



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년07월12일

(11) 등록번호 10-2276700

(24) 등록일자 2021년07월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/14 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7036257
(22) 출원일자(국제) 2014년05월23일
심사청구일자 2019년05월23일
(85) 번역문제출일자 2015년12월22일
(65) 공개번호 10-2016-0029749
(43) 공개일자 2016년03월15일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2014/051592
(87) 국제공개번호 WO 2014/188211
국제공개일자 2014년11월27일
(30) 우선권주장
61/826,596 2013년05월23일 미국(US)
61/865,756 2013년08월14일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02005123680 A1
W02012017020 A1

(73) 특허권자
칼비스타 파마슈티컬즈 리미티드
영국 에스피4 0비에프 윌트셔 포턴 다운 바이브룩
로드 포턴 사이언스 파크
(72) 발명자
데비 레베카 루이스
영국 에스피4 0제이큐 솔즈베리 폴튼 다운 테트리
큐스 사이언스 파크 빌딩 227 칼비스타 파마슈티
컬즈 리미티드
에드워즈 한나 조이
영국 에스피4 0제이큐 솔즈베리 폴튼 다운 테트리
큐스 사이언스 파크 빌딩 227 칼비스타 파마슈티
컬즈 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

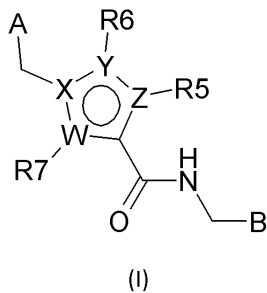
전체 청구항 수 : 총 24 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 헤테로사이클릭 유도체

(57) 요약

본 발명은 식 (I)의 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물, 상기 화합물의 치료 (예, 혈장 칼리크레인 활성이 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방)에서의 용도, 및 상기 화합물을 이용한 환자의 치료 방법을 제공한다:



상기 식에서, R5, R6, R7, A, B, W, X, Y 및 Z는 본원에 정의된 바와 같이 정의됨.

(52) CPC특허분류

C07D 471/04 (2013.01)

(72) 발명자

에반스 데이빗 마이클

영국 에스피4 0제이큐 솔즈베리 폴톤 다운 테트리
큐스 사이언스 파크 빌딩 227 칼비스타 파마슈티컬
즈 리미티드

허득슨 사이먼 턴비

영국 에스피4 0제이큐 솔즈베리 폴톤 다운 테트리
큐스 사이언스 파크 빌딩 227 칼비스타 파마슈티컬
즈 리미티드

밀러 이아인

영국 엔쥐1 1쥐에프 노팅햄 페니콧 스트리트 바이오
씨티 씨그니처 디스커버리 리미티드

노박 앤드류 리차드

영국 엔쥐1 1쥐에프 노팅햄 페니콧 스트리트 바이오
씨티 씨그니처 디스커버리 리미티드

스미스 앨런 존

영국 엔쥐1 1쥐에프 노팅햄 페니콧 스트리트 바이오
씨티 씨그니처 디스커버리 리미티드

스탁스 마이클 존

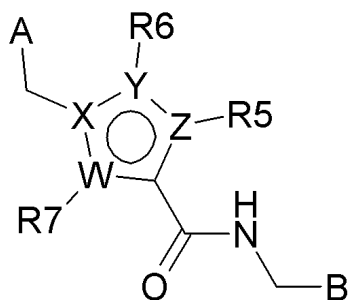
영국 엘리14 2이와이 레스터셔 그레이트 델비 27 네
더 엔드 엘름 트리 팜 하우스

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 입체이성질체(이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세믹 또는 스칼레믹 혼합물이 포함됨), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 용매화물인 화합물:



식 (I)

상기 식 (I)에서,

B는, N 및 선택적으로, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가적인 이종원자를 포함하는, 융합된 6,5- 또는 6,6-헤테로방향족 이환식 고리이고, 이는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되는 치환기로 모노-, 다이- 또는 트리-치환되며, B가 융합된 6,5-헤테로방향족 이환식 고리인 경우, B는 자신의 6원성 고리 구성 요소를 통해 -CONH-(CH₂)-에 연결되고;

W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C, N, O 및 S로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 5원성 방향족 헤테로사이클이며;

R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴, -NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9, CF₃ 및 R16으로부터 선택되며, R5, R6 및 R7 중 하나 이상은 존재하고, 독립적으로 알킬, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴, -NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9, CF₃ 및 R16으로부터 선택되며;

A는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

R8 및 R9는 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되며;

R16은 탄소를 함유한 3-, 4-, 5- 또는 6-원성 단환식 고리 시스템으로서, 방향족 또는, 포화 또는 불포화된 비-방향족일 수 있고, 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 이종원자를 1, 2, 3 또는 4개 포함할 수 있으며, 고리 시스템 R16은 선택적으로 알킬 및 옥소로부터 선택되는 치환기로 치환되고;

알킬은 탄소 원자수 10 이하의 (C₁-C₁₀) 선형의 포화 탄화수소 또는 탄소 원자수 3-10 (C₃-C₁₀)의 분지형의 포화 탄화수소이고, 알킬은 선택적으로 (C₁-C₆)알콕시, OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11, 플루오로 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

알콕시는 탄소 원자수 1-6 (C₁-C₆)의 O-연결된 선형 탄화수소 또는 탄소 원자수 3-6 (C₃-C₆)의 O-연결된 분지형 탄화수소이고, 알콕시는 선택적으로 OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11, 플루오로 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

아릴은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 헤테로아릴, -(CH₂)₀₋₃-O-헤테로아릴, 아릴^b, -O-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -COOR10, -CONR10R11, -(CH₂)₁₋₃-NR14R15, CF₃ 및 -NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

아릴^b는 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

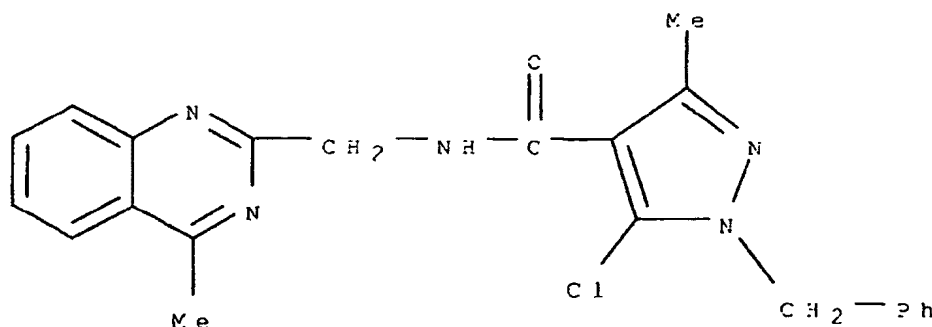
헤테로아릴은, 가능한 경우에 N, NR8, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버를 1, 2 또는 3개 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고, 헤테로아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, OCF₃, 할로, CN, 아릴, 모르폴리닐, 피페리디닐, -(CH₂)₁₋₃-아릴, 헤테로아릴^b, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ 및 -NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

헤테로아릴^b는, 가능한 경우에 N, NR8, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버를 1, 2 또는 3개 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고, 헤테로아릴^b는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

R10 및 R11은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 R10 및 R11은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원성의 탄소-함유성 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소, 알킬, 알콕시, OH, F 및 CF₃로부터 선택되는 치환기로 모노- 또는 다이-치환될 수 있고;

R14 및 R15은 독립적으로 알킬, 아릴^b 및 헤테로아릴^b로부터 선택되거나, 또는 R14 및 R15은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원성의 탄소-함유성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있고, 선택적으로 옥소로 치환될 수 있으며;

여기서, 상기 식 (I)의 화합물은 하기 식의 화합물은 아님:



청구항 2

제1항에 있어서,

B가, N 및 선택적으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 부가적인 이중원자를 포함하는, 융합된 6,6-헤테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되는 치환기로 모노-, 다이- 또는 트리-치환되며, 상기 알킬, 알콕시, R8 및 R9은 제1항에 정의된 바와 같이 정의되는, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,

B가 선택적으로 치환된 퀴놀린, 선택적으로 치환된 이소퀴놀린, 선택적으로 치환된 퀴녹살린, 선택적으로 치환된 신놀린, 선택적으로 치환된 프탈라진, 선택적으로 치환된 쿠나졸린, 선택적으로 치환된 1,2,4-벤조트리아진, 선택적으로 치환된 1,2,3-벤조트리아진, 선택적으로 치환된 1,7-나프티리딘 및 선택적으로 치환된 1,8-나프티리딘으로부터 선택되고, 여기서 선택적인 치환기는 알킬, 알콕시, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되며, 상기 알킬, 알콕시, R8 및 R9은 제1항에 정의된 바와 같이 정의되는, 화합물.

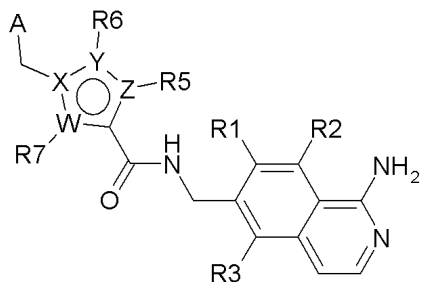
청구항 4

제1항에 있어서,

B가 선택적으로 모노-, 다이 또는 트리-치환된 이소퀴놀리닐로부터 선택되고, 여기서 선택적인 치환기(들)는 알킬, 알콕시, OH, F, Cl, CN, COOR₈, CONR₈R₉, CF₃ 및 NR₈R₉으로부터 선택되며, 상기 알킬, 알콕시, R₈ 및 R₉은 제1항에 정의된 바와 같이 정의되는, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 식 (II)로 정의되는 화합물인, 화합물:



식 (II)

상기 식 (II)에서, R₁, R₂ 및 R₃는 독립적으로 H, 알킬, COOR₈, CONR₈R₉, OH, 알콕시, NR₈R₉, F 및 Cl로부터 선택되고; A, W, X, Y, Z, R₅, R₆, R₇, 알킬, 알콕시, R₈ 및 R₉은 제1항에 정의된 바와 같이 정의됨.

청구항 6

제5항에 있어서,

R₁, R₂ 및 R₃가 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

B가, N 및 선택적으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 부가적인 이중원자를 포함하는, 융합된 6,5-헤테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR₈, CONR₈R₉, CF₃ 및 NR₈R₉으로부터 선택되는 치환기로 모노-, 다이- 또는 트리-치환되며, 상기 알킬, 알콕시, R₈ 및 R₉은 제1항에 정의된 바와 같이 정의되는, 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서,

B가 선택적으로 치환된 인돌, 선택적으로 치환된 인다졸 및 선택적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 선택되고, 여기서 선택적인 치환기는 알킬, 알콕시, OH, F, Cl, CN, COOR₈, CONR₈R₉, CF₃ 및 NR₈R₉으로부터 선택되며, 상기 알킬, 알콕시, R₈ 및 R₉은 제1항에 정의된 바와 같이 정의되는, 화합물.

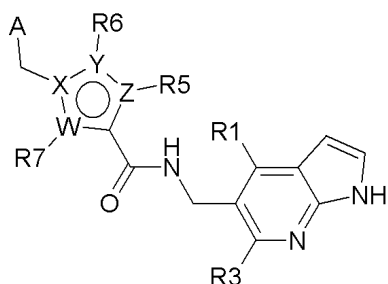
청구항 9

제8항에 있어서,

B가 선택적으로 모노-, 다이 또는 트리-치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 선택되고, 여기서 선택적인 치환기(들)는 알킬, 알콕시, OH, F, Cl, CN, COOR₈, CONR₈R₉, CF₃ 및 NR₈R₉으로부터 선택되며, 상기 알킬, 알콕시, R₈ 및 R₉은 제1항에 정의된 바와 같이 정의되는, 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 식 (III)으로 정의되는 화합물인, 화합물:



식 (III)

상기 식 (III)에서, R1 및 R3는 독립적으로 H, 알킬, COOR8, CONR8R9, OH, 알콕시, NR8R9, F 및 Cl로부터 선택되고, A, W, X, Y, Z, R5, R6, R7, 알킬, 알콕시, R8 및 R9은 제1항에 정의된 바와 같이 정의됨.

청구항 11

제10항에 있어서,

R1 및 R3가 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고, 상기 알킬은 제1항에 정의된 바와 같이 정의되는, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서,

R5, R6 및 R7 중 하나 이상이 존재하고, 독립적으로 알킬, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택되며, 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 제1항에 정의된 바와 같이 정의되는, 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서,

W, X, Y 및 Z가 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 1,2,3-트리아졸 및 1,2,4-트리아졸로부터 선택되는 5원성 헤테로사이클인, 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서,

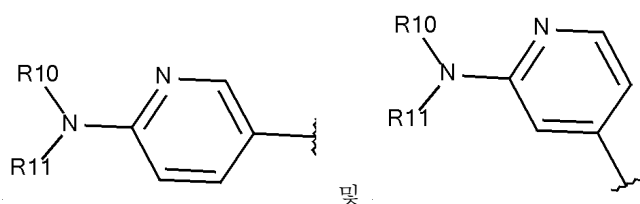
A가 메틸, 페닐, 모르폴리닐, 피페리디닐 또는 -NR10R11에 의해 치환된 헤테로아릴이고, 상기 페닐이 제1항에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환되고, R10 및 R11이 제1항에 정의된 바와 같이 정의되거나, 또는

A가 헤테로아릴, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴 또는 -(CH₂)₁₋₃-NR14R15에 의해 치환된 페닐이고, 상기 헤테로아릴, R14 및 R15이 제1항에 정의된 바와 같이 정의되는, 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서,

A가 하기 기들로부터 선택되고:

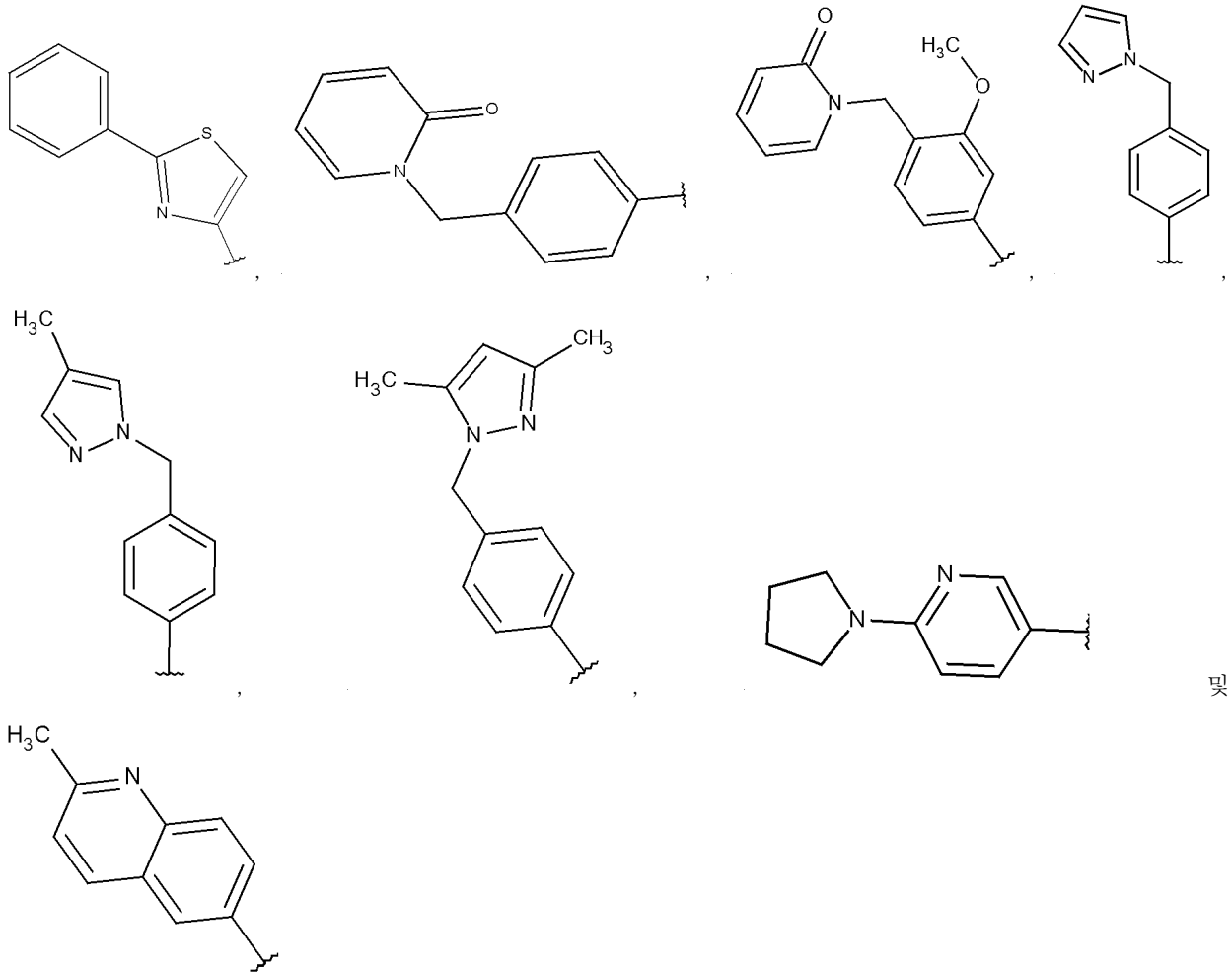


R10 및 R11이 제1항에 정의된 바와 같이 정의되는, 화합물.

청구항 16

제14항에 있어서,

A가 하기 기들로부터 선택되는 화합물:



및

청구항 17

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화합물들:

2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

2,5-다이메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

3-메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

3-사이클로프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

3-이소프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

- 3-사이클로부틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 3-하이드록시메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 3-시아노-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 4-메틸-2-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-티아졸-5-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 3-(3,5-다이메틸-이소자솔-4-일)-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-모르폴린-4-일-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 5-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 3-사이클로프로필-1-(5-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 3-아미노-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 3-메톡시메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 3-다이플루오로메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-티오펜-3-일-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 5-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 1-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 1-(6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 1-[2-(3,3-다이플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-4-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 1-[6-(3,3-다이플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 1-[6-((R)-3-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 1-[6-((S)-3-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- 1-[6-((S)-3-플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-

-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-[6-((R)-3-플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-[6-((S)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-[6-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-(2-피롤리딘-1-일-피리미딘-5-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-(5-피롤리딘-1-일-피라진-2-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-[2-((S)-3-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-4-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-[6-(3-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-[6-((R)-3-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-(6-프로폭시-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-(5-플루오로-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-(6-에톡시-5-플루오로-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-[4-(4-시아노-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-[4-(4-카바모일-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-(6-피라졸-1-일메틸-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-(2-피라졸-1-일메틸-티아졸-4-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-[2-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-티아졸-4-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

3-사이클로프로필-1-{6-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-3-일메틸}-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

3-사이클로프로필-1-[6-(3,3-다이플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

3-사이클로프로필-1-(4-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

3-사이클로프로필-1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

틸)-아미드;

3-사이클로프로필-1-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸)-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

3-사이클로프로필-1-(6-페녹시-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-(5-클로로-6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-3-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

3-사이클로프로필-1-(6-다이에틸아미노-5-플루오로-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

1-(5-클로로-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

3-아미노-1-(6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

3-아미노-1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드; 및

이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물

중에서 선택되는, 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화합물들:

1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;

1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (4,6-다이에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;

1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (4,6-다이에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;

1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;

1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-인돌-5-일메틸)-아미드;

3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-인다졸-4-일메틸)-아미드;

1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-인다졸-4-일메틸)-아미드; 및

이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물

중에서 선택되는, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제

를 포함하는, 혈장 칼리크레인 활성 관련 질환 또는 병태의 치료 또는 예방용 약학 조성물로서,

상기 혈장 칼리크레인 활성 관련 질환 또는 병태는 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 황반 부종, 유전성 혈관 부종, 당뇨병, 체장염, 뇌 출혈, 신장장애, 심근증, 신경장애, 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 패혈증 쇼크, 저혈압, 암, 성인 호흡 곤란 증후군, 과중성 혈관내 응고, 심폐 우회술 및 수술후 출혈로부터 선택되는.

약학 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 의약제로서 사용되는, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제에 첨가하는 단계

를 포함하는, 혈장 칼리크레인 활성 관련 질환 또는 병태의 치료 또는 예방용 약제의 제조 방법.

청구항 22

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 혈장 칼리크레인 활성 관련 질환 또는 병태의 치료가 필요한 인간을 제외한 개체에게 치료학적인 유효량으로 투여하는 단계

를 포함하는, 혈장 칼리크레인 활성 관련 질환 또는 병태의 치료 방법으로서,

상기 혈장 칼리크레인 활성 관련 질환 또는 병태는 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 황반 부종, 유전성 혈관 부종, 당뇨병, 췌장염, 뇌 출혈, 신장장애, 심근증, 신경장애, 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 패혈증 쇼크, 저혈압, 암, 성인 호흡 곤란 증후군, 파종성 혈관내 응고, 심폐 우회술 및 수술후 출혈로부터 선택되는,

치료 방법.

청구항 23

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 혈장 칼리크레인 활성 관련 질환 또는 병태의 치료에 사용되는, 화합물.

청구항 24

삭제

청구항 25

제19항에 있어서, 상기 혈장 칼리크레인 활성 관련 질환 또는 병태가 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성(retinal vascular permeability)인, 약학 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 혈장 칼리크레인의 저해제인 헥테로사이클릭 유도체, 이 유도체를 포함하는 약학 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

- [0002] 본 발명의 헤테로사이클릭 유도체는 혈장 칼리크레인의 저해제로서, 다양한 치료학적 용도, 특히 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성을 치료하는 치료학적 용도를 가진다.
- [0003] 혈장 칼리크레인은 키노노겐으로부터 키닌을 분리시킬 수 있는 트립신-유사 세린 프로테아제이다 (K. D. Bhoola *et al.*, "Kallikrein-Kinin Cascade", *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, p483-493; J. W. Bryant *et al.*, "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters" *Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry*, 7, p234-250, 2009; K. D. Bhoola *et al.*, *Pharmacological Rev.*, 1992, **44**, 1; 및 D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000, **33**, 665-677). 혈액 응고 캐스케이드에서 혈장 칼리크레인의 역할이 브래디키닌의 분리 또는 효소적 절단과 관련있는 것은 아니지만, 이러한 기본적인 혈액 응고 캐스케이드에 필수 구성 요소이다. 혈장 프리칼리크레인은 하나의 유전자에 의해 코딩되며, 간에서 합성된다. 이것은 고분자량의 키노노겐에 결합된 헤테로다이머 복합체로서 혈장내에서 순환하는 불활성의 혈장 프리칼리크레인 형태로 간세포에 의해 분비되며, 활성화되어 활성형의 혈장 칼리크레인이 된다. 키닌은 G 단백질-커플링된 수용체를 통해 작용하는 강력한 염증 매개인자로서, 키닌의 길항제 (예, 브래디키닌 길항제)는 다양한 장애를 치료하기 위한 잠재적인 치료제로서 이미 연구되고 있다 (F. Marceau and D. Regoli, *Nature Rev.*, *Drug Discovery*, 2004, **3**, 845-852).
- [0004] 혈장 칼리크레인은 다양한 염증 장애에 작용하는 것으로 여겨진다. 혈장 칼리크레인에 대한 주요 저해제는 세르핀 C1 에스테라제 저해제이다. C1 에스테라제 저해제에 유전적인 결함을 가진 환자는 유전성 혈관 부종 (HAE)을 앓게 되며, 그로 인해 얼굴, 손, 목, 위장관 및 생식기에 주기적으로 부종이 생기게 된다. 급성 발병 시 형성되는 수포에는, 고분자량의 키노노겐을 절단하여 브래디키닌을 해리시킴으로써 혈관 투과성을 높이는, 혈장 칼리크레인이 다량 함유되어 있다. 거대 단백질 혈장 칼리크레인 저해제를 이용한 치료가, 혈관 투과성 증가를 야기하는 브래디키닌의 해리를 방지함으로써 HAE를 치료하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다 (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardi thoracic surgery" *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, p1187-99).
- [0005] 혈장 칼리크레인-키닌 시스템은 진행성 당뇨병성 황반 부종을 앓고 있는 환자들에서 비정상적으로 다량 존재한다. 최근 들어, 혈장 칼리크레인이 당뇨병 랫의 망막 혈관 기능부전에 관여한다는 사실이 발표되었다 (A. Clermont *et al.* "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" *Diabetes*, 2011, 60, p1590-98). 아울러, 혈장 칼리크레인 저해제인 ASP-440을 투여하면, 당뇨병 랫에서 망막 혈관 투과성과 망막 혈류 이상이 모두 완화되었다. 따라서, 혈장 칼리크레인 저해제는 당뇨병성 망막증과 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성을 낮추기 위한 치료제로서 유용할 것이다.
- [0006] 혈장 칼리크레인과 모두 관련있는 뇌 출혈, 신장장애, 심근증 및 신경장애 등의 기타 당뇨병 합병증들 역시 혈장 칼리크레인 저해제의 타겟으로 볼 수 있다.
- [0007] 합성 소분자 혈장 칼리크레인 저해제들은, 기존에, 예를 들어 Garrett *et al.* ("Peptide aldehyde..." *J. Peptide Res.* 52, p62-71 (1998)), T. Griesbacher *et al.* ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" *British Journal of Pharmacology* 137, p692-700 (2002)), Evans ("Selective didipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke *et al.* ("Kininogenase inhibitors" WO92/04371), D. M. Evans *et al.* (*Immunopharmacology*, 32, p115-116 (1996)), Szelke *et al.* ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson *et al.* ("New peptides derivatives" WO94/29335), J. Corte *et al.* ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors" WO2005/123680), J. Sturzbecher *et al.* (*Brazilian J. Med. Biol. Res* 27, p1929-34 (1994)), Kettner *et al.* (US 5,187,157), N. Teno *et al.* (*Chem. Pharm. Bull.* 41, p1079-1090 (1993)), W. B. Young *et al.* ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, p2034-2036 (2006)), Okada *et al.* ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" *Chem. Pharm. Bull.* 48, p1964-72 (2000)), Steinmetzer *et al.* ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang *et al.* ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" *Medicinal Chemistry* 2, p545-553 (2006)), Sinha *et al.* ("inhibitors of plasma kallikrein" WO08/016883), Shigenaga *et al.* ("Plasma Kallikrein inhibitors" WO2011/118672) 및 Kolte *et al.* ("Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", *British*

Journal of Pharmacology (2011), 162(7), 1639-1649)에서 언급되어 왔다. 또한, Steinmetzer *et al.* ("serine protease inhibitors" WO2012/004678)에서는 인간 플라스민과 혈장 칼리크레인의 저해제인 환형 펩타이드 유사체를 개시하였다.

