); 8.25 (s, 1H, Ar); 12.08-14.53 (s, 1H, COOH).

[2259] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 553.3.

[2260] 화합물 **209**: 메틸 2-(6-클로로피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트

[2261] 화합물 **209** (210 mg, 37%)는 NaH (3.0 eq.) 및 MeI (3.0 eq)를 사용하여 THF에서 일반 절차 (XIII)에 따라 메틸 2-(6-클로로피리딘-3-일)아세테이트 (500 mg)로부터 황색 오일로서 추가 정제 없이 수득하였다.

[2262] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 214.1

[2263] 화합물 **210**: 3급-부틸 4-(5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트

[2264] 화합물 **210**은 화합물 **209** (330 mg) 및 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (1.2 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (Xb)에 따라 제조하였다. 조 화합물 **210** (580 mg)을 황색 고체로서 수득하고 다음 단계에서 바로 사

용하였다.

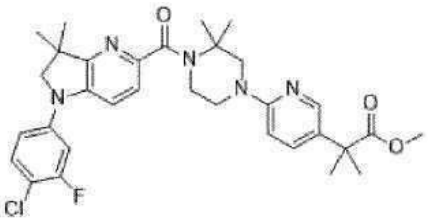
[2265] M/Z (M+H)$^+$: 392.3

[2266] 화합물 **211**: 메틸 2-(6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트 하이드로클로라이드

[2267] 화합물 **211**은 TFA를 사용하여 DCM 중의 화합물 **210** (580 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XII)에 따라 제조하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨 다음 이온 교환 크로마토그래피 (Isolute SCX-2, DCM에 부하, MeOH 중의 NH_3 1N로 용출)로 정제하고, HCl (0.1N, aq.)로 동결 건조시켜 화합물 **211** (210 mg, 2 단계에 걸쳐 42%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[2268] M/Z (M+H)$^+$: 292.3

[2269] 실시예 **174**: 메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트



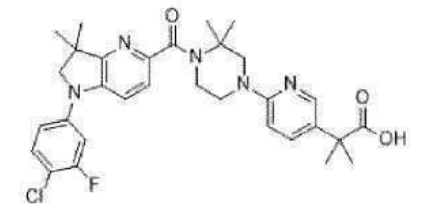
[2270]

[2271] 실시예 **174**는 화합물 **71** (100 mg) 및 화합물 **211** (2.0 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **174** (120 mg, 63%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2272] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.48 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.48-3.54 (m, 2H, N-CH_2); 3.58 (s, 3H, O-CH_3); 3.78-3.86 (m, 6H, 3 N-CH_2); 6.58-6.61 (m, 1H, Ar); 7.17-7.21 (m, 1 H, Ar); 7.30-7.37 (m, 2 H, Ar); 7.47-7.58 (m, 3H, 3 Ar); 8.05 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar).

[2273] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 594.4

[2274] 실시예 **175**: 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸프로판산



[2275]

[2276] 실시예 **175**는 실시예 **174** (154 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 60:40 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **175** (98 mg, 39%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2277] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3); 3.70-3.76 (m, 2H, N-CH_2); 3.87 (bs, 2H, N-CH_2); 3.93-3.99 (m, 4H, 2 N-CH_2); 7.19 (dd, *J* 8.6 2.9 Hz, 1H, Ar); 7.31-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.40 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 7.75-7.79 (m, 1H, Ar); 8.01-8.08 (m, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2278] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 580.4

[2279] 화합물 **212**: 4-메틸-N-(피리딘-3-일)벤젠설폰아미드

[2280] 60 ml의 피리딘 중의 3-아미노피리딘 (10.0 g)의 용액에 p-토실 클로라이드 (24.3 g)를 첨가하고 용액을 120℃에서 가열하였다. 2시간 후 용액을 냉수 (100 mL, 0℃)에 부었으며, 백색 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 세척하였다. 고체를 THF에 용해시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시켜 화합물 **212** (20.0 g, 75%)를 백색 고체로서 제공하였다.

[2281] M/Z (M+H)$^{+}$: 249.2

[2282] 화합물 **213**: 4-메틸-N-(3-메틸부트-3-엔-1-일)-N-(피리딘-3-일)벤젠설폰아미드

[2283] THF (150 mL) 중의 화합물 **212** (5.00 g)의 용액에 3-메틸부트-3-엔-1-올 (1.73 g) 및 트리페닐포스핀 (5.28 g)을 첨가하였다. 그후, 디이소프로필 아조디카복실레이트 (407 mg)를 0℃에서 적가하였다. 반응물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (150 mL)로 켄칭시킨 다음 EtOAc (3*200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc, 80:20)로 정제하여 화합물 **213** (5.00 g, 78%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2284] M/Z (M+H)$^{+}$: 317.2

[2285] 화합물 **214**: 4,4-디메틸-1-토실-1,2,3,4-테트라하이드로-1,5-나프티리딘

[2286] EtOH (100 mL) 중의 화합물 **213** (5.00 g)의 용액에 철 트리(4-메톡시펜트-3-엔-2-온) (5.58 g), 2-(3급-부틸퍼옥시)-2-메틸프로판 (2.31 g) 및 실릴벤젠 (4.28 g)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 16시간 동안 가열한 다음 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (100 mL)로 켄칭시킨 다음 EtOAc (3*200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc, 75:25)로 정제하여 화합물 **214** (1.00 g, 20%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2287] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz,) δ: 1.08-1.10 (m, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.40-1.46 (m, 2H, CH_2); 2.38 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.78-3.84 (m, 2H, N-CH_2); 7.10-7.15 (m, 1H); 7.22 (d, *J* 7.4 Hz, 2H); 7.45 (d, *J* 7.4 Hz, 2H); 8.16 (d, *J* 8.4 Hz, 1H); 8.35-8.40 (m, 1H).

[2288] M/Z (M+H)$^{+}$: 317.2

[2289] 화합물 **215**: 4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1,5-나프티리딘

[2290] HBr (aq. 40%wt, 50 mL) 중의 화합물 **214** (1.50 g)의 용액을 70℃에서 12시간 동안 가열하였다. 용액을 $NaHCO_3$ (1M aq., pH = 9로 되도록)로 처리하고 EtOAc (3*100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc, 75:25)로 정제하여 화합물 **215** (600 mg, 78%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2291] M/Z (M+H)$^{+}$: 163.2

[2292] 화합물 **216**: 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1,5-나프티리딘

[2293] 톨루엔 (15 mL) 중의 화합물 **215** (160 mg)의 용액에 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드 (72 mg), 1-클로로-2-플루오로-4-요오도벤젠 (379 mg), 2-(디사이클로헥실포스파닐)-2',4',6'-트리스(이소프로필)비페닐 (47 mg) 및 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (190 mg)를 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 (30 mL)로 켄칭시킨 다음 EtOAc (3*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc, 75:25)로 정제하여 화합물 **216** (115 mg, 40%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2294] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 291.2

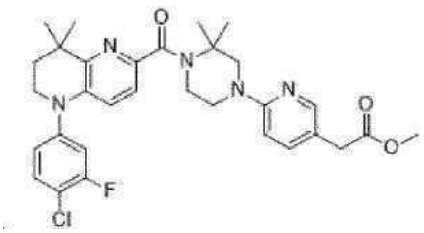
[2295] 화합물 **217**: 6-브로모-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1,5-나프티리딘

[2296] MeCN (15 mL) 중의 화합물 **216** (115 mg)의 용액에 아세트산 (25 μL) 및 N-브로모숙신이미드 (70 mg)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 $NaHCO_3$ (1M aq., pH = 9로 되도록)로 처리하고 EtOAc (3*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc, 90:10)로 정제하여 화합물 **217** (120 mg, 82%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2297] M/Z (M[^{81}Br][^{35}Cl]+H)$^+$: 369.0

[2298] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.26-1.30 (m, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.84-1.89 (m, 2H, CH_2); 3.59-3.63 (m, 2H, N-CH_2); 7.05 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.13 (ddd, *J* 4.2, 3.5, 2.9 Hz, 2H, 2 Ar); 7.37 (dd, *J* = 11.3, 2.5 Hz, 1H, Ar);7.56 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar).

[2299] 실시예 **176**: 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8,8-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,5-나프티리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

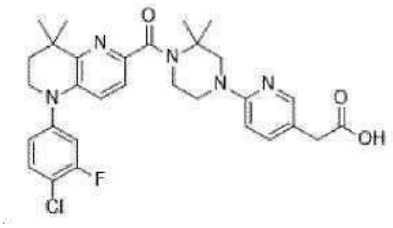
[2300] 

[2301] 디옥산 (10 mL) 중의 화합물 **217** (100 mg)의 용액에 Xantphos Pd G4 (26 mg), 트리에틸아민 (60 μL) 및 화합물 **111** (71 mg)을 첨가하였다. 반응물을 CO 분위기에서 100℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 (100 mL)로 희석시킨 다음 EtOAc (3*50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피로 정제하여 실시예 **176** (140 mg, 89%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2302] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.30-1.36 (m, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.49 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.86-1.89 (m, 2H, CH_2); 3.50-3.56 (m, 4H, $CH_2C(O)$ + N-CH_2); 3.61 (s, 3H, O-CH_3); 3.63-3.69 (m, 2H, N-CH_2); 3.80-3.87 (m, 2H, N-CH_2); 3.92-3.96 (m, 2H, N-CH_2); 6.58-6.61 (m, 1H, Ar); 7.10 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.16-7.20 (m, 1 H, Ar); 7.25 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.39-7.47 (m, 2H, 2 Ar); 7.60 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, Ar).

[2303] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 580.2

[2304] 실시예 **177**: 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8,8-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,5-나프티리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2305] 

[2306] THF (2 mL) 중의 실시예 **176** (150 mg)의 용액에 LiOH (124 mg) 및 H_2O (3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시키고 잔류물을 분취용 HPLC (MeCN/H_2O + 0.05% NH_3)로 정제하여 실시예 **177** (33 mg, 22%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2307] ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.34 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.49 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.89-1.97 (m, 2H, CH_2); 3.41

(s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.50-3.56 (m, 2H, $N-CH_2$); 3.64-3.69 (m, 2H, $N-CH_2$); 3.84 (s, 2H, $N-CH_2$); 3.91-3.95 (m, 2H, $N-CH_2$); 6.58-6.61 (m, 1H, Ar); 7.10 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.16-7.21 (m, 1 H, Ar); 7.25 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.40-7.46 (m, 2H, 2 Ar); 7.60 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, Ar). COOH는 관찰되지 않았다.

[2308] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 566.2

[2309] 화합물 **218**: 2-브로모-7,7-디메틸-6,7-디하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5(4H)-온

[2310] 1,4-디옥산 (15 mL) 중의 3-브로모-1H-피라졸-5-아민 (1.00 g)의 용액에 탄산세슘 (4.02 g) 및 3-메틸부트-2-에노일 클로라이드 (805 mg)를 첨가하였다. 반응물은 80℃에서 2시간 동안 및 120℃에서 2시간 동안 마이크로파 조사를 거쳤다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르 100% 내지 석유 에테르/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **218** (1.1 g)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2311] M/Z $(M[^{79}Br]+H)^+$: 244.0.

[2312] 화합물 **219**: 2-브로모-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘

[2313] 화합물 **218** (3.40 g)을 0℃에서 BH_3-THF (1M, 139 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반한 다음 MeOH (100 mL)를 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 환류시킨 다음 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 H_2O (100 mL)로 처리하고, EtOAc (3*70 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물 **219** (3.26 g)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2314] M/Z $(M[^{79}Br]+H)^+$: 230.0.

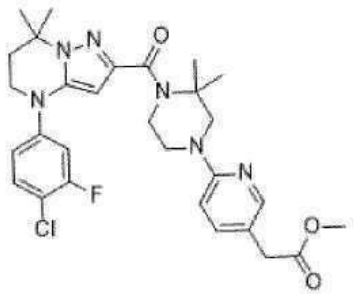
[2315] 화합물 **220**: 2-브로모-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘

[2316] 톨루엔 (100 mL) 중의 화합물 **219** (1.50 g)의 용액에 1-클로로-2-플루오로-4-요오도벤젠 (2.51 g), $Pd(dppf)Cl_2$ (477 mg), 2-(디사이클로헥실포스파닐)-2',4',6'-트리스(이소프로필)비페닐 (311 mg) 및 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (1.25 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물에 질소를 분사하고 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르 100% 내지 석유 에테르/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **220** (1.24 g, 53%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2317] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.48(s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.07-2.18 (m, 2H, CH_2); 3.65-3.78 (m, 2H, $N-CH_2$); 5.75 (s, 1H, Ar); 7.14-7.21 (m, 1H, Ar); 7.29-7.39 (m, 1H, Ar); 7.50-7.54 (m, 1H, Ar).

[2318] M/Z $(M[^{79}Br][^{35}Cl]+H)^+$: 358.0.

[2319] 실시예 **178**: 메틸 2-(6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

[2320] 

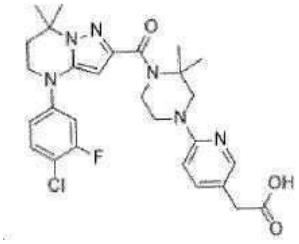
[2321] 디옥산 (50 mL) 중의 화합물 **220** (500 mg)의 용액에 화합물 **111** (734 mg), XantPhos Pd G4 (134 mg) 및 NEt_3 (282 mg)을 첨가하였다. 반응물을 CO 분위기 하에서 110℃에서 32시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르 100% 내지 석유 에테르/EtOAc

5:95)로 정제하여 실시예 **178** (189 mg, 23%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2322] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.45 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.53 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.12-2.20 (m, 2H, CH_2); 3.47 (s, 2H, CH_2C(O)); 3.50-3.54 (m, 2H, N-CH_2); 3.60 (s, 3H, O-CH_3); 3.70-3.79 (m, 2H, N-CH_2); 3.83 (s, 2H, N-CH_2); 4.10-4.20 (m, 2H, N-CH_2); 5.89 (s, 1H, Ar); 6.55-6.61 (m, 1H, Ar); 7.16-7.25 (m, 1H, Ar); 7.30-7.47 (m, 2H, 2 Ar); 7.47-7.59 (m,1H, Ar); 7.92-7.97 (m, 1H).

[2323] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 569.2

[2324] 실시예 **179**: 2-(6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

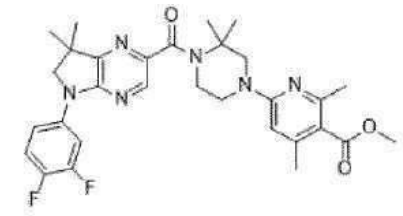
[2325] 

[2326] THF (10 mL) 중의 실시예 **178** (189 mg)의 용액에 0℃에서 물 (2.00 mL)에 용해시킨 LiOH (39.8 mg)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl (aq. 1M)를 사용하여 pH를 5로 조절하고 EtOAc (3*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 Prep-HPLC (MeCN/0.05% HCOOH를 갖는 H_2O)로 정제하여 실시예 **178** (73 mg, 39%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2327] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.45 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.53 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.13-2.22 (m, 2H, CH_2); 3.41 (s, 2H, CH_2C(O)); 3.45-3.50 (m, 2H, N-CH_2); 3.70-3.77 (m, 2H, N-CH_2); 3.83 (s, 2H, N-CH_2); 4.10-4.19 (m, 2H, N-CH_2); 5.89 (s, 1H, Ar); 6.55-6.61 (m, 1H, Ar); 7.16-7.25 (m, 1H, Ar); 7.30-7.47 (m, 2H, 2 Ar); 7.47-7.59 (m,1H, Ar); 7.92-7.97 (m, 1H), 12.15 (bs, 1H, COOH).

[2328] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 555.2.

[2329] 실시예 **180**: 메틸 6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

[2330] 

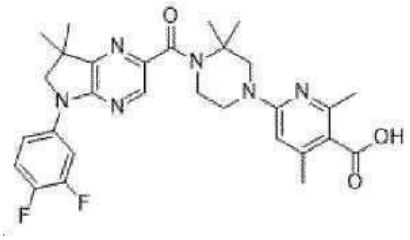
[2331] 실시예 **180**은 화합물 **208** (80 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **180** (116 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2332] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.23 (s, 3H, ArCH_3); 2.34 (s, 3H, ArCH_3); 3.49-3.53 (m, 2H, 2 N-CH_2); 3.68-3.85 (m, 5H, O-CH_3 + N-CH_2); 3.90-3.95 (m, 2H, N-CH_2); ; 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.36-7.56 (m, 2H, 2 Ar); 7.61-7.69 (m, 1H, Ar); 8.11 (ddd, *J*

13.8, 7.4, 2.2 Hz, 1H, Ar); 8.19 (s, 1H, Ar);

[2333] M/Z (M+H)$^+$: 565.1.

[2334] 실시예 **181**: 6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[2335] 

[2336] 실시예 **181**은 실시예 **180** (116 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **181** (33 mg, 2 단계에 걸쳐 24%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2337] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.38 (s, 6H, 2 x CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 x CH_3); 2.30 (s, 3H, CH_3); 2.45 (s, 3H, CH_3); 3.58-3.65 (m, 2H, N-CH_2); 3.79-3.88 (m, 2H, N-CH_2); 3.92 (s, 2H, N-CH_2); ; 3.97 (s, 2H, N-CH_2); 6.46-6.73 (bs, 1H, Ar); 7.50 (dd, *J* 19.2, 9.4 Hz, 1H, Ar); 7.59-7.69 (m, 1H, Ar); 8.11 (ddd, *J* 13.8, 7.4, 2.2 Hz, 1H, Ar); 8.19 (s, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2338] M/Z (M+H)$^+$: 551.4.

[2339] 화합물 **221**: 3-클로로-N-사이클로펜틸피라진-2-아민

[2340] MeTHF (5 mL) 중의 2,3-디플루오로피라진 (500 mg) 및 사이클로펜탄아민 (1.63 mL)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 HCl (aq. 0.1 N, 10 mL)로 세척하고 염수 (10 mL)로 세척하며, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조 화합물 **221** (560 mg)을 수득하였다.

[2341] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 198.2

[2342] 화합물 **222**: 3-클로로-N-사이클로펜틸-N-(2-메틸알릴)피라진-2-아민

[2343] THF (28 mL) 중의 화합물 **221** (560 mg)의 용액에 0℃에서 칼륨 3급-부톡사이드 (445 mg)를 첨가하였다. 10분 후, 3-브로모-2-메틸프로프-1-엔 (590 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 17시간 동안 교반한 다음 50℃에서 4시간 동안 가열하였다. 또 다른 분획의 염기 (445 mg) 및 3-브로모-2-메틸프로프-1-엔 (590 μL)을 첨가하고 혼합물을 50℃에서 또 다른 17시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (sat. aq. 150 mL)로 켄칭하고, 물 (50 mL)로 희석시키고, EtOAc (3*150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 90:10)로 정제하여 화합물 **222** (382 mg, 2 단계에 걸쳐 45%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2344] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 252.1

[2345] 화합물 **223**: 5-사이클로펜틸-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2346] 화합물 **223**은 화합물 **222** (381 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **223** (239 mg, 73%)을 황색 오일로서 수득하였다.

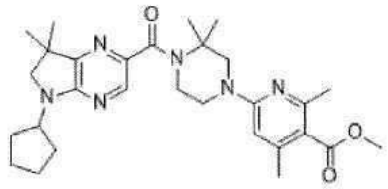
[2347] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 218.2

[2348] 화합물 **224**: 2-브로모-5-사이클로펜틸-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2349] 화합물 **224** (320 mg, 98%)는 화합물 **223** (239 mg)으로부터 출발하여 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 황색 고체로서 추가 정제 없이 수득하였다.

[2350] M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 298.2

[2351] 실시예 **182**: 메틸 6-(4-(5-사이클로펜틸-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

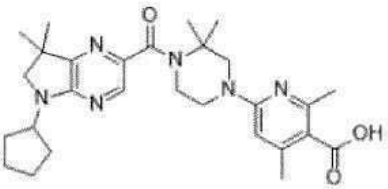
[2352] 

[2353] 실시예 **182**는 화합물 **224** (100 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 실시예 **182** (90 mg, 51%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2354] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.28 (s, 6H, 2 CH_3); 1.46 (s, 6H, 2 CH_3); 1.57-1.72 (m, 6H, 3 CH_2); 1.79-1.86 (m, 2H, CH_2); 2.23 (s, 3H, CH_3); 2.40 (s, 3H, CH_3); 3.43 (s, 2H, N-CH_2); 3.52-3.55 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, O-CH_3); 3.78-3.90 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.39 (q, *J* 7.3 Hz, 1H, N-CH); 6.36 (s, 1H, Ar); 7.95 (s, 1H, Ar).

[2355] M/Z (M+H)$^+$: 521.5

[2356] 실시예 **183**: 6-(4-(5-사이클로펜틸-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[2357] 

[2358] 실시예 **183**은 실시예 **182** (90 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 95:05 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **183** (57 mg, 60%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2359] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.29 (s, 6H, 2 CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56-1.72 (m, 6H, 3 CH_2); 1.81-1.88 (m, 2H, CH_2); 2.36 (s, 3H, CH_3); 2.55 (s, 3H, CH_3); 3.46 (s, 2H, N-CH_2); 3.69-3.72 (m, 2H, N-CH_2); 3.89 (t, *J* 5.2 Hz, 2H, N-CH_2); 3.95 (s, 2H, N-CH_2); 4.41 (m, *J* 7.3 Hz, 1H, N-CH); 6.90 (bs, 1H, Ar); 7.95 (s, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2360] M/Z (M+H)$^+$: 507.4.

[2361] 화합물 **225**: 3-클로로-N-(3-플루오로-4-메틸페닐)-N-(2-메틸알릴)피라진-2-아민

[2362] 조 화합물 **225** (1070 mg)는 3-플루오로-4-메틸아닐린을 사용하여 500 mg 규모로 일반 절차 (XVII)에 따라 갈색 오일로서 수득하였다.

[2363] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 292.2.

[2364] 화합물 **226**: 5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2365] 화합물 **226**은 조 화합물 **225** (970 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **226** (385 mg, 2 단계에 걸쳐 45%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

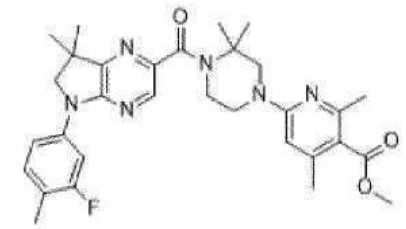
[2366] M/Z $(M+H)^+$: 258.2

[2367] 화합물 **227**: 2-브로모-5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2368] 화합물 **227** (394 mg, 86%)은 화합물 **226** (350 mg)로부터 출발하여 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제한 후 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 황색 고체로서 수득하였다.

[2369] M/Z $(M[^{79}Br]+H)^+$: 336.2.

[2370] 실시예 **184**: 메틸 6-(4-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

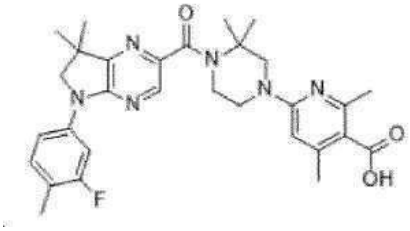
[2371] 

[2372] 실시예 **184**는 화합물 **227** (150 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 실시예 **184** (150 mg)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2373] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.22 (s, 3H, CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.53-3.56 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, O-CH_3); 3.78-3.83 (m, 2H, N-CH_2); 3.86-3.89 (m, 2H, N-CH_2); 3.96 (s, 2H, N-CH_2); 6.35 (s, 1H, Ar); 7.28-7.34 (m, 1H, Ar); 7.45-7.54 (m, 1H, Ar); 7.85-7.90 (m, 1H, Ar); 8.18 (s, 1H, Ar).

[2374] M/Z $(M+H)^+$: 561.5

[2375] 실시예 **185**: 6-(4-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[2376] 

[2377] 실시예 **185**는 실시예 **184** (150 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 90:10 내지 50:50)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **185** (87 mg, 2 단계에 걸쳐 56%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2378] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.36 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.52 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.21 (s, 3H, CH_3); 2.33 (s,

3H, CH_3); 3.62-3.70 (m, 2H, N-CH_2); 3.83-3.90 (m, 2H, N-CH_2); 3.92-3.97 (m, 4H, N-CH_2); 6.75 (bs, 1H, Ar); 7.28-7.34 (m, 1H, Ar); 7.51-7.54 (m, 1H, Ar); 7.65-7.70 (m, 1H, Ar); 8.18 (s, 1H, Ar). 한 개의 CH_3 및 COOH는 관찰되지 않았다.

[2379] M/Z $(M+H)^+$: 547.4.

[2380] 화합물 **228**: 3-클로로-N-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-N-(2-메틸알릴)피라진-2-아민

[2381] 조 화합물 **228** (856 mg)은 4-클로로-3,5-디플루오로아닐린을 사용하여 683 mg 규모로 일반 절차 (XVII)에 따라 갈색 오일로서 수득하였다.

[2382] M/Z $(M[^{35}Cl]_2+H)^+$: 330.2

[2383] 화합물 **229**: 5-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2384] 화합물 **229**는 조 화합물 **228** (856 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **229** (586 mg, 2단계에 걸쳐 65%)를 백색 고체로서 수득하였다.

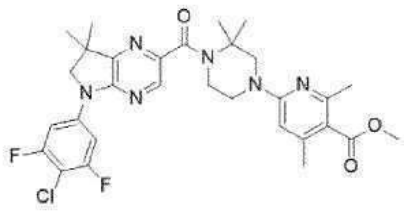
[2385] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 296.2

[2386] 화합물 **230**: 2-브로모-5-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2387] 화합물 **230** (461 mg, 62%)은 화합물 **229** (586 mg)로부터 출발하여 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)에 의해 정제한 후 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 백색 고체로서 수득하였다.

[2388] M/Z $(M[^{81}Br][^{35}Cl]+H)^+$: 376.2.

[2389] 실시예 **186**: 메틸 6-(4-(5-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

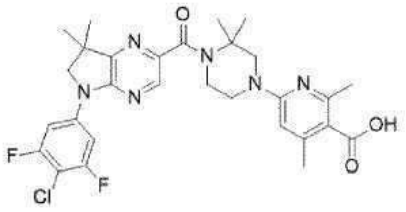
[2390] 

[2391] 실시예 **186**은 화합물 **230** (150 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **186** (166 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2392] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.23 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.51-3.58 (m, 2H, N-CH_2); 3.75-3.82 (m, 5H, O-CH_3 N-CH_2); 3.87-3.92 (m, 2H, N-CH_2); 4.00 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.88-7.98 (m, 2H, 2 Ar); 8.26 (s, 1H, Ar).

[2393] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 599.4

[2394] 실시예 **187**: 6-(4-(5-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



[2395]

[2396] 실시예 **187**은 실시예 **186** (166 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **187** (45 mg, 2 단계에 걸쳐 18%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2397] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.53 (s, 6H, 2 CH_3); 2.32 (s, 3H, CH_3); 2.47 (s, 3H, CH_3); 3.59-3.69 (m, 2H, N-CH_2); 3.80-3.88 (m, 2H, N-CH_2); 3.87 (s, 2H, N-CH_2); 4.00 (s, 2H, N-CH_2); 6.50-6.82 (bs, 1H, Ar); 7.91-7.95 (m, 2H, 2 Ar); 8.27 (s, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2398] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 585.4

[2399] 화합물 **231**: 3-클로로-N-(3-클로로-4-메틸페닐)-N-(2-메틸알릴)피라진-2-아민

[2400] 조 화합물 **231** (1010 mg)은 3-클로로-4-메틸아닐린을 사용하여 500 mg 규모로 일반 절차 (XVII)에 따라 황색 오일로서 수득하였다.

[2401] M/Z (M[^{35}Cl]$_2$+H)$^+$: 308.1

[2402] 화합물 **232**: 5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2403] 화합물 **232**는 조 화합물 **231** (1010 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **232** (419 mg, 2 단계에 걸쳐 46%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

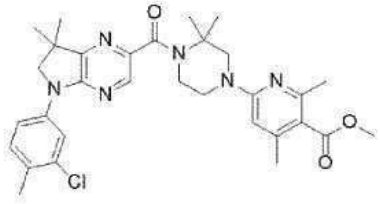
[2404] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 274.2

[2405] 화합물 **233**: 2-브로모-5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2406] 화합물 **233** (354 mg, 73%)은 화합물 **232** (377 mg)로부터 출발하여 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)에 의해 정제한 후 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 황색 고체로서 수득하였다.

[2407] M/Z (M[^{81}Br][^{35}Cl] +H)$^+$: 354.2

[2408] 실시예 **188**: 메틸 6-(4-(5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트



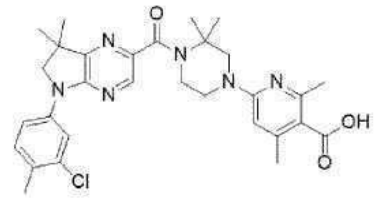
[2409]

[2410] 실시예 **188**은 화합물 **233** (150 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **188** (189 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2411] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.23 (s, 3H, CH_3); 2.34 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.51-3.58 (m, 2H, N-CH_2); 3.78-3.85 (m, 5H, O-CH_3 N-CH_2); 3.85-3.89 (m, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.36-7.53 (m, 2H, 2 Ar); 7.81-7.89 (m, 1H, Ar); 8.19-8.22 (m, 2H, 2 Ar).

[2412] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 577.5

[2413] 실시예 **189**: 6-(4-(5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[2414] 

[2415] 실시예 **189**는 실시예 **188** (189 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **189** (83 mg, 2 단계에 걸쳐 35%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2416] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.38 (s, 6H, 2 x CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 x CH_3); 2.30 (s, 3H, CH_3); 2.33 (s, 3H, CH_3); 3.61-3.75 (m, 2H, N-CH_2); 3.82-3.88 (m, 2H, N-CH_2); 3.96 (s, 4H, 2 N-CH_2); 6.62-6.95 (bs, 1H, Ar); 7.38 (d, J 8.6 Hz; 1H, Ar); 7.68 (d, J 8.6, 2.5 Hz; 1H, Ar); 8.09 (d, J 2.5 Hz; 1H, Ar); 8.20 (s, 1H, Ar); 한 개의 CH_3 및 COOH는 관찰되지 않았다.

[2417] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 563.4.

[2418] 화합물 **234**: 3-클로로-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(2-메틸알릴)피라진-2-아민

[2419] 조 화합물 **234** (960 mg)는 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하여 500 mg 규모로 일반 절차 (XVII)에 따라 황색 오일로서 수득하였다.

[2420] M/Z (M[^{35}Cl]$_2$+H)$^{+}$: 312.2

[2421] 화합물 **235**: 5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2422] 화합물 **235**는 조 화합물 **234** (960 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **235** (511 mg, 2 단계에 걸쳐 55%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

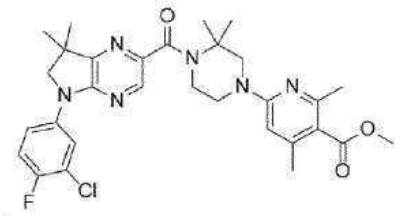
[2423] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 278.1

[2424] 화합물 **236**: 2-브로모-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2425] 화합물 **236** (504 mg, 77%)은 화합물 **235** (511 mg)로부터 출발하여 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)에 의해 정제한 후 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 황색 고체로서 수득하였다.

[2426] M/Z (M[^{81}Br][^{35}Cl] +H)$^{+}$: 358.1

[2427] 실시예 **190**: 메틸 6-(4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트



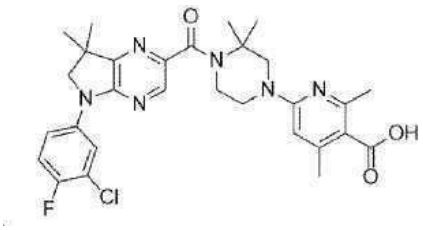
[2428]

[2429] 실시예 **190**은 화합물 **236** (150 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **190** (122 mg)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[2430] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.51-3.58 (m, 2H, N-CH_2); 3.76-3.82 (m, 5H, O-CH_3 N-CH_2); 3.85-3.89 (m, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 6.34-6.40 (bs, 1H, Ar); 7.42 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.68 (d, *J* 8.6, 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.10 (d, *J* 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.19 (s, 1H, Ar).

[2431] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 581.4

[2432] 실시예 **191**: 6-(4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



[2433]

[2434] 실시예 **191**은 실시예 **190** (122 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **191** (43 mg, 2 단계에 걸쳐 18%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2435] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.53 (s, 6H, 2 CH_3); 2.34 (s, 3H, CH_3); 3.61-3.73 (m, 2H, N-**CH**$_2$); 3.82-3.91 (m, 2H, N-CH_2); 3.95 (s, 2H, N-CH_2); 4.00 (s, 2H, N-CH_2); 6.59-6.89 (bs, 1H, Ar); 7.44-7.56 (m, 1H, Ar); 7.80-7.88 (m; 1H, Ar); 8.18-8.24 (m; 1H, Ar); 8.22 (s, 1H, Ar); 한 개의 CH_3 및 COOH는 관찰되지 않았다.

[2436] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 567.4.

[2437] 화합물 **237**: 3-클로로-N-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-N-(2-메틸알릴)피라진-2-아민

[2438] 조 화합물 **237** (780 mg)은 3-클로로-4-(트리플루오로메틸)아닐린을 사용하여 500 mg 규모로 일반 절차 (XVII)에 따라 황색 오일로서 수득하였다.

[2439] M/Z (M[^{35}Cl]$_2$+H)$^+$: 363.2

[2440] 화합물 **238**: 5-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2441] 화합물 **238**은 조 화합물 **237** (780 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **238** (528 mg, 2

단계에 걸쳐 48%)을 백색 고체로서 수득하였다.

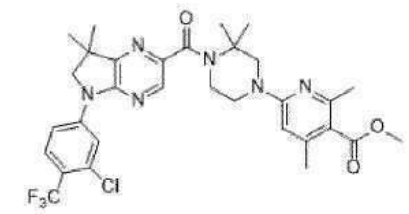
[2442] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 328.3

[2443] 화합물 **239**: 2-브로모-5-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2444] 화합물 **239** (503 mg, 78%)는 화합물 **238** (520 mg)로부터 출발하여 추가 정제 없이 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 백색 고체로서 수득하였다.

[2445] M/Z ($M[^{81}Br][^{35}Cl]+H)^+$: 408.0

[2446] 실시예 **192**: 메틸 6-(4-(5-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트



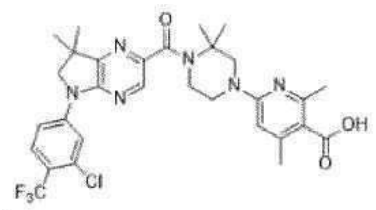
[2447]

[2448] 실시예 **192**는 화합물 **239** (150 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고, 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 30:70)로 정제하여 실시예 **192** (112 mg, 48%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2449] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.34 (s, 3H, CH_3); 3.52-3.58 (m, 2H, N-CH_2); 3.75-3.82 (m, 5H, O-CH_3 N-CH_2); 3.85-3.88 (m, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.85-7.90 (m, 1H, Ar); 7.96-8.00 (m, 1H, Ar); 8.25 (s, 1H, Ar); 8.29-8.32 (m, 1H, Ar).

[2450] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 631.3

[2451] 실시예 **193**: 6-(4-(5-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



[2452]

[2453] 실시예 **193**은 실시예 **192** (122 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **193** (43 mg, 2 단계에 걸쳐 18%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2454] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.53 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.33 (s, 3H, CH_3); 3.60-3.71 (m, 2H, CH_2); 3.81-3.88 (m, 2H, CH_2); 3.92-3.97 (m, 2H, CH_2); 4.05 (s, 2H, CH_2); 6.77 (bs, 1H, Ar); 7.86-7.89 (m, 1H, Ar); 7.96-7.99 (m, 1H, Ar); 8.29 (s, 1H, Ar); 8.30-8.32 (m, 1H, Ar), 한 개의 CH_3 및 COOH는 관찰되지 않았다.

[2455] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 617.3

[2456] 화합물 **240**: 디에틸 1-(1-((3급-부톡시카보닐)아미노)-2-메틸프로판-2-일)-1H-피라졸-3,5-디카복실레이트

[2457] THF (30 mL) 중의 디에틸 1H-피라졸-3,5-디카복실레이트 (3.0 g)의 용액에 3급-부틸 (2-하이드록시-2-메틸프로필) 카바메이트 (5.35 g), Ph_3P (6.67 g) 및 DIAD (5.15 g)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에서 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H_2O (60 mL)로 켄칭시키고 EtOAc (3*60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 다음 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르 100% 내지 석유 에테르/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **240** (3.56 g, 65%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2458] M/Z $(M+H)^+$: 284.2.

[2459] 화합물 **241**: 에틸 7,7-디메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트

[2460] 화합물 **240** (3.56 g) 및 HCl (디옥산 중의 4M, 46 mL)의 용액을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 pH = 10으로 되도록 Na_2CO_3 (sat. aq.)로 처리하고 EtOAc (3*80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물 241 (2.12 g, 96%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2461] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.30 (t, *J* 7.1 Hz, 3H, CH_2-CH_3); 1.50 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.49-3.53 (m, 2H, N-CH_2); 4.26-4.33 (m, 2H, N-CH_2), 7.09 (s, 1H, Ar), 8.44 (s, 1H, C(O)NH).

[2462] M/Z $(M+H)^+$: 238.1.

[2463] 화합물 **242**: 에틸 7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트

[2464] 화합물 **241** (1.0 g) 및 BH_3.THF (THF 중의 1M, 63 mL)의 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반한 다음 50 mL MeOH로 켄칭시키고 1시간 동안 환류시켰다. 그후 혼합물을 감압하에 농축시키고, H_2O (50 mL)에 흡수시키고, EtOAc (3*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르 100% 내지 석유 에테르/EtOAc 0:100)로 정제하여 화합물 **242** (0.45 g, 47%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2465] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.27 (t, *J* 7.1 Hz, 3H, CH_2-CH_3), 1.44 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 2.94 (s, 2H, N-CH_2); 3.88 (s, 2H, N-CH_2); 4.24 (q, *J* 7.1 Hz, 2H, CH_2-CH_3); 6.40 (s, 1H, Ar).

[2466] M/Z $(M+H)^+$: 224.1

[2467] 화합물 **243**: 에틸 5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트

[2468] 디옥산 (50 mL) 중의 화합물 **242** (451 mg)의 용액에 1-클로로-2-플루오로-4-요오도벤젠 (777 mg), RuPhos Pd G4 (172 mg) 및 탄산세슘 (1.32 g)을 첨가하였다. 반응물에 질소를 분사한 다음 100℃에서 2시간 동안 가열하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르 100% 내지 석유 에테르/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **243** (548 mg, 77%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2469] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.29 (t, *J* 7.1 Hz, 3H, CH_2-CH_3); 1.52 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.65-3.71 (m, 2H, N-CH_2); 4.27 (q, *J* 7.1 Hz, 2H, CH_2-CH_3); 4.45-4.51 (m, 2H, N-CH_2); 6.56 (s, 1H, Ar); 6.82-6.98 (m, 1H, Ar) ; 7.06-7.18 (m, 1H, Ar); 7.35-7.47 (m, 1H, Ar).

[2470] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 352.1

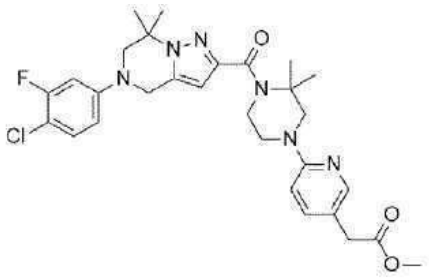
[2471] 화합물 **244**: 5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실산

[2472] THF (25 mL) 중의 화합물 243 (528 mg)의 용액에 LiOH (359 mg) 및 H_2O (5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을

25℃에서 48시간 동안 교반하고, HCl (1M, aq.)을 사용하여 pH = 5로 되도록 산성화한 다음 EtOAc (3*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물 **244** (488 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2473] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 324.1

[2474] 실시예 **194**: 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

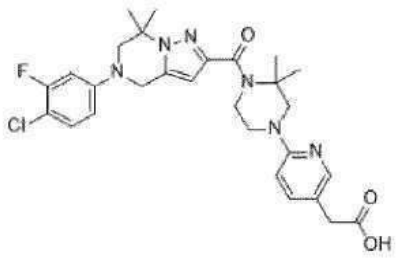
[2475] 

[2476] DMF (15 mL) 중의 화합물 **244** (200 mg)의 용액에 0℃에서 HATU (352 mg) 및 DIPEA (240 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 화합물 **111** (195 mg)을 첨가하기 전에 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 H_2O (10 mL)로 희석시키고 EtOAc (3*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르 100% 내지 석유 에테르/EtOAc 30:70)로 정제하여 실시예 **194** (381 mg)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2477] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.47 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.52 (s, 6H), $C(CH_3)_2$); 3.48 (t, *J* 5.4 Hz, 2H, N-CH_2); 3.54 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.61 (s, 3H, O-CH_3); 3.68 (s, 2H, N-CH_2); 3.84 (s, 2H, N-CH_2); 4.11 (t, *J* 5.4 Hz, 2H, N-CH_2); 4.50 (s, 2H, N-CH_2); 6.31 (s, 1H, Ar); 6.59 (d, *J* 8.8 Hz, 1H, Ar); 6.87-6.94 (m, 1H, Ar); 7.06-7.15 (m, 1H, Ar); 7.36-7.47 (m, 2H); 7.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H);

[2478] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 569.2.

[2479] 실시예 **195**: 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2480] 

[2481] THF (30 mL) 중의 실시예 **194** (189 mg)의 용액에 0℃에서 물 (6 mL)에 용해시킨 LiOH (152 mg)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl (aq. 1M)를 사용하여 pH 5로 조절하고 EtOAc (3*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 Prep-HPLC (MeCN/0.05% HCOOH를 갖는 H_2O)로 정제하여 실시예 **195** (163 mg, 46%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2482] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.48 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.53 (s, 6H), $C(CH_3)_2$); 3.43 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.49 (t, *J* 5.4 Hz, 2H, N-CH_2); 3.69 (s, 2H, N-CH_2); 3.85 (s, 2H, N-CH_2); 4.11 (t, *J* 5.4 Hz, 2H, N-CH_2); 4.51 (s, 2H, N-CH_2); 6.32 (s, 1H, Ar); 6.59 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 6.89-6.96 (m, 1H, Ar); 7.08-7.16 (m, 1H, Ar); 7.36-7.50 (m, 2H, 2 Ar); 7.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, Ar); 12.26 (bs, 1H, COOH);

[2483] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 555.2.

[2484] 화합물 **245**: 메틸 5-브로모-6-((4-메틸페닐)설폰아미도)피콜리네이트

[2485] 피리딘 (100 mL) 중의 메틸 6-아미노-5-브로모피콜리네이트 (5.00 g)의 용액에 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 (4.95 g)를 첨가하고, 반응물을 120℃에서 교반하였다. 6시간 후, H_2O (300 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2*300 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **245** (3.00 g, 36%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2486] M/Z (M[^{79}Br]+H)$^{+}$: 385.0.

[2487] 화합물 **246**: 메틸 5-브로모-6-((4-메틸-N-(2-메틸알릴)페닐)설폰아미도)피콜리네이트

[2488] THF (80 mL) 중의 화합물 **245** (3.40 g)의 용액에 트리페닐포스핀 (3.47 g) 및 2-메틸프로프-2-엔-1-올 (764 mg)에 이어 디이소프로필 아조디카복실레이트 (3.57 g)를 첨가하고, 0℃에서 서서히 혼합하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음 H_2O (200 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2*200 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 75:25)로 정제하여 화합물 **246** (2.20 g, 56%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2489] M/Z (M[^{79}Br]+H)$^{+}$: 439.0.

[2490] 화합물 **247**: 메틸 3-(4-클로로-3-플루오로벤질)-3-메틸-1-토실-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카복실레이트

[2491] DMF (30 mL) 중의 화합물 **246** (2.00 g)의 용액에 K_2CO_3 (2.52 g) 및 (4-클로로-3-플루오로페닐)보론산 (1.59 g) 및 $Pd_2(dba)_3$ (2.08 g)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 3시간 동안 교반한 다음 H_2O (100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (2*100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 75:25)로 정제하여 화합물 **247** (2.00 g, 89%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2492] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz,) δ 1.33 (s, 3H, C(CH_3)); 2.33 (s, 3H, Ar-CH_3); 2.90-3.01 (m, 2H, Ar-CH_2); 3.67 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, N-CH_aH_b); 3.91 (s, 3H, O-CH_3); 4.09 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, N-CH_aH_b); 6.73 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.98 (dd, *J* = 10.6, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.26-7.38 (m, 2H); 7.63-7.75 (m, 3H); 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H);

[2493] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 489.1.

[2494] 화합물 **248**: 메틸 3-(4-클로로-3-플루오로벤질)-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카복실레이트

[2495] H_2SO_4 (20 mL) 중의 화합물 **247** (1.60 g)의 용액을 100℃에서 3시간 동안 가열한 다음 혼합물을 빙수 (200 mL)에 서서히 첨가하고 EtOAc (2*200 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **248** (650 mg, 59%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2496] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz,) δ 1.27 (s, 3H, C(CH_3)); 2.83-2.95 (m, 2H, Ar-CH_2); 3.14 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, N-CH_aH_b); 3.51 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, N-CH_aH_b); 3.78 (s, 3H, O-CH_3); 6.74 (s, 1H, Ar); 6.84-6.88 (m, 1H, Ar); 7.05-7.11 (m, 1H, Ar); 7.19-7.30 (m, 2H, 2 Ar); 7.40-7.46 (m, 1H, N-H);

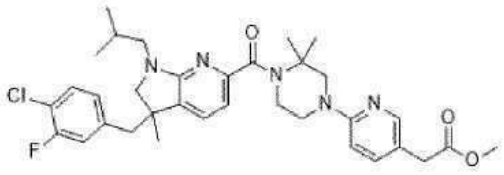
[2497] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 335.0.

[2498] 화합물 **249**: 3-(4-클로로-3-플루오로벤질)-1-이소부틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카복실산

[2499] 톨루엔 (10 mL) 중의 화합물 **248** (500 mg)의 용액에 칼륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (1.68 g) 및 1-브로모-2-메틸프로판 (1.02 g)을 첨가하였다. 혼합물에 아르곤을 퍼징하고 60℃에서 3시간 동안 가열한 다음 H_2O (100 mL)로 처리하고 혼합물을 EtOAc (2*100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 33:67)로 정제하여 화합물 **249** (300 mg, 54%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2500] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 377.1.

[2501] 실시예 **196**: 메틸 2-(6-(4-(3-(4-클로로-3-플루오로벤질)-1-이소부틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

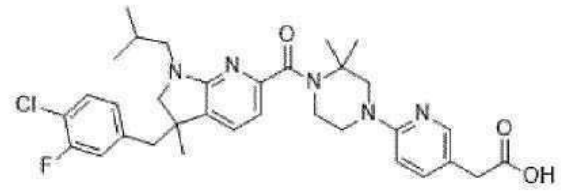
[2502] 

[2503] DMF (10 mL) 중의 화합물 **249** (300 mg)의 용액에 0℃에서 HATU (454 mg) 및 DIPEA (309 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 화합물 **111** (252 mg)을 첨가하기 전에 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 H_2O (50 mL)로 희석시키고 EtOAc (2*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 75:25)로 정제하여 실시예 **196** (300 mg, 60%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2504] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.79-0.90 (m, 6H, CH-$(CH_3)_2$); 1.32-1.36 (m, 3H, C-CH_3); 1.59-1.62 (m, 6H, C-$(CH_3)_2$); 1.81-1.89 (m, 1H, CH-$(CH_3)_2$); 2.74-2.91 (m, 3H, Ar-CH_2 N-CH_aH_b); 3.08-3.14 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.19-3.27 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.42-3.48 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.49 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.52-3.56 (m, 2H, N-CH_2); 3.69 (s, 3H, O-CH_3); 3.80-3.87 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ar); 6.70-6.79 (m, 3H, 3 Ar); 6.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar); 7.21-7.25 (m, 1H, Ar); 7.42 - 7.49 (m, 1H, Ar); 8.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Ar);

[2505] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 622.3.

[2506] 실시예 **197**: 2-(6-(4-(3-(4-클로로-3-플루오로벤질)-1-이소부틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2507] 

[2508] THF (10 mL) 중의 실시예 **196** (300 mg)의 용액에 0℃에서 물 (2 mL)에 용해시킨 LiOH (35 mg)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl (aq. 1M)를 사용하여 pH 6으로 조절하고 EtOAc (2*10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 Prep-HPLC (MeCN/0.05% HCOOH를 갖는 H_2O)로 정제하여 실시예 **197** (200 mg, 68%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2509] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.65-0.80 (m, 6H, CH-$(CH_3)_2$); 1.34 (s, 3H, C-CH_3); 1.42-1.50 (m, 6H, C-$(CH_3)_2$); 1.74-1.79 (m, 1H, CH-$(CH_3)_2$); 2.76-2.90 (m, 3H, Ar-CH_2 N-CH_aH_b); 3.03-3.14 (m, 2H, N-CH_aH_b); 3.40-3.44 (m, 4H, $CH_2C(O)$ N-CH_2); 3.54-3.67 (m, 3H, N-CH_aH_b, N-CH_2); 3.79-3.85 (m, 2H, N-CH_2); 6.51 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 6.60 (d, *J* 7.1 Hz, 1H, Ar); 6.82-6.88 (m, 1H, Ar); 6.99-7.04 (m, 1H, Ar); 7.32 (d,

J 7.2 Hz, 1H, Ar); 7.37 - 7.47 (m, 2H, 2 Ar); 7.94 (d, *J* 2.2 Hz, 1H, Ar); 12.26 (bs, 1H, COOH);

[2510] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 608.3

[2511] 화합물 **250**: 1-(3-클로로피리딘-2-일)-3-옥소사이클로부탄-1-카보니트릴

[2512] MeCN/DCM/H_2O 혼합물 (2:2:3, 14 mL) 중의 화합물 **181** (800 mg) 및 $RuCl_3 \cdot H_2O$ (194 mg)의 용액에 $NaIO_4$를 0℃에서 소량씩 나누어 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반한 다음 H_2O (50 mL)에 희석시키고 DCM (3*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물 **250** (786 mg, 97%)을 흑색 고체로서 수득하였다.

[2513] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 207.1

[2514] 화합물 **251**: 1-(3-클로로피리딘-2-일)-3-하이드록시사이클로부탄-1-카보니트릴

[2515] 0℃에서 MeOH (10 mL) 중의 화합물 **250** (786 mg)의 용액에 $NaBH_4$ (216 mg)를 소량씩 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음 NH_4Cl (sat. aq, 50 mL)에 켄칭시키고 DCM (3*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물 **251** (719 mg, 91%, 6:4 부분 입체 이성질체 혼합물)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[2516] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 209.1

[2517] 화합물 **252**: 1-(3-클로로피리딘-2-일)-3-메톡시사이클로부탄-1-카보니트릴

[2518] 화합물 **252**는 화합물 **251** (719 mg) 및 요오도메탄 (2.0 eq)으로부터 출발하고 THF에서 NaH (광유 중의 60%, 2.0 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 µm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 화합물 **252** (654 mg, 85%, 6:4 부분 입체 이성질체 혼합물)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[2519] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 223.1

[2520] 화합물 **253**: (1-(3-클로로피리딘-2-일)-3-메톡시사이클로부틸)메탄아민

[2521] 화합물 **253** (369 mg)은 화합물 **252** (719 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVa)에 따라 투명한 오일로서 수득하였다.

[2522] M/Z (M[^{35}Cl]+H^{+}): 227.1

[2523] 화합물 **254**: (부 부분 입체 이성질체) 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[2524] 및 화합물 **255**: (주 부분 입체 이성질체) 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[2525] 화합물 **254** 및 화합물 **255**는 화합물 **253** (361 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠으로부터 일반 절차 (Xc)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 µm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **254** (88 mg, 2 단계에 걸쳐 8%)를 백색 고체로서 수득하고 화합물 **255** (125 mg, 2 단계에 걸쳐 12%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2526] 화합물 **254**: M/Z (M[^{35}Cl]+H^{+}): 319.3.

[2527] 화합물 **255**: M/Z (M[^{35}Cl]+H^{+}): 319.3.

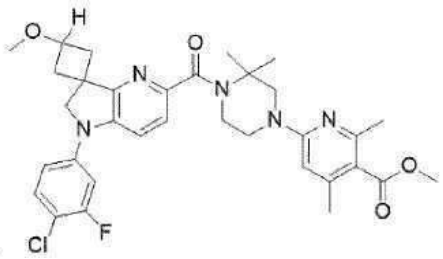
[2528] 화합물 **256**: (주 부분 입체 이성질체) 5'-브로모-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[2529] 화합물 **256**은 화합물 **255** (125 mg)로부터 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마

토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **256** (123 mg, 79%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2530] M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 399.1.