[0008] 현재까지, 소분자 합성 혈장 칼리크레인 저해제가 의학적인 용도로 승인받은 적은 없다. 공지된 기술 분야에서 언급된 분자들은 KLK1, 트롬빈 및 기타 세린 프로테아제 등의 관련 효소에 대한 선택성이 불량하고, 경구 생체이용성이 낮은 등의 한계를 가지고 있다. 거대 단백질인 혈장 칼리크레인 저해제는, 에칼란티드 (Ecallantide)에서 보고된 바와 같이, 과민성 반응을 발생시킬 위험이 존재한다. 따라서, 혈장 칼리크레인을 선택적으로 저해하며, 과민증을 유도하지 않으며, 경구 이용가능한, 화합물에 대한 필요성이 남아있는 실정이다. 아울러, 공지된 기술 분야에서 거의 대부분의 분자들이 고도의 극성을 띄며 이온화가능한 구아니딘 또는 아미딘 관능기를 특징으로 한다. 이들 관능기는 장 투과성을 제한하여 경구 생체이용성을 제한할 수 있음은 잘 알려진 사실이다. 예를 들어, Tamie J. Chilcote and Sukanto Sinha ("ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic MacularEdema", ARVO 2012 May 6th - May 9th, 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240)에서는, ASP-440, 즉 벤즈아미딘은 경구 생체이용성이 불량하다는 문제가 있다는 것이 보고되어 있다. 아울러, ASP-634 등의 프로드럭을 제조함으로써 흡수성을 개선시킬 수 있다는 것도 보고되고 있다. 그러나, 프로드럭에는 몇가지 문제점, 예를 들어 낮은 화학적 안정성 및 불활성 담체 또는 예상치 못한 대사산물에 기인한 잠재적인 독성 문제가 있는 것으로 잘 알려져 있다. 다른 보고에서는, 인돌 아미드가, 혈장 칼리크레인에 대한 저해에 대해 제시되거나 기재되어 있진 않지만, 불량하거나 또는 부적절한 ADME-tox 및 물리화학적 특성을 가진 약물과 관련된 문제를 해결하는 화합물로서 기재되어 있다 (Griffioen *et al.*, "Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases", WO2010/142801).

[0009] BioCryst Pharmaceuticals Inc.에서는, 경구 이용가능한 혈장 칼리크레인 저해제 BCX4161의 개발을 발표하였다 ("BCX4161, An Oral Kallikrein Inhibitor: Safety and Pharmacokinetic Results Of a Phase 1 Study In Healthy Volunteers", Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 133, Issue 2, Supplement, February 2014, page AB39 and "A Simple, Sensitive and Selective Fluorogenic Assay to Monitor Plasma Kallikrein Inhibitory Activity of BCX4161 in Activated Plasma", Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 133, Issue 2, Supplement February 2014, page AB40). 그러나, 인간에 대한 용량이 상대적으로 높아, 현재 매일 400 mg을 3회 투여하는 개념 증명 연구로 시험 중에 있다.

[0010] 구아니딘 또는 아미딘 관능기 특징이 없는 혈장 칼리크레인 저해제에 대한 보고는 몇가지에 불과하다. 일 예는 Brandl *et al.* ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020)으로, 아미노-피리딘 관능기를 특징으로 하는 화합물이 개시되어 있다. 랫 모델에서의 경구 효과는 30 mg/kg 및 100 mg/kg의 상대적으로 고 용량에서 나타나지만, 약물동태 프로파일은 보고되어 있지 않다. 따라서, 이러한 화합물이 임상으로 전환되게 하는 정도의 충분한 경구 이용성 또는 효능을 제공하는지는 아직 알려져 있지 않다. 그외 예는 Brandl *et al.* ("Aminopyridine derivatives as plasma kallikrein inhibitors" WO2013/111107) 및 Flohr *et al.* ("5-membered heteroarylcarboxamide derivatives as plasma kallikrein inhibitors" WO2013/111108)에 기술되어 있다. 그러나, 이들 중 어느 문헌도 생체내 데이터를 전혀 보고하고 있지 않으며, 따라서, 이러한 화합물이 임상으로 진행하게 하는 정도의 충분한 경구 이용성 또는 효능을 제공하는지는 아직 알려져 있다.

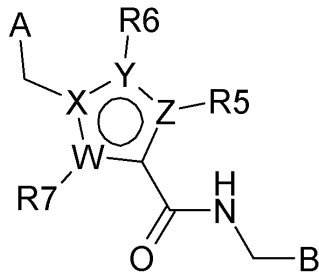
[0011] 따라서, 다양한 범위의 장애들을 치료하는데, 특히 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성을 완화하는데 유용성을 가지는 새로운 혈장 칼리크레인 저해제의 개발 필요성이 존재한다. 바람직한 화합물은 양호한 약물동태 프로파일을 가질 것이며, 특히 경구 전달용 약물로서 적합할 것이다.

발명의 내용

[0012] 본 발명은 혈장 칼리크레인의 저해제인 일련의 헤테로사이클릭 유도체에 관한 것이다. 이들 화합물은 혈장 칼리크레인에 대해 우수한 선택성을 나타내며, 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 황반 부종, 유전성 혈관 부종, 당뇨병, 췌장염, 뇌 출혈, 신장장애, 심근증, 신경장애, 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 패혈증 쇼크, 저혈압, 암, 성인 호흡 곤란 증후군, 파종성 혈관내 응고 (disseminated intravascular coagulation), 심폐 우회술 및 수술 후 출혈 (bleeding from post operative surgery)을 치료하는데 잠재적으로 유용하다. 또한, 본 발명은 상기 저해제의 약학 조성물, 상기 조성물의 치료제로서의 용도 및 이들 조성물을 이용한 치료 방법에 관한 것이다.

[0013] 제1 측면에서, 본 발명은 식 I의 화합물 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상

이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 제공한다:



식 (I)

상기 식 (I)에서,

B는, N 및 선택적으로, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가적인 이종원자를 포함하는, 융합된 6,5- 또는 6,6-헤테로방향족 이환식 고리이며, 이는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9로부터 선택되는 치환기로 모노-, 다이- 또는 트리-치환된 것이며; B가 융합된 6,5-헤테로방향족 이환식 고리이면, 이는 자신의 6원성 고리 구성 요소를 통해 -CONH-CH₂-에 연결되며;

W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C, N, O 및 S로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 5원성 방향족 헤테로사이클이 되며;

R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴, -NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9, CF₃ 및 R16으로부터 선택되며; R5, R6 및 R7 중 하나 이상은 존재하며, 독립적으로 알킬, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴, -NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9, CF₃ 및 R16으로부터 선택되며;

A는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

R8 및 R9는 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고;

R16은 탄소를 함유한 3-, 4-, 5- 또는 6-원성 단환식 고리 시스템으로서, 상기 고리 시스템은 방향족 또는, 포화 또는 불포화된 비-방향족일 수 있으며, 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 이종원자를 1, 2, 3 또는 4개 포함할 수 있고, 이에 상기 고리 시스템 R16은 선택적으로 알킬 및 옥소로부터 선택되는 치환기로 치환되며;

알킬은 탄소 원자수 10 이하의 (C₁-C₁₀)인 선형의 포화 탄화수소 또는 탄소 원자수 3-10 (C₃-C₁₀)의 분지형의 포화 탄화수소이며; 알킬은 선택적으로 (C₁-C₆)알콕시, OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11, 플루오로 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

알콕시는 탄소 원자수 1-6 (C₁-C₁₀)의 O-연결된 선형 탄화수소 또는 탄소 원자수 3-6 (C₃-C₆)의 O-연결된 분지형 탄화수소이고; 알콕시는 선택적으로 OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11, 플루오로 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

아릴은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이며; 아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 헤테로아릴, -(CH₂)₀₋₃-O-헤테로아릴, 아릴^b, -O-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -COOR10, -CONR10R11, -(CH₂)₁₋₃-NR14R15, CF₃ 및 -NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

아릴^b는 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 이는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ 및 NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

헤테로아릴은, 가능한 경우에 N, NR8, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버를 1, 2 또는 3개 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이며; 헤테로아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH,

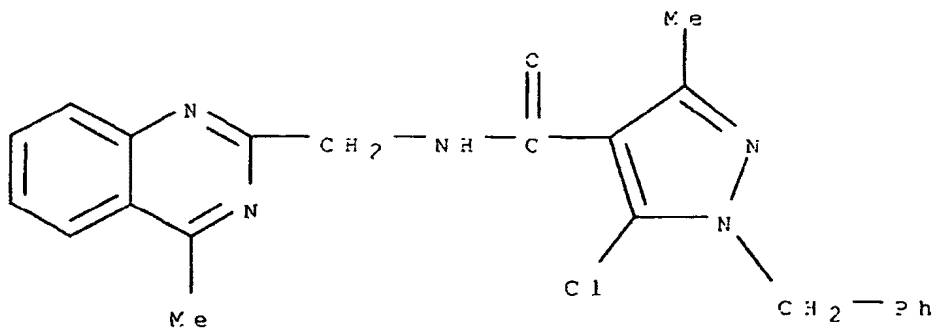
OCF₃, 할로, CN, 아릴, 모르폴리닐, 피페리디닐, -(CH₂)₁₋₃-아릴, 헤테로아릴^b, -COOR₁₀, -CONR_{10R11}, CF₃ 및 -NR_{10R11}으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

[0028] 헤테로아릴^b는, 가능한 경우에 N, NR₈, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버를 1, 2 또는 3개 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이며; 여기서 헤테로아릴^b은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, -COOR₁₀, -CONR_{10R11}, CF₃ 및 NR_{10R11}으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

[0029] R₁₀ 및 R₁₁은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 R₁₀ 및 R₁₁은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원성의 탄소-함유성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며; 선택적으로 옥소, 알킬, 알콕시, OH, F 및 CF₃로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 모노- 또는 다이-치환될 수 있으며;

[0030] R₁₄ 및 R₁₅은 독립적으로 알킬, 아릴^b 및 헤테로아릴^b로부터 선택되거나; 또는 R₁₄ 및 R₁₅은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원성의 탄소-함유성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소로 치환될 수 있으며;

[0031] 여기서, 상기 식 (I)의 화합물은 하기 식의 화합물이 아니다:



[0032] 삭제

[0033] 삭제

[0034] 삭제

[0035] 삭제

[0036] 삭제

[0037] 삭제

[0038] 삭제

[0039] 삭제

[0040] 삭제

[0041] 삭제

[0042] 삭제

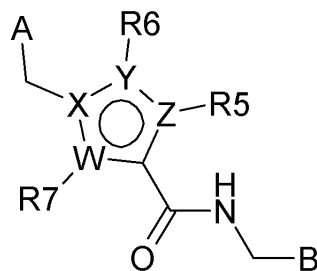
[0043] 삭제

[0044] 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 따라 정의되는 식 (I)의 화합물의 프로드럭 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0045] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 따라 정의되는 식 (I)의 화합물의 N-옥사이드, 또는 이의 프로드럭 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0046] 본 발명의 특정 화합물은 용매화된 형태로, 예를 들어 수화된 형태 뿐만 아니라 비-용매화된 형태로도 존재할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 본 발명은 이러한 모든 용매화된 형태를 포함하는 것으로 이해된다.

[0047] 제2 측면에서, 본 발명은 식 I의 화합물의 서브세트 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 및 스칼레믹 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매 화물을 포함한다:



[0048]

[0049] 식 (I)

[0050] 상기 식에서,

[0051] A, W, X, Y 및 Z는 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의되고;

[0052] B는, N 및 선택적으로, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가적인 이종원자를 포함하는, 융합된 6,5- 또는 6,6-헤테로방향족 이환식 고리이며, 상기 고리는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되는 치환기로 모노-, 다이- 또는 트리-치환되며; B가 융합된 6,5-헤테로방향족 이환식 고리인 경우, 이는 자신의 6원성 고리 구성 요소를 통해 -CONH-CH₂-에 연결되며;

[0053] R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택되며; 단, R5, R6 및 R7 중 하나 이상은 존재하여야 하며, 존재하는 경우, 독립적으로 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택되며;

[0054] 헤테로아릴은, 가능한 경우에 N, NR8, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버를 1, 2 또는 3개 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이며; 헤테로아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 아릴, 모르폴리닐, 피페리디닐, -(CH₂)₁₋₃-아릴, 헤테로아릴^b, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ 및 -NR10R11 으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

[0055] 알킬, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴^b, R8, R9, R10 및 R11은 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의된다.

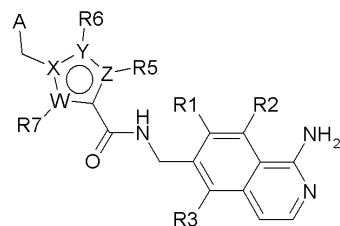
[0056] 다른 측면에서, 본 발명은, B가, N 및 선택적으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가적인 이종원자를 포함하는, 융합된 6,6-헤테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리가 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되는 치환기로 모노-, 다이- 또는 트리-치환되며; 상기 알킬, 알콕시, R8 및 R9이 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의되는, 상기 제1 측면에 따른 화합물을 포함한다.

[0057] 다른 측면에서, 본 발명은, B가, N 및 선택적으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가적인 이종원자를 포함하는, 융합된 6,6-헤테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리가 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되는 치환기로 모노-, 다이- 또는 트리-치환되며; 상기 알킬, 알콕시, R8 및 R9이 상기 제1 측면에서 정의된 바와 같이 정의되는, 상기 제2 측면에 따른 화합물을 포함한다.

[0058] 다른 측면에서, 본 발명은, B가 선택적으로 모노-, 다이 또는 트리-치환된 이소퀴놀리닐로부터 선택되며, 상기 선택 치환기(들)가 알킬, 알콕시, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되며; 상기 알킬, 알콕시, R8 및 R9이 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의되는, 상기 제1 측면에 따른 화합물을 포함한다.

[0059] 다른 측면에서, 본 발명은, B가 선택적으로 모노-, 다이 또는 트리-치환된 이소퀴놀리닐로부터 선택되며, 상기 선택 치환기(들)가 알킬, 알콕시, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되며; 상기 알킬, 알콕시, R8 및 R9이 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의되는, 상기 제2 측면에 따른 화합물을 포함한다.

[0060] 다른 측면에서, 본 발명은 식 (II)로 정의되는, 식 (I)의 화합물의 서브세트 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 및 스칼레믹 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:

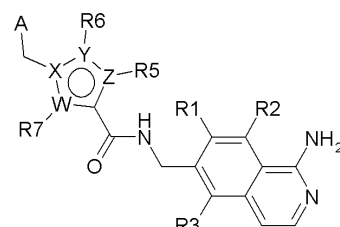


[0061]

[0062] 식 (II)

[0063] 상기 식에서, R1, R2 및 R3는 독립적으로 H, 알킬, COOR8, CONR8R9, OH, 알콕시, NR8R9, F 및 Cl로부터 선택되고; 상기 A, W, X, Y, Z, R5, R6, R7, 알킬, 알콕시, R8 및 R9은 상기 제1 또는 제2 측면에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0064] 다른 측면에서, 본 발명은 식 (II)로 정의되는, 식 (I)의 화합물의 서브세트 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 및 스칼레믹 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:



[0065]

[0066] 식 (II)

[0067] 상기 식에서,

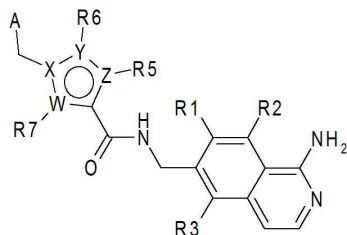
[0068] W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 1,2,3-트리아졸 및 1,2,4-트리아졸로부터 선택되는 5원성 헤테로사이클이 되며;

[0069] R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴, -NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9 및 CF₃로부터 선택되며; 여기서, R5, R6 및 R7 중 하나 이상이 존재하며, 이는 독립적으로 알킬, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴, -NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9, R16 및 CF₃로부터 선택되고;

[0070] R1, R2 및 R3는 독립적으로 H, 알킬, COOR8, CONR8R9, OH, 알콕시, NR8R9, F 및 Cl로부터 선택되고;

[0071] A, R8, R9, 알킬, 알콕시, 아릴 및 헤테로아릴은 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0072] 다른 측면에서, 본 발명은 식 (II)로 정의되는, 식 (I)의 화합물의 서브세트 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 및 스칼레믹 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:



[0073]

[0074] 식 (II)

[0075] 상기 식에서,

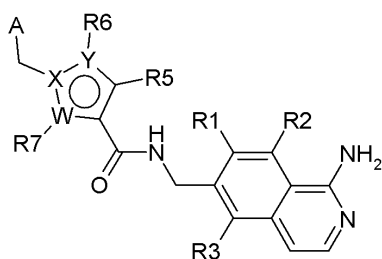
[0076] W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 1,2,3-트리아졸 및 1,2,4-트리아졸로부터 선택되는 5원성 헤테로사이클이 되며;

[0077] R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택되며; 여기서, R5, R6 및 R7 중 하나 이상이 존재하며, 독립적으로 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 및 CF₃로부터 선택되며;

[0078] R1, R2 및 R3는 독립적으로 H, 알킬, COOR8, CONR8R9, OH, 알콕시, NR8R9, F 및 Cl로부터 선택되고;

[0079] A, R8, R9, 알킬, 알콕시, 아릴 및 헤테로아릴은 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0080] 다른 측면에서, 본 발명은 식 (IIa)로 정의되는, 식 (I)의 화합물의 서브세트 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 및 스칼레믹 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다.

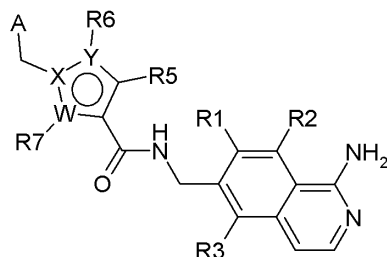


[0081]

[0082] 식 (IIa)

[0083] 상기 식에서, R1, R2 및 R3는 독립적으로 H, 알킬, COOR8, CONR8R9, OH, 알콕시, NR8R9, F 및 Cl로부터 선택되고; 상기 A, W, X, Y, R5, R6, R7, 알킬, 알콕시, R8 및 R9은 상기 제1 또는 제2 측면에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0084] 다른 측면에서, 본 발명은 식 (IIa)로 정의되는, 식 (I)의 화합물의 서브세트 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 및 스칼레믹 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:



식 (IIa)

[0085]

[0086]

[0087]

[0088]

[0089]

[0090]

[0091]

[0092]

[0093]

[0094]

[0095]

[0096]

상기 식에서, R1, R2 및 R3는 독립적으로 H, 알킬, COOR8, CONR8R9, OH, 알콕시, NR8R9, F 및 Cl로부터 선택되고;

W, X 및 Y는 독립적으로 C, N, O 및 S로부터 선택되어, W, X 및 Y를 포함하는 고리가 5원성 방향족 헤테로사이클이 되며;

A, R5, R6, R7, 알킬, 알콕시, R8 및 R9은 상기 제1 또는 제2 측면에 정의된 바와 같이 정의된다.

다른 측면에서, 본 발명은, B가, N 및 선택적으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가적인 이종원자를 포함하는, 융합된 6,5-헤테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리가 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되는 치환기로 모노-, 다이- 또는 트리-치환되며; 상기 알킬, 알콕시, R8 및 R9이 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의되는, 상기 제1 측면에 따른 화합물을 포함한다.

다른 측면에서, 본 발명은, B가, N 및 선택적으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가적인 이종원자를 포함하는, 융합된 6,5-헤테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리가 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되는 치환기로 모노-, 다이- 또는 트리-치환되며; B가 자신의 6원성 고리 구성 요소를 통해 -CONH-CH₂-에 연결되며; 상기 알킬, 알콕시, R8 및 R9이 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의되는, 상기 제2 측면에 따른 화합물을 포함한다.

다른 측면에서, 본 발명은, B가, N 및 선택적으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가적인 이종원자를 포함하는, 융합된 6,5-헤테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리가 선택적으로 알킬, F, Cl 및 -CN으로부터 선택되는 치환기로 모노-, 다이- 또는 트리-치환되며; 상기 알킬이 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의되는, 상기 제1 또는 제2 측면에 따른 화합물을 포함한다.

다른 측면에서, 본 발명은, B가 선택적으로 치환된 인돌, 선택적으로 치환된 인다졸 및 선택적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 선택되며; 여기서 선택적인 치환기가 알킬, 알콕시, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되며; 상기 알킬, 알콕시, R8 및 R9이 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의되는, 상기 제1 측면에 따른 화합물을 포함한다.

다른 측면에서, 본 발명은, B가 선택적으로 치환된 인돌, 선택적으로 치환된 인다졸 및 선택적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 선택되며; 여기서 선택적인 치환기가 알킬, 알콕시, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되며; 상기 인돌, 인다졸 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 고리가 자신의 6원성 고리 구성 요소를 통해 -CONH-CH₂-에 연결되며; 상기 알킬, 알콕시, R8 및 R9이 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의되는, 상기 제2 측면에 따른 화합물을 포함한다.

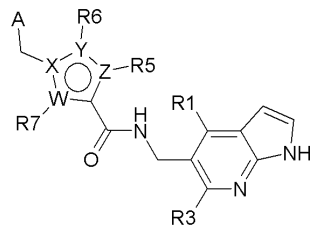
다른 측면에서, 본 발명은, B가 선택적으로 치환된 인돌, 선택적으로 치환된 인다졸 및 선택적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 선택되며; 여기서 선택적인 치환기가 알킬, F, Cl 및 -CN으로부터 선택되며; 상기 알킬이 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의되는, 제1 또는 제2 측면에 따른 화합물을 포함한다.

다른 측면에서, 본 발명은, B가 선택적으로 모노-, 다이 또는 트리-치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 선택되며, 상기 선택 치환기(들)가 알킬, 알콕시, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되며; 상기 알킬, 알콕시, R8 및 R9이 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의되는, 상기 제1 측면에 따른 화합물을 포함한다.

[0097] 다른 측면에서, 본 발명은, B가 선택적으로 모노-, 다이 또는 트리-치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 선택되며, 상기 선택 치환기(들)가 알킬, 알콕시, OH, F, Cl, CN, COOR₈, CONR₈R₉, CF₃ 및 NR₈R₉으로부터 선택되며, 상기 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 고리가 자신의 6원성 고리 구성 요소를 통해 -CONH-CH₂-에 연결되며; 상기 알킬, 알콕시, R₈ 및 R₉이 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의되는, 상기 제2 측면에 따른 화합물을 포함한다.

[0098] 다른 측면에서, 본 발명은, B가 선택적으로 모노-, 다이 또는 트리-치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 선택되며; 여기서 선택적인 치환기가 알킬, F, Cl 및 -CN으로부터 선택되며; 상기 알킬이 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의되는, 제1 또는 제2 측면에 따른 화합물을 포함한다.

[0099] 다른 측면에서, 본 발명은 식 (III)로 정의되는, 식 (I)의 화합물의 서브세트 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 및 스칼레믹 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:

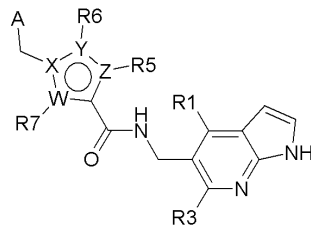


[0100]

[0101] 식 (III)

[0102] 상기 식에서, R₁ 및 R₃는 독립적으로 H, 알킬, COOR₈, CONR₈R₉, OH, 알콕시, NR₈R₉, F 및 Cl로부터 선택되고; 상기 A, W, X, Y, Z, R₅, R₆, R₇, 알킬, 알콕시, R₈ 및 R₉은 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0103] 다른 측면에서, 본 발명은 식 (III)로 정의되는, 식 (I)의 화합물의 서브세트 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 및 스칼레믹 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:



[0104]

[0105] 식 (III)

[0106] 상기 식에서,

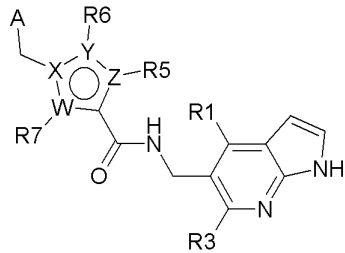
[0107] W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 1,2,3-트리아졸 및 1,2,4-트리아졸로부터 선택되는 5원성 헤테로사이클이 되며;

[0108] R₅, R₆ 및 R₇은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택되며; 여기서, R₅, R₆ 및 R₇ 중 하나 이상이 존재하며, 독립적으로 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 및 CF₃로부터 선택되며;

[0109] R₁ 및 R₃는 독립적으로 H, 알킬, COOR₈, CONR₈R₉, OH, 알콕시, NR₈R₉, F 및 Cl로부터 선택되고;

[0110] A, R₈, R₉, 알킬, 알콕시, 아릴 및 헤테로아릴은 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0111] 다른 측면에서, 본 발명은 식 (III)로 정의되는, 식 (I)의 화합물의 서브세트 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 및 스칼레믹 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:



식 (III)

상기 식에서,

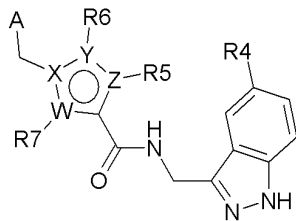
W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 1,2,3-트리아졸 및 1,2,4-트리아졸로부터 선택되는 5원성 헤테로사이클이 되며;

R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택되며; 여기서, R5, R6 및 R7 중 하나 이상이 존재하며, 독립적으로 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 및 CF₃로부터 선택되며;

R1 및 R3은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고;

A, 알킬, 아릴, 헤테로아릴은 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의된다.

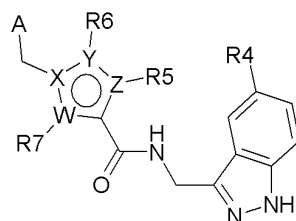
또한, 본 발명은 식 (IV)로 정의되는 화합물 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 및 스칼레믹 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 개시한다:



식 (IV)

상기 식에서, R4는 독립적으로 H, 알킬, COOR₈, CONR₈R₉, OH, 알콕시, NR₈R₉, F 및 C1로부터 선택되고; 상기 A, W, X, Y, Z, R5, R6, R7, 알킬, 알콕시, R₈ 및 R₉은 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의된다.