[2531] 실시예 **198**: (주 부분 입체 이성질체) 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

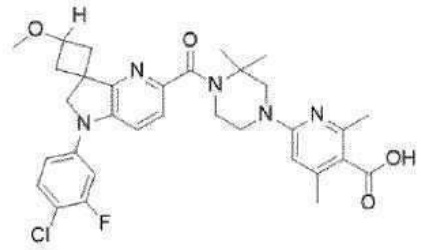
[2532] 

[2533] 실시예 **198**은 화합물 **256** (123 mg) 및 화합물 **10** (1.5 eq)으로부터 출발하고 트리에틸아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (2.0 eq), XantPhos Pd G4 (0.13 eq), 및 DBU (5.8 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **198** (93 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2534] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.51 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.25 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.36 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.37-2.45 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 3.23 (s, 3H, O-CH_3); 3.59-3.65 (m, 2H, N-CH_2-CH_2); 3.79 (s, 3H, $C(O)OCH_3$); 3.85-3.89 (m, 2H, N-CH_2-CH_2); 3.93 (s, 2H, N-CH_2); 3.98-4.13 (m, 1H, OCH); 4.21 (s, 2H, N-CH_2); 6.35 (s, 1H, Ar); 7.19 (dd, *J* 8.9, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, *J* 11.8, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 2개의 CH_aH_b는 관찰되지 않았다.

[2535] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 622.4.

[2536] 실시예 **199**: (주 부분 입체 이성질체) 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[2537] 

[2538] 실시예 **199**는 실시예 **198** (93 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **199** (44 mg, 2 단계에 걸쳐 22%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2539] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.54 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.33 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.36-2.45 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.52-2.58 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 3.22 (s, 3H, O-CH_3); 3.66-3.75 (m, 2H, N-CH_2-CH_2); 3.85-3.94 (m, 2H, N-CH_2-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 3.95-4.11 (m, 1H, OCH); 4.20 (s, 2H, N-CH_2); 6.66 (s, 1H, Ar); 7.19 (dd, *J* 8.9, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.8, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 한 개의 $ArCH_3$ 및 COOH는 관찰되지 않았다.

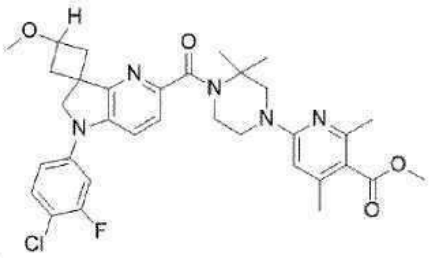
[2540] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 608.4.

[2541] 화합물 **257**: (부 부분 입체 이성질체) 5'-브로모-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[2542] 화합물 **257**은 화합물 **254** (88 mg)로부터 MeCN에서 일반 절차 (XVI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **257** (64 mg, 58%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2543] M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 399.1.

[2544] 실시예 **200**: (부 부분 입체 이성질체) 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

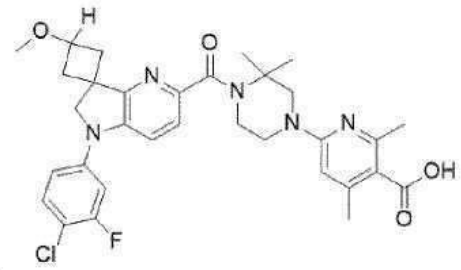
[2545] 

[2546] 실시예 **200**은 화합물 **257** (123 mg) 및 화합물 **10** (1.5 eq)으로부터 출발하고 트리에틸아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (2.0 eq), XantPhos Pd G4 (0.13 eq), 및 DBU (5.8 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **200** (46 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2547] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.51 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.25 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.26-2.29 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.61-2.70 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 3.24 (s, 3H, O-CH_3); 3.59-3.65 (m, 2H, N-CH_2-CH_2); 3.79 (s, 3H, C(O)OCH_3); 3.83-3.96 (m, 4H, N-CH_2-CH_2, N-CH_2); 4.17 (s, 2H, N-CH_2); 4.22-4.38 (m, 1H, OCH); 6.36 (s, 1H, Ar); 7.17 (dd, *J* 8.6, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, *J* 11.8, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.54-7.61 (m, 2H, 2 Ar);

[2548] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 622.4.

[2549] 실시예 **201**: (부 부분 입체 이성질체) 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메톡시-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[2550] 

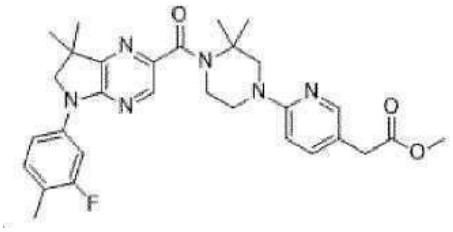
[2551] 실시예 **201**은 실시예 **200** (46 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **200** (20 mg, 2 단계에 걸쳐 19%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2552] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.55 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.20-2.30 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.33 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.61-2.71 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 3.23 (s, 3H, O-CH_3); 3.68-3.78 (m, 2H, N-CH_2-CH_2); 3.91-3.97 (m, 4H, N-CH_2 N-CH_2-CH_2); 4.15 (s, 2H, N-CH_2); 4.23-4.36 (m, 1H, OCH); 6.71 (s, 1H, Ar); 7.23-7.33 (m, 1H, Ar); 7.36-

7.43 (m, 1H, Ar); 7.48-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 한 개의 $ArCH_3$ 및 COOH는 관찰되지 않았다.

[2553] M/Z ($M[^{35}Cl]+H^+$): 608.3.

[2554] 실시예 **202**: 메틸 2-(6-(4-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

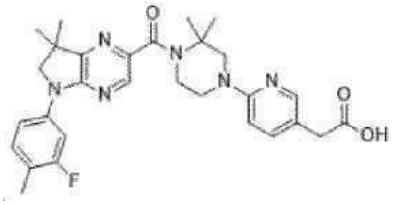
[2555] 

[2556] 실시예 **202**는 화합물 **227** (150 mg) 및 화합물 **111** (1.5 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 실시예 **202** (164 mg)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2557] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.38 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.50 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.21 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.48-3.53 (m, 4H, $CH_2C(O)$ N-CH_2); 3.59-3.66 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.78-3.88 (m, 3H, O-CH_3); 3.96 (s, 2H, N-CH_2); 7.29-7.32 (m, 1H, Ar); 7.35-7.43 (m, 1H, Ar); 7.49-7.53 (m, 1H, Ar); 7.52-7.55 (m, 1H, Ar); 7.96-8.01 (m, 2H, 2 Ar); 8.18 (s, 1H, Ar);

[2558] M/Z $(M+H)^+$: 547.4

[2559] 실시예 **203**: 2-(6-(4-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

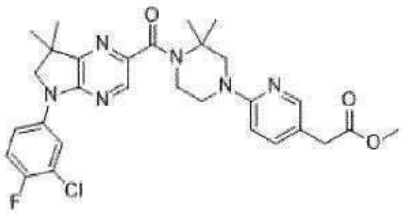
[2560] 

[2561] 실시예 **203**은 실시예 **202** (142 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **203** (90 mg, 2 단계에 걸쳐 35%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2562] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.36 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.55 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.20 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.66 (s, 2H, $C(O)CH_2$); 3.71-3.77 (m, 2H, N-CH_2); 3.88-3.91 (m, 2H, N-CH_2); 3.92 (s, 2H, N-CH_2); 4.04 (s, 2H, N-CH_2); 7.27-7.33 (m, 1H, Ar); 7.38-7.42 (m, 1H, Ar); 7.49-7.53 (m, 1H, Ar); 7.64-7.69 (m, 1H, Ar); 7.96-8.01 (m, 2H, 2 Ar); 8.20 (s, 1H, Ar). 한 개의 COOH는 관찰되지 않았다.

[2563] M/Z $(M+H)^+$: 533.4

[2564] 실시예 **204**: 메틸 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트



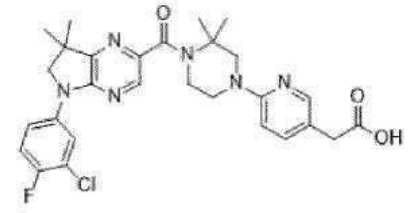
[2565]

[2566] 실시예 **204**는 화합물 **236** (150 mg) 및 화합물 **111** (1.5 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **204** (144 mg)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2567] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.50-3.60 (m, 4H, N-CH_2 CH_2C(O)); 3.64 (s, 3H, O-CH_3); 3.77-3.85 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 7.41-7.51 (m, 3H, 3 Ar); 7.82-7.85 (m, 1H, Ar); 7.94-7.96 (m, 1H, Ar); 8.17-8.20 (m, 2H, 2 Ar).

[2568] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 567.3

[2569] 실시예 **205**: 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산



[2570]

[2571] 실시예 **205**는 실시예 **204** (148 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **205** (96 mg, 2 단계에 걸쳐 39%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2572] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3); 3.67 (s, 2H, CH_2C(O)); 3.70-3.79 (m, 2H, N-CH_2); 3.87-3.96 (m, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 4.01 (s, 2H, N-CH_2); 7.34-7.45 (m, 1H, Ar); 7.47-7.53 (m, 1H, Ar); 7.82-7.87 (m, 1H, Ar); 7.95-8.02 (m, 1H, Ar); 8.17-8.26 (m, 2H, 2 Ar); 한 개의 COOH는 관찰되지 않았다.

[2573] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 553.3

[2574] 화합물 **258**: 메틸 1-(3-클로로피라진-2-일)사이클로펜탄-1-카복실레이트

[2575] 화합물 **258**은 디클로로피라진 (1.85 g) 및 메틸 사이클로펜탄카복실레이트로부터 일반 절차 (Ib)에 따라 제조하였다. 조 화합물 **258** (3.40 g)을 오렌지색 오일로서 수득하고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[2576] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 241.0.

[2577] 화합물 **259**: (1-(3-클로로피라진-2-일)사이클로펜틸)메탄올

[2578] 화합물 **259**는 화합물 **258** (1.00 g)로부터 일반 절차 (XX)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **259** (0.24 g, 2 단계에 걸쳐 32%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[2579] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 213.1.

[2580] 화합물 **260**: 1-(3-클로로피라진-2-일)사이클로펜탄-1-카브알데히드

[2581] 화합물 **260**은 화합물 **259** (260 mg)로부터 일반 절차 (XXI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **260** (169 mg, 66%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2582] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 211.1.

[2583] 화합물 **261**: 4-클로로-N-((1-(3-클로로피라진-2-일)사이클로펜틸)메틸)-3-플루오로아닐린

[2584] 화합물 **261**은 화합물 **260** (165 mg) 및 4-클로로-3-플루오로아닐린으로부터 일반 절차 (XXII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **261** (147 mg, 55%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2585] M/Z (M[^{35}Cl]$_2$+H)$^+$: 340.2.

[2586] 화합물 **262**: 5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]

[2587] 화합물 **262**는 화합물 **261** (145 mg)로부터 일반 절차 (XXIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **262** (100 mg, 77%)를 백색 고체로서 수득하였다.

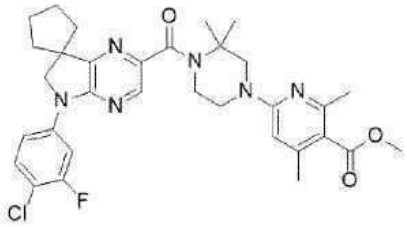
[2588] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 304.2.

[2589] 화합물 **263**: 2'-브로모-5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]

[2590] 화합물 **263** (137 mg, 64%)은 화합물 **262** (170 mg)로부터 출발하여 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)에 의해 정제한 후 EtOAc에서 일반 절차 (XVI)에 따라 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2591] M/Z (M[^{81}Br][^{35}Cl] +H)$^+$: 384.1

[2592] 실시예 **206**: 메틸 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

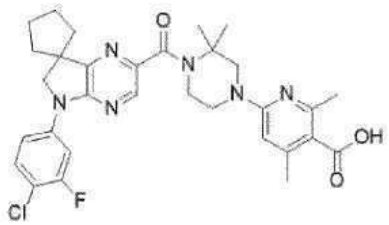
[2593] 

[2594] 실시예 **206**은 화합물 **263** (137 mg) 및 화합물 **10** (1.5 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (5.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.95 eq), XantPhos Pd G4 (0.13 eq), 및 DBU (6 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **206** (110 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2595] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 1.79-2.03 (m, 8H, 4 CH_2); 2.23 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.52-3.60 (m, 2H, N-CH_2); 3.76-3.83 (m, 5H, N-CH_2 O-CH_3); 3.89 (s, 2H, N-CH_2); 4.08 (s, 2H, N-CH_2); 6.36 (m, 1H, Ar); 7.58-7.66 (m, 1H, Ar); 7.76-7.78 (m, 1H, Ar); 8.05-8.07 (m, 1H, Ar); 8.21 (s, 1H, Ar);

[2596] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 607.4.

[2597] 실시예 **207**: 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



[2598]

[2599] 실시예 **207**은 실시예 **206** (110 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **207** (35 mg, 2 단계에 걸쳐 16%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2600] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.49 (s, 6H, 2 CH_3); 1.77-2.00 (m, 8H, 4 CH_2); 2.27 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.38 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.53-3.60 (m, 2H, N-CH_2); 3.78-3.84 (m, 2H, N-CH_2); 3.88 (s, 2H, N-CH_2); 4.08 (s, 2H, N-CH_2); 6.36 (s, 1H, Ar); 7.62 (t, *J* 9.0 Hz, 1H, Ar); 7.76 (dd, *J* 9.0, 2.5 Hz,1H, Ar); 8.09 (dd, *J* 12.7, 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.22 (s, 1H, Ar); 12.73 (bs, 1H, COOH).

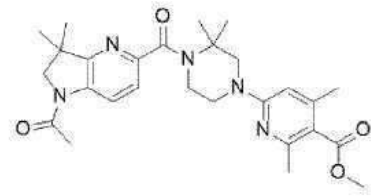
[2601] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 593.5.

[2602] 화합물 **264**: 1-(5-클로로-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)에탄-1-온

[2603] DCM (13 mL) 중의 화합물 **70** (500 mg)의 용액에 트리에틸아민 (575 μL) 및 아세틸 클로라이드 (292 μL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 DCM (20 mL)에 희석시키고 K_2CO_3 (sat. aq. 2*10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시켜 화합물 **264** (608 mg, 99%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[2604] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 225.1.

[2605] 실시예 **208**: 메틸 6-(4-(1-아세틸-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트



[2606]

[2607] 실시예 **208**은 화합물 **264** (200 mg) 및 화합물 **10** (1.5 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (5.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 97:03)로 정제하여 실시예 **208** (453 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2608] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.34 (s, 6H, 2 CH_3); 1.49 (s, 6H, 2 CH_3); 2.20 (s, 3H, CH_3-C(O)); 2.23 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.50-3.55 (m, 2H, N-CH_2); 3.65-3.70 (m, 2H, N-CH_2); 3.75 (s, 3H, O-CH_3); 3.89 (s, 2H, N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 6.36 (m, 1H, Ar); 7.39 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.27 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar);

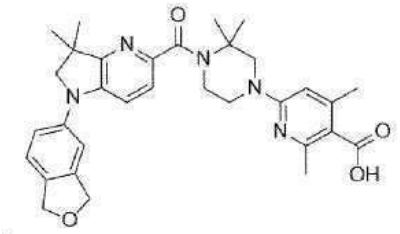
[2609] M/Z (M+H)$^{+}$: 494.4.

[2610] 화합물 **265**: 메틸 6-(4-(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

[2611] MeOH (20 mL) 중의 실시예 **208** (439 mg)의 용액에 HCl (6N, aq. 15 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 30분 동안 가열한 다음 NaOH (6N, aq. pH > 7로 되도록)로 켄칭시키고 EtOAc (2*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO4로 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물 **265** (249 mg, 2 단계에 걸쳐 62%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[2612] M/Z $(M+H)^+$: 452.4.

[2613] 실시예 **209**: 6-(4-(1-(1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-일)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[2614] 

[2615] ^{t}BuOH (2.0 mL) 중의 화합물 **265** (83 mg)의 용액에 나트륨 ^{t}부톡사이드 (177 mg)를 첨가하고 반응 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 가열하였다. 5-브로모-1,3-디하이드로-이소벤조푸란 (73 mg)을 25℃에서 첨가하고, 반응 혼합물에 아르곤을 10분 동안 분사하고, RuPhos Pd G4 (8 mg)를 첨가하고 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 냉각시키고 MeOH (1.0 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 포름산 (104 μL) 및 DMSO (0.5 mL)를 첨가하고 혼합물을 여과하였다. 여액을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 75:25 내지 35:65)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **209** (10 mg, 9%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2616] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 2.33 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.63-3.70 (m, 2H, N-CH_2); 3.84 (s, 2H, N-CH_2); 3.88-3.94 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.98-5.00 (m, 4H, 2 O-CH_2); 6.52-6.93 (m, 1H, Ar); 7.19 (dd, *J* 8.4, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.27 (s, 1H, Ar); 7.31-7.35 (m, 2H, 2 Ar); 7.42 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 한 개의 CH_3 및 COOH는 관찰되지 않았다.

[2617] M/Z $(M+H)^+$: 556.4

[2618] 화합물 **266** 3-클로로-N-(4-플루오로펜에틸)피라진-2-아민

[2619] MeTHF (5 mL) 중의 2,3-디플루오로피라진 (500 mg) 및 4-플루오로펜에틸아민 (1.05 g)의 용액을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 HCl (aq. 0.1 N, 50 mL)로 세척하고, EtOAc (2*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조 화합물 **266** (857 mg)을 수득하였다.

[2620] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 252.1.

[2621] 화합물 **267**: 3-클로로-N-(4-플루오로펜에틸)-N-(2-메틸알릴)피라진-2-아민

[2622] THF (34 mL) 중의 화합물 **266** (857 mg)의 용액에 0℃에서 칼륨 3급-부톡사이드 (535 mg)를 첨가하였다. 10분 후, 3-브로모-2-메틸프로프-1-엔 (708 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 48시간 동안 교반한 다음 50℃에서 4시간 동안 가열하였다. 또 다른 분획의 염기 (535 mg) 및 3-브로모-2-메틸프로프-1-엔 (708 μL)을 첨가하고 혼합물을 50℃에서 또 다른 17시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (sat. aq. 150 mL)로 켄칭시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (3*150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지

CyHex/EtOAc 90:10)로 정제하여 화합물 **222** (660 mg, 2 단계에 걸쳐 54%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[2623] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 306.2.

[2624] 화합물 **268**: 5-(4-플루오로펜에틸)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2625] 화합물 **268**은 화합물 **267** (660 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **268** (417 mg, 71%)을 황색 오일로서 수득하였다.

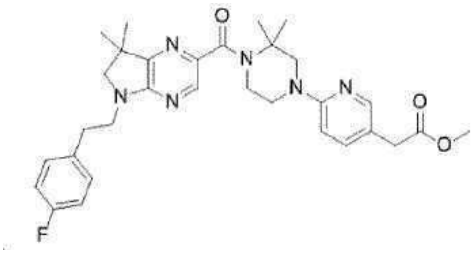
[2626] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 272.2.

[2627] 화합물 **269**: 2-브로모-5-(4-플루오로펜에틸)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2628] 화합물 **269** (531 mg, 99%)는 화합물 **268** (417 mg)로부터 출발하여 EtOAc에서 일반 절차 (XVI)에 따라 황색 오일로서 추가 정제 없이 수득하였다, .

[2629] M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^{+}$: 350.2.

[2630] 실시예 **210**: 메틸 2-(6-(4-(5-(4-플루오로펜에틸)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

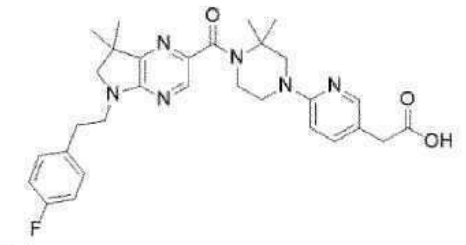
[2631] 

[2632] 실시예 **210**은 화합물 **269** (150 mg) 및 화합물 **111** (1.5 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.1 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 00:100)로 정제하여 실시예 **210** (54 mg, 23%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2633] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.20 (s, 6H, 2 CH_3); 1.46 (s, 6H, 2 CH_3); 2.91 (t, *J* 7.2 Hz, 2H, Ar-CH_2); 3.39 (s, 2H, N-CH_2); 3.46-3.55 (m, 4H, N-CH_2 N-CH_2); 3.60-3.64 (m, 5H, N-CH_2 O-CH_3); 3.76-3.81 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.58 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.08-7.14 (m, 2H, 2 Ar); 7.25-7.31 (m, 2H, 2 Ar); 7.41-7.45 (m, 1H, Ar); 7.93-8.00 (m, 2H, 2 Ar);

[2634] M/Z (M+H)$^{+}$: 561.5

[2635] 실시예 **211**: 2-(6-(4-(5-(4-플루오로펜에틸)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2636] 

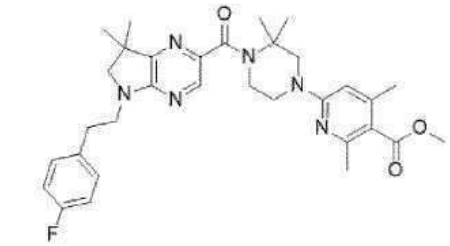
[2637] 실시예 **211**은 실시예 **210** (54 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 40:60)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동

결 건조시켜 실시예 **211** (35 mg, 62%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2638] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.23 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 2.91 (t, *J* 7.2 Hz, 2H, Ar-CH_2); 3.39 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.62-3.70 (m, 4H, N-CH_2 N-CH_2); 3.72 (t, *J* 5.3 Hz, 2H, N-CH_2); 3.90 (t, *J* 5.3 Hz, 2H, N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 7.08-7.14 (m, 2H, 2 Ar); 7.28-7.34 (m, 2H, 2 Ar); 7.37-7.41 (m, 1H, Ar); 7.95-8.00 (m, 3H, 3 Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2639] M/Z $(M+H)^+$: 547.4.

[2640] 실시예 **212**: 메틸 6-(4-(5-(4-플루오로펜에틸)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

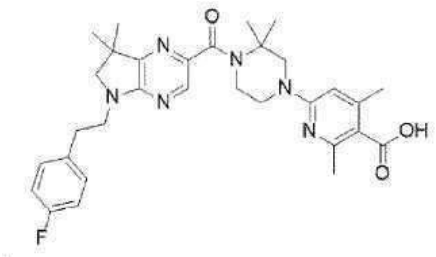
[2641] 

[2642] 실시예 **212**는 화합물 **269** (150 mg) 및 화합물 **10** (1.5 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.1 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **212** (144 mg, 59%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2643] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.20 (s, 6H, 2 CH_3); 1.46 (s, 6H, 2 CH_3); 2.23 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.90 (t, *J* 7.2 Hz, 2H, Ar-CH_2); 3.37 (s, 2H, N-CH_2); 3.52-3.55 (m, 2H, N-CH_2); 3.62 (t, *J* 7.2 Hz, 2H, N-CH_2); 3.76-3.86 (m, 5H, N-CH_2 O-CH_3); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 6.35 (s, 1H, Ar); 7.07-7.14 (m, 2H, 2 Ar); 7.27-7.31 (m, 2H, 2 Ar); 7.93 (s, 1H, Ar);

[2644] M/Z $(M+H)^+$: 575.5

[2645] 실시예 **213**: 2-(6-(4-(5-(4-플루오로펜에틸)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2646] 

[2647] 실시예 **213**은 실시예 **212** (144 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 95:05 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **213** (97 mg, 65%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2648] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.23 (s, 6H, 2 CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 2.36 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.55 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.91 (t, *J* 6.8 Hz, 2H, Ar-CH_2); 3.39 (s, 2H, N-CH_2); 3.64 (t, *J* 6.8 Hz, 2H, N-CH_2); 3.71-3.74 (m, 2H, N-CH_2); 3.86-3.89 (m, 2H, N-CH_2); 3.96 (s, 2H, N-CH_2); 6.91 (s, 1H, Ar); 7.07-7.13 (m, 2H, 2 Ar); 7.28-7.33 (m, 2H, 2 Ar); 7.95 (s, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2649] M/Z (M+H)$^+$: 561.5.

[2650] 화합물 **270**: 1-(3-클로로피리딘-2-일)-3,3-디메틸사이클로부탄-1-카보니트릴

[2651] 화합물 **270**은 3-클로로-2-플루오로피리딘 (820 mg) 및 3,3-디메틸사이클로부탄-1-카보니트릴로부터 일반 절차 (I)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 85:15)로 정제하여 화합물 **270** (886 mg, 64%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2652] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 221.6

[2653] 화합물 **271**: (1-(3-클로로피리딘-2-일)-3,3-디메틸사이클로부틸)메탄아민

[2654] 화합물 **271** (440 mg, 49%)은 화합물 **270** (886 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVa)에 따라 백색 고체로서 수득하였다.

[2655] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 225.2.

[2656] 화합물 **272**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[2657] 화합물 **272**는 화합물 **271** (440 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠으로부터 일반 절차 (Xc)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 90:10)로 정제하여 화합물 **272** (197 mg, 32%)를 백색 고체로서 수득하였다.

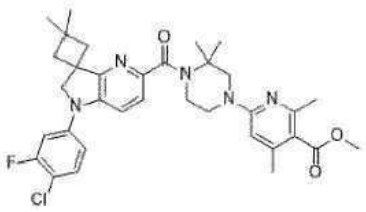
[2658] M/Z (M[^{35}Cl]+H$^+$): 317.3.

[2659] 화합물 **273**: 5'-브로모-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]

[2660] 화합물 **273** (230 mg, 97%)은 추가 정제 없이 화합물 **272** (197 mg)로부터 EtOAc에서 일반 절차 (XVI)에 따라 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2661] M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 397.1.