또한, 본 발명은 식 (IV)로 정의되는 화합물의 서브세트 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 및 스칼레믹 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 개시한다:



식 (IV)

상기 식에서,

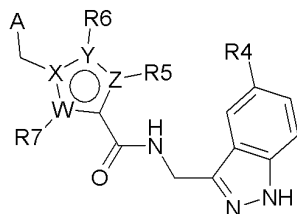
W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 1,2,3-트리아졸 및 1,2,4-트리아졸로부터 선택되는 5원성 헤테로사이클이 되며;

[0128] R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴, -NR8R9, -CN, 사이클로프로필 및 CF₃로부터 선택되며, R5, R6 및 R7 중 하나 이상은 생략되며, 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴, -NR8R9, -CN, 사이클로프로필 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되고;

[0129] R4는 H, 알킬, COOR8, CONR8R9, OH, 알콕시, NR8R9, F 및 Cl로부터 선택되고;

[0130] A, R8, R9, 알킬, 알콕시는 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0131] 또한, 본 발명은 식 (IV)로 정의되는 화합물의 서브세트 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (이의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세믹 및 스칼레믹 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 개시한다:



[0132]

[0133] 식 (IV)

[0134] 상기 식에서,

[0135] W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 1,2,3-트리아졸 및 1,2,4-트리아졸로부터 선택되는 5원성 헤테로사이클이 되며;

[0136] R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택되고, R5, R6 및 R7 중 하나 이상은 생략되고, 독립적으로 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 및 CF₃로부터 선택되며;

[0137] R4는 H, 알킬, COOR8, CONR8R9, OH, 알콕시, NR8R9, F 및 Cl로부터 선택되고;

[0138] A, R8, R9, 알킬, 알콕시는 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0139] 또한, 본 발명은, 하기 제한을 포함하며, 이는 진술한 본 발명의 임의 측면에 적용될 수 있다:

[0140] ● B는, N 및 선택적으로, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가적인 이종원자를 포함하는, 융합된 6,5 또는 6,6-헤테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되는 치환기로 모노-, 다이- 또는 트리-치환되며; 상기 R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고; B가 융합된 6,5-헤테로방향족 이환식 고리인 경우, 이는 자신의 6 원성 고리 구성요소를 통해 -(CH₂)_n-에 연결된다

[0141] ● B는, N 원자를 1, 2 또는 3개 포함하되 다른 이종원자는 포함하지 않는, 융합된 6,5 또는 6,6-헤테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9로부터 선택되는 치환기로 모노-치환되며; 상기 R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택된다.

[0142] ● B는, N 원자를 하나 포함하되 다른 이종원자는 포함하지 않는, 융합된 6,6-헤테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되는 치환기로 모노-치환되며; 상기 R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택된다.

[0143] ● B는, N 원자 하나와 선택적으로 N 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가적인 이종원자를 포함하는, 융합된 6,6-헤테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되는 치환기로 모노-치환되며; 상기 R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택된다.

[0144] ● B는, N 원자를 하나 포함하되 다른 이종원자는 포함하지 않는, 융합된 6,6-헤테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 및 NR8R9으로부터 선택되는 치환기로 모노-치환되고; 상기 R8

및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택된다.

- [0145] ● B는, N 원자를 하나 포함하되 다른 이중원자는 포함하지 않는, 융합된 6,6-헥테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리는 선택적으로 NR8R9으로 모노-치환되고; 상기 R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택된다.
- [0146] ● B는, N 및 선택적으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 부가적인 이중원자를 포함하는, 융합된 6,5-헥테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리는 선택적으로 알킬, F, Cl 및 -CN으로부터 선택되는 치환기로 모노-, 다이- 또는 트리-치환된다.
- [0147] ● B는, N 및 선택적으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 부가적인 이중원자를 포함하는, 융합된 6,5-헥테로방향족 이환식 고리이고, 상기 고리는 선택적으로 알킬, F, Cl 및 -CN으로부터 선택되는 치환기로 모노-, 다이- 또는 트리-치환되고; B는 6원성 고리 구성 요소를 통해 -CONH-CH₂-에 연결된다.
- [0148] ● B는 선택적으로 치환된 인돌, 선택적으로 치환된 인다졸 및 선택적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 선택되며; 상기 선택 치환기는 알킬, F, Cl 및 -CN으로부터 선택된다.
- [0149] ● B는 선택적으로 치환된 인돌, 선택적으로 치환된 인다졸 및 선택적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 선택되며; 상기 선택 치환기는 알킬, F, Cl 및 -CN으로부터 선택되고; 상기 인돌, 인다졸 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 고리는 자신의 6원성 고리 구성 요소를 통해 -CONH-CH₂-에 연결된다.
- [0150] ● B는 선택적으로 모노-, 다이 또는 트리-치환된 이소퀴놀리닐이고, 상기 선택 치환기(들)는 알킬, 알콕시, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되며; 상기 R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택된다.
- [0151] ● B는 선택적으로 모노-치환된 이소퀴놀리닐이고; 상기 선택 치환기는 알킬, 알콕시, OH, 및 NR8R9으로부터 선택되고; 상기 R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택된다.
- [0152] ● B는 선택적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘이고; 상기 선택 치환기(들)는 알킬, 알콕시, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ 및 NR8R9으로부터 선택되며; 상기 R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택된다.
- [0153] ● B는 선택적으로 모노-, 다이 또는 트리-치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 선택되며; 상기 선택 치환기는 알킬, F, Cl 및 -CN으로부터 선택되고; 상기 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 고리는 자신의 6원성 고리 구성 요소를 통해 -CONH-CH₂-에 연결된다.
- [0154] ● 바람직하게는, B는 선택적으로 모노-치환된 이소퀴놀리닐이고, 상기 선택 치환기는 NR8R9이고; 상기 R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택된다.
- [0155] ● 바람직하게는, B는 선택적으로 다이- 또는 트리-치환된 이소퀴놀리닐이고, 상기 선택 치환기들 중 하나는 NR8R9이고, 다른 선택 치환기는 알킬이고; 상기 R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택된다.
- [0156] ● 더 바람직하게는, B는 선택적으로 다이- 또는 트리-치환된 이소퀴놀리닐이고, 상기 선택 치환기들 중 하나는 NR8R9이고, 다른 선택 치환기는 알킬이고; 상기 R8 및 R9은 H이다.
- [0157] ● 더 바람직하게는, B는 선택적으로 모노-치환된 이소퀴놀리닐이고, 상기 선택 치환기는 NR8R9이고; 상기 R8 및 R9은 H이다.
- [0158] ● 더 바람직하게는, B는 선택적으로 다이- 또는 트리-치환된 이소퀴놀리닐이고, 상기 선택 치환기들 중 하나는 NR8R9이고, 다른 선택 치환기 하나 또는 둘은 알킬이고; 상기 R8 및 R9은 H이다.
- [0159] ● R1, R2, R3 및 R4는 독립적으로 H, 알킬, COOR8, CONR8R9, OH, 알콕시, NR8R9, F 및 Cl로부터 선택된다.
- [0160] ● 바람직하게는, R1, R2, R3 및 R4는 독립적으로 H, 알킬, Cl 및 F로부터 선택된다.
- [0161] ● 바람직하게는, R1, R2, R3 및 R4는 독립적으로 H, 알킬 및 Cl로부터 선택된다.
- [0162] ● 더 바람직하게는, R1, R2 및 R3는 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택된다.
- [0163] ● 더 바람직하게는, R1, R2 및 R3는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

- [0164] ● 더 바람직하게는, R4는 H 및 C1로부터 선택된다.
- [0165] ● W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C, N, O 및 S로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 5원성 방향족 헤테로사이클이 된다.
- [0166] ● W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 5원성 방향족 헤테로사이클이 된다.
- [0167] ● W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 1,2,3-트리아졸 및 1,2,4-트리아졸로부터 선택된다.
- [0168] ● 바람직하게는, X는 N이다.
- [0169] ● W는 C이고, X 및 Y는 N이고, Z는 C 또는 N이다.
- [0170] ● X 및 Y는 N이고, W 및 Z는 C이다.
- [0171] ● X, Y 및 Z는 N이고, W는 C이다.
- [0172] ● X 및 Z는 N이고, W 및 Y는 C이다.
- [0173] ● W는 N이고, X, Y 및 Z는 C이다.
- [0174] ● X는 N이고, W, Y 및 Z는 C이다.
- [0175] ● R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴, -NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9, CF₃ 및 -R16으로부터 선택되며, 여기서, R5, R6 및 R7 중 하나 이상이 존재하며, 독립적으로 알킬, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴, -NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9, R16 및 CF₃로부터 선택된다.
- [0176] 삭제
- [0177] 삭제
- [0178] ● R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택되며, 이때, R5, R6 및 R7 중 하나 이상이 존재하며, 이는 독립적으로 알킬, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택된다
- [0179] ● R5는 생략되거나, 또는 H, 알킬, -NR8R9, -CN, R16, CF₃ 및 아릴로부터 선택된다.
- [0180] ● R5는 생략되거나, 또는 H, 알킬, -NR8R9, -CN, 사이클로프로필, CF₃ 및 아릴로부터 선택된다.
- [0181] ● R5는 생략되거나, 또는 H, 메틸, -NH₂, -CN, 사이클로프로필, CF₃ 및 아릴로부터 선택된다.
- [0182] ● R5는 생략되거나, 또는 H, 메틸, -NH₂, 사이클로프로필, CF₃ 및 아릴로부터 선택된다.
- [0183] ● R5는 생략되거나, 또는 H, 알킬, CF₃ 및 아릴로부터 선택된다.
- [0184] ● R5는 생략되거나, 또는 H, 메틸, CF₃ 및 페닐로부터 선택된다.
- [0185] ● R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 아릴 및 CF₃로부터 선택된다.
- [0186] ● R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 페닐 및 CF₃로부터 선택된다.
- [0187] ● 바람직하게는, R5는 H이고, R6 및 R7은 메틸이다.
- [0188] ● R14 및 R15는 독립적으로 알킬, 아릴^b 및 헤테로아릴^b로부터 선택되거나; 또는 R14 및 R15는 이들이 결

함되어 있는 질소 원자와 함께 탄소를 함유한 4-, 5-, 6- 또는 7-원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나, 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소로 치환될 수 있다.

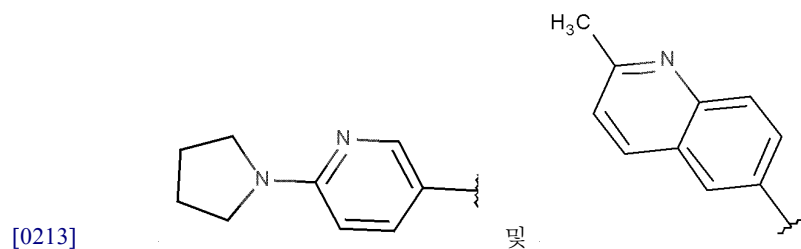
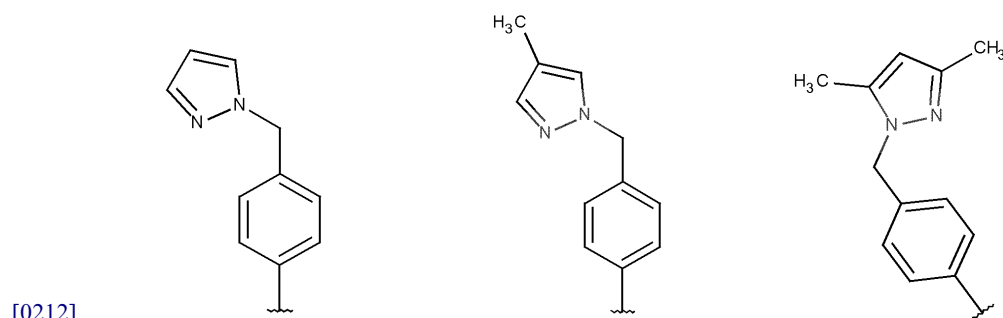
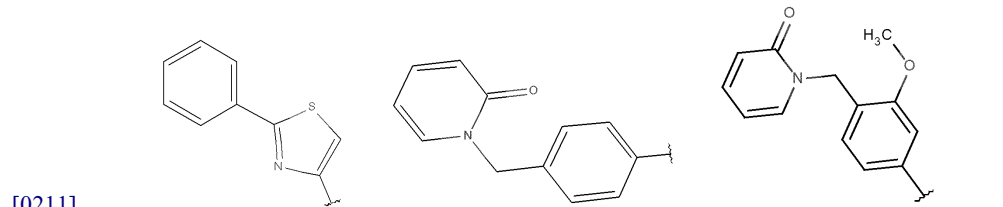
- [0189] ● R14 및 R15은 독립적으로 알킬 및 헤테로아릴^b로부터 선택되거나; 또는 R14 및 R15은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원성의 탄소-함유성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나, 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소로 치환될 수 있다.
- [0190] ● R14 및 R15은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원성의 탄소-함유성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나, 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소로 치환될 수 있다.
- [0191] ● R16은 탄소를 함유한 3-, 4-, 5- 또는 6-원성 단환식 고리 시스템으로서, 방향족 또는, 포화 또는 불포화된 비-방향족일 수 있으며, 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 이종원자를 1, 2, 3 또는 4개 포함할 수 있고, 상기 고리 시스템 R16은 이에 알킬 및 옥소로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0192] ● R16은 탄소를 함유한 3-, 4-, 5- 또는 6-원성 단환식 고리 시스템으로서, 상기 고리 시스템은 방향족 또는, 포화 또는 불포화된 비-방향족일 수 있으며, 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 이종원자를 포함하며, 이에 상기 고리 시스템 R16은 메틸, 에틸 및 옥소로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0193] ● R16은 옥사졸, 티오펜, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 피롤리딘 및 모르폴리닐로부터 선택되며, 이들 각각은 메틸 및 옥소로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0194] ● X 및 Y는 N이고, W 및 Z는 C이고, R5 및 R7은 H이다.
- [0195] ● X, Y 및 Z는 N이고, W는 C이고, 및 R7은 H이다.
- [0196] ● W는 N이고, X, Y 및 Z는 C이고, R7은 에틸이고, R6는 메틸이고, R5는 H이다.
- [0197] ● X는 N이고, W, Y 및 Z는 C이고, R5는 H이고, R6 및 R7은 메틸이다.
- [0198] ● X 및 Y는 N이고, W 및 Z는 C이고, R5는 알킬, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴, -NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9, R16 및 CF₃로부터 선택되고, R7은 H이다.
- [0199] ● X 및 Y는 N이고, W 및 Z는 C이고, R5는 알킬, -NR8R9, -CN, 사이클로프로필, CF₃ 및 아릴로부터 선택되고, R7은 H이다.
- [0200] ● X 및 Y는 N이고, W 및 Z는 C이고, R5는 메틸, -NH₂, -CN, 사이클로프로필, CF₃로부터 선택되고, R7은 H이다.
- [0201] ● X 및 Y는 N이고, W 및 Z는 C이고, R5는 R16이고, R16은 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의된다.
- [0202] ● X 및 Y는 N이고, W 및 Z는 C이고, R5는 알킬, 할로, OH, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택되고, R7은 H이다.
- [0203] ● A는 제1 측면에 명시된 바와 같이 선택적으로 각각 치환된 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된다.
- [0204] ● A는 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 아릴, 모르폴리닐, 피페리딘, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ 및 -NR10R11으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; R10 및 R11은 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 R10 및 R11은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원성의 탄소-함유성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며; 선택적으로 옥소, 알킬, 알콕시, OH, F 및 CF₃로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 모노- 또는 다이-치환될 수 있다.
- [0205] ● A는 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 아릴, 모르폴리닐 및 피페리딘로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0206] ● 바람직하게는, A는 페닐로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0207] ● 바람직하게는, A는 NR10R11으로 치환된 헤테로아릴이고; R10 및 R11은 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또

는 R10 및 R11은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원성의 탄소-함유성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며; 선택적으로 옥소, 알킬, 알콕시, OH, F 및 CF₃로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 모노- 또는 다이-치환될 수 있다.

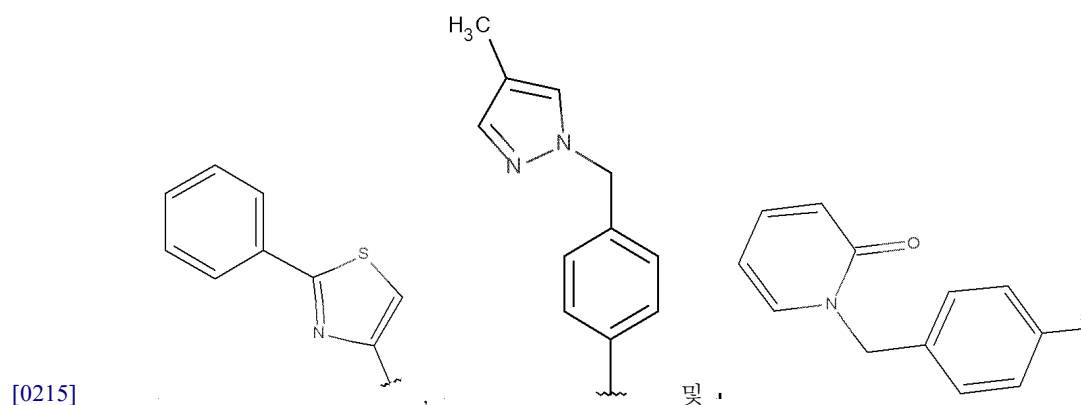
[0208] ● 바람직하게는, A는 페닐에 의해 치환된 티아졸릴이다.

[0209] ● 바람직하게는, A는 헤테로아릴, $-(CH_2)_{1-3}$ -헤테로아릴 및 $-(CH_2)_{1-3}$ -NR₁₄R₁₅에 의해 치환된 페닐이다.

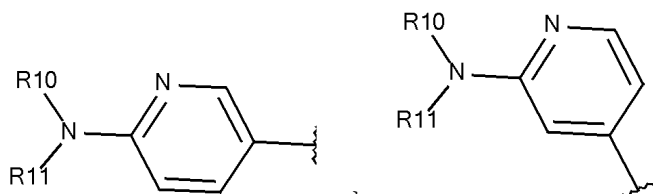
[0210] ● 바람직하게는, A는 하기 기들로부터 선택된다:



[0214] ● 바람직하게는, A는 하기 기들로부터 선택된다:



[0216] 바람직하게는, A는 하기 기들로부터 선택된다:



[0217]

및

[0218]

그리고, R10 및 R11은 상기 제1 측면에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0219]

또한, 본 발명은, 비제한적으로 후술한 측면에 열거된 화합물을 포괄한다.

[0220]

일 측면에서, 본 발명은 하기 화합물들로부터 선택되는 화합물을 포함한다:

[0221]

2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0222]

1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0223]

2,5-다이메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0224]

2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0225]

1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0226]

1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0227]

1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0228]

1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0229]

1-[4-(피리딘-2-일옥시)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0230]

3-메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0231]

3-사이클로프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0232]

3-이소프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0233]

3-사이클로부틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0234]

3-하이드록시메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0235]

3-시아노-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0236]

4-메틸-2-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-티아졸-5-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0237]

3-(3,5-다이메틸-이속사졸-4-일)-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0238]

1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-모르폴린-4-일-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0239]

5-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

[0240]

1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일

메틸)-아미드;

- [0241] 3-사이클로프로필-1-(5-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0242] 1-[4-(4-메틸피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0243] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0244] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0245] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0246] 3-아미노-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0247] 3-메톡시메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0248] 3-다이플루오로메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0249] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-티오펜-3-일-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0250] 5-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0251] 1-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0252] 1-(6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0253] 1-[2-(3,3-다이플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-4-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0254] 1-[6-(3,3-다이플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0255] 1-[6-((R)-3-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0256] 1-[6-((S)-3-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0257] 1-[6-((S)-3-플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0258] 1-[6-((R)-3-플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0259] 1-[6-((S)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0260] 1-[6-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0261] 1-(2-피롤리딘-1-일-피리미딘-5-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0262] 1-(5-피롤리딘-1-일-피라진-2-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

- [0263] 1-[2-((S)-3-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-4-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0264] 1-[6-(3-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0265] 1-[6-((R)-3-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0266] 1-(6-프로폭시-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0267] 1-(5-플루오로-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0268] 1-(6-에톡시-5-플루오로-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0269] 1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0270] 1-[4-(4-시아노-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0271] 1-[4-(4-카바모일-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0272] 1-(6-피라졸-1-일메틸-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0273] 1-(2-피라졸-1-일메틸-티아졸-4-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0274] 1-[2-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-티아졸-4-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0275] 3-사이클로프로필-1-{6-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-3-일메틸}-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0276] 3-사이클로프로필-1-[6-(3,3-다이플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0277] 3-사이클로프로필-1-(4-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0278] 3-사이클로프로필-1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0279] 3-사이클로프로필-1-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0280] 3-사이클로프로필-1-(6-페녹시-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0281] 1-(5-클로로-6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-3-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0282] 3-사이클로프로필-1-(6-다이에틸아미노-5-플루오로-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0283] 1-(5-클로로-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

- [0284] 3-아미노-1-(6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0285] 3-아미노-1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0286] 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.
- [0287] 일 측면에서, 본 발명은 하기 화합물들로부터 선택되는 화합물을 포함한다:
- [0288] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0289] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0290] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;
- [0291] 2,5-다이메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0292] 2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0293] 1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0294] 1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0295] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0296] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0297] 1-[4-(피리딘-2-일옥시)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0298] 1-[4-(4-메틸피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0299] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0300] 2,5-다이메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0301] 2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0302] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;
- [0303] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;
- [0304] 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.
- [0305] 일 측면에서, 본 발명은 하기 화합물들로부터 선택되는 화합물을 포함한다:
- [0306] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0307] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-아미드;
- [0308] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0309] 2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0310] 1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;

- [0311] 1-에틸-4-메틸-5-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-2-카르복시산 (1-아미노이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0312] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0313] 1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-이미다졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0314] 1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0315] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 (1-아미노이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드;
- [0316] 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.
- [0317] 일 측면에서, 본 발명은 하기 화합물들로부터 선택되는 화합물을 포함한다:
- [0318] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;
- [0319] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;
- [0320] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;
- [0321] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;
- [0322] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;
- [0323] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;
- [0324] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;
- [0325] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;
- [0326] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드;
- [0327] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-인돌-5-일메틸)-아미드;
- [0328] 3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-인다졸-4-일메틸)-아미드;
- [0329] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-인다졸-4-일메틸)-아미드;
- [0330] 삭제
- [0331] 삭제
- [0332] 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.
- [0333] 치료학적 용도
- [0334] 진술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 혈장 칼리크레인에 대한 강력한 선택적인 저해제이다. 이들 화합물은 따라서 혈장 칼리크레인의 과도한-활성이 원인 인자인 질환 병태를 치료하는데 유용하다.
- [0335] 이에, 본 발명은, 의약에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물을 제공한다.
- [0336] 또한, 본 발명은, 혈장 칼리크레인 활성화와 관련된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어, 식 (I)의 화합물의 용도를 제공한다.

- [0337] 또한, 본 발명은 혈장 칼리크레인 활성이 연루된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 식 (I)의 화합물을 제공한다.
- [0338] 또한, 본 발명은 식 (I)의 화합물을 치료학적인 유효량으로 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈장 칼리크레인 활성과 연루된 질환 또는 병태의 치료 방법을 제공한다.
- [0339] 일 측면에서, 혈장 칼리크레인 활성이 연루된 질환 또는 병태는, 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 황반 부종, 유전성 혈관 부종, 당뇨병, 췌장염, 뇌출혈, 신장장애, 심근증, 신경장애, 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 패혈증 쇼크, 저혈압, 암, 성인 호흡 곤란 증후군, 파종성 혈관내 응고, 심폐 우회술 및 수술후 출혈을 포함한다.
- [0340] 바람직한 측면에서, 혈장 칼리크레인 활성이 연루된 질환 또는 병태는 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성이다.
- [0341] 조합 요법 (combination therapy)
- [0342] 본 발명의 화합물은 다른 치료제와 조합하여 투여할 수 있다. 적합한 조합 요법으로는, 식 (I)의 화합물과, 혈소판-유래 성장인자 (PDGF), 내피 성장인자 (VEGF), 인테그린 알파5베타1, 스테로이드를 저해하는 물질, 혈장 칼리크레인을 저해하는 기타 물질 및 기타 염증 저해제들로부터 선택되는 물질 1종 이상과의 조합을 포함한다. 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 치료제에 대한 구체적인 예는 EP2281885A 및 S. Patel in *Retina*, 2009 Jun;29(6 Suppl):S45-8에 기술된 것을 포함한다.
- [0343] 조합 요법을 채택하는 경우, 본 발명의 화합물과 상기한 조합 물질은 동일한 또는 서로 다른 약학 조성물로서 존재할 수 있으며, 분리하여, 순차적으로 또는 동시에 투여할 수 있다.
- [0344] 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 망막의 레이저 치료와 조합하여 투여할 수 있다. 당뇨병성 황반 부종을 치료하기 위한 VEGF 저해제의 유리체내 주사와 레이저 치료의 조합이 공지되어 있다 (Elman M, Aiello L, Beck R, et al. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema", *Ophthalmology*, 27 April 2010).
- [0345] 정의
- [0346] 용어 "알킬"은 하기 등의 포화 탄화수소 잔기를 포함한다:
- [0347] - 탄소 원자수 10 이하 (C_1-C_{10}), 탄소 원자수 6 이하 (C_1-C_6), 또는 탄소 원자수 4 이하 (C_1-C_4)의 선형 기. 이러한 알킬 기의 예로는, 비-제한적으로 C_1 - 메틸, C_2 - 에틸, C_3 - 프로필 및 C_4 - n-부틸을 포함한다.
- [0348] - 탄소 원자수 3 - 10 (C_3-C_{10}), 탄소 원자수 7 이하 (C_3-C_7) 또는 탄소 원자수 4 이하 (C_3-C_4)의 분지형 기. 이러한 알킬 기의 예로는, 비-제한적으로, C_3 - 이소-프로필, C_4 - sec-부틸, C_4 - 이소-부틸, C_4 - tert-부틸 및 C_5 - neo-펜틸을 포함한다.
- [0349] 각각 선택적으로 전술한 바와 같이 치환된다.
- [0350] 사이클로알킬은 탄소 원자수 3-7의 단환식 포화 탄화수소이고; 사이클로알킬은 알킬, 알콕시 및 NR10R11으로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며; R10 및 R11은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 R10 및 R11은 이들에 결합된 질소와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 이 고리는 포화되거나 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있으며, 선택적으로 옥소, 알킬, 알콕시, OH, F 및 CF_3 로부터 선택되는 치환기로 모노- 또는 다이-치환될 수 있다. 사이클로알킬 기는 탄소 원자를 3-7개, 3-6개, 3-5개, 또는 3-4개 포함할 수 있다. 적합한 단환식 사이클로알킬 기의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.
- [0351] 용어 "알콕시"는 하기 등의 O-연결된 탄화수소 잔기를 포함한다:
- [0352] - 탄소 원자수 1-6 (C_1-C_6) 또는 탄소 원자수 1-4 (C_1-C_4)의 선형 기. 이러한 알콕시 기의 예로는, 비-제한적으로, C_1 - 메톡시, C_2 - 에톡시, C_3 - n-프로폭시 및 C_4 - n-부톡시를 포함한다
- [0353] - 탄소 원자수 3-6 (C_3-C_6) 또는 탄소 원자수 3-4 (C_3-C_4)의 분지형 기. 이러한 알콕시 기의 예로는, 비-제한

적으로, C₃ - iso-프로폭시, C₄ - sec-부톡시 및 tert-부톡시를 포함한다.