[2662] 실시예 **214**: 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

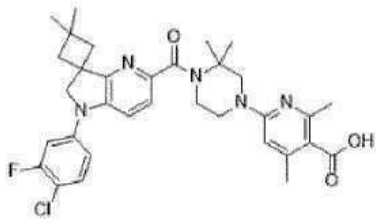
[2663] 

[2664] 실시예 **214**는 화합물 **273** (230 mg) 및 화합물 **10** (2.5 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (6.1 eq), $Mo(CO)_6$ (2.6 eq), XantPhos Pd G4 (0.18 eq), 및 DBU (6.9 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 85:15)로 정제하여 실시예 **214** (140 mg, 39%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2665] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.28-1.30 (m, 6H, 2 CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 2.05-2.10 (m, 2H, 사이클로부틸); 2.23 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.25-2.29 (m, 1H, 사이클로부틸); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.37-2.39 (m, 1H, 사이클로부틸); 3.67-3.70 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, O-CH_3); 3.87-3.94 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.29 (s, 2H, N-CH_2); 6.35 (s, 1H, Ar); 7.22 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.34-7.41 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

[2666] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 620.4

[2667] 실시예 **215**: 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



[2668]

[2669] 실시예 **215**는 실시예 **214** (140 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **215** (49 mg, 2 단계에 걸쳐 34%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2670] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.28-1.29 (m, 6H, 2 CH_3); 1.55 (s, 6H, 2 CH_3); 2.07 (d, *J* 12.1 Hz, 2H, 사이클로부틸); 2.34-2.38 (m, 5H, 사이클로부틸 ArCH_3); 2.54 (bs, 3H, ArCH_3); 3.76-3.80 (m, 2H, N-CH_2); 3.98-4.02 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.28 (s, 2H, N-CH_2); 6.73 (s, 1H, Ar); 7.22 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.34-7.42 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.57(m, 2H, 2 Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2671] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 606.3.

[2672] 화합물 **274**: 3-클로로-N-(2-메틸알릴)-N-(3,4,5-트리플루오로페닐)피라진-2-아민

[2673] 조 화합물 **274** (1220 mg)는 3,4,5-트리플루오로아닐린을 사용하여 500 mg 규모로 일반 절차 (XVII)에 따라 갈색 오일로서 수득하였다.

[2674] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 314.2.

[2675] 화합물 **275**: 7,7-디메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2676] 화합물 **275**는 조 화합물 **274** (970 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **275** (461 mg, 2 단계에 걸쳐 49%)를 황색 오일로서 수득하였다.

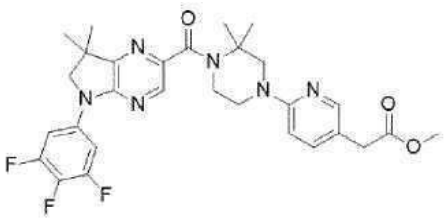
[2677] M/Z (M+H)$^{+}$: 280.1

[2678] 화합물 **276**: 2-브로모-7,7-디메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2679] 화합물 **276** (566 mg, 96%)은 화합물 **275** (461 mg)로부터 출발하여 추가 정제 없이 EtOAc에서 일반 절차 (XVI)에 따라 갈색 고체로서 수득하였다.

[2680] M/Z (M[^{79}Br]+H)$^{+}$: 358.1.

[2681] 실시예 **216**: 메틸 2-(6-(4-(7,7-디메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트



[2682]

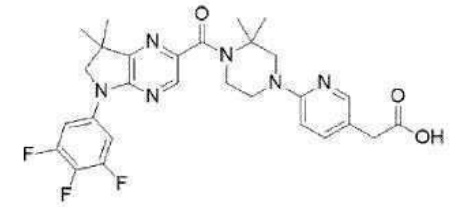
[2683] 실시예 **216**은 화합물 **276** (150 mg) 및 화합물 **111** (1.5 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (3.0 eq), $Mo(CO)_6$

(1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **216** (160 mg, 67%)을 녹색 오일로서 수득하였다.

[2684] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.33-3.54 (m, 4H, N-CH_2 + CH_2C(O)); 3.60 (s, 3H, O-CH_3); 3.77-3.86 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.97 (s, 2H, N-CH_2); 6.58-6.61 (m, 1H, Ar); 7.42-7.46 (m, 1 H, Ar); 7.87-7.93 (m, 2H, 2 Ar); 7.95-7.97 (m, 1H, Ar); 8.23 (s, 1H, Ar).

[2685] M/Z (M+H)$^+$: 569.4

[2686] 실시예 **217**: 2-(6-(4-(7,7-디메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

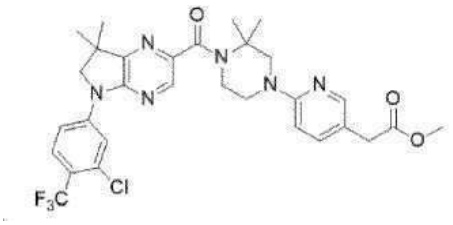
[2687] 

[2688] 실시예 **217**은 실시예 **216** (60 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **217** (28 mg, 2 단계에 걸쳐 22%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2689] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3); 3.65 (s, 2H, N-CH_2); 3.72 (t, *J* 5.2 Hz, 2H, N-CH_2); 3.91 (t, *J* 5.2 Hz, 2H, N-CH_2); 3.97-3.98 (m, 4H, Ar-CH_2 + N-CH_2); 7.33-7.36 (m, 1H, Ar); 7.88-7.97 (m, 4H, 4 Ar); 8.26 (s, 1H, Ar); COOH

[2690] M/Z (M+H)$^+$: 555.4.

[2691] 실시예 **218**: 메틸 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

[2692] 

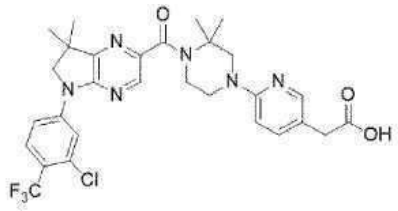
[2693] 실시예 **218**은 화합물 **239** (150 mg) 및 화합물 **111** (1.5 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **218** (157 mg, 67%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2694] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.46-3.54 (m, 4H, N-CH_2 + CH_2C(O)); 3.60 (s, 3H, O-CH_3); 3.77-3.85 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 6.59 (d, *J* 9 Hz, 1H, Ar); 7.42-7.46 (m, 1 H, Ar); 7.86-7.89 (m, 1H, Ar); 7.95-7.97 (m, 2H, 2 Ar); 8.27 (s, 1H, Ar); 8.30-8.31 (m,, 1H, Ar); .

[2695] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 617.4

[2696] 실시예 **219**: 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피

라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산



[2697]

[2698] 실시예 **219**는 실시예 **216** (140 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 60:40)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **217** (20 mg, 2 단계에 걸쳐 8%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2699] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.41 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.55 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.57-3.61 (m, 2H, N-CH_2); 3.64-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 3.85-3.89 (m, 2H, N-CH_2); 3.92 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 4.05 (s, 2H, N-CH_2); 7.22 (bs, 1H, Ar); 7.79-7.89 (m, 2H, 2 Ar); 7.94-7.99 (m, 2H, 2 Ar); 8.30-8.32 (m, 2H, 2 Ar); 12.53 (bs, 1H, COOH).

[2700] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 617.4

[2701] 화합물 **277**: 3-클로로-N-(3,4-디플루오로페닐)-N-(2-메틸알릴)피라진-2-아민

[2702] 조 화합물 **277** (1110 mg)은 3,4-디플루오로아닐린을 사용하여 500 mg 규모로 일반 절차 (XVII)에 따라 황색 오일로서 수득하였다.

[2703] M/Z (M[$^{35}Cl_3$]+H)$^+$: 330.2

[2704] 화합물 **278**: 5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2705] 화합물 **278**은 조 화합물 **277** (1110 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XVIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **278** (505 mg, 2 단계에 걸쳐 52%)을 백색 고체로서 수득하였다.

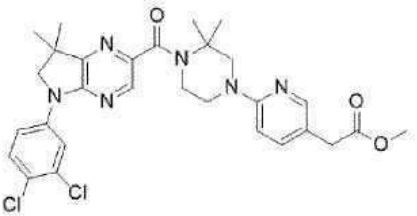
[2706] M/Z (M[$^{35}Cl_2$]+H)$^+$: 294.1

[2707] 화합물 **279**: 2-브로모-5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[2708] 화합물 **279** (457 mg, 71%)는 화합물 **278** (505 mg)로부터 출발하여 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)에 의해 정제한 후 EtOAc에서 일반 절차 (XVI)에 따라 황색 고체로서 수득하였다.

[2709] M/Z (M[$^{35}Cl_2$][^{79}Br]+H)$^+$: 372.1

[2710] 실시예 **220**: 메틸 2-(6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트



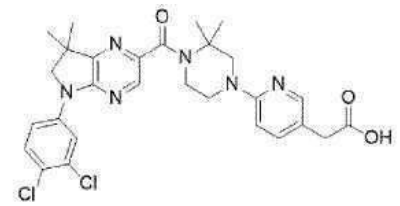
[2711]

[2712] 실시예 **220**은 화합물 **279** (150 mg) 및 화합물 **111** (1.5 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물

질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **220** (100 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2713] M/Z $(M[^{35}Cl]_2+H)^+$: 583.3

[2714] 실시예 **221**: 2-(6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2715] 

[2716] 실시예 **221**은 실시예 **220** (100 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 60:40)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **221** (8 mg, 2 단계에 걸쳐 4%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2717] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.39 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.54 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.58-3.62 (m, 2H, N-CH_2); 3.64-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 3.87-3.91 (m, 4H, $CH_2C(O)$ N-CH_2); 4.00 (s, 2H, N-CH_2); 7.25 (bs, 1H, Ar); 7.67 (d, *J* 9.0 Hz, 1H, Ar); 7.85-7.89 (m, 2H, 2 Ar); 7.94 (s, 1H, Ar); 8.24 (s, 2H, 2 Ar); 12.58 (bs, 1H, COOH)

[2718] M/Z $(M[^{35}Cl]_2+H)^+$: 569.3

[2719] 화합물 **280**: N-((1-(3-클로로피라진-2-일)사이클로펜틸)메틸)-3,4-디플루오로아닐린

[2720] 화합물 **280**은 화합물 **260** (380 mg) 및 3,4-디플루오로아닐린으로부터 일반 절차 (XXII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **280** (469 mg)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2721] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 324.2

[2722] 화합물 **281**: 5'-(3,4-디플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]

[2723] 화합물 **281**은 화합물 **280** (460 mg)으로부터 일반 절차 (XXIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **281** (301 mg, 2 단계에 걸쳐 58%)을 백색 고체로서 수득하였다.

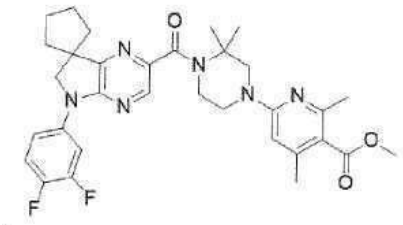
[2724] M/Z $(M+H)^+$: 288.3

[2725] 화합물 **282**: 2'-브로모-5'-(3,4-디플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]

[2726] 화합물 **282** (264 mg, 69%)는 화합물 **281** (302 mg)로부터 출발하여 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)에 의해 정제한 후 EtOAc에서 일반 절차 (XVI)에 따라 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2727] M/Z $(M[^{81}Br]+H)^+$: 366.1

[2728] 실시예 **222**: 메틸 6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트



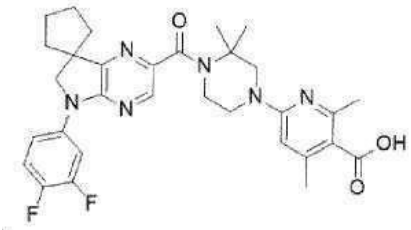
[2729]

[2730] 실시예 **222**는 화합물 **282** (150 mg) 및 화합물 **10** (1.5 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (5.2 eq), $Mo(CO)_6$ (1.95 eq), XantPhos Pd G4 (0.13 eq), 및 DBU (6 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **222** (178 mg)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2731] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 1.79-2.08 (m, 8H, 4 CH_2); 2.24 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.35 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.52-3.59 (m, 2H, N-CH_2); 3.76-3.87 (m, 5H, N-CH_2 O-CH_3); 3.89 (s, 2H, N-CH_2); 4.08 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (m, 1H, Ar); 7.37-7.59 (m, 1H, Ar); 7.65-7.78 (m, 1H, Ar); 8.05-8.17 (m, 1H, Ar); 8.25 (s, 1H, Ar);

[2732] M/Z $(M+H)^+$: 591.5.

[2733] 실시예 **223**: 6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



[2734]

[2735] 실시예 **223**은 실시예 **222** (178 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **223** (49 mg, 2 단계에 걸쳐 25%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2736] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.54 (s, 6H, 2 CH_3); 1.77-2.04 (m, 8H, 4 CH_2); 2.36 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.54 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.64-3.77 (m, 2H, N-CH_2); 3.85-3.93 (m, 2H, N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 4.07 (s, 2H, N-CH_2); 6.68-7.00 (m, 1H, Ar); 7.45-7.57 (m, 1H, Ar); 7.64-7.74 (m, 1H, Ar); 8.07-8.15 (m, 1H, Ar); 8.20 (s, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2737] M/Z $(M+H)^+$: 577.5.

[2738] 화합물 **282**: (1-(3-클로로피리딘-2-일)-3-메틸렌사이클로부틸)메탄아민

[2739] 0℃에서 THF (40 mL) 중의 화합물 **181** (1.35 g)의 용액에 DIBAL (THF 중의 1N, 29 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음 25℃에서 48시간 교반하고, 칼륨 타르트레이트(sat. aq. 200 mL)에 천천히 첨가하여 켄칭시켰다. 혼합물을 EtOAc (2*100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 이온 교환 크로마토그래피 (Isolute SCX-2, DCM에 부하, MeOH 중의 NH_3 1N로 용출)로 정제하여 화합물 **282** (1.19 g)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[2740] M/Z (M[^{35}Cl]+H^+): 209.5.

[2741] 화합물 **283**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸렌-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-

b]피리딘]

[2742] 화합물 **283**은 화합물 **282** (480 mg) 및 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠으로부터 일반 절차 (Xc)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **283** (314 mg, 459%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2743] M/Z (M[^{35}Cl]+H^{+}): 301.1.

[2744] 화합물 **284**: (1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-3-일)메탄올

[2745] 0℃에서 THF (16 mL) 중의 화합물 **283** (403 mg)의 용액에 BH_3·DMS (0.51 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, NaOH (2N aq., 16 mL)를 0℃에서 적가한 다음 H_2O_2 (H_2O 중의 30%, 11 mL)를 적가하고 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 희석시키고 EtOAc (3*100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (50 mL)에 용해시키고 HCl (Et_2O 중의 2M, 10 mL)로 처리하고 60℃에서 증류시키고, 증류를 3회 반복하여 잔류물로서 화합물 **284** (472 mg, 부분 입체 이성질체 혼합물 80:20로서), 황색 고체를 회수하였다.

[2746] M/Z (M[^{35}Cl]+H^{+}): 319.3.

[2747] 화합물 **285**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘] 주 이성질체

[2748] 화합물 **286**: 1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘] 부 이성질체

[2749] 화합물 **285** 및 화합물 **286**은 화합물 **284** (472 mg) 및 요오도메탄 (4.0 eq)으로부터 출발하고 THF 중의 NaH (광유 중의 60%, 4.0 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **285** (207 mg, 2 단계에 걸쳐 46%)를 백색 고체로서 수득하고 화합물 **286** (51 mg, 2 단계에 걸쳐 11%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2750] 화합물 **285**: M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 333.3.

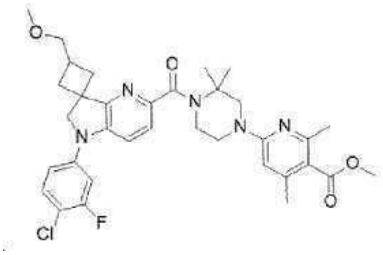
[2751] 화합물 **286**: M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^{+}$: 333.3.

[2752] 화합물 **287**: 5'-브로모-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘] 주 이성질체

[2753] 화합물 **287** (247 mg, 63%)은 화합물 **285** (317 mg)로부터 출발하여 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)에 의해 정제한 후 EtOAc에서 일반 절차 (XVI)에 따라 투명한 오일로서 수득하였다.

[2754] M/Z (M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)$^{+}$: 413.1.

[2755] 실시예 **224**: 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트 주 이성질체

[2756] 

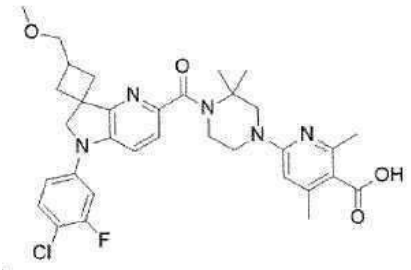
[2757] 실시예 **224**는 화합물 **287** (150 mg) 및 화합물 **10** (1.5 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$

(1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **224** (134 mg)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2758] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.51 (s, 6H, 2 x CH_3); 2.17-2.33 (m, 7H, 2 CH_2 $ArCH_3$); 2.36 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.60-2.69 (m, 1H, CH); 3.26 (s, 3H, OCH_3), 3.52 (d, J 6.8 Hz, 2H, CH_2-OCH_3); 3.60-3.71 (m, 2H, N-CH_2); 3.79 (s, 3H, C(O)OCH_3); 3.83-3.91 (m,4H, 2 N-CH_2); 4.26 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.19 (dd, J 8.6, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 12.0, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, J 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.61 (m, 2H, 2 Ar);

[2759] $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 636.3.

[2760] 실시예 **225**: 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산 주 이성질체

[2761] 

[2762] 실시예 **225**는 실시예 **224** (134 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **225** (76 mg, 2 단계에 걸쳐 32%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2763] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.55 (s, 6H, 2 CH_3); 2.17-2.33 (m, 4H, 2 CH_2); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.58-2.69 (m, 1H, CH); 3.26 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (d, J 6.8 Hz, 2H, CH_2-OCH_3); 3.69-3.80 (m, 2H, N-CH_2); 3.90-4.04 (m, 2H, N-CH_2); 3.97 (s, 2H, N-CH_2); 4.26 (s, 2H, N-CH_2); 6.61 (s, 1H, Ar); 7.19 (dd, J 8.6, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 12.0, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, J 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.48-7.61 (m, 2H, 2 Ar); 한 개의 CH_3 및 COOH는 관찰되지 않았다

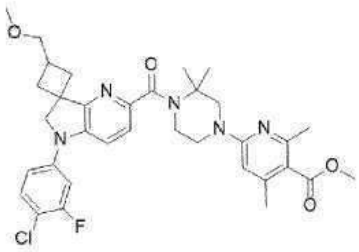
[2764] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 622.4

[2765] 화합물 **288**: 5'-브로모-1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘] 부 이성질체

[2766] 화합물 **288** (89 mg, 80%)은 화합물 **286** (90 mg)으로부터 출발하여 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)에 의해 정제한 후 EtOAc에서 일반 절차 (XVI)에 따라 베이지색 오일로서 수득하였다.

[2767] M/Z $(M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)^+$: 413.1.

[2768] 실시예 **226**: 메틸 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트 부 이성질체



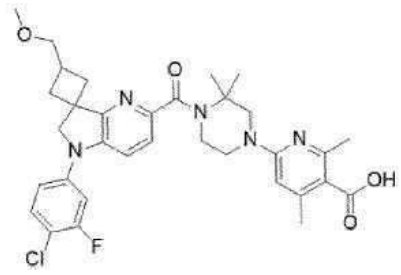
[2769]

[2770] 실시예 **226**은 화합물 **288** (68 mg) 및 화합물 **10** (1.5 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **226** (68 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2771] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.06-2.17 (m, 2H, 2 CH_aH_b), 2.19-2.27 (m, 4H, CH_aH_b $ArCH_3$); 2.35 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.37-2.45 (m, 1H, CH_aH_b); 2.80-2.92 (m, 1H, CH); 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.42 (d, J 6.3 Hz, 2H, CH_2-OCH_3); 3.60-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, C(O)OCH_3); 3.84-3.91 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.11 (s, 2H, N-CH_2); 6.34 (s, 1H, Ar); 7.18 (dd, J 8.7, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 11.7, 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.39-7.44 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.58 (m, 2H, 2 Ar);

[2772] $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 636.3.

[2773] 실시예 **227**: 6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산 부 이성질체



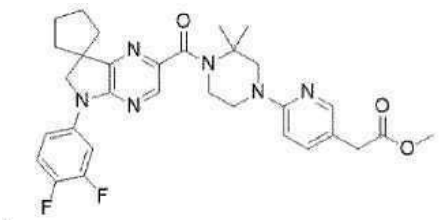
[2774]

[2775] 실시예 **227**은 실시예 **226** (68 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **227** (22 mg, 2 단계에 걸쳐 15%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2776] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 2.05-2.16 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.29 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.42 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.80-2.91 (m, 1H, CH); 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.43 (d, J 6.5 Hz, 2H, CH_2O); 3.61-3.70 (m, 2H, N-CH_2); 3.86-3.97 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.12 (s, 2H, N-CH_2); 6.27-6.60 (m, 1H, Ar); 7.18 (dd, J 9.0, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, J 11.8, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.40 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.49-7.60 (m, 2H, 2 Ar)

[2777] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 622.3

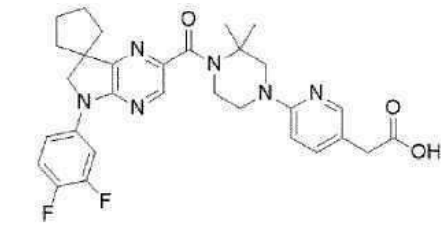
[2778] 실시예 **228**: 메틸 2-(6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

[2779] 

[2780] 실시예 **228**은 화합물 **282** (100 mg) 및 화합물 **111** (1.3 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 20:80)로 정제하여 실시예 **228** (112 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2781] M/Z $(M+H)^+$: 577.4

[2782] 실시예 **229**: 2-(6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2783] 

[2784] 실시예 **229**는 실시예 **228** (110 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 95:05 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **229** (70 mg, 2 단계에 걸쳐 44%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2785] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.54 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.79-1.91 (m, 8H $(CH_2)_4$); 3.66 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.70-3.73 (m, 2H, N-CH_2); 3.89-3.93(m, 2H, N-CH_2); 4.00 (s, 2H, N-CH_2); 4.05 (s, 2H, N-CH_2); 7.34-3.37 (m, 1H, Ar); 7.45-7.54 (m, 1H, Ar); 7.66-7.70 (m, 1H, Ar); 7.96-8.00 (m, 2H, 2 Ar); 8.06-8.14 (m, 1H, Ar); 8.20 (s, 1H, Ar); 13.97 (bs, 1H, CO_2H).

[2786] M/Z $(M+H)^+$: 563.4

[2787] 화합물 **289**: 메틸 1-(3-클로로피라진-2-일)사이클로부탄-1-카복실레이트

[2788] 화합물 **289**는 디클로로피라진 (1.80 g) 및 메틸 사이클로부탄카복실레이트로부터 일반 절차 (Ib)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **289** (1.40 g)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2789] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 227.1

[2790] 화합물 **290**: (1-(3-클로로피라진-2-일)사이클로부틸)메탄올

[2791] 화합물 **290**은 화합물 **289** (1.36 g)로부터 일반 절차 (XX)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50로 정제하여 화합물 **290** (0.51 g, 2 단계에 걸쳐 22 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2792] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 199.2

[2793] 화합물 **291**: 1-(3-클로로피라진-2-일)사이클로부탄-1-카브알데히드

[2794] 화합물 **291**은 화합물 **290** (505 mg)으로부터 일반 절차 (XXI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래

피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **291** (473 mg)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2795] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 197.1.

[2796] 화합물 **292**: 4-클로로-N-((1-(3-클로로피라진-2-일)사이클로부틸)메틸)-3-플루오로아닐린

[2797] 화합물 **292**는 화합물 **291** (450 mg) 및 4-클로로-3-플루오로아닐린으로부터 일반 절차 (XXII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **292** (428 mg, 2 단계에 걸쳐 52%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2798] M/Z ($M[^{35}Cl]_2+H)^+$: 326.2.

[2799] 화합물 **293**: 5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]

[2800] 화합물 **293**은 화합물 **292** (425 mg)로부터 일반 절차 (XXIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **293** (344 mg, 91%)을 백색 고체로서 수득하였다.

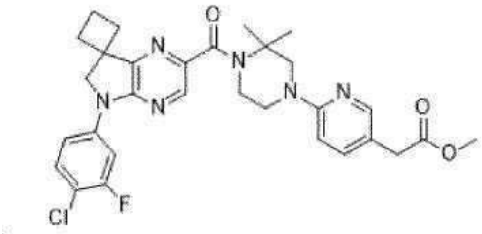
[2801] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 290.2.

[2802] 화합물 **294**: 2'-브로모-5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]

[2803] 화합물 **294** (303 mg, 69%)는 화합물 **293** (344 mg)으로부터 출발하여 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)에 의해 정제한 후 EtOAc에서 일반 절차 (XVI)에 따라 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2804] M/Z ($M[^{81}Br][^{35}Cl]+H)^+$: 380.2.

[2805] 실시예 **230**: 메틸 2-(6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

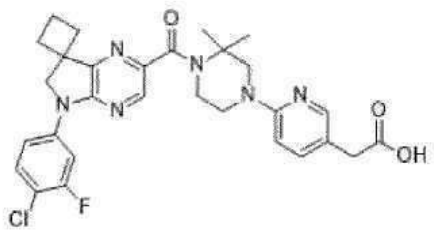
[2806] 

[2807] 실시예 **230**은 화합물 **294** (150 mg) 및 화합물 **111** (1.5 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **230** (180 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2808] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 2.00-2.23 (m, 2H, CH_2); 2.24-2.47 (m, 4H, 2 C(CH_2); 3.50-3.57 (m, 4H, $CH_2C(O)$ N-CH_2); 3.57-3.66 (m, 5H, O-CH_3 N-CH_2); 3.80-3.83 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.30 (s, 2H, N-CH_2); 6.53-6.61 (m, 1H, Ar); 7.36-7.48 (m, 1H, 1 Ar); 7.58-7.64 (m, 1H, Ar); 7.69-7.73 (m, 1H, Ar); 7.92-7.98 (m, 1H, Ar); 8.04-8.09 (m, 1H, Ar); 8.22 (s, 1H, Ar);

[2809] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 579.4.

[2810] 실시예 **231**: 2-(6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산



[2811]

[2812] 실시예 231은 실시예 230 (180 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 230 (78 mg, 2 단계에 걸쳐 32%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2813] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.58 (s, 6H, 2 CH_3); 1.97-2.25 (m, 2H, CH_2); 2.25-2.40 (m, 2H, C(CH_2)); 3.63 (s, 2H, CH_2C(O)); 3.66-3.77 (m, 2H,N-CH_2); 3.93-4.04 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.32 (s, 2H, N-CH_2); 7.24 (bs, 1H, Ar); 7.63 (m, 1H, Ar); 7.73 (dd, *J* 9.0, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.82-8.00 (m, 2H, 2 Ar); 8.08 (dd, 12.5, 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.25 (s, 1H, Ar); 한 개의 C(CH_2) 및 COOH는 관찰되지 않았다.

[2814] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 565.4

[2815] 화합물 295: 메틸 1-(3-클로로피라진-2-일)-3,3-디메틸사이클로부탄-1-카복실레이트

[2816] 화합물 295는 디클로로피라진 (1.85 g) 및 메틸 3,3-디메틸사이클로부탄-1-카복실레이트로부터 일반 절차 (Ib)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 85:15)로 정제하여 화합물 295 (1.40 g, 44%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2817] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 255.1

[2818] 화합물 296: (1-(3-클로로피라진-2-일)-3,3-디메틸사이클로부틸)메탄올

[2819] 화합물 296은 화합물 295 (1.73 g)로부터 일반 절차 (XX)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 296 (1.00 g, 65%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2820] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 227.1

[2821] 화합물 297: 1-(3-클로로피라진-2-일)-3,3-디메틸사이클로부탄-1-카브알데히드

[2822] 화합물 297은 화합물 296 (1000 mg)으로부터 일반 절차 (XXI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 297 (873 mg, 88%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2823] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 225.1

[2824] 화합물 298: N-((1-(3-클로로피라진-2-일)-3,3-디메틸사이클로부틸)메틸)-3,4-디플루오로아닐린

[2825] 화합물 298은 화합물 297 (290 mg) 및 3,4-디플루오로아닐린으로부터 일반 절차 (XXII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 298 (217 mg, 50%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2826] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 338.2.

[2827] 화합물 299: 5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]

[2828] 화합물 299는 화합물 298 (215 mg)로부터 일반 절차 (XXIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래

피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **299** (157 mg, 82%)를 백색 고체로서 수득하였다.

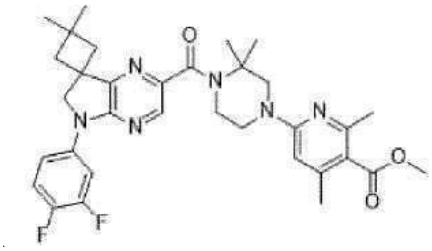
[2829] M/Z $(M+H)^+$: 302.3

[2830] 화합물 **300**: 2'-브로모-5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]

[2831] 화합물 **300** (163 mg, 82%)은 화합물 **299** (157 mg)로부터 출발하여 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)에 의해 정제한 후 EtOAc에서 일반 절차 (XVI)에 따라 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2832] M/Z $(M[^{81}Br]+H)^+$: 382.2.

[2833] 실시예 **232**: 메틸 6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

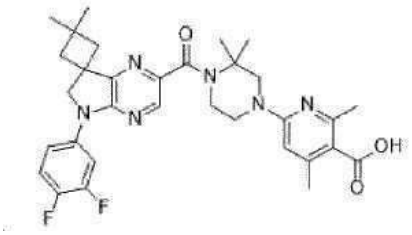
[2834] 

[2835] 실시예 **232**는 화합물 **300** (157 mg) 및 화합물 **10** (1.5 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **232** (131 mg)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2836] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.29 (s, 6H, 2 $C(CH_3)$); 1.51 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.11-2.15 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.23 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.34-2.38 (m, 5H, 2 CH_aH_b $ArCH_3$); 3.66-3.69 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, OCH_3); 3.86-3.90 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.40 (s, 2H, N-CH_2); 6.36 (s, 1H, Ar); 7.45-7.55 (m, 1H, Ar); 7.73-7.75 (m, 1H, Ar); 8.08-8.20 (m, 1H, Ar); 8.53 (s, 1H, Ar).

[2837] M/Z $(M+H)^+$: 605.4

[2838] 실시예 **233**: 6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[2839] 

[2840] 실시예 **233**은 실시예 **232** (138 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 60:40 내지 20:80)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **233** (54 mg, 2 단계에 걸쳐 21%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2841] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.31 (s, 6H, 2 $C(CH_3)$); 1.51 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.11-2.16 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.26 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.34-2.38 (m, 5H, 2 CH_aH_b $ArCH_3$); 3.65-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 3.86-3.89 (m, 4H, 2 N-

CH_2); 4.41 (s, 2H, N-CH_2); 6.33 (s, 1H, Ar); 7.45-7.55 (m, 1H, Ar); 7.71-7.74 (m, 1H, Ar); 8.08-8.16 (m, 1H, Ar); 8.20 (s, 1H, Ar); 12.69 (bs, 1H, COOH).

[2842] M/Z $(M+H)^+$: 591.5

[2843] 화합물 **301**: N-((1-(3-클로로피라진-2-일)-3,3-디메틸사이클로부틸)메틸)-3,4,5-트리플루오로아닐린

[2844] 화합물 **301**은 화합물 **297** (290 mg) 및 3,4,5-트리플루오로아닐린으로부터 일반 절차 (XXII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **301** (154 mg, 34%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2845] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 356.2.

[2846] 화합물 **302**: 3,3-디메틸-5'-(3,4,5-트리플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]

[2847] 화합물 **302**는 화합물 **301** (150 mg)로부터 일반 절차 (XXIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **302** (128 mg, 95%)를 백색 고체로서 수득하였다.

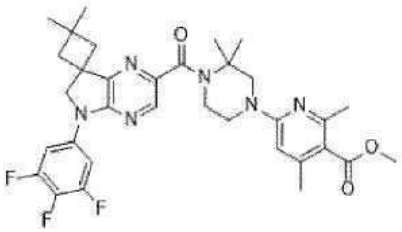
[2848] M/Z $(M+H)^+$: 320.3

[2849] 화합물 **303**: 2'-브로모-3,3-디메틸-5'-(3,4,5-트리플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]

[2850] 화합물 **303** (138 mg, 87%)은 화합물 **302** (128 mg)로부터 출발하여 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)에 의해 정제한 후 EtOAc에서 일반 절차 (XVI)에 따라 백색 고체로서 수득하였다.

[2851] M/Z $(M[^{81}Br]+H)^+$: 400.2.

[2852] 실시예 **234**: 메틸 6-(4-(3,3-디메틸-5'-(3,4,5-트리플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

[2853] 

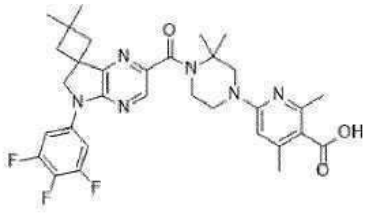
[2854] 실시예 **234**는 화합물 **303** (138 mg) 및 화합물 **10** (1.5 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **234** (111 mg)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2855] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.29-1.31 (m, 6H, 2 C(CH_3)); 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.11-2.15 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.23 (s, 3H, ArCH_3); 2.34-2.38 (m, 5H, 2 CH_aH_b ArCH_3); 3.65-3.69 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, OCH_3); 3.86-3.90 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.40 (s, 2H, N-CH_2); 6.36 (s, 1H, Ar); 7.92-8.01 (m, 2H, 2 Ar); 8.53 (s, 1H, Ar).

[2856] M/Z $(M+H)^+$: 623.4.

[2857] 실시예 **235**: 6-(4-(3,3-디메틸-5'-(3,4,5-트리플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로

[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



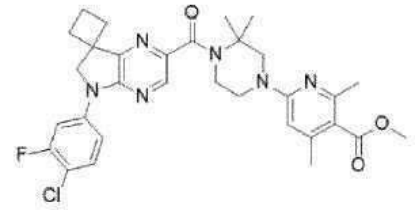
[2858]

[2859] 실시예 **235**는 실시예 **234** (111 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 50:50 내지 10:90)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **235** (48 mg, 2 단계에 걸쳐 21%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2860] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.29-1.31 (m, 6H, 2 C(CH_3)); 1.52 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.11-2.17 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.28 (s, 3H, ArCH_3); 2.34-2.38 (m, 3H, 2 CH_aH_b); 2.42 (s, 3H, ArCH_3); 3.65-3.75 (m, 2H, N-CH_2); 3.92-3.97 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.40 (s, 2H, N-CH_2); 6.51 (s, 1H, Ar); 7.92-7.98 (m, 2H, 2 Ar); 8.08-8.16 (m, 1H, Ar); 8.24 (s, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2861] M/Z (M+H)$^+$: 609.4

[2862] 실시예 **236**: 메틸 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트



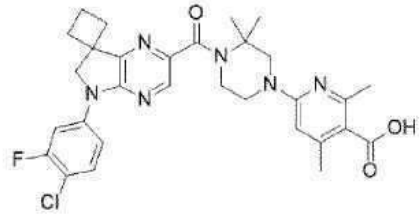
[2863]

[2864] 실시예 **236**은 화합물 **294** (150 mg) 및 화합물 **10** (1.5 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **236** (178 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2865] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.99-2.21 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.23 (s, 3H, ArCH_3); 2.26-2.36 (m, 5H, 2 CH_aH_b ArCH_3); 3.58-3.68 (m, 2H, CH_2 N-CH_2); 3.78 (s, 3H, O-CH_3); 3.82-3.91 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.31 (s, 2H, N-CH_2); 6.38 (s, 1H, Ar); 7.59-7.65 (m, 1H, Ar); 7.71-7.74 (m, 1H, Ar); 8.05-8.10 (m, 1H, Ar); 8.23 (s, 1H, Ar);

[2866] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 593.5

[2867] 실시예 **237**: 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



[2868]

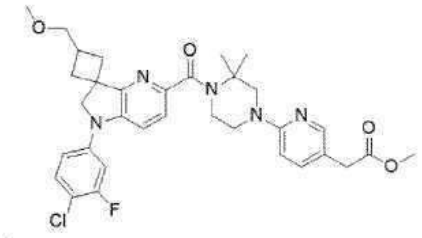
[2869] 실시예 **237**은 실시예 **236** (178 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용

HPLC (컬럼 1, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 0:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **237** (15 mg, 2 단계에 걸쳐 6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2870] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.52 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.96-2.20 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.29 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.32-2.49 (m, 5H, 2 CH_aH_b $ArCH_3$); 3.58-3.64 (m, 4H, CH_2 N-CH_2); 3.83-3.99 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.30 (s, 2H, N-CH_2); 6.52 (s, 1H, Ar); 7.57-7.72 (m, 2H, 2 Ar); 8.02-8.13 (m, 1H, Ar); 8.22 (s, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2871] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 579.4.

[2872] 실시예 **238**: 메틸 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트 주 이성질체

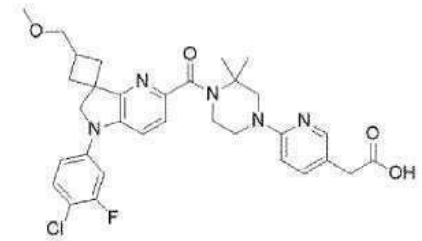
[2873] 

[2874] 실시예 **238**은 화합물 **287** (92 mg) 및 화합물 **111** (1.5 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **238** (101 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2875] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.51 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.18-2.38 (m, 4H, 4 CH_aH_b); 2.56-2.68 (m, 1H, CH); 3.26 (s, 3H, OCH_3); 3.48-3.57 (m, 4H, N-CH_2 CH_2OMe); 3.58-3.64 (m, 5H, $C(O)OCH_3$ N-CH_2); 3.80-3.93 (m, 4H, $CH_2C(O)$ N-CH_2); 4.25 (s, 2H, N-CH_2); 6.60 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.19 (dd, J 9.0, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.46 (m, 3H, 3 Ar); 7.50-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 7.95-7.97 (m, 1H, Ar).

[2876] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 622.4

[2877] 실시예 **239**: 2-(6-(4-(1'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메톡시메틸)-1',2'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,3'-피롤로[3,2-b]피리딘]-5'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산 주 이성질체

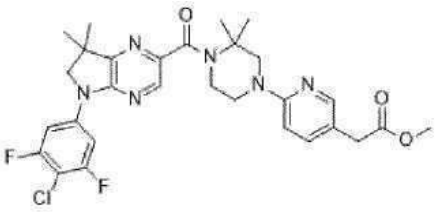
[2878] 

[2879] 실시예 **239**는 실시예 **238** (101 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 35:65)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **239** (70 mg, 2 단계에 걸쳐 49%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2880] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.57 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.16-2.37 (m, 4H, 4 CH_aH_b); 2.56-2.68 (m, 1H, CH); 3.22 (s, 3H, OCH_3); 3.49 (d, J 7.5 Hz, 2H, CH_2OMe); 3.65 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.71-3.79 (m, 2H, N-CH_2); 3.93-4.04 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.25 (s, 2H, N-CH_2); 7.19 (dd, J 8.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.25-7.40 (m, 3H, 3 Ar); 7.52-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 7.91-8.01 (m, 2H, 2 Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2881] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 608.4

[2882] 실시예 **240**: 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트



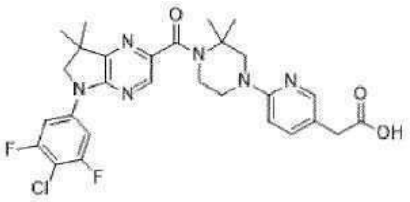
[2883]

[2884] 실시예 **240**은 화합물 **230** (150 mg) 및 화합물 **111** (1.5 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **240** (150 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2885] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.50 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.46-3.54 (m, 4H, $N-CH_2$ $CH_2-C(O)$); 3.60 (s, 3H, OCH_3); 3.75-3.82 (m, 2H, $N-CH_2$); 3.85-3.93 (m, 2H, $N-CH_2$); 3.99 (s, 2H, $N-CH_2$); 4.00 (s, 2H, $N-CH_2$); 6.59 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.35-7.52 (m, 1H, 1 Ar); 7.87-7.99 (m, 3H, 3 Ar); 8.26 (s, 1H, Ar).

[2886] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 585.4

[2887] 실시예 **241**: 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산



[2888]

[2889] 실시예 **241**은 실시예 **240** (150 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 30:70)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **241** (90 mg, 2 단계에 걸쳐 37%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2890] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.55 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.63 (s, 2H, $CH_2-C(O)$); 3.66-3.74 (m, 2H, $N-CH_2$); 3.85-3.93 (m, 2H, $N-CH_2$); 3.97 (s, 2H, $N-CH_2$); 4.00 (s, 2H, $N-CH_2$); 7.28 (bs, 1H, Ar); 7.83-8.03 (m, 4H, 4 Ar); 8.29 (s, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2891] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 571.4

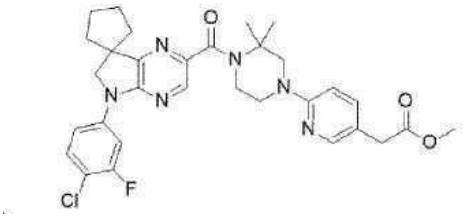
[2892] 화합물 **304**: 5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카복실산

[2893] 2-챔버 반응기 (2*20 mL)의 제1 챔버에서 디옥산/물 혼합물 (1:1, 12 mL) 중의 화합물 **263** (1.05 g) 및 트리에틸 아민 (0.77 mL)의 용액을 제조하였다. 제2 챔버에서 디옥산 (12 mL) 중의 $Mo(CO)_6$ (445 mg)의 용액을 제조하였다. 두 챔버 모두에 아르곤을 10분 동안 분사한 다음 XantPhos Pd G4 (53 mg)를 제1 챔버에 첨가하고, DBU (0.74 mL)를 제2 챔버에 첨가하였다. 셋업을 크림핑하고 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 제1 챔버 중의 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, EtOAc (40 mL) 및 물 (10 mL)로 세정하고, 여액을 물 (2*30 mL)로 세척하였다. 수성 세척물을 HCl (1N aq.)을 사용하여 pH = 6으로 산성화시키고, 고체를 여과에 의해 회수하고, 고진공

하에 건조시키고, DCM (10 mL)에 흡수시키고 유기 층과 배합하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물 **304** (542 mg, 57%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[2894] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 348.2

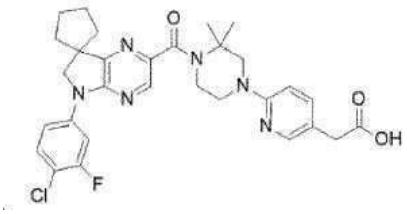
[2895] 실시예 **242**: 메틸 2-(6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

[2896] 

[2897] 실시예 **242**는 DCM 중의 화합물 **304** (117 mg), 화합물 **111** (101 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **242** (103 mg, 52%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2898] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 593.4.

[2899] 실시예 **243**: 2-(6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5',6'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

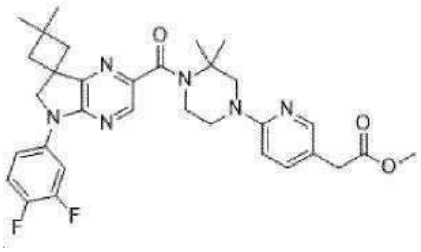
[2900] 

[2901] THF (2 mL) 중의 실시예 **242** (450 mg)의 용액에 물 (2 mL) 중의 $LiOH \cdot H_2O$ (64 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 20 ℃에서 45분 동안 교반한 다음 EtOAc (10 mL)로 희석시키고 K_2CO_3 (sat. aq. 20 mL)로 처리하였다. 상을 분리하고 수성 층을 Et_2O (10 mL)로 세척한 다음 HCl (1N, aq.)을 사용하여 pH = 6.5로 산성화시키고 DCM (3*15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 HCl (1N, aq. 10 mL)에 용해시키고, MTBE (2*10 mL)로 세척한 다음 K_2CO_3 (sat.aq.)을 사용하여 pH = 6.5로 되도록 처리하고 DCM (3*20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켜 실시예 **243** (272 mg, 62%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2902] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.50 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.81-2.00 (m, 8H, $(CH_2)_4$); 3.42 (s, 2H, CH_2-C(O)); 3.46-3.51 (m, 2H, N-CH_2); 3.78-3.85 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.08 (s, 2H, N-CH_2); 6.57 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.44 (dd, *J* 8.7, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.62 (t, *J* 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.76 (dd, *J* 8.8, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.94 (d, *J* 2.3 Hz, 1H, Ar); 8.08 (dd, *J* 8.8, 2.3 Hz, 1H, Ar); 8.21 (s, 1H, Ar); 12.39 (bs, 1H, COOH).

[2903] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 579.4

[2904] 실시예 **244**: 메틸 2-(6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트



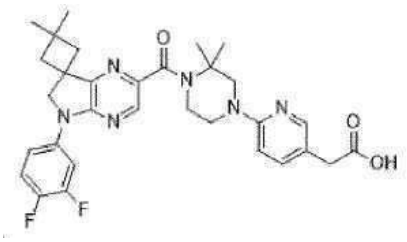
[2905]

[2906] 실시예 **244**는 화합물 **300** (733 mg) 및 화합물 **111** (1.5 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30에 이어 DCM/MeOH 80:20)로 정제하여 실시예 **244** (835 mg)를 적색 고체로서 수득하였다.

[2907] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.28 (s, 3H, C(CH_3)); 1.30 (s, 3H, C(CH_3)); 1.55 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.11-2.16 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.34-2.38 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 3.63-3.66 (m, 5H, N-CH_2 OCH_3); 3.90-4.01 (m, 4H, 2 N-CH_2 CH_2C(O)); 4.40 (s, 2H, N-CH_2); 7.00 (bs, 1H, Ar); 7.46-7.56 (m, 1H, Ar); 7.70-7.75 (m, 2H, 2 Ar); 7.95-7.97 (m, 1H, Ar); 8.08-8.16 (m, 1H, Ar); 8.20 (s, 1H, Ar); 한 개의 N-CH_2는 관찰되지 않았다.

[2908] M/Z (M+H)$^+$: 591.4

[2909] 실시예 **245**: 2-(6-(4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산



[2910]

[2911] THF (4 mL) 중의 실시예 **244** (835 mg)의 용액에 물 (4 mL) 중의 $LiOH \cdot H_2O$ (119 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 45분 동안 교반한 다음 HCl (1N, aq.)을 사용하여 pH = 2로 되도록 처리하고 MTBE (10 mL)로 희석시켰다. 고체를 여과에 의해 회수하고 고진공하에 건조시켜 실시예 **245** (364 mg, 33%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2912] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.29 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.11-2.16 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.34-2.38 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 3.43 (s, 2H, CH_2C(O)); 3.55-3.62 (m, 2H, N-CH_2); 3.79-3.92 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.40 (s, 2H, N-CH_2); 6.56 (dd, *J* 8.7Hz, 1H, Ar); 7.42-7.55 (m, 2H, 2 Ar); 7.68-7.75 (m, 1H, Ar); 7.95 (m, 1H, Ar); 8.08-8.16 (m, 1H, Ar); 8.20 (s, 1H, Ar); 12.29 (bs, 1H, COOH).

[2913] M/Z (M+H)$^+$: 577.5

[2914] 화합물 **305**: 4-클로로-N-((1-(3-클로로피라진-2-일)-3,3-디메틸사이클로부틸)메틸)-3-플루오로아닐린

[2915] 25℃에서 iPrOAc (200 mL) 중의 화합물 **297** (4.49 g), 4-클로로-3-플루오로아닐린 (3.49 g) 및 TFA (3.08 mL)의 용액에 나트륨 트리아세톡시하이드로보레이트 (5.09 g)를 10분에 걸쳐 소량씩 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, NaOH (5N, aq.)를 사용하여 pH = 9로 되도록 처리하고 EtOAc (2*100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물 **305** (8.52 g)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[2916] M/Z (M[^{35}Cl]$_2$+H)$^+$: 354.2.

[2917] 화합물 **306**: 5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]

[2918] 화합물 **306**은 화합물 **305** (8.52 g)로부터 일반 절차 (XXIII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 CyHex (30 mL)에서 연마에 의해 정제하여 화합물 **306** (3.44 g, 48%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

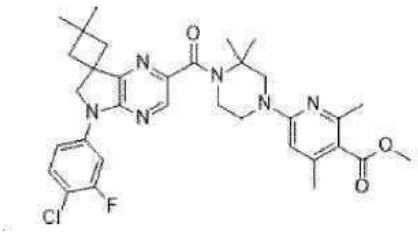
[2919] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 318.2

[2920] 화합물 **307**: 2'-브로모-5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]

[2921] 화합물 **307** (3.67 g, 87%)은 화합물 **306** (3.40 g)으로부터 출발하여 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 90:10)에 의해 정제한 후 EtOAc에서 일반 절차 (XVI)에 따라 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2922] M/Z ($M[^{35}Cl][^{81}Br]+H)^+$: 398.1.

[2923] 실시예 **246**: 메틸 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

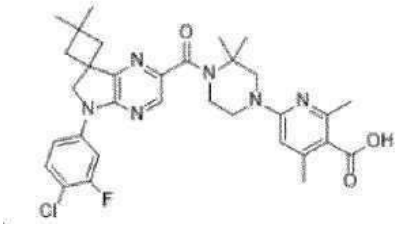
[2924] 

[2925] 실시예 **246**은 화합물 **307** (1000 mg) 및 화합물 **10** (1.5 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 실시예 **246** (944 mg)을 적색 고체로서 수득하였다.

[2926] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.30 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.51 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.12-2.16 (m, 2H, CH_aH_b); 2.23 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.34-2.39 (m, 5H, 2 CH_aH_b $ArCH_3$); 3.65-3.68 (m, 2H, $N-CH_2$); 3.78 (s, 3H, OCH_3); 3.85-3.90 (m, 4H, 2 $N-CH_2$); 4.42 (s, 2H, $N-CH_2$); 6.35 (s, 1H, Ar); 7.58-7.64 (m, 1H, Ar); 7.78-7.82 (m, 1H, Ar); 8.08-8.13 (m, 1H, Ar); 8.23 (s, 1H, Ar).

[2927] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 621.4.

[2928] 실시예 **247**: 6-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[2929] 

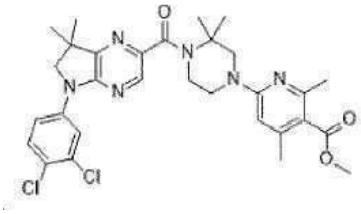
[2930] 실시예 **247**은 실시예 **246** (944 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 비등 EtOH (5 mL) 중에서 연마에 의해 정제하여 실시예 **247** (324 mg, 2 단계에 걸쳐 30%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2931] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.29 (s, 3H, $C(CH_3)$); 1.31 (s, 3H, $C(CH_3)$); 1.53 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.12-

2.16 (m, 2H, CH_aH_b); 2.30 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.35-2.39 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.45 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.70-3.73 (m, 2H, N-CH_2); 3.89-3.93 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.42 (s, 2H, N-CH_2); 6.58 (bs, 1H, Ar); 7.59-7.65 (m, 1H, Ar); 7.78-7.81 (m, 1H, Ar); 8.08-8.13 (m, 1H, Ar); 8.24 (s, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2932] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 607.4.

[2933] 실시예 248: 메틸 6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

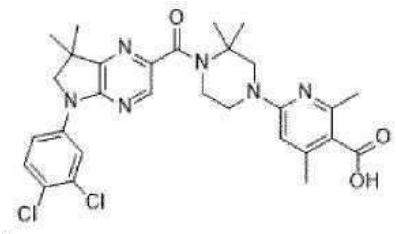
[2934] 

[2935] 실시예 248은 화합물 279 (150 mg) 및 화합물 10 (1.5 eq)으로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 30:70)로 정제하여 실시예 248 (174 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2936] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.39 (m, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.51 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.23 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.34 (m, 3H,$ArCH_3$); 3.54-3.57 (m, 2H, N-CH_2); 3.75-3.81 (m, 5H, N-CH_2 OCH_3); 3.86-3.90 (m, 2H, N-CH_2); 4.00 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.63-7.69 (m, 1H, Ar); 7.85-7.90 (m, 1H, Ar); 8.20-8.26 (m, 2H, 2 Ar).

[2937] M/Z (M[^{35}Cl]$_2$+H)$^+$: 623.4.

[2938] 실시예 249: 6-(4-(5-(3,4-디플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

[2939] 

[2940] 실시예 249는 실시예 248 (157 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 00:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 248 (88 mg, 2 단계에 걸쳐 35%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2941] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.39 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.51 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.31 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.44 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.60-3.64 (m, 2H, N-CH_2); 3.80-3.84 (m, 2H, N-CH_2); 3.91 (s, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 6.62 (bs, 1H, Ar); 7.67 (d, *J* 9.0 Hz, 1H, Ar); 7.87 (dd, *J* 9.0; 2.4 Hz, 1H, Ar); 8.23 (s, 1H, Ar); 8.25 (d, *J* 2.4 Hz, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[2942] M/Z (M[^{35}Cl]$_2$+H)$^+$: 583.3.