- [0354] 각각 선택적으로 전술한 바와 같이 치환된다.
- [0355] 달리 언급되지 않는 한, 할로는 Cl, F, Br 및 I로부터 선택된다.
- [0356] 아릴은 상기와 같이 정의된다. 전형적으로, 아릴은 치환기 1, 2 또는 3개로 선택적으로 치환될 것이다. 선택적인 치환기는 전술한 치환기들로부터 선택된다. 적합한 아릴 기의 예로는 페닐 및 나프틸 (각각 전술한 바와 같이 선택적으로 치환됨)을 포함한다. 바람직하게는, 아릴은 페닐, 치환된 페닐 (전술한 바와 같이 치환됨) 및 나프틸로부터 선택된다.
- [0357] 헤테로아릴은 상기와 같이 정의된다. 적합한 헤테로아릴 기에 대한 예로는, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐 (선택적으로 전술한 바와 같이 치환됨)을 포함한다. 바람직하게는, 헤테로아릴은 피리디닐, 벤조티아졸, 인돌, N-메틸인돌, 티아졸, 치환된 티아졸, 티오펜, 푸릴, 피라진, 피라졸 및 치환된 피라졸로부터 선택되며; 이때 치환기는 전술한 바와 같다.
- [0358] 용어 "N-연결된"은, 예컨대 "N-연결된 헤테로사이클로알킬"에서와 같이, 헤테로사이클로알킬 기가 고리의 질소 원자를 경유하여 분자의 나머지 부분과 연결되는 것을 의미한다.
- [0359] 용어 "O-연결된"은, 예컨대 "O-연결된 탄화수소 잔기"에서와 같이, 탄화수소 잔기가 산소 원자를 경유하여 분자의 나머지 부분과 연결되는 것을 의미한다.
- [0360] -COOR* 및 -(CH₂)₁₋₃-아릴 등의 기에서, "-"은 치환기가 분자의 나머지 부분과 결합되는 지점을 표시한다.
- [0361] "약제학적으로 허용가능한 염"은 생리학적으로 또는 독성학적으로 허용가능한 염을 의미하며, 적절한 경우, 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염 및 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염을 포함한다. 예를 들어, (i) 본 발명의 화합물이 하나 이상의 산성 기, 예컨대 카르복시기,를 포함하는 경우, 형성될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 및 암모늄 염, 또는 다이에틸아민, N-메틸-글루카민, 다이에탄올아민 또는 아미노산 (예, 라이신) 등의 유기 아민과의 염을 포함하며; (ii) 본 발명의 화합물이 아미노기 등의 염기성 기를 포함하는 경우, 형성될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염으로는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 사이트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 메실레이트, 숙시네이트, 옥살레이트, 포스페이트, 에실레이트, 토실레이트, 벤젠설포네이트, 나프탈렌다이설포네이트, 말리에이트, 아디페이트, 푸마레이트, 히푸레이트 (hippurate), 캄포레이트, 크시나포에이트 (xinafoate), p-아세트아미도벤조에이트, 다이하이드록시벤조에이트, 하이드록시나프토에이트, 숙시네이트, 아스코르베이트, 울리에이트, 바이설페이트 등을 포함한다.
- [0362] 산 및 염기의 헤미염, 예를 들어 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염도 형성될 수 있다.
- [0363] 적합한 염에 대한 리뷰로서, "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)을 참조한다.
- [0364] "프로드럭"은 대사적인 수단 (예, 가수분해, 환원 또는 산화)에 의해 본 발명의 화합물로 생체내에서 변환가능한 화합물을 지칭한다. 프로드럭 형성에 적합한 기는 'The Practice of Medicinal Chemistry, 2nd Ed. pp561-585 (2003) 및 F. J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 1987, **18**, 379에 기술되어 있다.
- [0365] 본 발명의 화합물은 비-용매화된 형태 및 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용어 '용매화물'은 본원에서 본 발명의 화합물과, 화학량론적 함량의 1중 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 분자, 예컨대 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 지칭한다. 용어 '수화물'은 용매가 물인 경우에 사용된다.
- [0366] 본 발명의 화합물이 하나 이상의 기하 이성질체, 광학 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 호변 이성질체 형태로 존재하는 경우, *cis*- 및 *trans*-형태, *E*- 및 *Z*-형태, *R*-, *S*- 및 *meso*-형태, 케토- 및 에놀-형태를 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 달리 언급되지 않은 한, 구체적인 화합물에 대한 언급은, 이의 라세믹 혼합물 및 그의 혼합물 등의 모든 이성질체 형태를 포함한다. 적절한 경우, 상기한 이성질체는 공지된 방법 (예, 크로마토그래피 기법 및 재결정화 기법)을 적용하거나 또는 수정하여 혼합물로부터 분리할 수 있다. 적절한 경우, 이러한 이성질체는 공지된 방법 (예, 비대칭 합성)을 적용 또는 수정하여 제조할 수 있다.

- [0367] 본 발명의 문맥에서, 본원의 "치료"에 대한 언급은 근치적 (curative), 고식적 (palliative) 또는 예방적 치료에 대한 언급을 포함한다.
- [0368] 일반적인 방법
- [0369] 식 (I)의 화합물은 제안된 증상 치료에 대해 가장 적합한 투약 형태와 투여 경로를 선택하기 위해, 용해성 및 용액 안정성 (pH 전역에 대해), 투과성 등의 생체약리학적 특성에 대해 평가하여야 한다. 이는 단독으로 또는 본 발명의 한가지 이상의 다른 화합물과 조합하여, 또는 한가지 이상의 다른 약물과 조합하여 (또는 이들의 임의 조합으로서) 투여할 수 있다. 일반적으로, 이는 한가지 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합한 제형으로서 투여될 것이다. 용어 '부형제'는 본원에서 제형에 기능성 (즉, 약물 방출 속도 제어) 및/또는 비-기능성 (즉, 가공 보조제 또는 희석제)을 부여할 수 있는 본 발명의 화합물(들) 이외의 임의의 성분을 기술한다. 부형제의 선택은 구체적인 투여 방식, 부형제가 용해성 및 안정성에 미치는 효과 및 투약 형태의 특성 등의 인자에 따라 크게 달라질 것이다
- [0370] 약제학적 용도로 의도된 본 발명의 화합물은 정제, 캡슐제 또는 용액제 등의 고체 또는 액체로서 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물을 전달하는데 적합한 약학 조성물 및 이의 제조 방법은 당해 기술 분야의 당업자라면 자명할 것이다. 이러한 조성물과 제조 방법은 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)에서 확인할 수 있다.
- [0371] 이에, 본 발명은 약학 조성물 식 (I)의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0372] 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성 등의 병태를 치료하기 위해, 본 발명의 화합물은 환자의 눈 부위에 주사하기 적합한 형태로, 특히 유리체강내 (intravitreal) 주사에 적합한 형태로 투여할 수 있다. 이러한 용도에 적합한 제형은 적합한 수성 비히클 중의 본 발명의 화합물의 무균성 용액 형태로 취해질 것으로 예상된다. 조성물은 주치의의 관리 하에 환자에게 투여할 수 있다.
- [0373] 또한, 본 발명의 화합물은 혈류로, 피하 조직으로, 근육으로 또는 내부 장기로 직접 투여할 수 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복막내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개강내, 근육내, 활액내 (intrasynovial) 및 피하를 포함한다. 적합한 비경구 투여용 디바이스로는 바늘 (마이크로바늘 포함) 주입기, 바늘이 없는 주입기 및 주입 기법들을 포함한다.
- [0374] 비경구 제형으로는 전형적으로 수성 또는 유성 용액제를 포함한다. 용액제가 수성인 경우, 당 (비제한적인 예로 글루코스, 만니톨, 소르비톨 등) 등의 부형제, 염, 탄수화물 및 완충화제 (바람직하게는 pH 3-9)가 사용되며, 일부 경우에는, 무균성 비-수성 용액으로서, 또는 무균성의, 발열원이 제거된 물 등의 적정 비히클과 함께 사용되는 건조된 형태로서 보다 적절하게 제형화할 수 있다.
- [0375] 비경구 제형으로는 폴리에스테르 (즉, 폴리락트산, 폴리락티드, 폴리락티드-코-글리콜라이드, 폴리카프로-락톤, 폴리하이드록시부티레이트), 폴리오르토에스테르 및 폴리무수물 등의 분해성 폴리머로부터 유래된 임플란트를 포함할 수 있다. 이러한 제형은 외과적 절개를 통해 피하 조직, 근육 조직으로 투여하거나, 또는 직접 특정 장기로 투여할 수 있다.
- [0376] 무균 조건 하에, 예컨대 동결 건조에 의한, 비경구 제형의 제조는, 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려져 있는 표준 약학 기법을 이용하여 쉽게 달성할 수 있다.
- [0377] 비경구 용액제의 제조에 사용되는 식 (I)의 화합물의 용해성은, 공용매 및/또는 계면활성제, 미셀 구조체 및 또는 사이클로텍스트린 등의 용해성-강화제의 투입 등의, 적절한 제형화 기법을 사용함으로써, 높일 수 있다.
- [0378] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 경구로 투여할 수 있다. 경구 투여는 연하 작용 (swallowing)을 수반할 수 있으며, 그래서 화합물이 위장관으로 들어가거나, 및/또는 화합물이 입에서 직접 혈류로 유입되는 볼, 혀 또는 설하 투여할 수 있다.
- [0379] 경구 투여에 적합한 제형은 고체 플러그 (solid plug), 고체 미세입자, 반고체 및 액체 (다중상 또는 분산된 시스템), 예를 들어 정제; 펄티- 또는 나노-입자, 액체, 유제 또는 산제를 함유한 연질 또는 경질 캡슐제; 로젠제 (액체-충진된 제형 포함); 초유제; 겔제; 신속 분산형 투약 형태; 필름제; 질좌약제(ovules); 스프레이제 및 볼/점막부착 패치를 포함한다.
- [0380] 또한, 경구 투여에 적합한 제형은 방출 프로파일이 지연형, 펄스형, 조절형, 지속형 또는 지연 및 지속형일 수

있는 속도-유지 방식 (rate-sustaining manner) 또는 즉시 방출 방식, 또는 화합물의 치료학적 효능을 최적화하는 상기한 방식의 변형된 방식으로 본 발명의 화합물을 전달하도록 설계될 수 있다. 속도-유지 방식으로 화합물을 전달하는 수단은 당해 기술 분야에 공지되어 있으며, 화합물의 방출을 조절하기 위해 상기 화합물과 함께 제형화될 수 있는 서행 방출형 폴리머를 포함한다.

[0381] 속도-유지 폴리머의 예로는, 확산 또는 확산과 폴리머 분해의 조합에 의해 화합물을 방출하는데 이용할 수 있는, 분해성 및 비-분해성 폴리머를 포함한다. 속도-유지 폴리머의 예로는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 크산툼 검 (xanthum gum), 폴리메타크릴레이트, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0382] 액체 (다중상 및 분산된 시스템 포함) 제형으로는 유제, 용액제, 시럽제 및 엘릭서제를 포함한다. 이들 제형은 (예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스로 제조된) 연질 또는 경질 캡슐제에 충전제로서 제시될 수 있으며, 전형적으로 담체, 예컨대, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스 또는 적정 오일, 및 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁화제를 포함한다. 또한, 액체 제형은 예컨대 사세(sachet)로부터 고체의 재구성에 의해 조제할 수 있다.

[0383] 또한, 본 발명의 화합물은 Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986에 기술된 바와 같이 즉시-용해, 즉시-붕해형 투약 형태로 사용할 수 있다.

[0384] 정제 제형은 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)에 기술되어 있다.

[0385] 인간 환자에게 투여하는 경우, 본 발명의 화합물의 1일 총 투여량은 물론 투여 방식에 방식에 따라, 전형적으로 0.01 mg - 1000 mg, 또는 0.1 mg - 250 mg, 또는 1 mg - 50 mg의 범위이다.

[0386] 총 투여량은 1회 투여 또는 분할 투여로 투여할 수 있으며, 의사의 재량에 따라 본원에 주어진 전형적인 범위를 벗어날 수도 있다. 이러한 투여량은 체중 약 60 kg - 70 kg의 평균 인간 개체를 기준으로 한다. 의사는 유아 또는 노년층 등의 이러한 범위에서 벗어난 개체에 대해서도 투여량을 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

[0387] 합성 방법

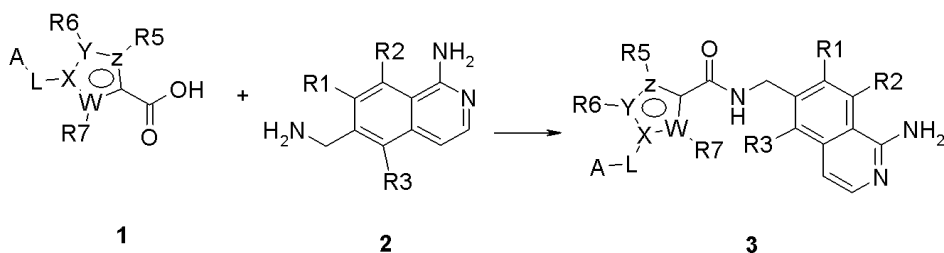
[0388] 본 발명의 화합물은 아래 반응식과 실시예의 과정에 따라 적절한 물질을 이용하여 제조할 수 있으며, 후술된 구체적인 실시예로 추가로 예시된다. 아울러, 본원에 기재된 공정을 이용함으로써, 당해 기술 분야의 당업자라면 본원에 청구된 본 발명의 범위내에서 추가적인 화합물들을 쉽게 제조할 수 있다. 그러나, 실시예들에 예시된 화합물들은 본 발명으로서 간주되는 유일한 종을 형성하는 것으로 해석되어서는 안된다. 실시예들은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 상세한 내용을 추가로 예시한다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 아래 제조 공정의 공지된 다양한 조건들과 방법들을 이용하여 이들 화합물을 제조할 수 있음을 쉽게 알 것이다.

[0389] 본 발명의 화합물은 본원에서 상기에 기술된 바와 같이 이의 약제학적으로 허용가능한 염 형태로 분리할 수 있다.

[0390] 화합물을 제조하는 반응에서 원치않은 관여를 방지하기 위해 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용되는 중간산물에서 반응성 관능기 (예, 하이드록시, 아미노, 티오 또는 카르복시)를 보호하는 것이 필수적일 수 있다. 통상적인 보호기, 예를 들어, T. W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective groups in organic chemistry" John Wiley and Sons, 4th Edition, 2006에 기재된 것을 사용할 수 있다. 예를 들어, 본원에서 사용하기 적합한 일반적인 아미노 보호기는 tert-부톡시 카르보닐 (Boc)이며, 이는 다이클로로메탄 등의 유기 용매 중에 트리플루오로아세트산 또는 염화수소 등의 산으로 처리함으로써 쉽게 제거된다. 다른 예로, 아미노 보호기는 수소 분위기에서 팔라듐 촉매를 이용한 수소화에 의해 제거될 수 있는 벤질옥시카르보닐 (Z) 기, 또는 유기 용매 중의 다이에틸아민 또는 피페리딘 등의 2차 유기 아민 용액으로 제거될 수 있는 9-플루오렌메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 기일 수 있다. 카르복시 기는, 전형적으로, 수산화리튬 또는 수산화나트륨 등의 염기의 존재 하에 가수분해에 의해 모두 제거될 수 있는, 메틸, 에틸, 벤질 또는 tert-부틸 등의 에스테르로서 보호된다. 또한, 벤질 보호기는 수소 분위기 하에 팔라듐 촉매를 이용한 수소화에 의해 제거될 수 있으며, tert-부틸기는 트리플루오로아세트산에 의해 제거될 수 있다. 다른 예로, 트리클로로에틸 에스테르 보호기는 아세트산 중에 아연을 이용하여 제거된다. 본원에 사용하기 적합한 통상적인 하이드록시기 보호기는 메틸 에테르이며, 탈보호 조건은 1-24시간 동안 48% HBr 수용액에서의 환류 또는 1-24시간 동안 다이클로로메탄 중에서 보란 트리브로마이드와의

교반을 포함한다. 다른 예로, 하이드록시 기가 벤질 에테르로서 보호되는 경우, 탈보호 조건은 수소 분위기 하에 팔라듐 촉매를 이용한 수소화를 포함한다.

[0391] 일반식 I에 따른 화합물은 통상적인 합성 방법, 예를 들어, 비제한적인 예로서, 반응식 1에 개략적으로 기술된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 전형적인 제1 단계에서, 아민 **2**를 하이드록시벤조트리아졸 및 카르보디이미드, 예컨대 수용성 카르보디이미드 등의 표준 커플링 조건을 이용하여 유기 염기의 존재 하에 산 **1**과 커플링시킨다. 다른 표준적인 커플링 방법으로는, 트리에틸아민, 다이이소프로필에틸아민 또는 N-메틸모르폴린과 같은 유기 염기의 존재 하에, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸암모늄 헥사플루오로포스페이트 또는 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 또는 브로모-트리스피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트의 존재 중에서의, 아민과 산의 반응을 포함한다. 다른 예로, 유기 염기의 존재 하의 산 클로라이드를 경유하여 아미드를 형성시킬 수 있다. 상기한 산 클로라이드는 문헌에 잘 알려져 있는 방법, 예를 들어 산과 옥살릴 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드와의 반응에 의해 형성할 수 있다.

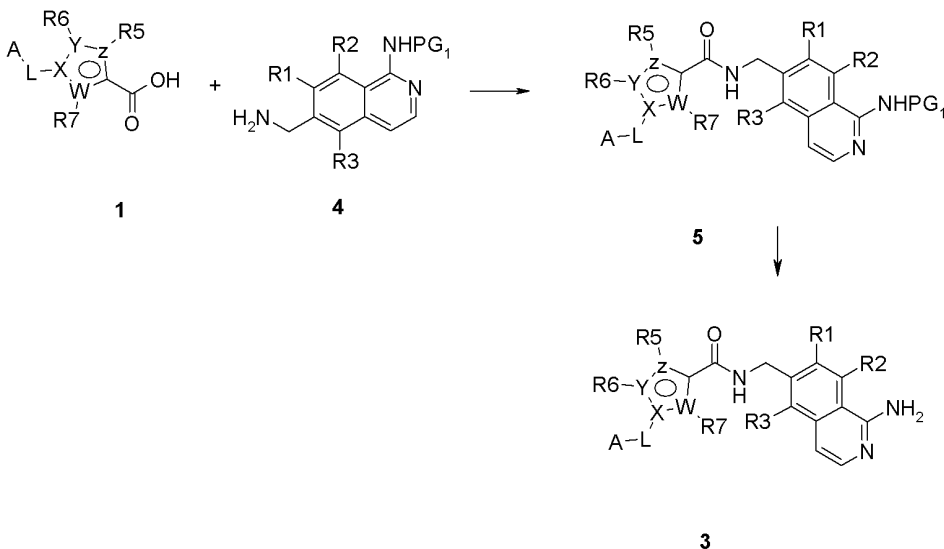


[0392]

[0393]

반응식 1

[0394] 다른 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 2에 예시된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 산 **1**을 아민 **4**와 전술한 적정 커플링 방법을 이용하여 커플링하여, 제2 아미노 기가 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Z) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 등의 표준 보호기로 아미노-보호된 화합물 **5**를 수득할 수 있다. 전형적인 제2 단계에서, 보호기를 전술한 표준 방법을 이용하여 제거하여, 화합물 **3**를 수득한다.

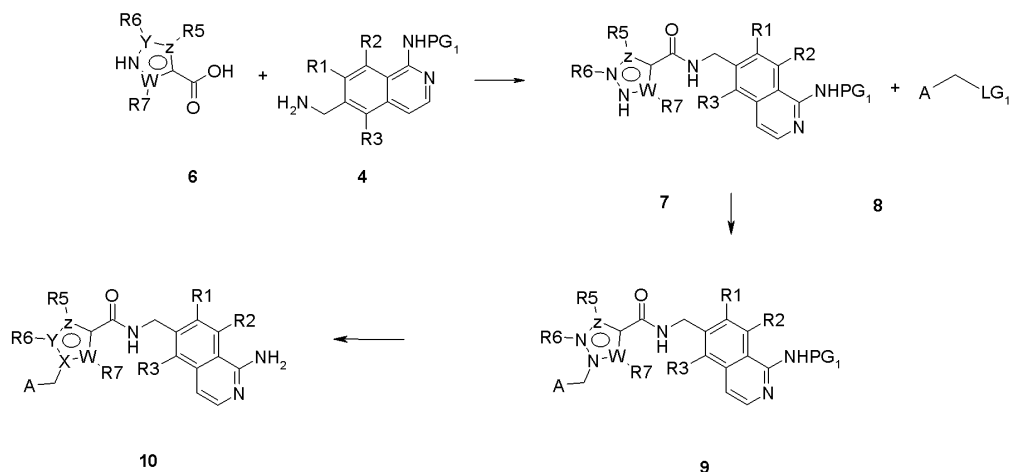


[0395]

[0396]

반응식 2

[0397] 다른 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 3에 기술된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 산 **6**를 아민 **4**와 전술한 적정 커플링 방법을 이용하여 커플링하여, 제2 아미노 기가 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Z) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 등의 표준 보호기로 아미노-보호된 화합물 **7**를 수득할 수 있다. 전형적인 제2 단계에서, 헤테로사이클릭 고리의 질소는 화합물 **8**으로 알킬화되어 화합물 **9**이 된다. 알킬화는 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 카보네이트 또는 소듐 하이드라이드 등의 염기의 존재하에 수행될 수 있으며, 이때 이탈기는 할라이드 또는 설퍼네이트이다. 다른 예로, 알킬화는 트리페닐포스핀이 존재하는 미즈노부 조건 하에 알코올을 이용하여 수행할 수도 있다. 제3 단계에서, 보호기를 전술한 표준 방법을 이용하여 제거하여, 화합물 **10**을 수득한다.



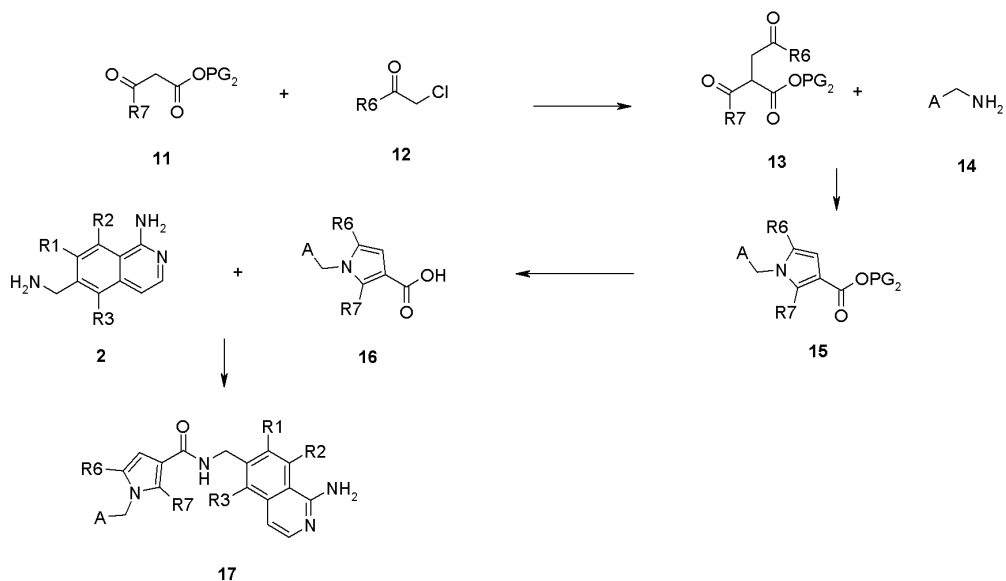
[0398]

[0399]

[0400]

반응식 3

다른 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 4에 기술된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 피롤 15은, 알킬 케토아세테이트의 소듐 염 11과 클로로케톤 12을 포타슘 카보네이트 등의 염기의 존재 하에 반응시켜 화합물 13을 수득하는 제1 단계와, 비제한적인 예로 설폰산 유도체, 예컨대 p-톨루엔설폰산 등의 산의 존재 하에 아민 14과 반응시켜 화합물 15을 수득하는, 제2 단계를 통해 형성할 수 있으며, 이후 제3 단계에서 전술한 표준 방법을 이용하여 대응되는 산 16으로 가수분해한다. 전형적인 제4 단계에서, 산 16은 전술한 적정 커플링 방법을 이용하여 아민 2와 커플링시켜 화합물 17을 수득한다. 제2 아미노 기는 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Z) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 등의 표준 보호기로 아미노-보호될 수 있다. 이러한 보호가 사용된다면, 최종 단계는 전술한 표준 방법을 이용한 보호기의 제거를 포함할 것이다.



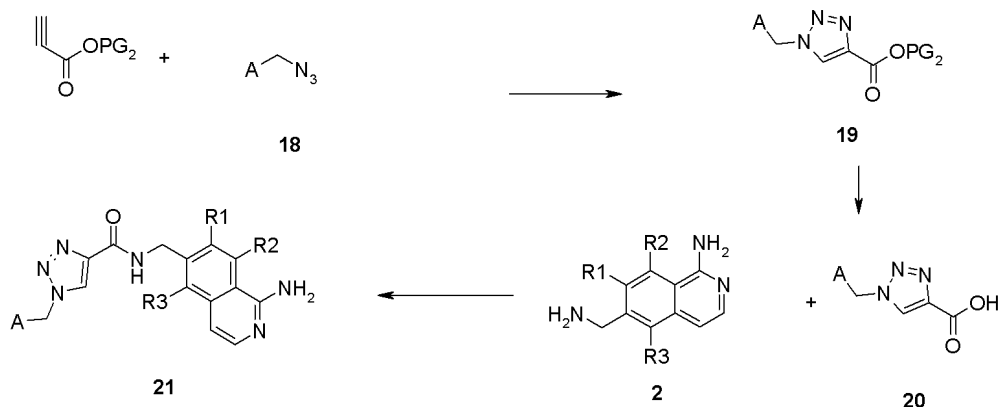
[0401]

[0402]

[0403]

반응식 4

다른 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 5에 기술된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 구리 염 등의 촉매를 아스코르브산 유도체와 함께 사용하는 아지드 알킨 Huisgen 고리부가 조건 하에 알킬 프로피올레이트를 아지드 18과 반응시켜, 트리azole 19을 제조할 수 있다. 전형적인 제2 단계에서, 전술한 표준 방법을 이용하여 에스테르를 대응되는 산 20로 가수분해한다. 전형적인 제3 단계에서는, 산 20를 전술한 적정 커플링 방법을 이용하여 아민 2와 커플링시켜, 화합물 21을 수득할 수 있다. 제2 아미노 기는 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Z) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 등의 표준 보호기로 아미노-보호될 수 있으며, 이러한 보호가 사용된 경우, 최종 단계는 전술한 표준 방법을 이용하여 보호기를 제거하는 것을 포함할 것이다.