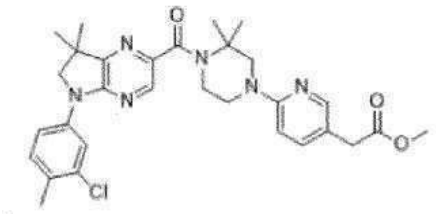
[2943] 화합물 308: 5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산

[2944] 화합물 308은 화합물 233 (150 mg) 및 화합물 111 (1.5 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$

(1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 이 경우에 여액을 K_2CO_3 (2M, aq., 2*5 mL)로 추출하고 합한 수성 상을 동결-건조시켜 조 화합물 **308** (120 mg)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[2945] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 318.2

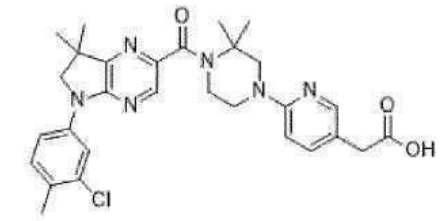
[2946] 실시예 **250**: 메틸 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

[2947] 

[2948] 실시예 **250**은 DCM 중의 화합물 **308** (117 mg), 화합물 **111** (101 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **250** (103 mg, 52%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2949] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 593.4.

[2950] 실시예 **251**: 2-(6-(4-(5-(3-클로로-4-메틸페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2951] 

[2952] 실시예 **251**은 실시예 **250** (101 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 35:65)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **251** (70 mg, 2 단계에 걸쳐 49%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2953] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.29 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.51 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.11-2.16 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.34-2.38 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 3.43 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.55-3.62 (m, 2H, N-CH_2); 3.79-3.92 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.40 (s, 2H, N-CH_2); 6.56 (dd, *J* 8.7Hz, 1H, Ar); 7.42-7.55 (m, 2H, 2 Ar); 7.68-7.75 (m, 1H, Ar); 7.95 (m, 1H, Ar); 8.08-8.16 (m, 1H, Ar); 8.20 (s, 1H, Ar); 12.29 (bs, 1H, COOH).

[2954] M/Z $(M+H)^+$: 577.5

[2955] 화합물 **309**: N-(2-브로모피리딘-3-일)-4-메틸벤젠설폰아미드

[2956] 피리딘 (150 mL) 중의 2-브로모피리딘-3-아민 (10.00 g)의 용액에 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 (13.22 g)를 첨가하고 용액을 40℃에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (300 mL)로 희석시키고 EtOAc (2*300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **309** (10.0 g, 52%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2957] M/Z ($M[^{79}Br]+H)^+$: 327.0.

[2958] 화합물 **310**: 메틸 3-((N-(2-브로모피리딘-3-일)-4-메틸페닐)설폰아미도)-2,2-디메틸프로파노에이트

[2959] THF (150 mL) 중의 화합물 **309** (9.00 g)의 용액에 PPh_3 (10.82 g) 및 메틸 3-하이드록시-2,2-디메틸프로파노에이트 (4.36 g)를 첨가한 다음 디이소프로필 아조디카복실레이트 (11.12 g)를 0℃에서 소량씩 나누어 첨가하고 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (300 mL)에 희석시키고 EtOAc (2*300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 75:25)로 정제하여 화합물 **310** (9.00 g, 74%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2960] M/Z $(M[^{79}Br]+H)^+$: 441.0.

[2961] 화합물 **311**: 3,3-디메틸-1-토실-2,3-디하이드로-1,5-나프티리딘-4(1H)-온

[2962] -78℃에서 불활성 분위기하에서 THF (200 mL) 중의 화합물 310 (9.00 g)의 용액에 n-부틸리튬 (16.3 mL, 헥산 중의 2.5 M)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반한 다음 냉수 (200 mL, 0℃)에 켄칭시키고 EtOAc (2*200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **311** (4.50 g, 66%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2963] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.17 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.40 (s, 3H, $ArCH_3$); 4.07 (s, 2H, $N-CH_2$); 7.48 (d, *J* 8.2 Hz, 2H, 2 Ar); 7.53 (dd, *J* 8.6, 4.2 Hz, 1H, Ar); 7.94 (d, *J* 8.2 Hz, 2H, 2 Ar); 8.02 (dd, *J* 8.6, 1.2 Hz, 1H); 8.44 (dd, *J* 4.2, 1.2 Hz, 1H).

[2964] M/Z $(M+H)^+$: 331.1.

[2965] 화합물 **312**: 3,3-디메틸-1-토실-1,2,3,4-테트라하이드로-1,5-나프티리딘-4-올

[2966] THF (100 mL) 중의 화합물 **311** (4.00 g)의 용액에 25℃에서 $NaBH_4$ (0.92 g)를 소량씩 나누어 첨가하고 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음 빙수 (200 mL, 0℃)에 켄칭시키고 EtOAc (2* 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 75:25)로 정제하여 화합물 **312** (3.00 g, 74%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2967] M/Z $(M+H)^+$: 333.1.

[2968] 화합물 **313**: 4-메톡시-3,3-디메틸-1-토실-1,2,3,4-테트라하이드로-1,5-나프티리딘

[2969] THF (50 mL) 중의 화합물 **312** (3.00 g)의 용액에 0℃에서 불활성 분위기하에 NaH (0.72 g, 광유 중의 60%)를 소량씩 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음 요오도메탄 (2.56 g)을 첨가하고 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음 빙수 (100 mL, 0℃)에 켄칭시키고 EtOAc (2*100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 84:16)로 정제하여 화합물 **313** (2.70 g, 86%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2970] M/Z $(M+H)^+$: 346.1.

[2971] 화합물 **314**: 4-메톡시-3,3-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1,5-나프티리딘

[2972] MeOH (50 mL) 중의 화합물 **313** (2.50 g)의 용액에 마그네슘 (1.75 g)을 첨가하고 혼합물을 6시간 동안 환류시킨 다음 여과하고 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (50 mL)로 희석시키고 EtOAc (2*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **314** (1.30 g, 93%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2973] M/Z $(M+H)^+$: 193.1.

[2974] 화합물 **315**: 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-메톡시-3,3-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1,5-나프티리딘

[2975] 톨루엔 (20 mL) 중의 화합물 **314** (1.20 g)의 용액에 1-클로로-2-플루오로-4-요오도벤젠 (8.00 g), $Pd(PPh_3)_4$ (1.44 g) 및 나트륨 3급-부톡사이드 (1.80 g)를 첨가하고, 혼합물에 아르곤을 2분 동안 분사한 다음 6시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석시키고 EtOAc (2*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로

세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 75:25)로 정제하여 화합물 **315** (0.60 g, 30%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2976] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0.89-0.93 (m, 3H, $C(CH_3)_a(CH_3)_b$); 1.12-1.16 (m, 3H, $C(CH_3)_a(CH_3)_b$); 2.98-3.02 (m, 1H, CH_aH_b); 3.51 (s, 3H, OCH_3); 3.65-3.68 (m, 1H, CH_aH_b); 3.78 (s, 1H, CH-OCH_3); 6.95-7.07 (m, 4H, 4 Ar); 7.35-7.42 (m, 1H, Ar); 7.99-8.03 (m, 1H, Ar).

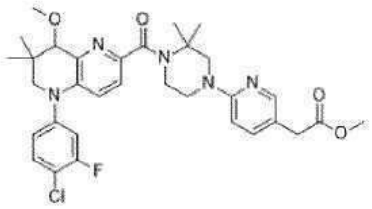
[2977] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 321.1.

[2978] 화합물 **316**: 6-브로모-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-메톡시-3,3-디메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1,5-나프티리딘

[2979] THF (10 mL) 중의 화합물 **315** (600 mg)의 용액에 N-브로모-숙신이미드 (128 mg) 및 아세트산 (112 mg)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음 물 (20 mL)로 희석시키고 EtOAc (2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 75:25)로 정제하여 화합물 **316** (550 mg, 73%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2980] M/Z ($M[^{79}Br][^{35}Cl]+H)^+$: 399.0.

[2981] 실시예 **252**: 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-메톡시-7,7-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,5-나프티리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

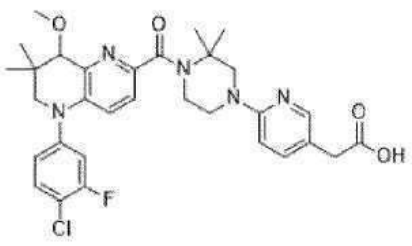
[2982] 

[2983] 디옥산 (10 mL) 중의 화합물 **316** (550 mg)의 용액에 화합물 **111** (435 mg), XantPhos Pd G4 (1100 mg) 및 NEt_3 (418 mg)을 첨가하였다. 반응물을 CO 분위기 하에 110℃에서 6시간 동안 가열한 다음 물 (20 mL)로 희석시키고 EtOAc (2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **252** (430 mg, 51%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2984] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0.83-0.91 (m, 3H, $C(CH_3)_a(CH_3)_b$); 1.07-1.13 (m, 3H, $C(CH_3)_a(CH_3)_b$); 1.47-1.52 (m, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.13-3.19 (m, 1H, CH_aH_b); 3.40-3.46 (m, 5H, OCH_3 N-CH_2); 3.46-3.58 (m, 2H, N-CH_2); 3.59-3.64 (m, 4H, CH_2-C(O) N-CH_2); 3.74-3.81 (m, 1H, CH_aH_b); 3.83 (s, 3H, C(O)OCH_3); 3.93-4.03 (m, 1H, CH-OCH_3); 6.58-6.62 (m, 1H, Ar); 7.11-7.15 (m, 1H, Ar); 7.18-7.24 (m, 1H, Ar); 7.34-7.39 (m, 1H, Ar); 7.42-7.50 (m, 2H, 2 Ar); 7.60-7.66 (m, 1H, Ar); 7.96 (d, J 2.4 Hz, 1H, Ar).

[2985] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 610.2.

[2986] 실시예 **253**: 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-8-메톡시-7,7-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,5-나프티리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[2987] 

[2988] THF (10 mL) 중의 실시예 **252** (400 mg)의 용액에 물 (4 mL) 중의 LiOH (314 mg)의 용액을 첨가하고 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음 혼합물을 HCl (0.5 M aq.)을 사용하여 pH = 6으로 되도록 산성화시키고 EtOAc (2*10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 분취용 HPLC (H_2O/MeCN + 0.05% HCOOH)로 정제하여 실시예 **253** (145 mg, 37%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2989] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0.83-0.91 (m, 3H, $C(CH_3)_a(CH_3)_b$); 1.07-1.13 (m, 3H, $C(CH_3)_a(CH_3)_b$); 1.47-1.52 (m, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.13-3.19 (m, 1H, CH_aH_b); 3.40-3.46 (m, 5H, OCH_3 N-CH_2); 3.46-3.58 (m, 2H, N-CH_2); 3.58-3.64 (m, 1H, CH_aH_b); 3.75-3.78 (m, 1H, CH-OCH_3); 3.79-4.03 (m, 4H, CH_2-C(O) N-CH_2); 6.58-6.62 (m, 1H, Ar); 7.11-7.15 (m, 1H, Ar); 7.18-7.24 (m, 1H, Ar); 7.34-7.39 (m, 1H, Ar); 7.42-7.50 (m, 2H, 2 Ar); 7.60-7.66 (m, 1H, Ar); 7.95 (d, J 2.4 Hz, 1H, Ar); 12.27 (bs, 1H, COOH).

[2990] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 596.2.

[2991] 화합물 **317**: 2-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-2-메틸프로판니트릴

[2992] 톨루엔 (500 mL) 중의 5-클로로-2,3-디플루오로피리딘 (25.00 g) 및 이소부티로니트릴 (23.17 g)의 용액에 불활성 분위기하에서 0℃에서 NaHMDS (THF 중의 1M, 167 mL)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반한 다음 빙수 (300 mL, 0℃)로 켄칭시키고 EtOAc (2*300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 90:10)로 정제하여 화합물 **317** (27.20 g, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2993] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 199.2.

[2994] 화합물 **318**: 2-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-2-메틸프로판-1-아민

[2995] 화합물 **317** (26.20 g)에 불활성 분위기하에 0℃에서 BH_3·THF (THF 중의 1M, 265 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 가열한 다음 빙수 (300 mL, 0℃)에 서서히 첨가하여 켄칭시켰다. 혼합물을 동결 건조시켜 조 화합물 **318** (n.d.)을 수득하고 다음 단계에 바로 사용하였다.

[2996] 화합물 **319**: 6-클로로-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[2997] NMP (70 mL) 중의 조 화합물 **318** (7.00 g)의 용액에 K_2CO_3 (24.00 g)을 첨가하고, 혼합물을 150℃에서 3시간 동안 가열한 다음 물 (300 mL)로 희석시키고 EtOAc (2*300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **319** (0.83 g, 13%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2998] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.21 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.31 (d, *J* 1.8 Hz, 2H, N-CH_2); 6.07 (d, *J* 2.0 Hz, 1H, Ar); 6.74 (d, *J* 1.8 Hz, 1H, NH); 7.60 (d, *J* 2.0 Hz, 1H, Ar).

[2999] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 183.2.

[3000] 화합물 **320**: 3급-부틸 6-클로로-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트

[3001] THF (30 mL) 중의 화합물 **319** (3.30 g)의 용액에 NEt_3 (7.40 g) 및 Boc_2O (15.80 g)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 가열한 다음 물 (100 mL)로 희석시키고 EtOAc (2*100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 90:10)로 정제하여 화합물 **320** (1.50 g, 29%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3002] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 283.2.

[3003] 화합물 **321**: 3급-부틸 6-메톡시-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트

[3004] 디옥산 (10 mL) 중의 화합물 **320** (1.10 g)의 용액에 나트륨 3급-부톡사이드 (0.53 g), MeOH (0.63 g), 및 tBuBrettPhos Pd G3 (0.33 g)을 첨가하였다. 혼합물에 아르곤을 1분 동안 분사한 다음 50℃에서 마이크로파 반

응기에서 조사하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 고체로 EtOAc (30 mL)로 세정하고 합한 여액을 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **321** (0.65 g, 60%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3005] M/Z $(M+H)^+$: 279.2.

[3006] 화합물 **322**: 3급-부틸 5-브로모-6-메톡시-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트

[3007] DMF (5 mL) 중의 화합물 **321** (650 mg)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (525 mg)를 첨가하고 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 물 (30 mL)로 희석시키고 EtOAc (2*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **322** (800 mg, 96%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3008] M/Z $(M[^{79}Br]+H)^+$: 357.2.

[3009] 화합물 **323**: 1-(3급-부틸) 5-메틸 6-메톡시-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1,5-디카복실레이트

[3010] MeOH (5 mL) 중의 화합물 **322** (500 mg)의 용액에 Xphos (200 mg), $Pd(OAc)_2$ (200 mg) 및 NEt_3 (568 mg)을 첨가하였다. 반응물을 CO 분위기하에 70℃에서 48시간 동안 가열한 다음 여과하고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르 100% 내지 석유 에테르/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **323** (300 mg, 60%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3011] M/Z $(M+H)^+$: 337.2.

[3012] 화합물 **334**: 메틸 6-메톡시-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실레이트

[3013] DCM (4 mL) 중의 화합물 **323** (400 mg)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 $NaHCO_3$ (sat. aq. 10 mL)에 켄칭시키고 EtOAc (2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켜 조 화합물 **334** (290 mg)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3014] M/Z $(M+H)^+$: 237.2.

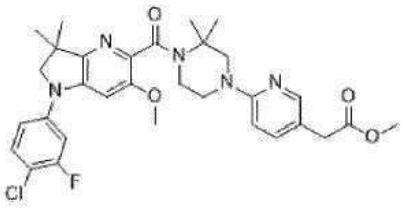
[3015] 화합물 **335**: 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-메톡시-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카복실산

[3016] 톨루엔 (10 mL) 중의 화합물 **334** (290 mg) 및 1-클로로-2-플루오로-4-요오도벤젠 (1.57 g)의 용액에 나트륨 3급-부톡사이드 (354 mg), XPhos (59 mg) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (90 mg)을 첨가하였다. 혼합물에 아르곤을 3분 동안 분사한 다음 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (고정상으로서 C18, MeOH/물 40:60)로 정제하여 화합물 **335** (270 mg, 63% 2 단계에 걸쳐)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[3017] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.26 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.72 (s, 3H, OCH_3); 3.74 (s, 2H, $N-CH_2$); 7.02 (s, 1H, Ar); 7.10-7.15 (m, 1H, Ar); 7.18-7.25 (m, 1H, Ar); 7.46-7.50 (m, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[3018] M/Z $(M+H)^+$: 351.2.

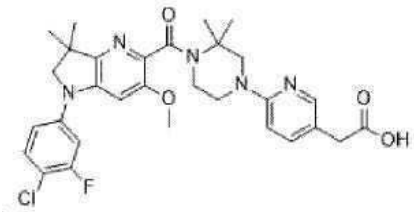
[3019] 실시예 **254**: 메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-메톡시-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

[3020] 

[3021] DMF (10 mL) 중의 화합물 **335** (270 mg) 및 화합물 **111** (243 mg)의 용액에 HATU (439 mg) 및 $NEt(iPr)_2$ (300 mg)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 물 (50 mL)로 희석시키고 EtOAc (2*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (DCM/MeOH 90:10)로 정제하여 실시예 **254** (270 mg, 59%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3022] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 596.2.

[3023] 실시예 **255**: 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-메톡시-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[3024] 

[3025] THF (2 mL) 중의 실시예 **254** (60 mg)의 용액에 LiOH (물 중의 2M, 2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반한 다음 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (H_2O/MeCN + 0.05% HCOOH)로 정제하여 실시예 **255** (25 mg, 43%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3026] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.31 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.50 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.29-3.31 (m, 2H, $N-CH_2$); 3.35-3.40 (m, 2H, $N-CH_2$); 3.41 (s, 2H, $N-CH_2$); 3.50 (s, 2H, $N-CH_2$); 3.83 (s, 3H, OCH_3); 3.84 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 6.53-6.59 (m, 1H, Ar); 7.15 (s, 1H, Ar); 7.19-7.26 (m, 1H, Ar); 7.34-7.39 (m, 1H, Ar); 7.42-7.49 (m, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 1H, Ar); 7.94 (d, J 2.2 Hz, 1H, Ar); 12.30 (bs, 1H, COOH).

[3027] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 582.2

[3028] 화합물 **336**: 4-(3-브로모프로프-1-엔-2-일)-1-클로로-2-플루오로벤젠

[3029] THF (150 mL) 중의 1-클로로-2-플루오로-4-(프로프-1-엔-2-일)벤젠 (7.50 g)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (11.74 g) 및 아세트산 (2.64 g)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음 물 (200 mL)로 희석시키고 EtOAc (2*200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 91:9)로 정제하여 화합물 **336** (6.00 g, 54%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3030] M/Z $(M[^{79}Br][^{35}Cl]+H)^+$: 248.9.

[3031] 화합물 **337**: 6-클로로-N-(2-(4-클로로-3-플루오로페닐)알릴)-3-요오도피리딘-2-아민

[3032] THF (100 mL) 중의 화합물 **336** (6.00 g) 및 6-클로로-3-요오도피리딘-2-아민 (7.34 g)의 용액에 칼륨 3급-부톡사이드 (5.40 g)를 첨가하고, 혼합물을 불활성 분위기하에 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음 물 (200 mL)로 켄칭시키고 EtOAc (2*200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 67:33)로 정제하여 화합물 **337** (3.50 g, 34%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3033] M/Z ($M[^{35}Cl]_2+H)^+$: 422.9

[3034] 화합물 **338**: 6-클로로-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[3035] DMF (30 mL) 중의 화합물 **337** (1.50 g), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (1.37 g), NEt_3 (1.08 g), 및 칼륨 포르메이트 (597 mg)의 용액에 $Pd(OAc)_2$ (398 mg)를 첨가하였다. 혼합물에 아르곤을 2분 동안 분사한 다음 불활성 분위기하에 110℃에서 3시간 동안 가열한 다음 물 (50 mL)로 희석시키고 EtOAc (2*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **338** (200 mg, 19%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3036] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.68 (s, 3H, $C(CH_3)$); 3.65-3.69 (m, 1H, $N-CH_aH_b$); 3.73-3.77 (m, 1H, $N-CH_aH_b$); 5.34 (bs, 1H, NH); 6.55-6.59 (m, 1H, Ar); 7.00-7.05 (m, 2H, 2 Ar); 7.07-7.13 (m, 1H, Ar); 7.30-7.35 (m, 1H, Ar).

[3037] M/Z ($M[^{35}Cl]_2+H)^+$: 297.0

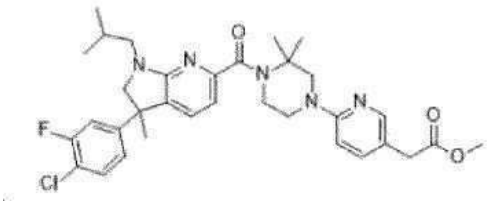
[3038] 화합물 **339**: 6-클로로-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-이소부틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[3039] THF (5 mL) 중의 화합물 **338** (200 mg)의 용액에 1-브로모-2-메틸프로판 (185 mg) 및 칼륨 3급-부톡사이드 (151 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 불활성 분위기하에 60℃에서 3시간 동안 가열한 다음 물 (10 mL)로 켄칭시키고 EtOAc (2*10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 75:25)로 정제하여 화합물 **339** (90 mg, 37%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3040] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0.90-0.96 (m, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.65 (s, 3H, $C(CH_3)$); 1.86-2.00 (m, 1H, CH); 3.16-3.26 (m, 2H, CH_2-CH); 3.48-3.54 (m, 1H, $N-CH_aH_b$); 3.55-3.61 (m, 1H, $N-CH_aH_b$); 6.44-6.48 (m, 1H, Ar); 6.88-6.93 (m, 1H, Ar); 6.98-7.02 (m, 1H, Ar); 7.05-7.11 (m, 1H, Ar); 7.30-7.35 (m, 1H, Ar).

[3041] M/Z ($M[^{35}Cl]_2+H)^+$: 353.0

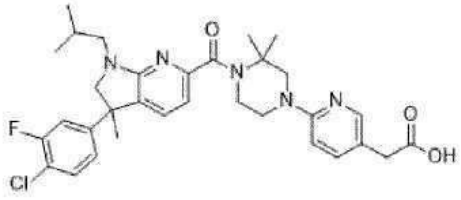
[3042] 실시예 **256**: 메틸 2-(6-(4-(3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-이소부틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

[3043] 

[3044] 디옥산 (3 mL) 중의 화합물 **339** (80 mg)의 용액에 화합물 **111** (72 mg), NEt_3 (69 mg), 및 XantPhos Pd G4 (367 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 CO 분위기하에 110℃에서 16시간 동안 가열한 다음 물 (50 mL)로 희석시키고 EtOAc (2*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **256** (70 mg, 50%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3045] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 608.3

[3046] 실시예 **257**: 2-(6-(4-(3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-이소부틸-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산



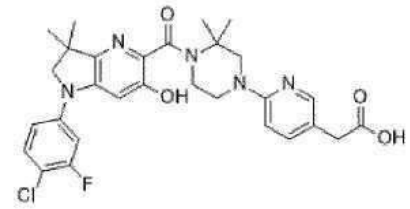
[3047]

[3048] THF (3 mL) 중의 실시예 **256** (70 mg)의 용액에 물 (1 mL) 중의 LiOH (28 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음 HCl (aq. 0.5 M)을 사용하여 pH = 6으로 되도록 산성화시키고 EtOAc (2*10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (H_2O/MeCN + 0.05% HCOOH)로 정제하여 실시예 **257** (26 mg, 38%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3049] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0.87-0.93 (m, 6H, $CH(CH_3)_2$); 1.47 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.66 (s, 3H, $C(CH_3)$); 1.93-2.02 (m, 1H, CH); 3.08-3.14 (m, 1H, CH_aH_b-CH); 3.17-3.24 (m, 1H, CH_aH_b-CH); 3.41 (s, 2H, N-CH_2); 3.46-3.48 (m, 2H, N-CH_2); 3.55 (d, J 9.6 Hz, 1H, N-CH_aH_b); 3.68-3.77 (m, 3H, N-CH_aH_b N-CH_2); 3.84 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 6.53-6.57 (m, 1H, Ar); 6.63-6.67 (m, 1H, Ar); 7.15-7.19 (m, 1H, Ar); 7.29-7.33 (m, 1H, Ar); 7.38-7.44 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.58 (m, 1H, Ar); 7.94 (s, 1H, Ar); 12.25 (bs, 1H, COOH).

[3050] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 594.3

[3051] 실시예 **258**: 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-하이드록시-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산



[3052]

[3053] DCM (5 mL) 중의 실시예 **255** (120 mg)의 용액에 아르곤을 3분 동안 분사한 다음 BBr_3 (DCM 중의 1M, 3.1 mL)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 3일 동안 교반한 다음 물 (10 mL)로 켄칭시키고 EtOAc (2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (H_2O/MeCN + 0.05% HCOOH)로 정제하여 실시예 **258** (6 mg, 5%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3054] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.32 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.51 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.46 (bs, 2H, N-CH_2); 3.56 (bs, 2H, N-CH_2); 3.85 (bs, 2H, N-CH_2); 3.86 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 4.06 (bs, 2H, N-CH_2); 6.63 (bs, 1H, Ar); 6.97 (bs, 1H, Ar); 7.16-7.20 (m, 1H, Ar); 7.28-7.36 (m, 1H, Ar); 7.44 (bs, 1H, Ar); 7.55-7.61 (m, 1H, Ar); 7.95 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 11.33 (bs, 1H, OH); 12.31 (bs, 1H, COOH).

[3055] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 568.2

[3056] 화합물 **340**: 3급-부틸 4-(8-메톡시-8-옥소옥타노일)-2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트

[3057] DCM (7.8 mL) 중의 8-메톡시-8-옥소옥탄산 (439 mg), HATU (1240 mg) 및 $NEt(iPr)_2$ (1.2 mL)의 용액에 3급-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카복실레이트 (500 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반한 다음 HCl (1N aq. 20 mL), $NaHCO_3$ (sat. aq. 20 mL), 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 합한 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 **340** (649 mg, 72%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

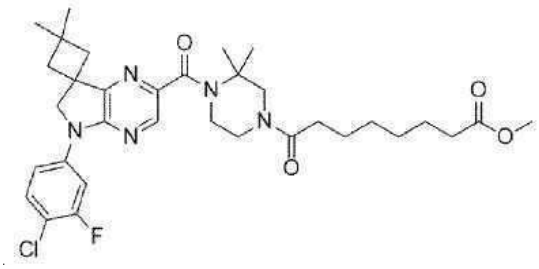
[3058] M/Z (M+H)$^+$: 385.4.

[3059] 화합물 **341**: 메틸 8-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-8-옥소옥타노에이트 하이드로클로라이드

[3060] DCM (8.3 mL) 중의 화합물 340 (645 mg)의 용액에 HCl (Et_2O 중의 2M, 8.3 mL)을 첨가하고 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켜 화합물 341 (522 mg, 97%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[3061] M/Z $(M+H)^+$: 285.4.

[3062] 실시예 **259**: 메틸 8-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-8-옥소옥타노에이트

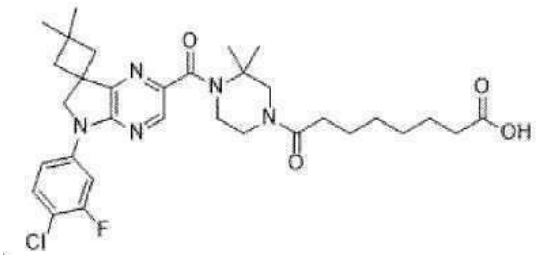
[3063] 

[3064] 실시예 **259**는 화합물 **307** (150 mg) 및 화합물 **341** (1.5 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (3.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 00:100)로 정제하여 실시예 **259** (363 mg, 55%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[3065] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.20-1.34 (m, 10H, 2 $CH_2CH_2CH_2C(O)$ $C(CH_3)_2$); 1.45-1.53 (m, 10H, 2 $CH_2CH_2C(O)$ $C(CH_3)_2$); 2.08-2.17 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.23-2.39 (m, 6H, 2 CH_aH_b 2 $CH_2C(O)$); 3.48-3.66 (m, 6H, N-CH_2 N-CH_aH_b OCH_3); 3.68-3.81 (m, 3H, N-CH_2 N-CH_aH_b); 4.37-4.45 (m, 2H, N-CH_2); 7.58-7.65 (m, 1H, Ar); 7.76-7.83 (m, 1H, Ar); 8.05-8.14 (m, 1H, Ar); 8.20-8.23 (m, 1H, Ar).

[3066] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 628.5.

[3067] 실시예 **260**: 8-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-8-옥소옥탄산

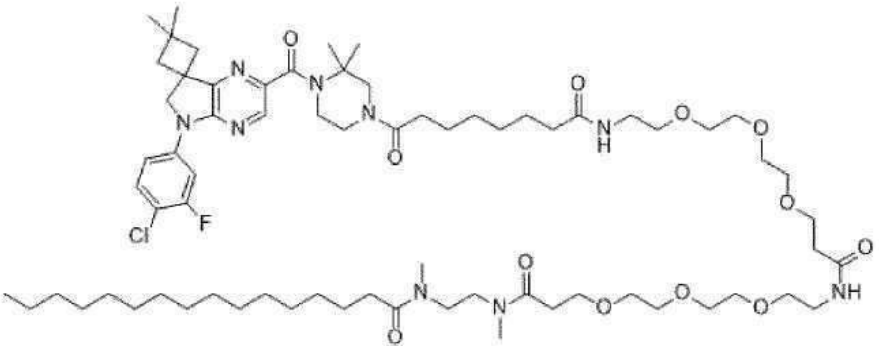
[3068] 

[3069] THF (4 mL) 중의 실시예 **259** (310 mg)의 용액에 물 (2 mL) 중의 LiOH (62 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (20 mL)에 희석시키고, pH = 3으로 되도록 HCl (1M, aq)로 처리하고 EtOAc (2*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 동결 건조시켜 실시예 **260** (298 mg, 98%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3070] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.22-1.34 (m, 10H, 2 $CH_2CH_2CH_2C(O)$ $C(CH_3)_2$); 1.47-1.51 (m, 10H, 2 $CH_2CH_2C(O)$ $C(CH_3)_2$); 2.08-2.39 (m, 8H, 4 CH_aH_b 2 $CH_2C(O)$); 3.48-3.81 (m, 6H, 2 N-CH_2 N-CH_aH_b); 4.37-4.45 (m, 2H, N-CH_2); 7.59-7.65 (m, 1H, Ar); 7.76-7.81 (m, 1H, Ar); 8.01-8.12 (m, 1H, Ar); 8.20-8.23 (m, 1H, Ar); 11.98 (bs, 1H, COOH).

[3071] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 614.5.

[3072] 실시예 **261**: N-(37-(4-(5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-3-메틸-4,17,30,37-테트라옥소-7,10,13,20,23,26-헥사옥사-3,16,29-트리아자헵타트리아콘틸)-N-메틸팔미타미드

[3073] 

[3074] THF (4 mL) 중의 실시예 **260** (100 mg)의 용액에 HATU (108 mg) 및 $NEt(iPr)_2$ (113 μL)를 첨가하고, 5분간 교반 후, N-(1-아미노-26-메틸-12,25-디옥소-3,6,9,16,19,22-헥사옥사-13,26-디아자옥타코산-28-일)-N-메틸팔미타미드 (163 mg)를 첨가하고 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl (1M, aq, 20 mL)로 처리하고 EtOAc (2*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 $NaHCO_3$ (sat. aq. 20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 90:10)로 정제한 다음 물로 동결-건조시켜 실시예 **261** (186 mg, 86%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3075] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 0.84 (t, = 6.6 Hz, 3H, CH_2CH_3); 1.17-1.33 (m, 36H); 1.38-1.56 (m, 12H); 2.00-2.38 (m, 12H); 2.78-2.83 (m, 2H); 2.90-2.97 (m, 4H); 3.13-3.22 (m, 4H); 3.35-3.42 (m, 8H); 3.43-3.53 (m, 16H); 3.54-3.65 (m, 7H); 3.68-3.82 (m, 3H); 4.38-4.44 (m, 2H); 7.58-7.64 (m, 2H, Ar C(O)NH); 7.88-7.92 (m, 1H, NH); 8.06-8.15 (m, 1H, Ar); 8.20-8.24 (m, 1H, Ar).

[3076] M/Z $(M+2H)^{2+}$: 665.3. Mp: ND.

[3077] 화합물 **342**: 메틸 4-클로로-2,6-디메틸니코티네이트

[3078] $POCl_3$ (11 mL) 중의 메틸 3-아미노크로토네이트 (3.55 g)의 용액을 110℃에서 1시간 동안 가열한 다음 반응 혼합물을 얼음 (100 mL)에 켄칭시키고, 0℃에서 NaOH (15% aq. 100 mL)를 서서히 첨가하여 처리한 다음 EtOAc (2*100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **342** (1.15 g, 34%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3079] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2.42 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.46 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 7.41 (s, 1H, Ar).

[3080] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 200.2.

[3081] 화합물 **343**: 메틸 4-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,6-디메틸니코티네이트

[3082] MeTHF (4 mL) 중의 화합물 **342** (400 mg)의 용액에 나트륨 3급-부톡사이드 (385 mg) 및 2,2-디메틸피페라진 (275 mg)을 첨가하였다. 혼합물에 아르곤을 10분 동안 분사한 다음 RuPhos Pd G4 (85 mg)를 첨가하고 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반한 다음 HCl (1N aq., 10 mL) 및 EtOAc (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드 상에서 여과하고, 패드를 EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)로 세정하였다. 수성 층을 EtOAc (2*50 mL)로 세척한 다음 pH = 3으로 되도록 NaOH (1N aq.)로 처리하고, DCM (2*50 mL)으로 세척한 다음 추가로 pH = 12로 되도록 NaOH (1N aq.)로 처리하고 DCM (2*60 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물 **343** (73 mg, 13%)을 황색 오일로서 수득하였다.

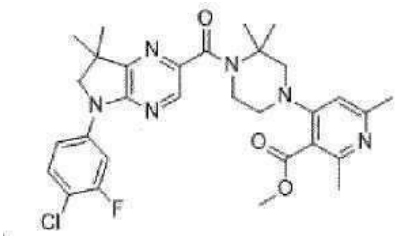
[3083] M/Z (M+H)$^+$: 278.3.

[3084] 화합물 **344**: 5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산

[3085] 2-챔버 반응기 (2*5 mL)의 제1 챔버에서 디옥산/물 혼합물 (1:1, 3 mL) 중의 화합물 **128** (203 mg) 및 트리에틸아민 (159 μL)의 용액을 제조하였다. 제2 챔버에서 디옥산 (3 mL) 중의 $Mo(CO)_6$ (75 mg)의 현탁액을 제조하였다. 두 챔버 모두에 아르곤을 10분 동안 분사한 다음 XantPhos Pd G4 (11 mg)를 제1 챔버에 첨가하고, DBU (127 μL)를 제2 챔버에 첨가하였다. 셋업을 크림핑하고 85℃에서 20시간 동안 가열하였다. 제1 챔버 중의 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, EtOAc (50 mL) 및 물 (20 mL)로 세정하고, 여액을 물 (2*30 mL)로 세척하였다. 수성 세척물을 HCl (1N aq.)를 사용하여 pH = 6으로 되도록 산성화시키고, 고체를 여과에 의해 회수하고 고진공하에 건조시켜 화합물 **344** (100 mg, 55%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[3086] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 322.2.

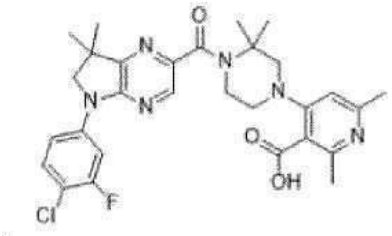
[3087] 실시예 **262**: 메틸 4-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,6-디메틸니코티네이트

[3088] 

[3089] 실시예 **262**는 DCM 중의 화합물 **344** (75 mg), 화합물 **343** (1.1 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 eq.)으로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIa)에 따라 제조하였다. 조악한 실시예 **262** (256 mg)를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[3090] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 581.4.

[3091] 실시예 **263**: 4-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,6-디메틸니코틴산

[3092] 

[3093] 실시예 **263**은 조악한 실시예 **262** (246 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 00:100)로 정제하고 물로 동결 건조시켜 실시예 **263** (6 mg, 2 단계에 걸쳐 5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3094] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.38 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.50 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.36-2.48 (m, 6H, 2 $ArCH_3$); 3.65-3.78 (m, 6H, 3 N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 6.67 (m, 1H, Ar); 7.58-7.64 (m, 1H, Ar); 7.70-7.74 (m, 1H, Ar); 8.06-8.11 (m, 1H, Ar); 8.22 (s, 1H, Ar), 13.01 (bs, 1H, COOH).

[3095] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 567.4.

[3096] 화합물 **345**: 2,6-디플루오로-N-(4-클로로-3-플루오로페닐)피리딘-3-아민

[3097] 톨루엔 (4.5 mL) 중의 3-브로모-2,6-디플루오로피리딘 (200 mg), 4-클로로-3-플루오로아닐린 (128 mg), 및 나

트륨 3급-부톡사이드 (102 mg)의 용액에 아르곤을 10분 동안 분사한 다음 $P(t\text{-}Bu)_3$ Pd G4 (26 mg)를 첨가하고 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드 상에서 여과하고, 패드를 EtOAc (10 mL)로 세정하고 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (30 mL)에 용해시키고, 물 (2*20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켜 조 화합물 **345** (298 mg)를 갈색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[3098] M/Z $(M[^{35}Cl]_2[^{37}Cl]+H)^+$: 293.1.

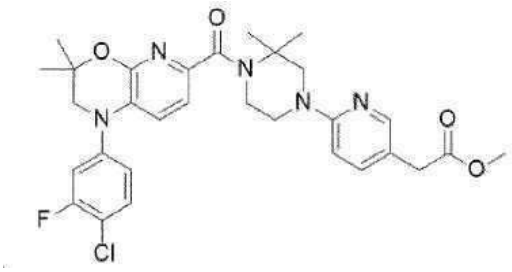
[3099] 화합물 **346**: 6-클로로-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진

[3100] 50℃에서 THF (4 mL) 중의 조 화합물 **345** (257 mg) 및 나트륨 3급-부톡사이드 (102 mg)의 용액에 7일에 걸쳐 11회 분획의 1,2-에폭시-2-메틸프로판 (11*94 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 켄칭시키고 EtOAc (2*10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 **346** (119 mg, 2 단계에 걸쳐 41%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[3101] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.32 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.55 (s, 2H, $N\text{-}CH_2$); 6.91 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.14-7.18 (m, 1H, Ar); 7.37-7.41 (m, 1H, Ar); 7.43 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar), 7.52-7.58 (m, 1H, Ar).

[3102] M/Z $(M[^{35}Cl]_2+H)^+$: 327.2.

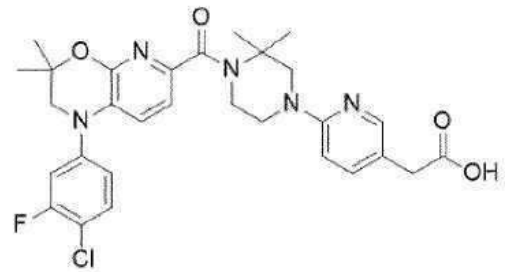
[3103] 실시예 **264**: 메틸 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

[3104] 

[3105] 실시예 **264**는 화합물 **346** (119 mg) 및 화합물 **111** (1.5 eq)로부터 출발하고 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조악한 실시예 **264** (142 mg)를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[3106] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 582.3.

[3107] 실시예 **265**: 2-(6-(4-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-6-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[3108] 

[3109] 실시예 **265**는 실시예 **264** (142 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 0:100)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **265** (25 mg, 2 단계에 걸쳐 12%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3110] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.47 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 3.40-3.47 (m, 4H, N-CH_2); 3.58 (s, 2H, N-CH_2); 3.75-3.86 (m, 4H, N-CH_2, CH_2C(O)); 6.57 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.06 (d, *J* 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.22 (dd, *J* 8.7, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.34-7.47 (m, 3H, 3 Ar); 7.55-7.63 (m, 1H, Ar); 7.94 (d, *J* 1.9 Hz, 1H, Ar); COOH 신호는 관찰되지 않았다.

[3111] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 568.4

[3112] 화합물 **347**: 2'-(벤질티오)-5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]

[3113] 디옥산 (7.5 mL) 중의 화합물 **307** (300 mg), 페닐메탄티올 (98 μL) 및 Net(iPr)$_2$ (260 μL)의 용액에 아르곤을 5분 동안 분사한 다음 XantPhos Pd G4 (73 mg)를 첨가하고 혼합물을 95℃에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드 상에서 여과하고, 패드를 EtOAc (10 mL)로 세정하고 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 90:10)로 정제하여 화합물 **347** (297 mg, 89%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3114] M/Z (M[^{37}Cl]+H)$^+$: 442.1.

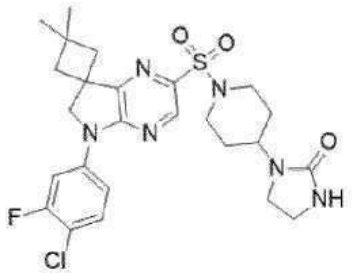
[3115] 화합물 **348**: 5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-설포닐 클로라이드

[3116] 물/아세트산 혼합물 (4.8 mL 1:11) 중의 화합물 **347** (150 mg)의 용액에 N-클로로숙신이미드 (137 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석시키고, EtOAc (2*10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압하에 농축시키고 잔류물을 CyHex (3*10 mL)로 공동-증발시켜 조 화합물 **348** (193 mg)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[3117] M/Z (M+H)$^+$: 관찰되지 않음.

[3118] 피페리딘으로의 유도를 사용하여 반응을 모니터링하였다.

[3119] 실시예 **266**: 1-(1-((5'-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-일)설포닐)피페리딘-4-일)이미다졸리딘-2-온

[3120] 

[3121] DCM (2.3 mL) 중의 조 화합물 **348** (97 mg)의 용액에 1-(피페리딘-4-일)이미다졸리딘-2-온 (118 mg)을 첨가하고 혼합물을 25℃에서 20시간 동안 교반하였다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, DCM 100% 내지 DCM/MeOH 90:10)로 정제한 다음 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 50:50 내지 10:90)로 정제하고 동결 건조시켜 실시예 **266** (12 mg, 2 단계에 걸쳐 6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3122] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.26 (s, 3H, C(CH_3)); 1.28 (s, 3H, C(CH_3)); 1.59-1.67 (m, 4H, CH_2); 2.14-2.18 (m, 2H, CH_aH_b); 2.34-2.38 (m, 2H, CH_aH_b); 2.73-2.82 (m, 2H, N-CH_2); 3.18-3.25 (m, 4H, N-CH_2); 3.47-3.57 (m, 1H, N-CH); 3.79-3.83 (m, 2H, N-CH_2); 4.44 (s, 2H, N-CH_2); 6.28 (s, 1H, NH); 7.65 (t, *J* 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.79-7.83 (m, 1H, Ar); 8.12 (dd, *J* 12.4, 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.38 (s, 1H, Ar).

[3123] 화합물 **349**: 4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-피라지노[2,3-b][1,4]옥사진

[3124] THF (15 mL) 중의 조악한 2,3-디플루오로피라진 (500 mg) 및 4-클로로-3-플루오로아닐린 (489 mg)의 용액에 0℃에서 나트륨 3급-부톡사이드 (968 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반한 다음 50℃에서 9회 분획의 1,2-에폭시-2-메틸프로판 (9*358 μL)을 5일에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석시키고, 물 (2*25 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 화합물 **349** (600 mg, 61%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3125] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.38 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.76 (s, 2H, $N-CH_2$); 7.26-7.33 (m, 1H, Ar); 7.52-7.61 (m, 2H, 2 Ar); 7.63 (d, *J* 3.0 Hz, 1H, Ar); 7.69 (d, *J* 3.0 Hz, 1H, Ar).

[3126] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 294.2.

[3127] 화합물 **350**: 7-브로모-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-피라지노[2,3-b][1,4]옥사진

[3128] 화합물 **350** (800 mg, 64%)은 화합물 **349** (600 mg)로부터 출발하여 추가 정제 없이 EtOAc에서 일반 절차 (XVI)에 따라 갈색 오일로서 수득하였다.

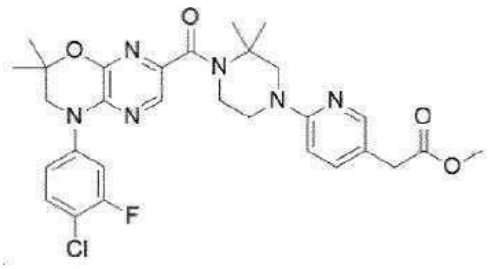
[3129] M/Z (M[^{37}Cl][^{81}Br]+H)$^+$: 376.1.

[3130] 화합물 **351**: 4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-피라지노[2,3-b][1,4]옥사진-7-카복실산

[3131] 2-챔버 반응기 (2*5 mL)의 제1 챔버에서 디옥산/물 혼합물 (1:1, 3 mL) 중의 화합물 **350** (300 mg) 및 트리에틸아민 (224 μL)의 용액을 제조하였다. 제2 챔버에서 디옥산 (3 mL) 중의 $Mo(CO)_6$ (212 mg)의 현탁액을 제조하였다. 두 챔버 모두에 아르곤을 10분 동안 분사한 다음 XantPhos Pd G4 (16 mg)를 제1 챔버에 첨가하고, DBU (180 μL)를 제2 챔버에 첨가하였다. 셋업을 크림핑하고 85℃에서 18시간 동안 가열하였다. 제1 챔버 중의 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, MeOH (20 mL)로 세정하고, 여액을 감압하에 농축시킨 다음 물 (30 mL)에 용해시켰다. 용액을 EtOAc (2*25 mL)로 세척하고, HCl (1M aq., pH = 3으로 되도록)로 처리하고 MTBE (3*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켜 화합물 **351** (216 mg)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[3132] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 338.2.

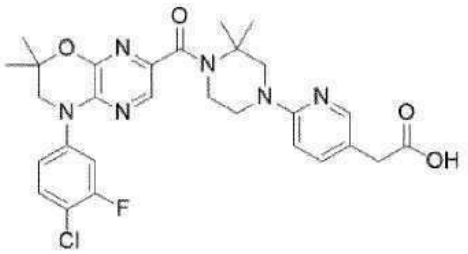
[3133] 실시예 **267**: **메틸** 2-(6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-피라지노[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)이리딘-3-일)아세테이트

[3134] 

[3135] 실시예 **267**은 MeTHF 중의 화합물 **351** (100 mg), 화합물 **111** (1.2 eq.) 및 DIPEA (3 eq.)로부터 출발하여 일반 절차 (VIIIb)에 따라 제조하였다. 실시예 **267** (208 mg)을 추가 정제 없이 갈색 오일로서 수득하였다.

[3136] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 583.3

[3137] 실시예 **268**: 2-(6-(4-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-피라지노[2,3-b][1,4]옥사진-7-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)이리딘-3-일)아세트산



[3138]

[3139] 실시예 **268**은 실시예 **267** (208 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (VII)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 80:20 내지 40:60)로 정제하고 HCl (0.1 N, aq.)로 동결 건조시켜 실시예 **268** (108 mg, 3 단계에 걸쳐 47%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3140] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.41 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.52 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.64-3.71 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.83 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.90-3.94 (m, 2H, N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 7.32-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.57-7.64 (m, 2H, 2 Ar); 7.94-8.00 (m, 3H, 3 Ar); COOH 신호는 관찰되지 않았다.

[3141] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 569.4

[3142] 화합물 **352**: 5-(3급-부틸) 2-메틸 7,7-디메틸-6,7-디하이드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2,5(4H)-디카복실레이트

[3143] MeOH (30 mL) 중의 3급-부틸 2-브로모-7,7-디메틸-6,7-디하이드로티아졸로[5,4-c]피리딘-5(4H)-카복실레이트 (754 mg)의 용액에 $Pd(OAc)_2$ (108 mg), X-Phos (310 mg), 및 NEt_3 (1.20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 CO 분위기하에 60℃에서 5시간 동안 가열한 다음 여과하고 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르 100% 내지 석유 에테르/EtOAc 75:25)로 정제하여 화합물 **352** (283 mg, 39%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[3144] M/Z (M+H)$^+$: 327.2.

[3145] 화합물 **353**: 메틸 7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카복실레이트

[3146] DCM (3 mL) 중의 화합물 **352** (253 mg)의 용액에 0℃에서 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 EtOAc (50 mL)로 희석시키고 $NaHCO_3$ (sat. aq. 3*20 mL)로 세척하였다. 합한 수성 세척물을 pH = 11로 조절하고 EtOAc (3*30 mL)로 추출하였다. 모든 유기 층을 합하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켜 조 화합물 **353** (181 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[3147] M/Z (M+H)$^+$: 227.2.

[3148] 화합물 **354**: 메틸 5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카복실레이트

[3149] 디옥산 (15 mL) 중의 화합물 **353** (151 mg)의 용액에 Cs_2CO_3 (437 mg) 및 1-클로로-2-플루오로-4-요오도벤젠 (256 mg)을 첨가하고 RuPhos Pd G4 (57 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 불활성 분위기하에 100℃에서 4시간 동안 가열한 다음 여과하고 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르 100% 내지 석유 에테르/EtOAc 80:20)로 정제하여 화합물 **354** (151 mg, 64%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3150] M/Z (M[^{35}Cl]+H)$^+$: 355.2.

[3151] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.31 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.46 (s, 2H, N-CH_2); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 4.59 (s, 2H, N-CH_2); 6.86-6.91 (m, 1H, Ar); 7.02-7.09 (m, 1H, Ar); 7.35-7.41 (m, 1H, Ar).

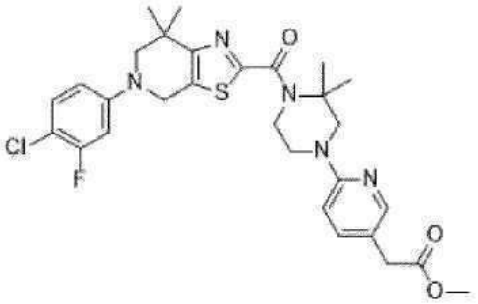
[3152] 화합물 **355**: 5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카복실산

[3153] THF (15 mL) 중의 화합물 **354** (152 mg)의 용액에 0℃에서 물 (2 mL) 중의 LiOH (103 mg)를 첨가하였다. 혼합물

을 60℃에서 3시간 동안 가열한 다음 pH = 3으로 되도록 HCl (2M, aq.)로 처리하고 EtOAc (3*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (40 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켜 조 화합물 **355** (174 mg)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[3154] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 341.0.

[3155] 실시예 **269**: 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

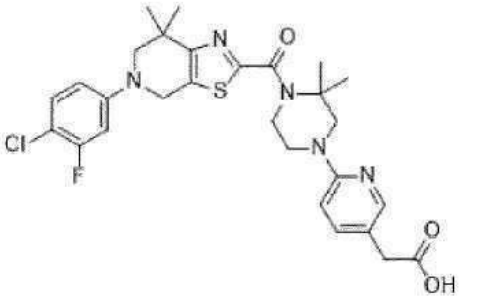


[3156]

[3157] DMF (8 mL) 중의 화합물 **355** (119 mg)의 용액에 디에틸 (4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일) 포스페이트 (209 mg) 및 $NEt(iPr)_2$ (0.30 mL)를 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음 화합물 **111** (110 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반한 다음 물 (20 mL)로 희석시키고 EtOAc (3*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르 100% 내지 석유 에테르/EtOAc 60:40)로 정제하여 실시예 **269** (75 mg, 37%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3158] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 586.2.

[3159] 실시예 **270**: 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산



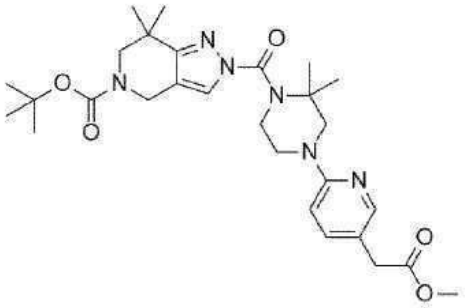
[3160]

[3161] THF (10 mL) 중의 실시예 **269** (103 mg)의 용액에 0℃에서 물 (2 mL) 중의 LiOH (43 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음 pH = 2로 되도록 HCl (2M aq.)로 처리하고 EtOAc (3*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (40 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (H_2O/MeCN + 0.05% HCOOH)로 정제하고 추가로 섬광 크로마토그래피 (고정상으로서 C18, 물 100% 내지 MeOH/물 25:75)로 정제하여 실시예 **270** (28 mg, 28%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3162] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.31 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.47 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.22 (s, 2H, $N-CH_2$); 3.44 (s, 2H, $N-CH_2$); 3.50-3.56 (m, 2H, $N-CH_2$); 3.88 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 4.52-4.54 (m, 4H, $N-CH_2$); 6.52-6.56 (m, 1H, Ar); 6.85-6.89 (m, 1H, Ar); 7.02-7.08 (m, 1H, Ar); 7.41-7.45 (m, 1H, Ar); 7.93 (d, *J* 1.6 Hz, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[3163] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 572.2.