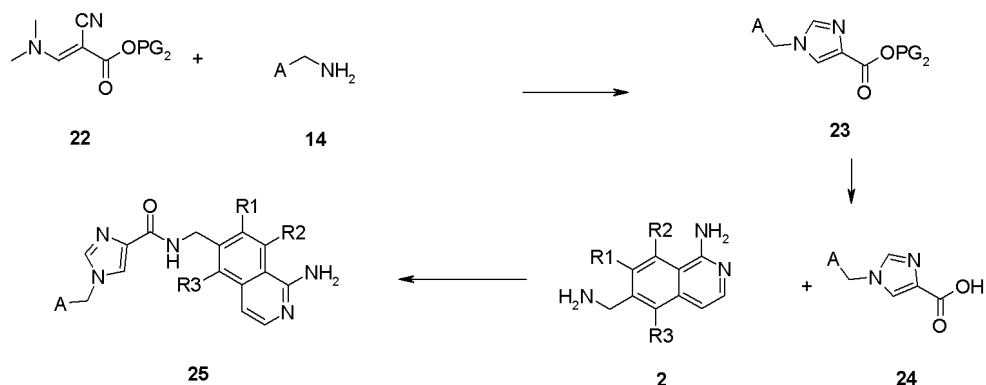
[0404]

[0405]

반응식 5

[0406]

다른 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 6에 기술된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 아크릴레이트 유도체 **22**를, 다이이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민 등의 유기 염기의 존재 하에 아민 **14**와 반응시켜, 아미다졸 **23**를 제조할 수 있다. 전형적인 제2 단계에서, 전술한 표준 방법을 이용하여 에스테르를 대응되는 산 **24**로 가수분해한다. 전형적인 제3 단계에서는, 산 **24**를 전술한 적정 커플링 방법을 이용하여 아민 **2**와 커플링시켜, 화합물 **25**를 수득할 수 있다. 제2 아미노기는 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Z) 또는 9-플루오렌메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 등의 표준 보호기로 아미노-보호될 수 있으며, 이러한 보호가 사용된 경우, 최종 단계는 전술한 표준 방법을 이용한 보호기 제거 단계를 포함할 것이다.



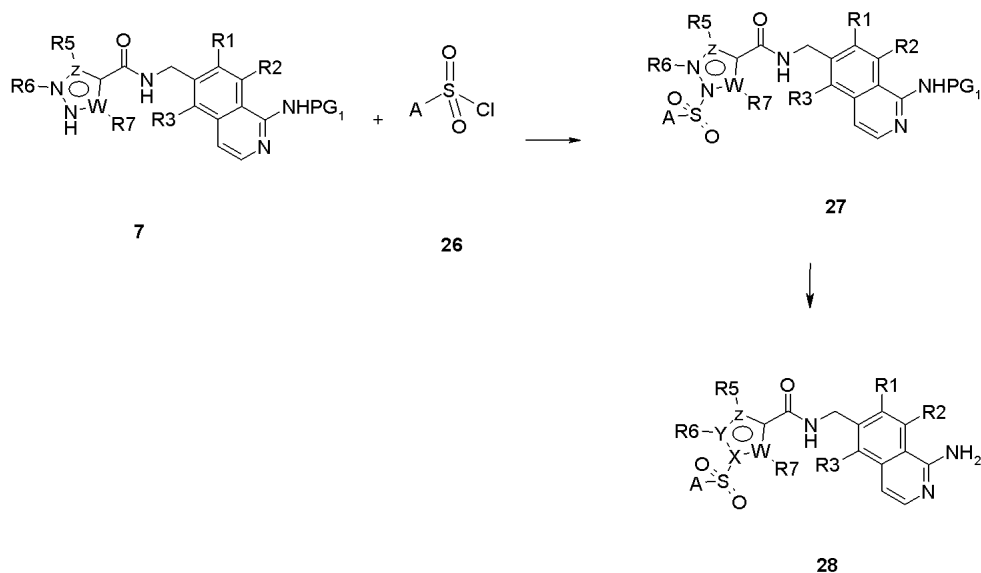
[0407]

[0408]

반응식 6

[0409]

다른 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 7에 기술된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 전형적인 제1 단계에서, 화합물 **7**을 설포닐 클로라이드 **26**와 다이이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민 등의 유기 염기의 존재 하에 반응시켜, 헤테로사이클릭 고리의 질소를 유도체화합으로써, 화합물 **27**을 수득한다. 전형적인 최종 단계에서, 전술한 표준 방법을 이용하여 보호기를 제거하여, 화합물 **28**을 수득한다.



[0410]

[0411]

반응식 7

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0412]

실시예

[0413]

본 발명은 하기 약어들과 정의들이 사용된 아래 비제한적인 실시예를 통해 예시된다:

[0414]

DCM 다이클로로메탄

[0415]

DMF N,N-다이메틸포름아미드

[0416]

EtOAc 에틸 아세테이트

[0417]

HATU 2-(3H-[1,2,3]트리아졸[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)

[0418]

hrs 시간

[0419]

HOBt 하이드록시벤조트리아졸

[0420]

LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분광측정

[0421]

Me 메틸

[0422]

MeCN 아세토니트릴

[0423]

MeOH 메탄올

[0424]

min 분

[0425]

MS 질량 스펙트럼

[0426]

NMR 핵 자기 공명 스펙트럼 - NMR 스펙트럼은 달리 언급되지 않는 한 진동수 400 MHz에서 기록함

[0427]

Pet.Ether 끓는 점 60-80℃의 페트롤리움 에테르 분획

[0428]

Ph 페닐

[0429]

rt 실온

[0430]

THF 테트라하이드로푸란

[0431]

TFA 트리플루오로아세트산

[0432]

모든 반응은 달리 언급되지 않는 한 질소 분위기 하에 수행하였다.

[0433]

¹H NMR 스펙트럼은 중수소 용매를 기준물질로 하여 실온에서 Bruker (400MHz) 스펙트로미터에서 기록하였다.

[0434] 분자 이온은 Chromolith Speedrod RP-18e 컬럼, 50 x 4.6 mm을 이용하여 13분간 0.1% HCO₂H/MeCN에서 0.1% HCO₂H/H₂O로의 10% → 90% 선형 농도 구배로 유속 1.5 mL/min으로 수행하여 LCMS로 획득하였다. 데이터는 Thermofinnigan Surveyor LC 시스템과 연계된 전자분무 이온화가 구축된 Thermofinnigan Surveyor MSQ 질량 스펙트로미터에서 수집하였다.

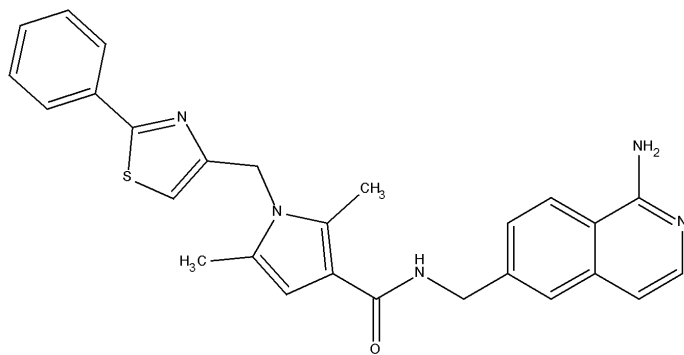
[0435] 화합물의 명칭은 MDL 정보 시스템의 ISIS 드로우 패키지의 일부로 제공되는 Autonom 소프트웨어를 이용하여 생성하였다.

[0436] 산물을 플래시 크로마토그래피로 정제하는 경우, '실리카'는 크로마토그래피의 실리카겔, 0.035 내지 0.070 mm (220 내지 440 mesh) (예, Merck silica gel 60)을 지칭하며, 질소의 적용 압력은 칼럼 용출시 최대 10 p.s.i로 가압되었다. 역상 분취용 HPLC 정제는 Waters 2996 포토다이오드 어레이 검출기를 이용하여 전형적으로 유속 20 mL/min으로 Waters 2525 바이너리 농도구배 펌핑 시스템으로 수행하였다.

[0437] 모든 용매들과 시판 시약들은 제공받은 그대로 사용하였다.

[0438] 실시예 1

[0439] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드



[0440]

[0441] A. 2-아세틸-4-옥소-펜탄산 에틸 에스테르

[0442] 에틸아세토아세테이트 소듐 염 (17.10g, 112mmol)을 아세톤 (500mL)에 현탁하였다. 포타슘 카보네이트 (15.54g, 112mmol)와 포타슘 아이오다이드 (3.73g, 22.48mmol)를 첨가하고, 제조되는 용액을 환류하였다. 클로로아세톤 (11.41g, 124mmol)을 5분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 다시 2시간 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고형 물질을 여과한 다음 아세톤으로 행구었다. 수득한 여과물을 증발시키고, 플래시 크로마토그래피 (실리카)로 정제하여, 75% Pet. 에테르, 25% EtOAc로 용출시킨 후 분획을 모아 진공 증발함으로써, 2-아세틸-4-옥소-펜탄산 에틸 에스테르로 동정되는 노란색 오일을 수득하였다 (10.1g, 54.2mmol, 48% 수율).

[0443] B. 1-[2-페닐]-티아졸-4-일메틸]-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 에틸 에스테르

[0444] 2-아세틸-4-옥소-펜탄산 에틸 에스테르 (1.8g, 9.66mmol)를 톨루엔 (35mL)에 용해하고, 2-페닐-티아조일-4-메틸아민 (2.02g, 10.62mmol) 및 p-톨루엔설폰산 (183mg, 0.97mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 환류 가열한 후, 에틸 아세테이트로 희석하여 NaHCO₃ (1x30mL), 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)로 정제하여, 85% Pet. 에테르, 15% EtOAc로 용출시킨 후 분획을 모아 진공 증발함으로써, 1-[2-페닐]-티아졸-4-일메틸]-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 에틸 에스테르로서 동정되는 무색 오일을 수득하였다 (1.26g, 3.69mmol, 38% 수율).

[0445] $[M+H]^+ = 341$.

[0446] C. 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산

[0447] 1-[2-페닐]-티아졸-4-일메틸]-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 에틸 에스테르 (1.07g, 3.14mmol)를 에탄올 (50mL)에 용해하였다. 소듐 하이드록사이드 (629mg, 15.72mmol) 수용액 (5mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 3일간 가열한 후, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 물로 희석하고, 1M HCl로 pH1로 산성화한 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x 50mL). 추출물을 모아 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조

(Na₂SO₄) 및 진공 증발함으로써, 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산으로 동정되는 오프 화이트 고형물을 수득하였다 (980mg, 3.14mmol, 100% 수율).

[0448] $[M+H]^+ = 313$.

[0449] **D. 2-((E)-2-다이메틸아미노-비닐)-테레프탈로니트릴 에스테르**

[0450] 메틸테레프탈로니트릴 (1.42g, 9.99mmol) 및 브레데렉의 시약 (Bredereck's reagent) (3.48g, 19.98mmol)을 DMF (15mL)에 용해하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 질소 하 72시간 동안 가열한 후, 용매를 진공 제거하였다. Pet. 에테르로 트리투레이션하여 2-((E)-2-다이메틸아미노-비닐)-테레프탈로니트릴 에스테르로 동정되는 밝은 노란색 고형물을 수득하였다 (1.88g, 0.95mmol, 95% 수율).

[0451] ¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.20 (6H, s), 5.34 (1H, d, J = 13.4Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.0Hz, 1.4Hz), 7.9 (1H, d, 13.4Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.2Hz)

[0452] **E. 1-아미노-2-(2,4-다이메톡시-벤질)-1,2-다이하이드로-이소퀴놀린-6-카르보니트릴**

[0453] 2-((E)-2-다이메틸아미노-비닐)-테레프탈로니트릴 에스테르 (1.85g, 9.38mmol)를 1,3-다이메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미딘 (5mL)에 용해하고, 2,4-다이메톡시벤질아민 (2.35g, 14.07mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 질소 하에 가열하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 다이에틸 에테르/Pet. 에테르 (15:85)를 첨가하였다. 노란색 고형물이 여과 및 진공 건조되어, 1-아미노-2-(2,4-다이메톡시-벤질)-1,2-다이하이드로-이소퀴놀린-6-카르보니트릴로 동정되었다 (2.65g, 8.38mmol, 89% 수율)

[0454] $[M+H]^+ = 320$

[0455] ¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.39 (1H, d, J = 7.4Hz), 6.57 (1H, dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz), 6.66 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.24(1H, d, J = 7.4Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.5Hz, 1.4Hz), 7.93 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 8.5 Hz)

[0456] **F. 1-아미노-이소퀴놀린-6-카르보니트릴**

[0457] 1-아미노-2-(2,4-다이메톡시-벤질)-1,2-다이하이드로-이소퀴놀린-6-카르보니트릴 (1.6g, 5.0mmol)을 아니졸 (17mL)과 트리플루오로아세트산 (20mL)에 용해하였다. 반응 혼합물을 105℃에서 질소 하 12시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 다이에틸 에테르/Pet. 에테르 (3:7)를 첨가한 다음 제조되는 고형물을 여과 및 진공 건조하였으며, 이는 1-아미노-이소퀴놀린-6-카르보니트릴로 동정되었다 (770mg, 4.54mmol, 91%).

[0458] $[M+H]^+ = 170$.

[0459] ¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.23 - 7.25 (1H, d, J = 6.9Hz), 7.65 (1H, d, J = 6.8Hz), 8.11 (1H, dd, J = 8.7Hz, 1.6Hz), 8.33 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 8.7Hz).

[0460] **G. (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르**

[0461] 1-아미노-이소퀴놀린-6-카르보니트릴 (200mg, 1.18mmol)을 메탄올 (20mL)에 용해하였다. 이 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 니켈 (II) 클로라이드 헥사하이드레이트 (28mg, 0.12mmol) 및 다이-tert부틸 다이카보네이트 (516g, 2.36mmol)를 첨가한 다음 소듐 보로하이드라이드 (313g, 8.22mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃ - 실온에서 3일간 교반하였다. MeOH를 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 CHCl₃ (70mL)에 용해하고, 포화 NaHCO₃ (1x30mL), 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발함으로써, (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르로 동정되는 노란색 오일을 수득하였다 (110mg, 0.4mmol, 34% 수율).

[0462] $[M+H]^+ = 274$.

[0463] **H. 6-아미노메틸-이소퀴놀린-1-일아민 하이드로클로라이드**

[0464] (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (110mg, 0.40mmol)를 4M HCl / 다이옥산 (40m

L)에 용해하였다. 실온에서 18시간 후, 용매를 진공 제거하여, 6-아미노메틸-이소퀴놀린-1-일아민 하이드로클로라이드로 동정되는 얼은 갈색 고형물을 수득하였다 (67mg, 0.39mmol, 96% 수율).

[0465] $[M+H]^+ = 174$.

[0466] **I. 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**

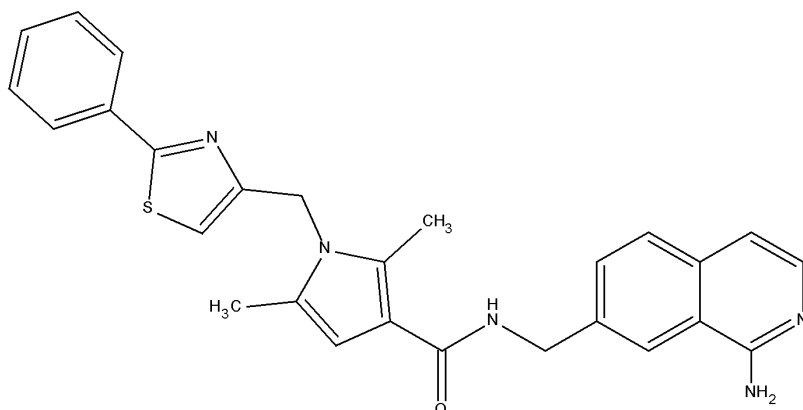
[0467] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (87mg, 0.28mmol)을 CH_2Cl_2 (15mL)에 용해하였다. 이 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 6-아미노메틸-이소퀴놀린-1-일아민 하이드로클로라이드 (48mg, 0.28mmol)을 첨가한 다음 HOBt (45mg, 0.31mmol) 및 트리에틸아민 (147mg, 1.4mmol)을 첨가하였다. 그런 후 수용성 카르보다이미드 (75mg, 0.39mmol)를 첨가하였다. 0℃-실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (200mL)으로 희석하고, $NaHCO_3$ (1x50mL), 물 (1x50mL), 브린 (1x50mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 다이클로로메탄:MeOH: NH_3 (100:10:1)로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (68mg, 0.14mmol, 52% 수율).

[0468] $[M+H]^+ = 468$.

[0469] 1H NMR: (d6-DMSO), δ : 2.28 (3H, s), 2.56 (3H, s), 4.52 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.18 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 6.4Hz), 7.31 (1H, s), 7.48 - 7.52 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 9.9Hz), 7.65 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 6.5Hz), 7.81 - 8.00 (2H, s, br.), 7.89 - 7.91 (2H, m), 8.25 (1H, t, J = 5.9Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.6Hz).

[0470] **실시예 2**

[0471] **2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-아미드**



[0472]

[0473] **A. 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-아미드**

[0474] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (93mg, 0.30mmol)을 CH_2Cl_2 (15mL)에 용해하였다. 이 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 7-아미노메틸-이소퀴놀린-1-일아민 하이드로클로라이드 (C. A. A. Van Boeckel *et al.*, WO 98/47876) (56mg, 0.33mmol)를 첨가한 다음 HOBt (48mg, 0.32mmol) 및 트리에틸아민 (211mg, 2.1mmol)을 첨가하였다. 수용성 카르보다이미드 (80mg, 0.42mmol)를 이후 첨가하였다. 0℃-실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (200mL)으로 희석하고, $NaHCO_3$ (1x50mL), 물 (1x50mL), 브린 (1x50mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 다이클로로메탄:MeOH: NH_3 (100:10:1)로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-아미드로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (30mg, 0.06mmol, 21% 수율).

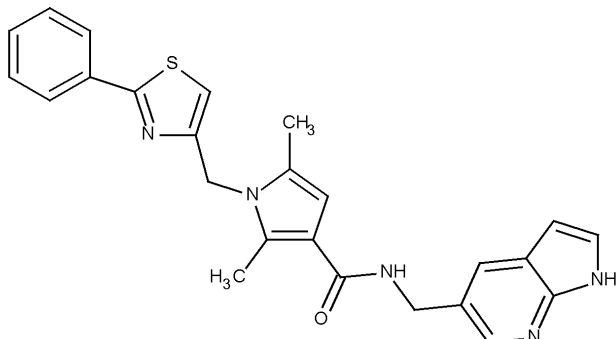
[0475] $[M+H]^+ = 468$.

[0476] 1H NMR: (d6-DMSO), δ : 2.26 (3H, s), 2.57 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.17 (2H, s), 6.32 (1H,

s), 6.85 (2H, s, br), 6.88 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.28 (1H, s), 7.46 - 7.52 (3H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.1, 0.9Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.73 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.89 - 7.92 (2H, m), 8.10 (1H, s, br), 8.17 (1H, t, J = 5.9Hz).

[0477] 실시예 3

[0478] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드



A. 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드

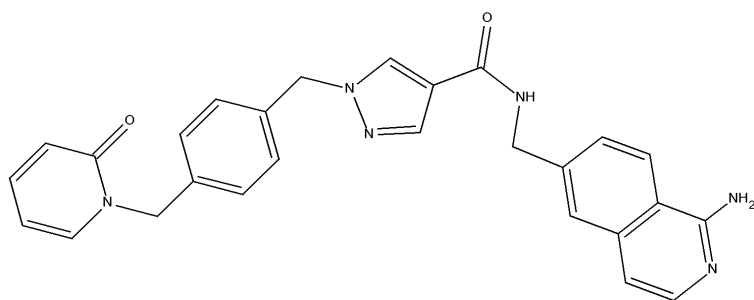
2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (120mg, 0.38mmol)을 CH_2Cl_2 (20mL) 및 DMF(2mL)에 용해하였다. 이 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 5-아미노메틸-7-아자인돌 하이드로클로라이드 (57mg, 0.38mmol), HOBt (62mg, 0.41mmol) 및 트리에틸아민 (192mg, 1.92mmol)을 첨가한 다음 수용성 카르보디이미드 (104mg, 0.54mmol)를 첨가하였다. 0℃-실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (100mL)으로 희석하고, NaHCO_3 (1x30mL), 물 (1x50mL), 브린 (1x30mL)으로 행균 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 4% MeOH, 96% 다이클로로메탄으로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (62mg, 0.14mmol, 37% 수율).

$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 442$$

^1H NMR: (d6-DMSO), δ : 2.24 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 6.0Hz), 5.15 (2H, s), 6.27 (1H, s), 6.38-6.39 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.41 (1H, t, J = 2.9Hz), 7.46-7.51 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 1.6Hz), 7.85-7.90 (2H, m), 8.09 (1H, t, J = 6.0Hz), 8.17 (1H, d, J = 1.9Hz), 11.51 (1H, s).

[0484] 참조 실시예 4

[0485] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드



A. 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온

4-(클로로메틸)벤질알코올 (5.0g, 31.93mmol)을 아세톤 (150mL)에 용해하고, 2-하이드록시피리딘 (3.64g, 38.3mmol) 및 포타슘 카보네이트 (13.24g, 95.78mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하고, 용매를 진공 제거한 다음 잔류물을 클로로포름 (100mL) 중에 취한 후, 이 용액을 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행균 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 3%MeOH, 97% CHCl_3 으로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온

온으로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (5.30g, 24.62mmol, 77% 수율).

[0489] $[M+Na]^+ = 238$

[0490] **B. 1-(4-브로모메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온**

[0491] 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온 (2.30g, 6.97mmol)을 다이클로로메탄 (250mL)에 용해하였다. 이 용액에 포스포러스 트리브로마이드 (5.78g, 21.37mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 교반한 다음 $CHCl_3$ (250mL)로 희석하고, 여과물을 포화 $NaHCO_3$ (1x30mL), 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발함으로써, 1-(4-브로모메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온으로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (2.90g, 10.43mmol, 98% 수율).

[0492] $[M+H]^+ = 278$

[0493] **C. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르**

[0494] 1-(4-브로모메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온 (2.80g, 10.07mmol)을 DMF (50mL)에 용해하고, 에틸 1H-피라졸-4-카르복실레이트 (1.69g, 12.08mmol) 및 세슘 카보네이트 (9.84g, 30.2mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 50°C에서 18시간 교반한 다음 반응 혼합물을 EtOAc (100mL)로 희석하고, 이 용액을 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 3%MeOH, 97% $CHCl_3$ 으로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르로 동정되는 백색의 포말형 (foamy) 고형물을 수득하였다 (3.20g, 9.49mmol, 94% 수율).

[0495] $[M+H]^+ = 338$

[0496] **D. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산**

[0497] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (3.20g, 9.49mmol)를 THF (50mL) 및 물 (5mL)에 용해하고, 리튬 하이드록사이드 (1.13g, 47.43mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 48시간 교반한 다음 용매를 진공 농축하여, 잔류물을 $CHCl_3$ (150mL) 중에 취하고, 수 층을 추출하여 1M HCl로 pH2로 산성화한 후 $CHCl_3$ (3x50mL)로 추출하고, 추출물을 모아 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰으며, 잔류물을 EtOAc 및 Pet. 에테르로 트리투레이션하여, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산으로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (3.20g, 6.14mmol, 65% 수율).

[0498] $[M+H]^+ = 310, 332 (M+Na)$

[0499] **E. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**

[0500] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (80mg, 0.26mmol)을 CH_2Cl_2 (2.5mL)에 용해하였다. HATU (108mg, 0.28mmol)를 첨가한 다음 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민 (49mg, 0.28mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민 (67mg, 0.52mmol)을 첨가하였다. 실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (400mL)으로 희석하고, NH_4Cl (1x30mL), 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 다이클로로메탄:MeOH: NH_3 (100:10:1)로 정제하였다. 분획을 모아 진공 증발함으로써, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (22mg, 0.046mmol, 18% 수율).

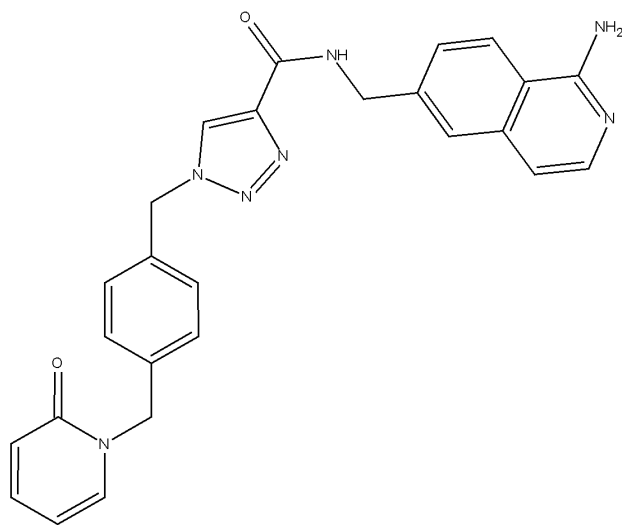
[0501] $[M+H]^+ = 465$

[0502] 1H NMR: (d_6 -DMSO), δ : 4.55 (2H, d, $J = 6.0Hz$), 5.08 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.23 (1H, td, $J = 1.4, 6.7Hz$), 6.40 (1H, dd, $J = 1.3, 9.5Hz$), 6.94 (1H, d, $J = 6.1Hz$), 7.10-7.32 (5H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 7.59 (1H, s, br), 7.71-7.81 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J = 8.6Hz$), 8.28 (1H, s), 8.72 (1H, t,

$J = 5.9\text{Hz}$).

[0503] 참조 실시예 5

[0504] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드



[0505]

[0506] **A. 1-(4-아지도메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온**

[0507] 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온 (570mg, 2.65mmol) 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (806mg, 5.30mmol)을 DMF (20mL)에 용해하였다. 다이페닐포스포릴 아지드 (1.09g, 3.97mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음 반응 혼합물을 EtOAc (100mL)로 희석하고, 이 용액을 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 3%MeOH, 97% CHCl_3 로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 1-(4-아지도메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온으로 동정되는 백색 포말형 고형물을 수득하였다 (430mg, 1.79mmol, 68% 수율).