[3164] 실시예 271: 3급-부틸 2-(4-(5-(2-메톡시-2-옥소에틸)피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카보닐)-7,7-디메틸-2,4,6,7-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카복실레이트



[3165]

[3166] DCM (10 mL) 중의 3급-부틸 7,7-디메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카복실레이트 (100 mg)의 용액에 트리포스겐 (59 mg)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반한 다음 $NEt(iPr)_2$ (0.43 mL)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 DCM (20 mL)으로 희석시키고, 물 (20 mL)로 켄칭시키고 DCM (3*20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르 100% 내지 석유 에테르/EtOAc 65:35)로 정제하여 실시예 271 (106 mg, 49%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3167] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.22 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1.45 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.39 (s, 2H, $N-CH_2$); 3.53-3.54 (m, 4H, 2 $N-CH_2$); 3.61 (s, 3H, OCH_3); 3.86 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.87-3.94 (m, 2H, $N-CH_2$); 4.45 (s, 2H, $N-CH_2$); 6.63 (d, *J* 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.45 (d, *J* 8.8 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.97 (d, *J* 2.0 Hz, 1H, Ar);

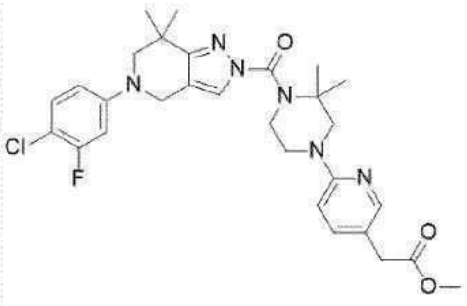
[3168] M/Z $(M+H)^+$: 541.4.

[3169] 화합물 356: 메틸 2-(6-(4-(7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

[3170] DCM (3 mL) 중의 실시예 271 (182 mg)의 용액에 0℃에서 TFA (1.0 mL)를 첨가하고 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 $NaHCO_3$ (sat. aq. 30 mL)으로 희석시키고 EtOAc (5*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켜 조 화합물 356 (131 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3171] M/Z $(M+H)^+$: 441.4.

[3172] 실시예 272: 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트



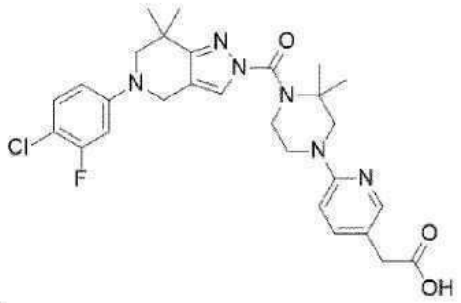
[3173]

[3174] 디옥산 (10 mL) 중의 화합물 356 (123 mg)의 용액에 Cs_2CO_3 (183 mg) 및 1-클로로-2-플루오로-4-요오도벤젠 (108 mg)을 첨가하고 RuPhos Pd G4 (24 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 불활성 분위기하에 100℃에서 4시간 동안 가열한 다음 여과하고 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르 100% 내지 석

유 에테르/EtOAc 60:40)로 정제하여 실시예 **272** (104 mg, 65%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3175] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 569.2.

[3176] 실시예 **273**: 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7,7-디메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산

[3177] 

[3178] THF (10 mL) 중의 실시예 **272** (110 mg)의 용액에 0℃에서 물 (2 mL) 중의 LiOH (47 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음 pH = 3으로 되도록 HCl (2M aq.)로 처리하고 EtOAc (3*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (40 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (H_2O/MeCN + 0.05% HCOOH)로 정제하여 실시예 **273** (44 mg, 41%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3179] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.31 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.46 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.37 (s, 2H, $N-CH_2$); 3.42 (s, 2H, $N-CH_2$); 3.50-3.59 (m, 2H, $N-CH_2$); 3.85 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.88-3.99 (m, 2H, $N-CH_2$); 4.27 (s, 2H, $N-CH_2$); 6.60-6.64 (m, 1H, Ar); 6.81-6.85 (m, 1H, Ar); 6.97-7.03 (m, 1H, Ar); 7.34-7.36 (m, 1H, Ar); 7.42-7.46 (m, 1H, Ar); 7.92 (s, 1H, Ar); 7.95 (d, *J* 2.0 Hz, 1H, Ar); 12.35 (bs, 1H, COOH).

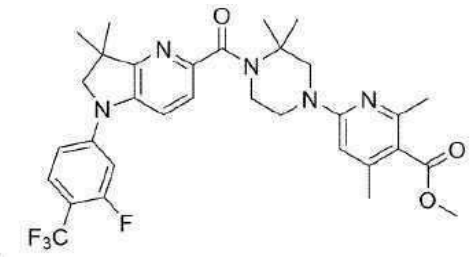
[3180] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 555.2.

[3181] 화합물 **357**: 5-클로로-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[3182] 화합물 **357**은 100℃에서 16시간 동안 ^{t}BuONa (3.0 eq)를 사용하여 화합물 **70** (300 mg) 및 4-브로모-2-플루오로-1-(트리플루오로메틸)벤젠 (2.0 eq)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 화합물 **357** (110 mg, 19%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3183] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 345.2

[3184] 실시예 **274**: 메틸 6-(4-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

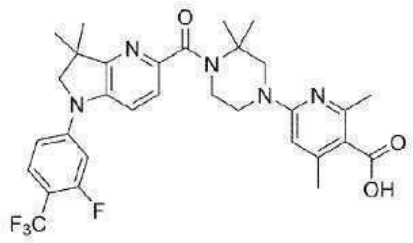
[3185] 

[3186] 실시예 **274**는 화합물 **357** (110 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고, 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 20 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 실시예 **274**

(55 mg)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[3187] M/Z (M+H)$^+$: 615.1.

[3188] 실시예 **275**: 6-(4-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산

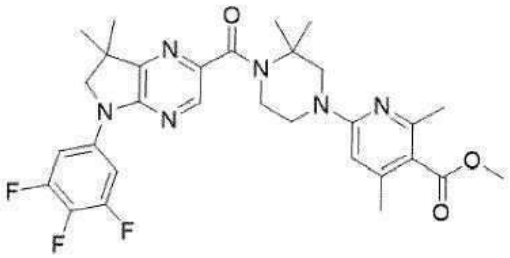
[3189] 

[3190] 실시예 **275**는 실시예 **274** (55 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 B, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 65:35 내지 00:100)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 **275** (9 mg, 2 단계에 걸쳐 16%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3191] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.37 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.53 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.54 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.62-3.71 (m, 2H, N-CH_2); 3.86-3.91 (m, 2H, N-CH_2); 3.92-3.97 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.72 (bs, 1H, Ar); 7.27-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.41 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.69-7.76 (m, 2H, 2 Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[3192] M/Z (M+H)$^+$: 601.0.

[3193] 실시예 **276**: 메틸 6-(4-(7,7-디메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트

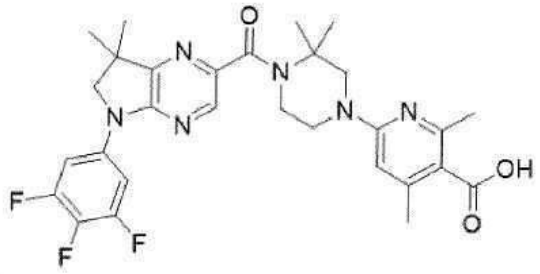
[3194] 

[3195] 실시예 **276**은 화합물 **276** (150 mg) 및 화합물 **10** (2.0 eq)으로부터 출발하고, 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 **276** (147 mg, 60%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3196] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.40 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.50 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.23 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.53-3.56 (m, 2H, N-CH_2); 3.75-3.80 (m, 5H, OCH_3 N-CH_2); 3.88-3.90 (m, 2H, N-CH_2); 3.97 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.87-7.93 (m, 2H, 2 Ar); 8.23 (s, 1H, Ar).

[3197] M/Z (M+H)$^+$: 583.5

[3198] 실시예 **277**: 6-(4-(7,7-디메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



[3199]

[3200] 실시예 277은 실시예 276 (147 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 30:70)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 277 (52 mg, 34%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3201] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.39 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.53 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.33 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.62-3.71 (m, 2H, $N-CH_2$); 3.83-3.88 (m, 2H, $N-CH_2$); 3.94-3.97 (m, 4H, 2 $N-CH_2$); 6.72 (bs, 1H, Ar); 7.88-7.93 (m, 2H, 2 Ar); 8.25 (s, 1H, Ar); 한 개의 $ArCH_3$ 및 COOH는 관찰되지 않았다.

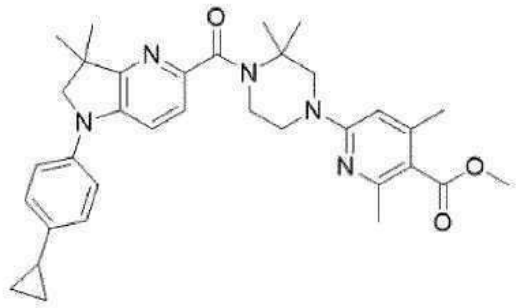
[3202] M/Z $(M+H)^+$: 569.4

[3203] 화합물 358: 5-클로로-1-(4-사이클로프로필페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[3204] 화합물 358은 100℃에서 16시간 동안 ^{t}BuONa (3.0 eq)를 사용하여 화합물 70 (150 mg) 및 1-브로모-4-사이클로프로필벤젠 (2.0 eq)으로부터 출발하여 일반 절차 (X)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 40:60)로 정제하여 화합물 357 (159 mg, 65%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[3205] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 299.6

[3206] 실시예 278: 메틸 6-(4-(1-(4-사이클로프로필페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코티네이트



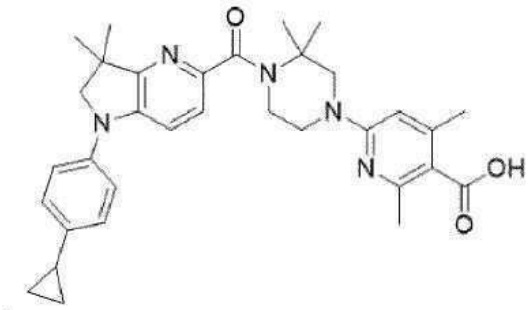
[3207]

[3208] 실시예 278은 화합물 358 (110 mg) 및 화합물 10 (2.0 eq)으로부터 출발하고, 트리에틸 아민 (4.0 eq), $Mo(CO)_6$ (1.5 eq), XantPhos Pd G4 (0.10 eq), 및 DBU (4.5 eq)를 사용하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 50:50)로 정제하여 실시예 278 (170 mg)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[3209] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 0.60-0.65 (m, 2H, $CH-CH_2$); 0.89-0.95 (m, 2H, $CH-CH_2$); 1.35 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.50 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.85-1.98 (m, 1H, $CH-CH_2$); 2.24 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.52-3.61 (m, 2H, $N-CH_2$); 3.78 (s, 3H, OCH_3); 3.80-3.88 (m, 6H, 3 $N-CH_2$); 6.36 (s, 1H, Ar); 7.11 (d, *J* 8.7 Hz, 2H, 2 Ar); 7.19 (d, *J* 8.7 Hz, 2H, 2 Ar); 7.29-7.36 (m, 2H, 2 Ar).

[3210] M/Z $(M+H)^+$: 569.0

[3211] 실시예 279: 6-(4-(1-(4-사이클로프로필페닐)-3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-2,4-디메틸니코틴산



[3212]

[3213] 실시예 279는 실시예 278 (85 mg)로부터 출발하여 일반 절차 (XI)에 따라 제조하였다. 조 물질을 분취용 HPLC (컬럼 A, H_2O + 0.1% HCOOH/MeCN + 0.1% HCOOH 70:30 내지 30:70)로 정제하고 HCl (물 중의 0.1 N)로 동결 건조시켜 실시예 279 (45 mg, 2 단계에 걸쳐 54%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3214] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 0.61-0.66 (m, 2H, CH-CH_2); 0.89-0.96 (m, 2H, CH-CH_2); 1.35 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.49 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.86-1.95 (m, 1H, CH-CH_2); 2.28 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.40 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.54-3.60 (m, 2H, N-CH_2); 3.81 (s, 2H, N-CH_2); 3.84-3.93 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.40 (s, 1H, Ar); 7.11 (d, *J* 8.7 Hz, 2H, 2 Ar); 7.19 (d, *J* 8.7 Hz, 2H, 2 Ar); 7.32-7.35 (m, 2H, 2 Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[3215] M/Z $(M+H)^+$: 555.0.

[3216] 화합물 359: 3급-부틸 5-브로모-3,3-디메틸-4-옥소피페리딘-1-카복실레이트

[3217] DCM (400 mL) 중의 3급-부틸 3,3-디메틸-4-옥소피페리딘-1-카복실레이트 (20.0 g)의 용액에 0℃에서 삼브롬화페닐트리메틸암모늄 (36.4 g)을 첨가하고 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 혼합물을 물 (500 mL)로 희석시키고, DCM (2*400 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 다음 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc 90:10)로 정제하여 화합물 359 (9.0 g, 33%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[3218] M/Z $(M[^{79}Br]+H-tBu)^+$: 250.2.

[3219] 화합물 360: 3급-부틸 7,7-디메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트

[3220] EtOH (20 mL) 중의 화합물 359 (2.0 g)의 용액에 포름아미딘 아세테이트 (6.8 g)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 반응기에서 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 혼합물을 농축시켰다. 조 물질을 물 (20 mL)로 희석시키고, EtOAc (2*20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 다음 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (DCM/MeOH 90:10)로 정제하여 화합물 360 (1.0 g, 61%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[3221] M/Z $(M+H)^+$: 252.2.

[3222] 화합물 361: 3급-부틸 3,7,7-트리메틸-3,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트와 3급-부틸 1,7,7-트리메틸-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트의 혼합물

[3223] DMF (15 mL) 중의 화합물 360 (1.0 g)의 용액에 질소 분위기하에 0℃에서 NaH (60%, 0.95 g)를 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 0℃로 교반하고, 요오도메탄 (1.13 g)를 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 0℃로 교반한 다음 빙수 (50 mL, 0℃)에 붓고 EtOAc (2*40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (DCM/MeOH 90:10)로 정제하여 화합물 361 (0.5 g, 47%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[3224] M/Z $(M+H)^+$: 266.2.

[3225] 화합물 362: 3,7,7-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘과 1,7,7-트리메틸-4,5,6,7-테

트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘의 혼합물

[3226] DCM (20 mL) 중의 화합물 **361** (2.30 g)의 용액에 TFA (10 mL)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 $NaHCO_3$ (sat. aq., 25 mL)로 처리하고 EtOAc (2*30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시킨 다음 농축시켜 조 화합물 **362** (0.51 g, 35%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[3227] M/Z $(M+H)^+$: 166.2.

[3228] 화합물 **363**: 5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,7,7-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘

[3229] 디옥산 (10 mL) 중의 화합물 **362** (510 mg) 및 4-클로로-3-플루오로요오도벤젠 (2.37 g)의 용액에 탄산세슘 (3.02 g) 및 RuPhos Pd G4 (263 mg)를 첨가하였다. 반응물에 질소를 3분 동안 퍼징하고 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 물 (50 mL)로 희석시키고, EtOAc (2*30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 다음 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 정제하여 화합물 **363** (130 mg, 14%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3230] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 294.2.

[3231] 화합물 **364**: 2-브로모-5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,7,7-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘

[3232] MeCN (3 mL) 중의 화합물 **363** (130 mg)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (54 mg)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔류물을 물 (10 mL)로 희석시키고, EtOAc (2*10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 다음 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (DCM/MeOH 95:05)로 정제하여 화합물 **364** (150 mg, 91%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3233] M/Z $(M[^{79}Br][^{35}Cl]+H)^+$: 372.2.

[3234] 화합물 **365**: 메틸 5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,7,7-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복실레이트

[3235] MeOH (5 mL) 중의 화합물 **364** (120 mg)의 용액에 XPhos (23 mg), 트리에틸아민 (66 mg) 및 팔라듐 (II) 아세테이트 (11 mg)를 첨가하였다. 반응물을 CO 분위기하에 70℃에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축시키고 잔류물을 섬광 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc, 100:0 내지 60:40)로 정제하여 화합물 **365** (30 mg, 26%)를 황색 고체로서 수득하였다.

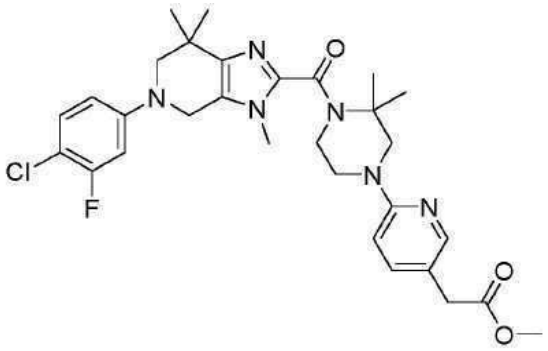
[3236] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 352.2.

[3237] 화합물 **366**: 5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,7,7-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카복실산

[3238] THF (2 mL) 중의 화합물 **365** (30 mg)의 용액에 수산화리튬 수용액 (H_2O 중의 2 M, 2 mL)을 첨가하였다. 그후 반응물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 혼합물을 여과하고 농축시켜 조 화합물 **366** (17 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3239] M/Z $(M[^{35}Cl]+H)^+$: 338.2.

[3240] 실시예 **280**: 메틸 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,7,7-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세테이트

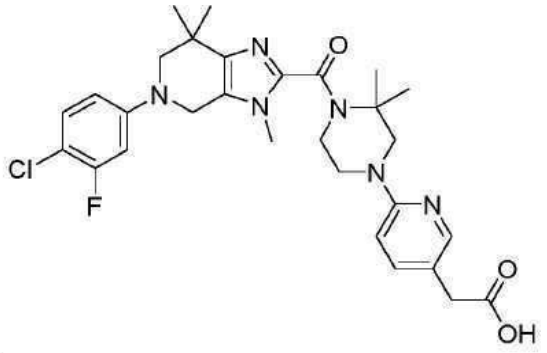


[3241]

[3242] DMF (2 mL) 중의 화합물 **366** (17 mg) 및 화합물 **111** (15.6 mg)의 용액에 HATU (27 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (15.3 mg, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 혼합물을 물 (10 mL)로 희석시키고, EtOAc (2*10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 다음 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (DCM/MeOH 98:2)로 정제하여 실시예 **280** (15 mg, 51%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3243] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 583.2.

[3244] 실시예 **281**: 2-(6-(4-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,7,7-트리메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아세트산



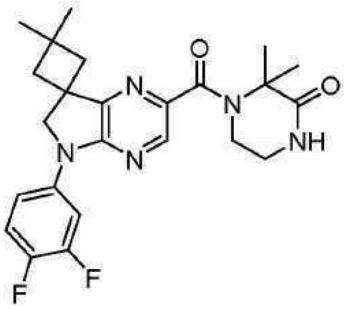
[3245]

[3246] THF (1 mL) 중의 실시예 **280** (15 mg)의 용액에 수산화리튬 수용액 (H_2O 중의 2 M, 1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 분취용 HPLC (H_2O/MeCN + 0.05% HCOOH)로 정제하여 실시예 **281** (1 mg, 7%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3247] M/Z ($M[^{35}Cl]+H)^+$: 569.2.

[3248] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.22 (s, 6H, CH_3); 1.48 (s, 6H, CH_3); 3.17-3.21 (m, 2H, N-CH_2); 3.32-3.36 (m, 2H N-CH_2); 3.46-3.50 (m, 2H, N-CH_2); 3.60 (s, 3H, N-CH_3); 3.86 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 4.05-4.08 (m, 2H, N-CH_2); 4.28 (s, 2H, N-CH_2); 6.52-6.57 (m, 1H, Ar); 6.87-6.93 (m, 1H, Ar), 7.03-7.11 (m, 1H, Ar), 7.35 (d, *J* 8.8 Hz, 1H); 7.41-7.45 (m, 1H, Ar); 7.91-7.93 (m, 1H, Ar); COOH는 관찰되지 않았다.

[3249] 실시예 **282**: 4-(5'-(3,4-디플루오로페닐)-3,3-디메틸-5',6'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,7'-피롤로[2,3-b]피라진]-2'-카보닐)-3,3-디메틸피페라진-2-온

[3250] 

[3251] 실시예 282는 화합물 299 (250 mg) 및 3,3-디메틸피페라진-2-온 (84 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 (XIV)에 따라 제조하였다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피 (Interchim® 50 μm, CyHex 100% 내지 CyHex/EtOAc 0:100)로 정제하여 실시예 282 (18 mg, 6%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[3252] M/Z $(M+H)^+$: 456.3.

[3253] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.23 (s, 3H, CH_3); 1.29 (s, 3H, CH_3); 1.68 (s, 6H, CH_3); 2.09-2.14 (m, 2H, CH_2); 2.30-2.34 (m, 2H, CH_2); 3.37-3.43 (m, 2H, N-CH_2); 3.58-3.65 (m, 2H, N-CH_2); 4.40 (s, 2H, N-CH_2); 7.45-7.55 (m, 1H, Ar); 7.69-7.76 (m, 1H, Ar); 8.06-8.15 (m, 2H, Ar + NH); 8.23 (s, 1H, Ar).

[3254] 생물학적 실시예

[3255] **실시예 283: 칼슘 분석을 사용한 *시험관내* 인간 PAR-2 기능적 길항제 활성**

[3256] 본 발명의 실시예는 내인성 방식으로 HEK-293 세포에서 발현된 인간 PAR-2(hPAR-2) 수용체에 대한 이들의 작용제 및 길항제 활성에 대해 연속적으로 시험하였다. 화합물은, 2-Furoyl-LIGRLO-NH_2 펩티드(선택적 hPAR-2 작용제)의 부재하에서 단독으로, 이들이 PAR-2를 활성화하는 경우 작용제 활성을 발휘하고; 수용체에서 2-Furoyl-LIGRLO-NH_2 펩티드의 작용을 감소시키는 경우 길항제 활성을 발휘한다. 화합물 활성을 결정하는 데 사용된 분석은 칼슘 측정을 기반으로 한다.

[3257] 세포 배양: HEK-293 세포를 37℃/5% CO_2에서 10% 태아 송아지 혈청, 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 둘베코 개질된 이글 배지에서 유지하였다. 37℃/5% CO_2에서 실험하기 24시간 전에 시험용 플라스크(F75)에 6e+06 세포를 시딩하였다.

[3258] 칼슘 분석: 수용체 활성은 형광 Ca^{2+} 민감성 염료인 Fluo4AM(Molecular Probes)을 사용하여 측정된 세포내 칼슘 변화에 의해 검출하였다.

[3259] 분석 당일, 배지를 분석 완충액(HBSS 1X (Gibco 14175-053), Hepes 20mM, $MgSO_4$-$7H_2O$ 1mM, Na_2CO_3 3.3mM, $CaCl_2$-$2H_2O$ 2.6mM, 0.5% 소 혈청 알부민(BSA), 프로베네시드 2.5mM, 0.1mg/mL 플루론산)으로 교체하고 1μM Fluo4AM을 보충하고 세포를 37℃에서 1시간 30분 동안 배양하였다.

[3260] 그후 세포를 분리하여 분석 완충액에 재현탁시키고 384개 웰의 투명-평저 흑색 벽 플레이트(웰당 2e+04개 세포)에 시딩하였다. 플레이트를 +22℃에서 20분 동안 배양하였다. 화합물 스톡 용액을 100% DMSO에서 제조하고 디지털 디스펜서(D300e, Tecan)를 사용하여 폴리프로필렌 플레이트에서 시험 완충액에서의 희석을 수행하였다. 화합물을 세포에 첨가하고 세포내 Ca^{2+} 측정값을 특정 필터(Exc: 470-495 nm / Em: 515-575 nm)가 있는 FLIPR Tetra®(Molecular Devices)에서 동시에 수집하였다.

[3261] 화합물의 작용제 및 길항제 활성은 동일한 세포 플레이트에서 연속적으로 평가하였다. 작용제 활성은 화합물만 10분간 배양한 후 먼저 측정하였다. 그후, 세포를 2-Furoyl-LIGRLO-NH_2 펩티드의 EC_{80}으로 자극하고 형광을 추가로 5분간 기록하였다. 2-Furoyl-LIGRLO-NH_2 펩티드의 EC_{80}은 최대 2-Furoyl-LIGRLO-NH_2 반응의 80%를 제공하는 농도였다. 작용제 활성은 분석 완충액 또는 최대 2-Furoyl-LIGRLO-NH_2 반응에 의해 유발된 기본 신호와 비교하여 평가한다. 시험된 화합물 중 어느 것도 PAR-2 작용제 활성을 나타내지 않는 것으로 밝혀졌다. 길항제 활성은

분석 완충액 또는 2-Furoyl-LIGRLO-NH_2 단독의 EC_{80}에 의해 유발된 기본 신호와 비교하여 평가한다.

[3262] IC_{50} 결정을 위해, 각 화합물의 20 또는 8개 농도(4.5로그 이상)를 사용하여 농도-반응 시험을 수행하였다. 용량-반응 곡선은 XLfit Excel 애드온(IDBS)에서 시그모달 용량-반응 4개 매개변수(가변 기울기) 분석을 사용하여 적합화하였으며, 길항제 활성의 IC_{50}을 계산하였다. 농도-반응 실험은 두 번의 독립적인 실험에서 중복으로 수행하였다. IC50 값은 다음과 같이 분류된다: A: IC_{50} < 500 nM; B: 500 nM ≤ IC_{50} ≤ 10 μM; C: IC_{50} > 10 μM

[3263] (A) - IC_{50} < 500 nM: 실시예 3, 4, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 27, 31, 39, 41, 43, 45, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 65, 67, 69, 71, 73, 74, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 89, 90, 96, 100, 101, 103, 105, 113, 115, 117, 119, 126, 128, 134, 140, 142, 144, 146, 148, 151, 154, 156, 158, 160, 164, 171, 173, 175, 177, 181, 185, 187, 189, 191, 193, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 259, 260, 275, 277, 279, 282.

[3264] (B) - 500 nM 내지 10 μM의 IC_{50}: 실시예 1, 2, 6, 10, 11, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 33, 35, 37, 47, 48, 50, 51, 54, 63, 75, 76, 77, 92, 94, 98, 107, 111, 121, 125, 130, 135, 137, 138, 162, 165, 167, 169, 195, 211, 213, 253, 257, 258, 261, 270, 273.

[3265] (C) - IC_{50} > 10 μM: 실시예 52, 87, 109, 120, 123, 133, 152, 179, 183, 197, 255, 263, 265, 266, 268.

[3266] 따라서, 특히 상기한 실시예를 포함하는 화학식 I의 화합물은 PAR-2의 강력한 길항제임이 입증되었다.

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.