[0508] $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 361$

[0509] **B. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 에틸 에스테르**

[0510] 1-(4-아지도메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온 (340mg, 1.41mmol), 에틸 프로피올레이트 (139mg, 1.41mmol), (+)-소듐 L-아스코르베이트 (280mg, 1.41mmol) 및 구리 (II) 설페이트 펜타하이드레이트 (71mg, 0.28mmol)를 tert-부탄올 (20mL) 및 물 (5mL)에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 교반한 다음 반응 혼합물을 클로로포름 (100mL)으로 희석하고, 이 용액을 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 Pet. 에테르로 트리투레이션하여, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 에틸 에스테르로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (430mg, 1.27mmol, 90% 수율).

[0511] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486$

[0512] **C. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산**

[0513] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (110mg, 0.32mmol)를 THF (50mL) 및 물 (5mL)에 용해하고, 리튬 하이드록사이드 (39mg, 1.62mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 18시간 교반한 다음 용매를 진공 농축하여 잔류물을 EtOAc (50mL) 중에 취하고, 수 층을 분리하여 1M HCl로 pH2로 산성화한 후 CHCl_3 (3x50mL)로 추출하였다. 추출물을 모아 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 3% MeOH, 97% CHCl_3 로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산으로 동정되는 무색 오일을 수득하였다 (140mg, 0.45mmol, 49% 수율).

[0514] D. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드

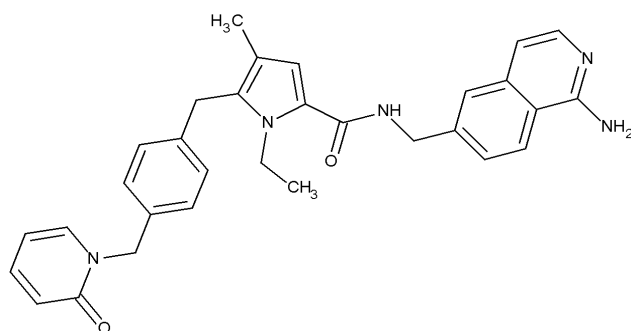
[0515] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 (100mg, 0.26mmol)을 CH_2Cl_2 (3.5mL)에 용해하였다. HATU (147mg, 0.39mmol) 및 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민 (61.4mg, 0.35mmol)을 첨가한 다음 N,N-다이이소프로필에틸아민 (67mg, 0.52mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (400mL)으로 희석하고, NH_4Cl (1x30mL), 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행균 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 메탄올/다이에틸 에테르 (3:7, 10mL)로 트리투레이션하여 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드로 동정되는 노란색 고형물을 수득하였다 (107mg, 0.22mmol, 85% 수율).

[0516] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466$

[0517] ^1H NMR: (d6-DMSO), δ : 4.61 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 5.08 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.22 (1H, td, $J = 1.4, 6.7$ Hz), 6.34-6.48 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.41 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.6, 8.9$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 1.5, 8.7$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.72 (1H, s); 7.74-7.81 (1H, m), 8.42 (3H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.67 (1H, s), 9.26 (1H, t, $J = 6.2$ Hz).

[0518] 실시예 6

[0519] 1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드



[0520]

[0521] A. 에틸 1-에틸-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트

[0522] 0°C에서, DMF (5 mL) 중의 에틸 4-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (0.5 g, 3.26 mmol)의 무색 용액에 소듐 하이드라이드 (0.137 g, 3.43 mmol)를 첨가하였다 (거품 발생). 30분간 교반한 후, 에틸 아이오다이드 (0.317 mL, 3.92 mmol)를 현탁액에 첨가하였다. 제조되는 백색의 끈적한 현탁액을 실온에서 주말 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 희석하고, EtOAc (50 mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 물 (4 x 10 mL) 및 포화 브린 (20 mL)으로 행구었다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과하고, 진공 농축하여, 옅은 노란색 오일로서 수득하였으며 (0.6456 g), 이를 더욱 건조하여 에틸 1-에틸-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트를 수득하였다 (0.5657 g, 3.06 mmol, 94 % 수율).

[0523] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 182$

[0524] B. 에틸 5-(4-(클로로메틸)벤조일)-1-에틸-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트

[0525] 아연(II) 클로라이드 (3.35 g, 24.61 mmol)를 100 mL 플라스크에 칭량하여 넣고, 2시간 120°C에서 진공 건조시켜, 임의의 수분을 제거하였다. 이 플라스크를 질소 하에 두고, 무수 다이클로로에탄 (25 mL) 중의 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (4.0 g, 21.16 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 얼음조 안에서 냉각시키고, 무수 다이클로로에탄 (8 mL) 중의 에틸 1-에틸-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (2.23 g, 12.30 mmol) 용액을 점적 첨가하였다. 10분 후, 얼음조에서 꺼내, 반응물을 1시간 30분간 40°C에서 교반시켰다. 혼합물을 다시 30분간 가열한 다음 빙수 (200 mL)에 붓고 DCM (3 x 125 mL)으로 추출하였다. 유기 상들을 조합하여 물 (100 mL), 1M HCl (100 mL) 및 브린 (100 mL)으로 행균 후 건조 (Na_2SO_4), 여과 및 농축하였다. 조산물 혼합물을 크로마토그래피 (실리카)에 의해 0 → 15% EtOAc/이소-헥산의 농도 구배로 용출시키고 0% 및 10% EtOAc에서 흘당하여 정제

함으로써, 원하는 산물 에틸 5-(4-(클로로메틸)벤조일)-1-에틸-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (2.12 g, 6.16 mmol, 50.1%의 수율)를 얻은 노란색 고형물로서, 그리고 원하는 산물 이성질체 에틸 3-(4-(클로로메틸)벤조일)-1-에틸-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (1.00 g, 2.097 mmol, 17.04%의 수율)를 끈적한 (gummy) 고형물로서 수득하였으며, 여기에는 4-클로로메틸벤조산이 오염되어 있었다.

[0526] $[M+H]^+ = 334/336$

[0527] **C. 에틸 5-((4-(클로로메틸)페닐)(하이드록시)메틸)-1-에틸-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트**

[0528] 무수 THF (20 mL) 및 무수 MeOH (3 mL) 중의 에틸 5-(4-(클로로메틸)벤조일)-1-에틸-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (2.26 g, 6.77 mmol) 용액에, 소듐 보로하이드라이드 (0.512 g, 13.54 mmol)를 나누어 처리하고 (얼음조에 5분 후 넣어, 발열 현상을 통제하였음), 혼합물을 1시간 주위 온도에서 교반하였다. HPLC (XSelect, 4min)에서 원하는 화합물로의 변환율이 >95%인 것으로 나타났다. 추가로 소듐 보로하이드라이드 100 mg을 첨가한 후, 혼합물을 다시 30분 간 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl 포화 수용액 (120 mL)에 부어 5분간 교반하였다. 수 층을 DCM (3 x 50 mL)으로 추출하고, 유기 상을 조합하여 브린 (50 mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4), 여과 및 농축하여, 에틸 5-((4-(클로로메틸)페닐)(하이드록시)메틸)-1-에틸-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (2.30 g, 6.84mmol)를 투명한 오일성 폼 (foam)을 수득하였다.

[0529] $[M-H_2O+H]^+ = 318/320$

[0530] **D. 에틸 5-(4-(클로로메틸)벤질)-1-에틸-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트**

[0531] 무수 DCM (22 mL) 중의 에틸 5-((4-(클로로메틸)페닐)(하이드록시)메틸)-1-에틸-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (2.16 g, 6.43 mmol) 용액을 얼음조 안에서 냉각시키고, 2,2,2-트리플루오로아세트산 (9.85 mL, 129 mmol)과 이후 트리에틸실란 (1.233 mL, 7.72 mmol)을 순차적으로 처리하였다. 혼합물을 45분간 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ 포화 수용액 (250 mL, 얼음조에서 냉각됨)에 조심하여 부은 다음 2상 혼합물을 15분간 교반한 다음 DCM (3 x 75 mL)으로 추출하였다. 유기 상들을 조합하여 물 (100 mL), 브린 (100 mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4), 여과 및 농축하였다. 조산물 혼합물을 크로마토그래피 (실리카)에 의해 0 -> 10% EtOAc/이소-헥산의 농도 구배로 용출시켜 정제함으로써, 에틸 5-(4-(클로로메틸)벤질)-1-에틸-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (1.46 g, 4.34 mmol, 64.4%의 수율)를 투명한 끈적한 오일로서 수득하였다.

[0532] $[M+H]^+ = 320/322$

[0533] **E. 에틸 1-에틸-4-메틸-5-(4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피롤-2-카르복실레이트**

[0534] 에틸 5-(4-(클로로메틸)벤질)-1-에틸-4-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (715 mg, 2.236 mmol) 및 피리딘-2(1H)-온 (425 mg, 4.47 mmol)을 무수 MeCN (8 mL)에 용해하고, 포타슘 카보네이트 (618 mg, 4.47 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 67°C (DrySyn 조 온도)에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mL) 및 물 (30 mL) 간에 배분하였다. pH를 ~7로 1M HCl을 사용하여 조정하고, 유기 층을 수집하였다. 수성 상을 다시 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하고, 유기 상을 조합하여 브린 (30 mL)으로 세척, 건조 ($MgSO_4$), 여과 및 농축하였다. 조산물을 크로마토그래피 (실리카)에 의해 10 -> 90% EtOAc/이소-헥산의 농도 구배로 용출시키고 ~65%에 홀딩시켜 정제함으로써, 산물을 용출시켰다. 산물이 함유된 분획들을 조합하여, 에틸 1-에틸-4-메틸-5-(4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (715 mg, 1.851 mmol, 83%의 수율)를 진공 하에 밤새 건조한 후 얻은 노란색 검으로서 수득하였다.

[0535] $[M+H]^+ = 379$

[0536] **F. 1-에틸-4-메틸-5-(4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피롤-2-카르복시산**

[0537] THF (11 mL), MeOH (7 mL) 및 물 (10 mL) 에틸 1-에틸-4-메틸-5-(4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (621 mg, 1.641 mmol) 중의 용액에 리튬 하이드록사이드 (295 mg, 12.31 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하면서 65°C에서 가열하였다. 용매의 대부분을 진공 제거하였다. 수득되는 탁한 혼합물을 EtOAc (20 mL) 및 1M NaOH (1 mL)하는 물 (20 mL) 간에 배분하였다. 유기 층은 버리고, 수층을 ~pH 6까지 1M HCl을 첨가하여 적정하였으며, 이로써 석출물이 형성되었다. 이를 20분간 정치시킨 다음 여과하고, 물

(10 mL)로 행구었다. 고형물을 3시간 동안 CaCl_2 의 존재 하에 진공 건조하여, 1-에틸-4-메틸-5-(4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피롤-2-카르복시산 (543 mg, 1.534 mmol, 93 % 수율)을 수득하였다.

[0538] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351$

[0539] **G. 1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**

[0540] 신틸레이션 바이얼에 1-에틸-4-메틸-5-(4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피롤-2-카르복시산 (75 mg, 0.214 mmol), 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민 (40.8 mg, 0.235mmol), HATU (90mg, 0.235 mmol) 및 DCM (3.5 mL)을 충전하였다. N,N-다이이소프로필에틸아민 (74.6 μl , 0.428 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1주간 교반하였다.

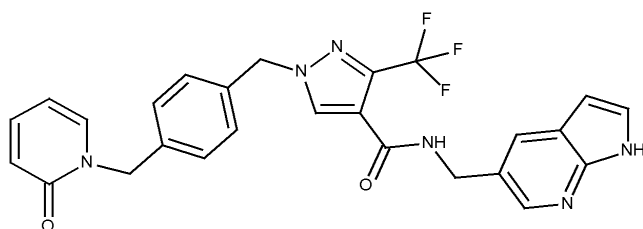
[0541] 혼합물을 DCM (용해성을 위해 미량의 MeOH를 함유함) (3 mL) 및 NH_4Cl 포화 수용액 (4 mL)으로 희석하여 교반한 다음, 층이 분리될 때까지 정지시켰다. 혼합물을 상 분리 카트리지 (15 mL)를 통과시켜, 유기 층을 수집하여 진공 농축하였다. 조산물을 크로마토그래피 (실리카)에 의해 0.5 → 6.5% MeOH (1% NH_3)/DCM의 농도 구배로 용출시켜 정제함으로써, 1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 (97 mg, 0.188 mmol, 88% 수율)를 오프-화이트 폼으로서 수득하였다.

[0542] ^1H NMR: (d_6 -DMSO), δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.00 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.15 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.49 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 5.04 (2H, s), 6.21 (1H, td, $J = 6.7, 1.4\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 6.70-6.74 (3H, m), 6.84 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.04 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.33-7.44 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.68-7.81 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.48 (1H, t, $J = 6.1\text{Hz}$).

[0543] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506$

[0544] **실시예 7**

[0545] **1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드**



[0546]

[0547] **A. 1-(4-클로로메틸-벤질)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르**

[0548] 폴리머-지지된 트리페닐포스핀 (3.0mmol/g, 3 당량, 1.0g)을 THF/다이클로로메탄 (1:1, 100mL) 중에 팽윤시켰다. 질소 분위기 하에, 에틸 3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (1.0g, 4.80mmol) 및 4-(클로로메틸)벤질알코올 (903mg, 5.76mmol)를 첨가한 다음 THF/다이클로로메탄 (1:1, 10mL) 중의 다이이소프로필 아조다이카르복실레이트 (1.46g, 7.21mmol) 용액을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 교반하고, 혼합물을 여과한 다음 수지를 다이클로로메탄/메탄올 (15mL)로 3회 사이클로 행구었다. 여과물을 조합하여 진공 증발시켰다. 주 산물 2종이 동정되었으며, 이를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 20% EtOAc, 80% Pet. 에테르 용리제를 사용해 분리함으로써, 백색 고형물로서 1-(4-클로로메틸-벤질)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (450mg, 1.3mmol, 27% 수율) 및 1-(4-클로로메틸-벤질)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르를 수득하였다 (1.12g, 3.23mmol, 67% 수율)

[0549] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 347$

[0550] **B. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르**

[0551] 1-(4-클로로메틸-벤질)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (980mg, 2.84mmol)를 아세톤 (50mL)에 용해하였다. 2-하이드록시피리딘 (323mg, 3.39mmol) 및 포타슘 카보네이트 (1.17g, 8.48mmol)를 첨

가한 후, 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 EtOAc (100mL) 중에 취한 다음, 이 용액을 물 (1x30mL) 및 브린 (1x30mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 3%MeOH, 97% CHCl₃로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르로 동정되는 무색 오일을 수득하였다 (1.10g, 2.71mmol, 96% 수율).

[0552] $[M+H]^+ = 406$

[0553] C. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산

[0554] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (1.10g, 2.71mmol)를 THF (50mL) 및 물 (5 mL)에 용해하고, 리튬 하이드록사이드 (325mg, 13.57mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 18시간 교반한 다음 용매를 진공 농축하여 잔류물을 EtOAc (50mL) 중에 취하고, 수 층을 추출하여 1M HCl로 pH2로 산성화한 후 CHCl₃ (3x50mL)로 추출하였다. 추출물을 모아 물 (1x30mL) 및 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발함으로써, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산으로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (980mg, 2.60mmol, 96% 수율).

[0555] $[M+H]^+ = 379$

[0556] D. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드

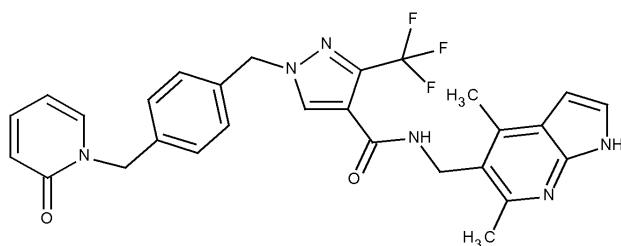
[0557] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (80mg, 0.21mmol)을 CH₂Cl₂(50mL) 및 DMF (2.5mL)에 용해하였다. 이 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 5-아미노메틸-7-아자인돌 하이드로클로라이드 (37mg, 0.25mmol)를 첨가한 다음 HOBt (32mg, 0.23mmol) 및 트리에틸아민 (64mg, 0.64mmol)을 첨가하였다. 수용성 카르보디이미드 (49mg, 0.25mmol)를 이후 첨가하였다. 0℃-실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (200mL)으로 희석하고, NaHCO₃ (1x30mL), 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 8%MeOH, 92% CHCl₃로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발시켰다. 잔류물을 물/아세트니트릴로부터 냉동 건조시켜, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (55mg, 0.11mmol, 51% 수율).

[0558] $[M+H]^+ = 507$

[0559] ¹H NMR: (d6-DMSO), δ: 4.45 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.07 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.20 (1H, q, J = 7.6Hz), 6.38-6.41 (2H, m), 7.28 (4H, s), 7.41-7.46 (2H, m), 7.76 (1H, q, J = 6.8Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.41 (1H, s), 8.75-8.77 (1H, m), 11.59 (1H, s).

[0560] 실시예 8

[0561] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드



[0562]

[0563] A. 1-tert-부틸-4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴

[0564] 5-아미노-1-tert-부틸-1H-피롤-3-카르보니트릴 (2.6g, 15.93 mmol) 및 펜탄-2,4-다이온 (1.595g, 15.93mmol) 혼합물을 에탄올 (80mL)에 용해하고, 농축 HCl (0.2mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 환류 가열하였다.

혼합물을 진공 농축하고, 조산물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 95:5 → 9:1 Pet. 에테르/에틸 아세테이트의 단계 농도 구배로 용출시켜 정제하여, 1-tert-부틸-4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴로 동정되는 노란색 오일을 수득하였다 (3.05g, 13mmol, 84% 수율).

[0565] $[M+H]^+ = 228.4$

[0566] 1H NMR: (CDCl₃), δ : 1.81 (9H, s), 2.58 (3H, s), 2.70 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.75 (1H, s).

[0567] **B. 5-브로모-1-tert-부틸-4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴**

[0568] 다이클로로메탄 (50mL) 중의 1-tert-부틸-4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴 (2.820g, 12.4 mmol) 용액을 N₂ 분위기 하에 적어도 -5℃까지 냉각시켰다 (Ice/NaCl, 3:1). 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸히단토인 (1.774g, 6.203mmol)을 이후 첨가한 다음, 반응물을 -5℃ 이하에서 교반하였다. -5℃에서 교반한 후, 추가로 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸히단토인 (88mg, 0.31mmol)을 첨가하여 다시 3시간 -5℃에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 Na₂SO₃ (aq)로 킁친 다음, 반응물을 실온까지 승온시켰다. 1M NaOH를 첨가하여 상을 분리하였다. 수 상을 다이클로로메탄 (2×10 mL)으로 추출하고, 유기 추출물을 조합하여 브린 (2×10 mL)으로 행군 후 진공 농축하였다. 조산물을 Pet. 에테르/에틸 아세테이트 95:5로 용출하면서 실리카 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 산물이 함유된 분획들을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/Pet. 에테르로부터 재결정화하여, 5-브로모-1-tert-부틸-4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (3.19g, 10.42mmol, 84% 수율).

[0569] $[M+H]^+ = 305.7$

[0570] 1H NMR: (CDCl₃), δ : 1.81 (9H, s), 2.78 (3H, s), 2.82 (3H, s), 7.78 (1H, s)

[0571] **C. 5-브로모-4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴**

[0572] 5-브로모-1-(tert-부틸)-4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴 (2.1 g, 6.87 mmol)을, 클로로벤젠 (160 mL) 중에 교반한 알루미늄 트리클로라이드 (2.75 g, 20.6 mmol) 현탁액에 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 100℃로 밤새 가열하였으며, 검은색의 끈적한 용액이 형성되었다. 24시간 후, 반응물을 냉각시켜 물 (300mL) 및 다이클로로메탄 (300 mL)에 부었다. 혼합물에 주의를 기울이면서 농축 HCl (135 mL)을 처리하여, 이 혼합물을 10분 간 교반한 다음 여과하고, 물과 다이클로로메탄으로 행구었다. 제조되는 고형물을 1주일 동안 CaCl₂의 존재 하에 진공 건조하여, 5-브로모-4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴로 동정되는 옅은 회색 고형물을 수득하였다 (1.56mg, 6.16mmol, 90% 수율).

[0573] **D. 5-브로모-4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**

[0574] 농축 염산 중의 5-브로모-4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보니트릴 (1.56 g, 6.16mmol) 용액 염산, 37% (235 mL)를 밤새 환류 가열하였다. 농축 HCl (100mL)을 더 첨가하여, 반응물을 20시간 더 환류 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 빙수 (1 L)에 부은 후 pH 9가 될 때까지 2N NaOH로 중화하였고, 이로써 석출물이 형성되었다. 이를 여과하여 물로 행군 후 CaCl₂의 존재 하에 진공 건조하여, 5-브로모-4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로 동정되는 회색 고형물을 수득하였다 (1.3g, 5.72mmol, 92% 수율).

[0575] $[M+H]^+ = 225.1$

[0576] 1H NMR: (CDCl₃), δ : 2.66 (3H, s), 2.82 (3H, s), 6.49 (1H, dd, J = 3.5, 2.1 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 3.4, 2.7 Hz), 11.14 (1H, br. s)

[0577] **E. 4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴**

[0578] 5-브로모-4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.3g, 5.72mmol)을 N,N-다이메틸아세트아미드 (20mL)에 용해하였다. 용액을 N₂로 탈기한 후, 아연 분말 (45mg, 0.693mmol), 아연 아세테이트 (127mg, 0.693mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센 (128mg, 0.23mmol), Zn(CN)₂ (339mg, 2.888mmol) 및 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) (106mg, 0.116mmol)을 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 48시간 가열하였다. 실온으로 냉각시킨

후, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하여 2M NH_4OH 및 브린으로 행구었다. 유기 층 MgSO_4 상에서 건조 및 여과하였다. 진공 농축 후 조산물을 9:1, 8:2, 7:3, 1:1. (Pet. 에테르/에틸 아세테이트)로 용출하면서 실리카 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 수집하고, 진공 농축하였다. 노란색 고형물을 다이에틸 에테르 중에 트리투레이션하여, 4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴로 동정되는 오프 화이트 고형물을 수득하였다 (660mg, 3.83mmol, 67% 수율).

[0579] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 172.1$

[0580] ^1H NMR: (CDCl_3), δ : 2.76 (3H, s), 2.86 (3H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 3.5, 2.0$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 3.5, 2.4$ Hz), 10.86 (1H, br.s)

[0581] **F. (4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르**

[0582] 4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴 (610mg, 3.56mmol)을 메탄올 (75mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C까지 냉각시켰다. 니켈 (II) 클로라이드 헥사하이드레이트 (85mg, 0.36mmol) 및 다이-tert부틸 다이카보네이트 (1.56g, 7.13mmol)를 첨가한 다음 소듐 보로하이드라이드 (943mg, 24.94mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 0°C 내지 실온에서 교반하였다. MeOH를 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 CHCl_3 (70mL)에 용해하여, 포화 NaHCO_3 (1x30mL), 물 (1x30mL) 및 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발함으로써, 노란색 오일을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하고 40%Pet. 에테르, 60% EtOAc로 용출시켜, (4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (710mg, 2.56mmol, 72% 수율).

[0583] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 276.1$

[0584] ^1H NMR: (CDCl_3), 1.49 (9H, s), 2.61 (3H, s), 2.71 (3H, s), 4.46 (1H, br.s), 4.51 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J = 3.5, 2.0$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 3.4, 2.5$ Hz), 9.64 (1H, br.s).

[0585] **G. C-(4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-메틸아민 하이드로클로라이드**

[0586] 4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (710mg, 2.56mmol)를 4M HCl의 다이옥산 용액 (10mL)에 용해하였다. 실온에서 2시간 후, 용매를 진공 제거하여, C-(4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-메틸아민 하이드로클로라이드로 동정되는 노란색 고형물을 수득하였다 (360mg, 2.00mmol, 80% 수율).

[0587] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 176.4$

[0588] ^1H NMR: ($\text{d}_6\text{-DMSO}$), 2.53 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.76 (2H, br.s), 6.43 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz), 11.32 (1H, br.s)

[0589] **H. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드**

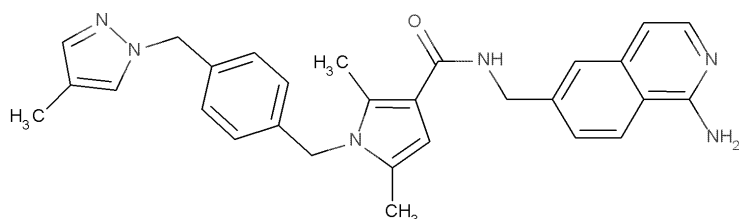
[0590] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (80mg, 0.21mmol)을 CH_2Cl_2 (50mL) 및 DMF (2.5mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C까지 냉각시켰다. C-(4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-메틸아민 하이드로클로라이드 (44mg, 0.25mmol)를 첨가한 다음 HOBt (32mg, 0.23mmol) 및 트리 에틸아민 (64mg, 0.64mmol)을 첨가하였다. 수용성 카르보디이미드 (49mg, 0.25mmol)를 이후 첨가하였다. 0°C 내지 실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (200mL)으로 희석하고, NaHCO_3 (1x30mL), 물 (1x30mL) 및 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 8% MeOH, 92% CHCl_3 으로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발시켰다. 잔류물을 물/아세트니트릴로부터 냉동 건조하여, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (4,6-다이메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (55mg, 0.11mmol, 51% 수율).

[0591] $[M+H]^+ = 535$

[0592] 1H NMR: (d6-DMSO), δ : 4.69 (2H, d, $J = 5.8Hz$), 5.07 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, $J = 9.0Hz$), 7.00 (1H, d, $J = 6.9Hz$), 7.26-7.30 (5H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.77 (1H, q, $J = 6.6Hz$), 8.14 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.89 (1H, t, $J = 5.8Hz$), 13.11 (1H, s).

[0593] **실시예 9**

[0594] **2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**



[0595]

[0596] **A. [4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-페닐]-메탄올**

[0597] 4-(클로로메틸)벤질알코올 (5.47g, 34.9mmol)을 아세톤 (50mL)에 용해하고, 4-메틸피라졸 (2.86g, 34.9mmol) 및 포타슘 카보네이트 (5.07g, 36.7mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 그리고 60°C에서 30시간 교반한 다음 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (100mL) 중에 취하고, 이 용액을 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 세척, 건조 (MgSO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 10 → 80% EtOAc /이소-헥산의 농도 구배로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, [4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-페닐]-메탄올로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (3.94g, 18.90mmol, 54% 수율).

[0598] $[M+H]^+ = 203$

[0599] **B. 1-(4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질)-4-메틸-1H-피라졸**

[0600] [4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-페닐]-메탄올 (2.03g, 10.04mmol) 및 트리에틸아민 (1.13g, 11.54mmol)을 다이클로로메탄 (40mL)에 용해하였다. 이 용액에 메탄설포닐 클로라이드 (1.26g, 11.04mmol)를 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 교반한 다음 CHCl₃ (250mL)로 희석하였다. 여과물을 포화 NH₄Cl (1x30mL), 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행균 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 0 → 60% EtOAc/이소-헥산의 농도 구배로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 1-(4-(4-클로로메틸)-벤질)-4-메틸-1H-피라졸로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (1.49g, 6.62mmol, 60% 수율).

[0601] $[M+H]^+ = 221, 223$

[0602] **C: 2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 메틸 에스테르**

[0603] 무수 DMF (8 mL) 중의 메틸 2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (0.382 g, 2.492 mmol) 용액을 얼음조에서 냉각시킨 후, 소듐 하이드라이드 (0.071 g, 2.95 mmol), 1-(4-(4-클로로메틸)벤질)-4-메틸-1H-피라졸 (0.50 g, 2.266 mmol)를 순차적으로 나누어 처리하고, 혼합물을 추가로 45분간 교반하였다. 소듐 하이드라이드 (~0.5 당량)를 더 첨가한 다음, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응물을 물 (40 mL)로 퀀칭하고, DCM (3 x 40 mL)으로 추출시키고자 하였지만 DMF의 존재로 인해 에멀전화되었다. DCM 층을 모아 브린으로 세척, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하였다. 브린 (40 mL)을 일차 수 층에 첨가한 다음 이를 EtOAc (3 x 40 mL)로 추출하였다. EtOAc 층을 모아 물 (3 x 20 mL), 브린 (30 mL)으로 세척, 건조 (MgSO₄)하고, DCM 추출 잔류물과 함께 농축하여 (4 mbar, 55°C), 잔류성 DMF를 제거하였다. 화합물을 크로마토그래피 (실리카)에 의해 0 → 70% EtOAc/이소-헥산의 농도 구배로 용출시켜 정제함으로써, 2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 메틸 에스테르 (602 mg, 1.748 mmol, 77%의 수율)를 얻은 노란색 오일로서 수득하였고, 이를 서서히 입상 (standing) 결정화하였다.

[0604] $[M+H]^+ = 338$

[0605] **D: 2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산**

[0606] 테트라하이드로푸란 (8 mL), 메탄올 (5 mL) 및 물 (7 mL) 중의 메틸 2,5-다이메틸-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피롤-3-카르복실레이트 (459 mg, 1.360 mmol)에 리튬 하이드록사이드 (163 mg, 6.80 mmol)를 처리하고, 이 혼합물을 완료될 때까지 48시간 동안 교반하면서 65°C에서 가열하였다. 용매 대부분을 진공 제거하였다. 수득되는 탁한 혼합물을 EtOAc (50 mL) 및 1M NaOH (2 mL) 함유 물 (50 mL) 간에 배분하였다. 유기 층은 버리고, 수 층은 ~pH3으로 1M HCl로 산성화하였다 (탁해 짐). 수 층을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 유기 상을 조합하여 건조 (MgSO₄), 여과 및 진공 농축하여, 2,5-다이메틸-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피롤-3-카르복시산 (448 mg, 1.358 mmol, 90%의 수율)를 얻은 노란색 고형물로 수득하였다.

[0607] $[M+H]^+ = 324$

[0608] **E: 2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**

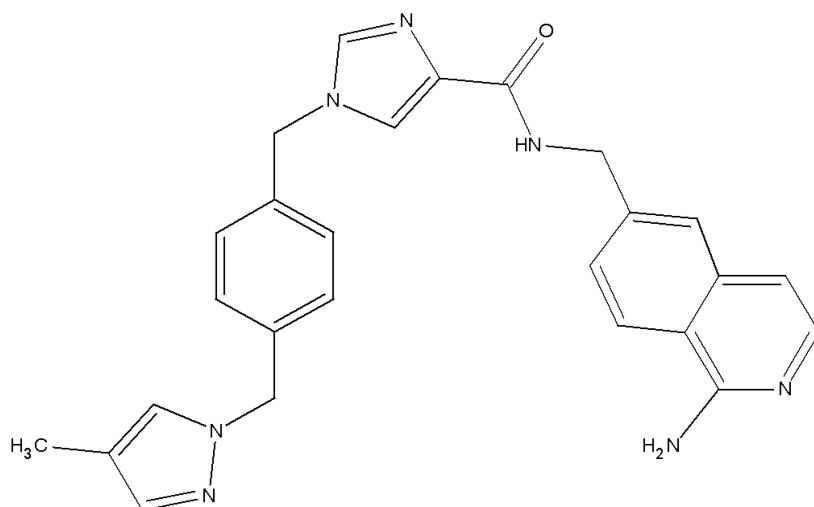
[0609] 신틸레이션 바이얼에 2,5-다이메틸-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피롤-3-카르복시산 (93 mg, 0.289 mmol), 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민 (80 mg, 0.462 mmol), HATU (121 mg, 0.318 mmol) 및 25% DMF/DCM (3.5 mL)을 넣었다. 그런 후, N,N-다이이소프로필에틸아민 (101 μ L, 0.577 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (10 mL)로 희석하여 용액을 만들었다. 이를 강력한 양이온 교환 크로마토그래피 (3 g)를 통과시키고, MeOH로 행군 후, 1% NH₃/MeOH로 희석하였다. 조산물을 크로마토그래피 (실리카)에 의해 0 → 8% MeOH/DCM(1% NH₃)의 농도 구배로 용출시켜 정제함으로써, 2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 (66 mg, 0.134 mmol, 46.3%의 수율)를 얻은 노란색 분말로 수득하였다.

[0610] $[M+H]^+ = 479$

[0611] ¹H NMR: (d6-DMSO), δ : 1.99 (3H, d, J = 0.7Hz), 2.07 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 6.0Hz), 5.07 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 1.1Hz), 6.70 (2H, s), 6.83-6.92 (3H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.22 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J = 1.7, 8.6Hz), 7.52 (2H, s, br), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.21 (1H, t, J = 6.1Hz).

[0612] **참조 실시예 10**

[0613] **1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**



[0614]

[0615] **A. 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 에틸 에스테르**

[0616] 1-(4-클로로메틸)-벤질-4-메틸-1H-피라졸 (986mg, 4.47mmol)을 DMF (28mL)에 용해하였다. 에틸 1H-이미다졸-

4-카르복실레이트 (626mg, 4.47mmol) 및 포타슘 카보네이트 (1.42g, 10.28mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 3일 교반한 다음 반응 혼합물을 EtOAc (100mL)로 희석하고, 이 용액을 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 50 → 100% EtOAc/이소-헥산의 농도 구배를 사용하여, ~90% EtOAc/이소-헥산에서 1차 용출되는 산물과 100% EtOAc에서 2차 용출되는 산물 2종을 조합하여 진공 증발시켰다.

[0617] 1차 용출 산물을 3-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3H-이미다졸-4-카르복시산 에틸 에스테르로 동정되는 백색 고형물로 분리하였다 (675mg, 2.06mmol, 46% 수율).

[0618] $[M+H]^+ = 325$

[0619] 2차 산물은 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 에틸 에스테르로 동정되는 투명한 겹으로서 분리하였다 (540mg, 1.652mmol, 37% 수율).

[0620] $[M+H]^+ = 325$

[0621] **B. 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산**

[0622] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (471mg, 1.45mmol)를 THF(7mL)에 용해하고, 에탄올 (4.5mL) 및 물 (6.3mL) 리튬 하이드록사이드 (174mg, 7.26mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 2시간 교반한 다음 용매를 진공 농축하여 잔류물을 CHCl₃ (150mL) 중에 취하고, 수 층을 추출하여 1M HCl로 pH2로 산성화한 후 CHCl₃ (3x50mL)로 추출하였다. 추출물을 모아 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 다이클로로메탄:MeOH:NH₃ (100:10:1)으로 정제하였다. 분획을 모아 진공 증발함으로써, 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산으로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (245mg, 0.82mmol, 51% 수율).

[0623] $[M+H]^+ = 295$

[0624] **C. 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**

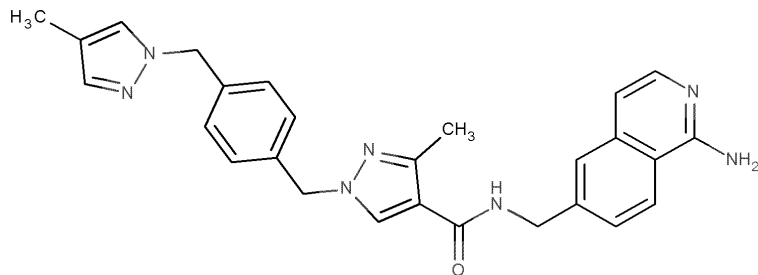
[0625] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 (50mg, 0.169mmol)을 DMF/CH₂Cl₂(1:3, 3mL)에 용해하였다. HATU (71mg, 0.186mmol)을 첨가한 다음 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민 (80mg, 0.464mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민 (44mg, 0.337mmol)을 첨가하였다. 실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (400mL)으로 희석하고, NH₄Cl (1x30mL), 물 (1x30mL), 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 다이클로로메탄:MeOH:NH₃ (100:10:1)으로 정제하였다. 분획을 모아 진공 증발함으로써, 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (47mg, 0.102mmol, 60% 수율).

[0626] $[M+H]^+ = 452$

[0627] ¹H NMR: (d6-DMSO), δ: 1.99 (3H, s), 4.52 (2H, d, J = 6.3Hz), 5.20 (1H, s), 5.22 (1H, s), 6.70 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.16-7.25 (3H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 1.7, 8.6Hz), 7.46-7.56 (2H, m), 7.69-7.78 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.58 (1H, t, J = 6.3Hz).

[0628] **실시예 11**

[0629] **3-메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**



[0630]

[0631] **A. N'-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-하이드라진카르복시산 tert-부틸 에스테르**

[0632] 애플루트 EtOH (21 mL) 중의 1-(4-(클로로메틸)벤질)-4-메틸-1H-피라졸 (3.5 g, 15.86 mmol) 및 tert-부틸 카르바제이트 (8.38 g, 63.4 mmol) 용액에 N,N-다이이소프로필에틸아민 (2.76 mL, 15.86 mmol)을 처리하고, 이 혼합물을 60℃에서 24시간 교반하였다. LCMS에서 원하는 산물이 확인되었으며, 산물과 출발 클로라이드 $[445]^+$ 의 2차 당량을 3:1의 비율로 반응시켰다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 EtOAc (150 mL)와 NH_4Cl 포화 수용액 간에 배분하였다 (탄해짐, 약간의 물 첨가). 유기 층을 분리하고, 물 (75 mL) 및 브린 (75 mL)으로 세척, 건조 (MgSO_4), 여과 및 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카)에 의해 0 → 50% EtOAc/이소-헥산의 농도 구배로 용출시켜 정제하였다. 발색단이 약해; 산물이 여러 분획들에 걸쳐 흔적을 나타내었다. 5번째 분획마다 HPLC로 검사하여, 가장 깨끗한 분획을 모아 물질 >7g을 수득하였다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 1119-13-1)에서 tert-부틸 카르바제이트 과량의 존재를 제외하고 ~85%의 순도가 확인되었다. 이 산물을 2.9 mBar / 110-115℃ (지정됨)에서 Kugelrohr 증발 (수집구에 더이상 물질이 확인되지 않을 때까지 3회 수행)에 의해 정제하였다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$)에서 tert-부틸 카르바제이트의 제거가 확인되었다. 혼합물을 추가로 크로마토그래피 (실리카)에 의해 0 → 60% THF/DCM의 농도 구배로 용출시켜 정제하였다. 화합물이 예상한 것 보다 더 빨리 용출되었다 (~15% THF에서). 일부 깨끗한 산물 분획을 피크 꼬리 영역에서 수득하여, ^1H NMR에 따른 순도 >95%로 원하는 화합물 1.77g을 입수하였다. 혼합된 분획도 수득하였으며, ^1H NMR에 따르면 순도 78%의 원하는 화합물에 해당되었다.

[0633] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317$

[0634] **B. [4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-하이드라진**

[0635] 4-tert-부틸 2-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질) 하이드라진카르복실레이트 (369 mg, 1.166 mmol)를 다이옥산 (5 mL) 중에 교반한 용액에 HCl 4M / 다이옥산 (1 mL, 32.9 mmol)을 점적 첨가하였고, 걸쭉한 석출물이 형성되어, 2시간 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 다이에틸 에테르 (20 mL)로 희석하였다. 걸쭉한 석출물은 초음파 처리에서 해리되지 않았다. 물질을 여과하기도 어려웠다. 필터 페이퍼 상에서 ~30분간 건조하였지만, 건조된 고형물을 수득하지 못하였다. 물질은 일부 흡습성이었다. 벌크를 플라스크로 옮기고, 추가적인 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0636] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217$

[0637] **C. 3-메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르**

[0638] 5-아세틸-우라실 (150mg, 0.971 mmol) 및 [4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-하이드라진 다이하이드로클로라이드 (337 mg, 1.165 mmol)를 EtOH (10 mL) 중에 교반한 용액에 농축 HCl (0.5 mL)을 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 환류 가열하였다 (80℃). 섬세한 백색 현탁액이 관찰되었다. LCMS에 의한 분석시, 주 피크 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353$ 는 이민 중간산물에 해당되었다. 3시간 이후에는 더 이상 반응이 이루어지지 않았다. 반응 혼합물에 H_2SO_4 (농축) (0.5 mL)를 넣어, 마이크로웨이브에서 50분간 120℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조하고, 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 취하였다. 유기 상을 NaOH (2M, 50 mL), 브린 (50 mL)으로 세척, 마그네슘 셀레이트 상에서 건조 및 여과하고, 증발시켜 건조하였다. 조산물을 크로마토그래피 (12 g 컬럼, 0-50% EtOAc/이

소핵산)에 의해 정제하여, 3-메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (144 mg, 0.417 mmol, 42.9%의 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. HPLC (PFP 컬럼, 40% 메탄올, 산성, 225 nm 검출)에 의한 분석에서 깨끗한 3-위치이성질체가 확인되었다.

[M+H]⁺ = 339

D. 3-메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산

3-메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (144 mg, 0.426 mmol)를 THF (3 mL) 및 MeOH (2 mL) 중에 교반한 용액에 NaOH 2M (638 μ l, 1.277 mmol)를 첨가하여 실온에서 밤새 두었다. 분석에서 원하는 산으로의 완전한 변환이 확인되었다. 반응 혼합물을 1M HCl을 사용해 pH5로 산성화하였다. 산물을 EtOAc (20 mL)로 추출하고, 유기 상을 브린 (2 x 20 mL)으로 세척한 다음, 마그네슘 설페이트 상에서 건조 및 여과하고, 용매를 제거하여, 3-메틸-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산으로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (83 mg, 0.254 mmol, 59.7 % 수율).

[M+H]⁺ = 311

E. 3-메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드

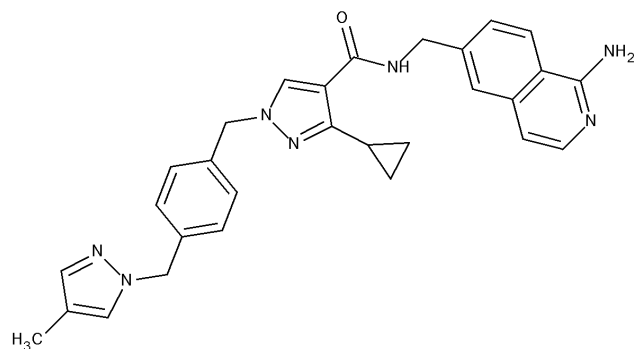
3-메틸-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (75 mg, 0.242 mmol) 및 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민, 2HCl (59.5 mg, 0.242 mmol)를 DMF (3 mL) 중에 교반한 용액에, N,N-다이이소프로필 에틸아민 (169 μ l, 0.967 mmol) 및 HATU (96 mg, 0.254 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 교반하였다. 분석에서 원하는 산물로의 완전한 변환이 확인되었다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, NaOH (2M, 20 mL), 브린 (50 mL)으로 세척한 다음, 마그네슘 설페이트 상에서 건조 및 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조산물 고형물을 실리카 상에 미리 흡착시키고, 크로마토그래피 (12 g 컬럼, 0-10% MeOH (1%NH₃) / DCM, 5%에서 정지)에 의해 정제하여, 3-메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드 (65.2 mg, 0.140 mmol, 58.0%의 수율)를 백색 분말로 수득하였다. 유리 염기를 MeOH (1 mL) 중에 취하여, HCl 4M / 다이옥산 (35.0 μ l, 0.140 mmol, 1eq.)을 첨가하였다. 고형물이 석출되었고, 공기 흐름 하에 MeOH를 제거하였다. 다이옥산을 진공 제거하였다. 잔류물을 다이에틸 에테르 (5 mL)로부터 트리투레이션하여, 3-메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드 (62 mg, 0.117 mmol, 48.6%의 수율)를 백색 고형물로 수득하였다.

[M+H]⁺ = 466

NMR (d6-DMSO) δ : 1.99 (3H, J = 0.7 Hz), 2.31 (3H, s), 4.57 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.23 (4H, d, J = 7.4 Hz), 7.16-7.28 (6H, m), 7.54 (1H, t, J = 0.9 Hz), 7.64-7.73 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.24 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.61 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.05 (2H, br s), 13.14 (1H, s)

실시예 12

3-사이클로프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드



[0650] A. 1-(4-브로모메틸-벤질)-4-메틸-1H-피라졸

[0651] [4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-페닐]-메탄올 (2.05g, 10.1mmol)을 다이클로로메탄 (50mL)에 용해하였다. 이 용액에 트리페닐포스핀 (3.05 g, 11.6 mmol)을 첨가하였다. 제조된 용액을 얼음조에서 냉각시킨 후 탄소 테트라브로마이드 (3.69 g, 11.1 mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 교반한 다음 CHCl_3 (100mL)로 희석하였다. 여과물을 포화 NaHCO_3 (1x30mL), 물 (1x30mL) 및 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 95% Pet. 에테르, 5% EtOAc으로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 1-(4-브로모메틸-벤질)-4-메틸-1H-피라졸로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (1.64g, 6.19mmol, 61% 수율).

[0652] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 265$

[0653] B. 3-사이클로프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르

[0654] 에틸 3-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (100mg, 0.56mmol)를 DMF (20mL)에 용해하였다. 1-(4-브로모메틸-벤질)-4-메틸-1H-피라졸 (155mg, 0.58mmol) 및 포타슘 카보네이트 (153mg, 1.1mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 2일 교반한 다음 반응 혼합물을 EtOAc (100mL)로 희석하고, 이 용액을 물 (1x30mL) 및 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 98% 다이클로로메탄, 2% 메탄올으로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 3-사이클로프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (190mg, 0.52mmol, 94% 수율).

[0655] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365$

[0656] C. 3-사이클로프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산

[0657] 3-사이클로프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (190mg, 0.52mmol)를 에탄올 (10mL)에 용해하고, 소듐 하이드록사이드 (208mg, 5.2mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18°C에서 환류 교반한 다음 용매를 진공 농축하여 잔류물을 CHCl_3 (150mL) 중에 취하고, 수 층을 추출한 다음 1M HCl로 pH2로 산성화하여 CHCl_3 (3x50mL)로 추출하였다. 추출물을 모아 물 (1x30mL) 및 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 다이클로로메탄:MeOH: NH_3 (100:10:1)로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 3-사이클로프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산으로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (150mg, 0.45mmol, 86% 수율).

[0658] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337$

[0659] D. 3-사이클로프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드

[0660] 3-사이클로프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (65mg, 0.19mmol)을 CH_2Cl_2 (50mL) 및 DMF (2.5mL)에 용해하였다. 이 용액을 0°C까지 냉각시켰다. 6-아미노메틸-이소퀴놀린-1-일아민 (34mg, 0.19mmol)을 첨가한 다음 HOBt (31mg, 0.23mmol) 및 트리에틸아민 (98mg, 0.97mmol)을 첨가하였다. 수용성 카르보디이미드 (52mg, 0.27mmol)를 이후 첨가하였다. 0°C-실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (100mL) 및 IPA (10mL)으로 희석하고, NaHCO_3 (1x30mL), 물 (1x30mL) 및 브린 (1x30mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 다이클로로메탄:MeOH: NH_3 (100:10:1)으로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 3-사이클로프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (46mg, 0.09mmol, 48% 수율).

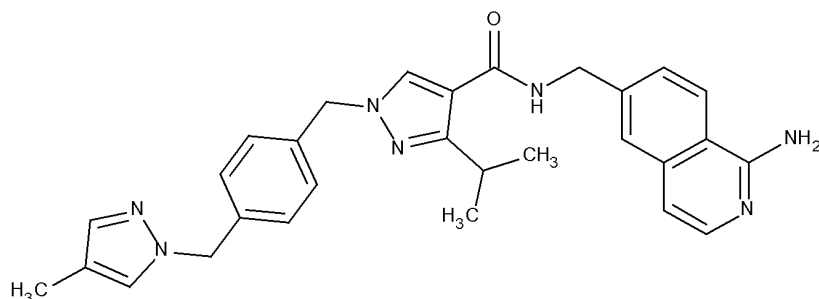
[0661] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496$

[0662] ^1H NMR: (d_6 -DMSO), δ : 0.73-0.76 (2H, m), 0.79-0.84 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.55-2.67 (1H, m), 4.50

(2H, d, J= 5.9Hz), 5.19 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.71 (2H, s), 6.85 (1H, d, J= 5.8Hz), 7.18 (4H, s), 7.23 (1H, s), 7.36-7.39 (1H, m), 7.52 (2H, s), 7.76 (1H, d, J= 5.8Hz), 8.12 (2H, d, J= 8.4Hz), 8.46 (1H, t, J= 5.9Hz).

[0663] **실시예 13**

[0664] **3-이소프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**



[0665]

[0666] **A. 에틸 3-이소프로필-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복실레이트**

[0667] 에틸 3-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (446 mg, 2.447 mmol) 및 1-(4-(클로로메틸)벤질)-4-메틸-1H-피라졸 (540 mg, 2.447 mmol)을 DMF (8 mL) 중에 교반한 용액에 K₂CO₃ (676 mg, 4.89 mmol)를 첨가하여, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 브린 (10 mL) 및 EtOAc (10 mL)로 희석하고 층 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 모아 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조산물을 크로마토그래피로 정제하여 (24 g 컬럼, EtOAc / 이소-헥산 0-50% 수율), 에틸 3-이소프로필-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (702 mg, 1.762 mmol, 72.0%의 수율)를 끈적한 옅은 노란색 오일로 수득하였다.

[0668] $[M+H]^+ = 367$

[0669] **B. 3-이소프로필-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산**

[0670] 에틸 3-이소프로필-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (690 mg, 1.883 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (135 mg, 5.65 mmol)를 THF (8 mL) 및 물 (4 mL) 중에 교반한 혼합물에, 실온에서 리튬 하이드록사이드 (135 mg, 5.65 mmol)를 첨가하였다. MeOH (1 mL)를 용해성을 높이기 위해 첨가하였다. 반응물을 교반하고, 5시간 동안 50℃에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1M HCl로 pH ~3으로 산성화한 다음 EtOAc (3 x 5mL)로 추출하였다. 유기 상을 건조 (Mg₂SO₄) 및 여과하고, 감압 하에 증발하여, 옅은 노란색 고형물을 수득하였다. 이 샘플 조산물을 크로마토그래피로 정제하여 (12 g 컬럼, (2:1 EtOAc-MeCN) / DCM 0-50% 수율), 3-이소프로필-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산을 수득하였다 (256 mg, 0.749mmol, 40% 수율). 부적절한 5-위치이성질체는 관찰되지 않았다.

[0671] $[M+H]^+ = 339$

[0672] **C. 3-이소프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드**

[0673] 3-이소프로필-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (129 mg, 0.381 mmol), 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민 다이하이드로클로라이드 (100 mg, 0.406 mmol) 및 HATU (174 mg, 0.457 mmol)를 DMF (2 mL) 중에 교반한 용액에 N,N-다이이소프로필에틸아민 (266 μ L, 1.525 mmol)을 첨가하였다. 제조되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 2M NaOH (2 x 20 mL)로 행구었다. 유기 상을 건조 (Na₂SO₄), 여과한 다음 감압 하에 증발시켰다. 조산물을 크로마토그래피로 정제하여 (4 g 컬럼, MeOH / DCM 0-5% 및 1% Et₃N), 원하는 화합물을 유리 염기로서 수득하였다. DMSO-d₆ 중의 ¹H NMR은 유리 아민 구조와 일치하였다. 산물을 DCM (1 mL)에 용해하고, 4M HCl / 다이옥산 (124 μ L, 0.496 mmol)을 첨가한 후, 제조되는 면모상 (flocculent) 혼합물을 실온에서 15분 교반하였다. 용매를 이후 감압 하에 증발하여, N-

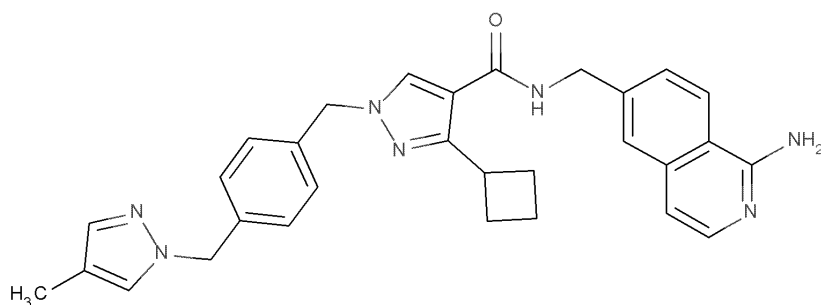
((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-3-이소프로필-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복스아미드, HCl (170 mg, 0.319 mmol, 84%의 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[0674] $[M+H]^+ = 494$

[0675] 1H NMR: (d6-DMSO), δ : 1.17 (6H, d, $J = 6.9$ Hz); 1.99 (3H, t, $J = 0.7$ Hz); 3.57 (1H, hept, $J = 6.2$ Hz); 4.56 (2H, d, $J = 5.8$ Hz); 5.25 (4H, d, $J = 15.4$ Hz); 7.16 - 7.27 (6H, m); 7.55 (1H, q, $J = 0.8$ Hz); 7.63 - 7.72 (2H, m); 7.79 (1H, d, $J = 1.6$ Hz); 8.19 (1H, s); 8.54 (1H, d, $J = 8.6$ Hz); 8.64 (1H, t, $J = 5.9$ Hz); 9.08 (2H, s); 13.22 (1H, s).

[0676] **실시예 14**

[0677] **3-사이클로부틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**



[0678] **A. (E)-에틸 2-(사이클로부탄카르보닐)-3-(다이메틸아미노)아크릴레이트**

[0679] 에틸 3-사이클로부틸-3-옥소프로파노에이트 (0.935 g, 5.49 mmol)가 든 플라스크에 1,1-다이메톡시-*N,N*-다이메틸메탄아민 (0.876 mL, 6.59 mmol) 및 다이옥산 (30 mL)을 넣었다. 70°C에서 7시간 가열하였다. 반응 혼합물을 톨루엔 (2 x 30 mL)과 공비 혼합하여, 임의의 잔류하는 1,1-다이메톡시-*N,N*-다이메틸메탄아민을 제거하였다. 정량적인 수율을 추정하고, 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0680] $[M+H]^+ = 216$

[0681] **B. 에틸 3-사이클로부틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트**

[0682] 1132-12 (E)-에틸 2-(사이클로부탄카르보닐)-3-(다이메틸아미노)아크릴레이트 (1.24 g, 5.50mmol) (조산물)을 EtOH (30 mL) 중에 교반한 용액에 하이드라진, H₂O (0.803 mL, 8.26 mmol)을 첨가하여, 밤새 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 과량의 하이드라진을 제거하였다. 조산물을 EtOAc (150 mL) 중에 취하여, NaHCO₃ (aq, 100 mL)으로 세척한 후, 브린 (100 mL)으로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조한 다음 용매를 제거하여, 에틸 3-사이클로부틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (709 mg, 3.54 mmol, 64.3%의 수율)를 확시 고형물을 입상으로 수득하였다.

[0683] $[M+H]^+ = 195$

[0684] **C. 3-사이클로부틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드**

[0685] 실시예 13의 A-C 방법에서와 같은 공정

[0686] $[M+H]^+ = 506$

[0687] 1H NMR: (d6-DMSO), δ : 1.70 - 1.83 (1H, m); 1.81 - 1.98 (1H, m); 1.99 (3H, d, $J = 0.8$ Hz); 2.12 - 2.25 (4H, m); 4.55 (2H, d, $J = 5.8$ Hz); 5.23 (2H, s); 5.29 (2H, s); 7.15 - 7.29 (6H, m); 7.55 (1H, t, $J = 0.9$ Hz); 7.63 - 7.72 (2H, m); 7.78 (1H, d, $J = 1.5$ Hz); 8.20 (1H, s); 8.49 - 8.61 (2H, m); 9.03 (2H, s); 13.11 (1H, s).

[0689] 실시예 15

[0690] 3-하이드록시메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드

[0691]

[0692] A. 3-하이드록시메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드

[0693] 트리브로모보란 (118 μ l, 0.118 mmol)을, DCM (0.3 mL) 중에 교반한 3-메톡시메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 (45 mg, 0.091 mmol) 용액에 첨가하였다. 제조되는 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 상에 흡착시킨 후, 크로마토그래피에 의해 정제하여 (4 g 컬럼, 0-10% MeOH / DCM, 1% Et₃N), 원하는 화합물의 유리 염기를 백색 고형물로서 수득하였다. 이 고형물을 DCM (1 mL) 및 MeOH (0.5 mL)에 용해하였다. 4M HCl / 다이옥산 (29.5 μ l, 0.118 mmol)을 첨가하고, 제조되는 혼합물을 실온에서 15분 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발하여, 3-하이드록시메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드 (39 mg, 0.075 mmol, 82%의 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[0694] $[M+H]^+ = 482.3$

[0695] ¹H NMR: (d6-DMSO), δ : 1.99 (3H, s), 4.56 (2H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.22 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.16 - 7.31 (6H, m), 7.55 (1H, t, J = 0.9 Hz), 7.63 - 7.74 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.34 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.90 - 9.05 (3H, m), 13.17 (1H, s).

[0696] 실시예 16

[0697] 3-시아노-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드

[0698]

[0699] A. 에틸 3-시아노-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복실레이트

[0700] 실시예 13의 방법 A와 같은 공정

[0701] $[M+H]^+ = 350$

[0702] B. 3-시아노-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산

[0703] 에틸 3-시아노-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.286 mmol)를 THF (0.3 mL) 및 MeOH (0.3 mL) 중에 교반한 용액에 리튬 하이드록사이드 (10.28 mg, 0.429 mmol) 수용액 (0.3 mL)을 처리하였다. 혼합물을 주위 온도에서 18시간 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 EtOAc (1

mL) 및 물 (1 mL) 간에 배분하였다. 유기 층을 제거한 다음, 수 층을 1M HCl로 pH 4로 적정하였고, 석출물이 형성되었다. 이를 간단히 초음파처리한 다음 여과하고, 다량의 물로 행구었다. 진공 하에 건조하여, 3-시아노-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (70 mg, 0.196 mmol, 68.5%의 수율)을 백색 고형물로서 회수하였다.

[0704] $[M+H]^+ = 322$

[0705] **C. 3-시아노-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드**

[0706] 바이알에 3-시아노-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (232 mg, 0.722 mmol), 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민 다이하이드로클로라이드 (195 mg, 0.794 mmol), HATU (302 mg, 0.794 mmol), 무수 DCM (4.5 mL) 및 무수 DMF (1.5 mL)를 넣었다. N,N-다이이소프로필에틸아민 (503 μ l, 2.89 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 교반하였다. 석출물이 형성되었다. 용매를 진공 제거하고, 메탄올 중에 슬러리화한 다음 여과하여, 고형물 293 mg을 수득하였다. 이를 강력한 양이온 교환 크로마토그래피 (8 g)에서, 다량의 MeOH/DCM (3:1, ~150 mL) 중에 주입하고, MeOH로 세척 후 1% NH₃/MeOH로 용출시켜 정제함으로써, 물질 243 mg을 수득하였다. 이를 크로마토그래피 (실리카)에 의해 0 → 10% MeOH (1% NH₃/DCM)의 농도 구배로 용출시켜 정제함으로써, 3-시아노-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드 (193 mg, 56%의 수율)를 백색 분말로 수득하였다.

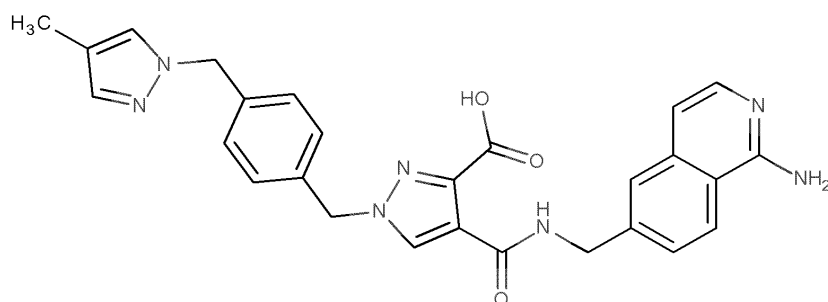
[0707] 산물의 샘플 (60 mg)을 DCM (1 mL) 및 MeOH (0.5 mL)에 용해한 다음, 4M HCl/다이옥산 (~100 μ l)을 처리하였으며, 석출물이 형성되었다. 이를 1분 세워둔 후, 진공 하에 농축하여, 63 mg의 모노-HCl 염을 수득하였다.

[0708] $[M+H]^+ = 477$

[0709] ¹H NMR: (d₆-DMSO), δ : 1.98 (3H, s), 4.60 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.24 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.17-7.28 (4H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.55 (1H, s), 7.63-7.74 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.61 (1H, s), 9.12 (2H, brs), 9.23 (1H, t, J = 5.9Hz), 13.29 (1H, s).

[0710] **실시예 17**

[0711] **4-[(1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-카바모일]-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-3-카르복시산**



[0712]

[0713] **A. 4-[(1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-카바모일]-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-3-카르복시산 하이드로클로라이드**

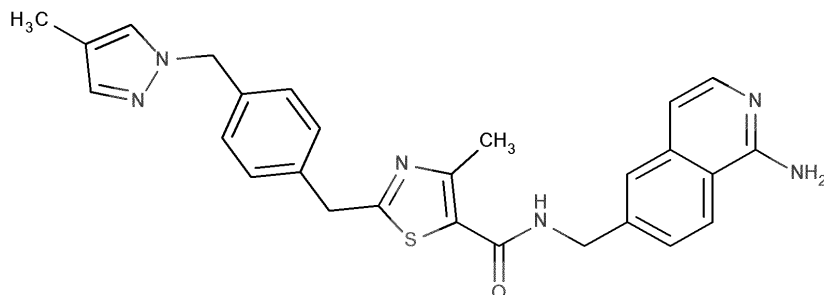
[0714] 3-시아노-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 (25 mg, 0.052 mmol)를 MeOH (0.25 mL) 중에 교반한 현탁액에 리튬 하이드록사이드 (12.56 mg, 0.525 mmol) 수용액 (0.25 mL)을 처리하였다. 혼합물을 60°C (DrySyn 조 온도)에서 밤새 교반하였다. 반응물을 냉각시킨 다음 1M HCl로 pH 3으로 적정하였다. 석출물을 여과하여 물로 행군 후 진공 건조하여 백색 분말을 수득하였다. 혼합물을 DCM (0.5 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중에 취하여, 4M HCl / 다이옥산 (29.5 μ l, 0.118 mmol)을 처리하였다. 혼합물을 1분 세워둔 후, 진공 농축하여, 4-[(1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-카바모일]-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-3-카르복시산 하이드로클로라이드 (20 mg, 0.036 mmol, 68.1%의 수율)를 백색 분말로 수득하였다.

[0715] $[M+H]^+ = 496$

[0716] ^1H NMR: (d6-DMSO), δ : 1.98 (3H, s), 4.69 (2H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 5.23 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.18-7.26 (4H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.54 (1H, s), 7.63-7.77 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.64 (1H, s), 9.13 (2H, brs), 10.04 (1H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 13.31 (1H, s), 14.85 (1H, brs).

[0717] **실시예 18**

[0718] **4-메틸-2-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-티아졸-5-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**



[0719]

[0720] **A. 2-(4-브로모-벤질)-4-메틸-티아졸-5-카르복시산 에틸 에스테르**

[0721] 피리딘 (30 mL) 및 에탄올 (30 mL) 중의 2-(4-브로모페닐)에탄티오아미드 (1.98 g, 8.60 mmol) 및 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트 (1.428 mL, 10.32 mmol) 용액을 90°C에서 18시간 교반하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각 후 감압하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하여, 2N 염산 (100 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 브린 (50 mL)으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조산물을 크로마토그래피로 정제하여 (40 g 컬럼, EtOAc / Hex 0-50% 수율), 2-(4-브로모-벤질)-4-메틸-티아졸-5-카르복시산 에틸 에스테르 (1.33 g, 5.00 mmol, 52.1%의 수율)를 백색 결정 고형물로 수득하였다.

[0722] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340, 342$

[0723] **B. 포타슘 트리플루오로(N-메틸폼에피졸)보레이트**

[0724] 포타슘 헥사메틸디실라지드 (2.992g, 15.00 mmol)를, 다이옥산 (10 mL) 중에 교반한 4-메틸-1H-피라졸 (1.067g, 13.00 mmol) 및 포타슘 브로모메틸트리플루오로보레이트 (2.008g, 10 mmol)의 혼합물에 점적 첨가하였다. 제조되는 혼합물을 85°C에서 밤새 교반한 다음 일주일 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2 mL)로 킁칭하고, 감압 하에 건조하였다 (수조, 50°C). 조산물 고형물을 HPLC 등급의 뜨거운 아세톤 용액에 용해한 다음 여과하여 KCl을 제거하였다. 여과물을 감압하 농축하고, 아세톤 (14 mL)에 용해한 다음, Et₂O (30 mL)를 첨가하여 석출하여, 원하는 산물 (660 mg, 2.91 mmol, 29.1%의 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[0725] **C. 4-메틸-2-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-티아졸-5-카르복시산 에틸 에스테르**

[0726] 다이옥산 (4 mL) 및 물 (1 mL) 중의 포타슘 트리플루오로(N-메틸폼에피졸)보레이트 (386 mg, 1.911 mmol) 및 2-(4-브로모-벤질)-4-메틸-티아졸-5-카르복시산 에틸 에스테르 (591 mg, 1.737 mmol) 혼합물을 교반하고, 1시간 환류 가열하였다. 다이옥산 (8 mL) 및 물 (2 mL) 중의 소듐 2'-(다이사이클로헥실포스포노)-2,6-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-설포네이트 (89 mg, 0.174 mmol), $[\text{PdCl}(\text{알릴})]_2$ (31.8 mg, 0.087 mmol) 및 세슘 카보네이트 (1698 mg, 5.21 mmol)를 아르곤으로 15분간 탈기하였다. 그런 후, 혼합물을 가열하고, 밤새 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 희석하고, 실리카에 흡착시킨 후 크로마토그래피 (12 g 컬럼, 0-50% EtOAc / 이소헥산)로 정제하여, 4-메틸-2-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-티아졸-5-카르복시산 에틸 에스테르 (278 mg, 0.547 mmol, 31.5%의 수율)를 끈적한 노란색 오일로서 수득하였다.

[0727] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 356$

[0728] **D. 4-메틸-2-[4-(4-메틸-피라졸-1-일 메틸)-벤질]-티아졸-5-카르복시산**

[0729] 4-메틸-2-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-티아졸-5-카르복시산 에틸 에스테르 (278 mg, 0.782 mmol)를 THF (1 mL) 및 물 (0.5 mL) 중에 교반한 용액에, 실온에서, 소듐 하이드록사이드 (130 mg, 3.25 mmol)를 첨가하였다. 제조되는 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 2M NaOH (5 mL)에 재용해하여, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 그런 후, 수 상을 pH ~3으로 산성화하고, EtOAc (3 x 5mL)로 추출하였

다. 유기 상을 조합하여 건조 (MgSO₄) 및 여과하고, 감압 하에 증발하여, 4-메틸-2-[4-(4-메틸-피라졸-1-일 메틸)-벤질]-티아졸-5-카르복시산 (232 mg, 0.602 mmol, 77%의 수율)을 얻은 노란색 고형물로 수득하였다.

[0730] $[M+H]^+ = 328$

[0731] E. 4-메틸-2-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-티아졸-5-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드

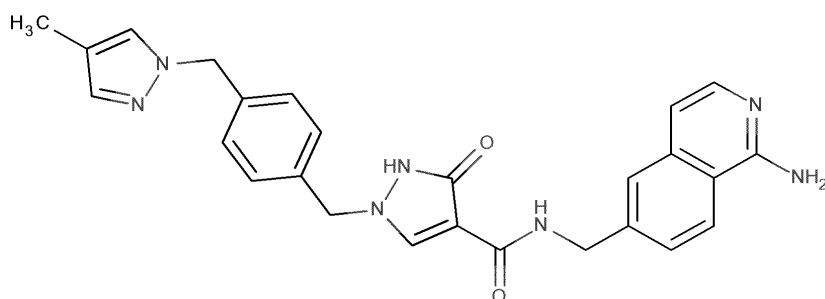
[0732] 실시예 13의 방법 C의 공정

[0733] $[M+H]^+ = 483$

[0734] ¹H NMR: (d6-DMSO), δ : 2.00 (3H, s); 2.55 (3H, s); 4.28 (2H, s); 4.56 (2H, d, J = 5.8 Hz); 5.23 (2H, s); 7.15 - 7.36 (6H, m); 7.56 (1H, t, J = 0.9 Hz); 7.62 - 7.71 (2H, m); 7.78 (1H, d, J = 1.6 Hz); 8.52 (1H, d, J = 8.7 Hz); 8.80 (1H, t, J = 5.9 Hz); 9.00 (2H, s); 13.04 (1H, s)

[0735] 실시예 19

[0736] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드



[0737]

[0738] A. 에틸 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트

[0739] EtOH (10mL) 중의 소듐 에탄올레이트 (1418 mg, 20.83 mmol) 및 다이에틸 2-(에톡시메틸렌)말로네이트 (842 μ L, 4.17 mmol) 용액에, EtOH (20 mL) 중의 1-(4-(하이드라지닐메틸)벤질)-4-메틸-1H-피라졸, 2HCl (1446 mg, 5 mmol) 용액을 얼음조에서 냉각시키면서 점적 첨가하였다. 제조된 혼합물을 교반하여, 밤새 실온까지 승온시켰다. 반응 혼합물을 진공 농축한 다음 DCM (50 mL) 및 물 (50 mL, 1N HCl로 pH 5로 조정됨) 간에 배분하였다. 수 층을 DCM (2 x 50 mL)로 추출하고, 유기 상을 조합하여 브린 (50 mL)으로 행군 후, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하여, 노란색 오일을 수득하였다. 이를 크로마토그래피 (실리카)에 의해 0 -> 40% MeCN/DCM의 농도 구배로 용출시켜 정제함으로써, 210 mg의 에틸 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트를 수득하였다.

[0740] $[M+H]^+ = 341$

[0741] B. 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸-4-카르복시산

[0742] THF (2 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 혼합물 중의 에틸 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (200 mg, 0.588 mmol) 용액에 리튬 하이드록사이드 (70.4 mg, 2.94 mmol) 수용액 (0.75 mL)을 처리하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 교반하였다. 추가로 물 (0.5 mL)을 첨가하여 투명하게 만들고, 혼합물을 밤새 50°C에서 가열하였다. 유기 상을 진공 제거하고, 수 상을 분별 깔대기에 물 (7 mL)과 함께 이동시켰다. 수 상 (pH 10에서)을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 수 층을 모아, 1M HCl로 pH 4로 조정하였고, 석출물이 형성되었다. 이를 5분간 정치시킨 후, 초음파 처리하여 미세한 분말을 수득하였고, 이를 여과에 의해 수집하여 소량의 물로 행구었다. CaCl₂ 존재 하의 진공 건조시, 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸-4-카르복시산 (147 mg, 0.466 mmol, 79%의 수율)이 오프 화이트 분말로서 분리되었다.

[0743] $[M+H]^+ = 313$

[0744] C. 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드

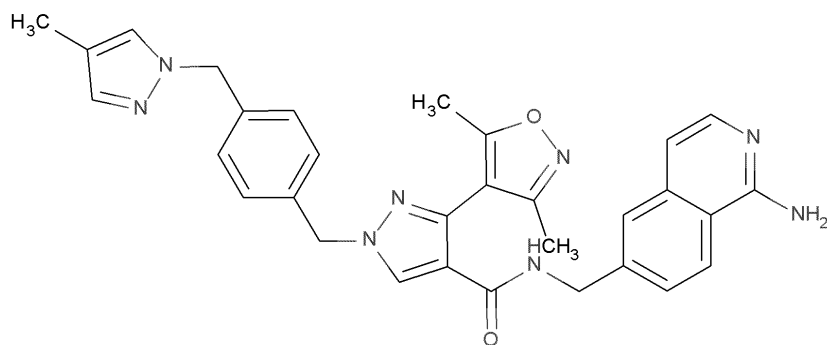
[0745] 신틸레이션 바이얼에 1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸-4-카르복시산 (75 mg, 0.240 mmol), 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민 다이하이드로클로라이드 (65.0 mg, 0.264 mmol), HATU (100 mg, 0.264 mmol) 및 무수 DCM (2 mL) 및 무수 DMF (0.3 mL)를 넣었다. N,N-다이이소프로필에틸아민 (167 μ l, 0.961 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 2시간 교반하였다. 추가로 HATU (30 mg), N,N-다이이소프로필에틸아민 (80 μ l) 및 아민 (20 mg)을 DMF (1 mL)와 더불어 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 2.5시간 가열하였다. 반응물을 EtOAc (25 mL) 및 2N NaOH (15 mL) 간에 배분하였다. 수 층을 추가의 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하고, 유기 상을 조합하여 건조 (MgSO₄), 여과 및 농축하였다. 수 상 및 유기 상에 대한 HPLC에 따르면, 모든 산물이 수 층에 존재하는 것으로 확인되었다. 이를 농축 HCl로 pH7로 적정하였고 (일부 상대적으로 불용성 물질이 형성됨), EtOAc (미량의 MeOH 함유, 2 x 30 mL) 및 DCM (미량의 MeOH 함유, 30 mL)로 추출하였다. 유기 상들을 조합하여 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하였다. 잔류물을 DCM 및 MeOH로 순차적으로 트리투레이션하여, 노란색 고형물 ~15 mg을 수득하였다. THF로 용출시키는 크로마토그래피 (실리카)에 의해 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 (9 mg, 0.012 mmol, 4.81 % 수율, 70% 순도)를 백색 분말로 수득하였다.

[0746] $[M+H]^+ = 468$

[0747] NMR (d₆-DMSO) δ : 1.98 (3H, s), 4.55 (2H, d, J= 6.0Hz), 5.09 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.82 (2H, br.s), 6.87 (1H, d, J= 6.2Hz), 7.16-7.26 (5H, m), 7.38 (1H, dd, J= 8.6, 1.8Hz), 7.52 (2H, m), 7.74 (1H, d, J= 5.8Hz), 7.93 (1H, t, J= 6.1Hz), 8.04 (1H, s), 8.14 (1H, d, J= 8.6Hz), 11.10 (1H, br.s).

[0748] 실시예 20

[0749] 3-(3,5-다이메틸-이소자졸-4-일)-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드



[0750]

[0751] A: 에틸 3-브로모-1H-피라졸-4-카르복실레이트

[0752] 무수 MeCN (80 mL) 중의 tert-부틸 나이트라이트 (3.04 mL, 25.6 mmol) 용액에 구리(II) 브로마이드 (5.71 g, 25.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 N₂ 하에 교반한 다음 에틸 3-아미노-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (3.39 g, 21.85 mmol)를 15분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 30분간 교반한 다음 70℃에서 2시간 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 진공 하에 아세트니트릴을 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (250 mL)에 용해하고, 브린 (3 x 100 mL)으로 세척, 건조 (MgSO₄), 여과 및 농축하여, 진녹색 고형물을 수득하였다 (5.64 g, 18.02mmol, 82% 수율, 70% 순도). 이 산물은 정제하지 않고 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0753] $[M+H]^+ = 219/221$

[0754] B: 3-브로모-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일 메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르

[0755] 에틸 3-브로모-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (500 mg, 2.283 mmol) 및 1-(4-(클로로메틸)벤질)-4-메틸-1H-피라

졸 (504 mg, 2.283 mmol)을 DMF (2.5 mL) 중에 교반한 현탁액에 포타슘 카보네이트 (631 mg, 4.57 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1.5시간 교반하였다. 가열을 24시간 동안 50℃까지 증가시킨 후, 반응물을 EtOAc (50 mL) 및 물 (30 mL) + 브린 (30 mL)으로 희석하였다. 수 층을 추가의 EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하고, 유기 상을 조합하여 건조 (MgSO₄), 여과 및 농축하였다. 조산물을 크로마토그래피 (실리카)에 의해 0 → 45% EtOAc/이소-헥산의 농도 구배로 용출시키고 40%에서 홀딩하여 정제함으로써, 2종의 위치이성질체를 용리시켰다.

[0756] 5-브로모-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (54 mg, 0.100 mmol, 4.40%의 수율)는 투명 검으로서 분리하였으며, 이를 입상 결정화하였고, 2D nOesy에서 벤질 프로톤과 피라졸 코어 거리 프로톤 간의 상호작용은 확인되지 않았다 (8.03 ppm).

[0757] [M+H]⁺ = 403/405

[0758] 원하는 이성질체 3-브로모-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (217 mg, 0.527 mmol, 23%의 수율)는 투명 검으로서 분리하여, 입상 결정화하였다. 2D nOesy에서 벤질 프로톤 쌍들 중 하나와 피라졸 코어 고리 프로톤 간의 상호작용이 확인되었고 (8.52 ppm), 이는 원하는 이성질체임을 검증해준다.

[0759] [M+H]⁺ = 403/405

[0760] **C: 3-(3,5-다이메틸-이속사졸-4-일)-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르**

[0761] 3-브로모-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일 메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (85 mg, 0.211 mmol), 3,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이속사졸 (58.8 mg, 0.263 mmol), 포타슘 카보네이트 (65.5 mg, 0.474 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (24.36 mg, 0.021 mmol) 혼합물을 마이크로웨이브 바이얼에서 조합한 다음 다이옥산 (0.6 mL) 및 물 (0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 5분간 N₂로 탈기한 다음 100℃에서 5.5시간 동안 가열한 후, 밤새 주위 온도에 두었다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL) 및 물 (30 mL) 간에 배분하였다. 수 층은 추가의 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하고, 유기 상을 조합하여 브린 (20 mL)으로 세척, 건조 (MgSO₄), 여과 및 농축하였다. 조산물 잔류물을 크로마토그래피 (실리카)에 의해 0 → 60 % EtOAc/이소-헥산의 농도 구배로 용출시켜 정제함으로써, 3-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (37 mg, 0.086 mmol, 41.0%의 수율)를 백색 분말로 수득하였다.

[0762] [M+H]⁺ = 420

[0763] **D: 3-(3,5-다이메틸-이속사졸-4-일)-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산**

[0764] 3-(3,5-다이메틸-이속사졸-4-일)-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (32.3 mg, 0.077 mmol)를 THF (0.25 mL) 및 MeOH (0.25 mL) 중에 교반한 용액에, 리튬 하이드록사이드 (4.61 mg, 0.193 mmol) 수용액 (0.25 mL)을 처리하였다. 석출물이 빨리 형성되었다. 추가로 MeOH (0.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 3시간 교반하였다. LCMS에 따르면 가수분해는 ~15%에 불과하였다. 용액이 형성될 때까지, THF를 추가로 첨가하였다 (총 부피 ~2.5 mL). 추가로 LiOH (5 mg)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 3시간 가열한 다음 주위 온도에서 밤새 두었다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 EtOAc (5 mL) 및 물 (4 mL) 간에 배분하였다. 수 층을 1M HCl로 ~pH 4로 적정하였고, 석출물이 형성되었다. 이를 여과, 물로 세척 및 진공 건조하여, 3-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (21 mg, 0.053 mmol, 69.0%의 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[0765] [M+H]⁺ = 392

[0766] **E: 3-(3,5-다이메틸-이속사졸-4-일)-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드**

[0767] 신틸레이션 바이얼에 3-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (18.7 mg, 0.048 mmol), 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민 다이하이드로클로라이드 (18.81 mg, 0.076 mmol), HATU (19.98 mg, 0.053 mmol), 무수 DCM (0.5 mL) 및 무수 DMF (0.15 mL)를 넣었다. N,N-다이이소프로

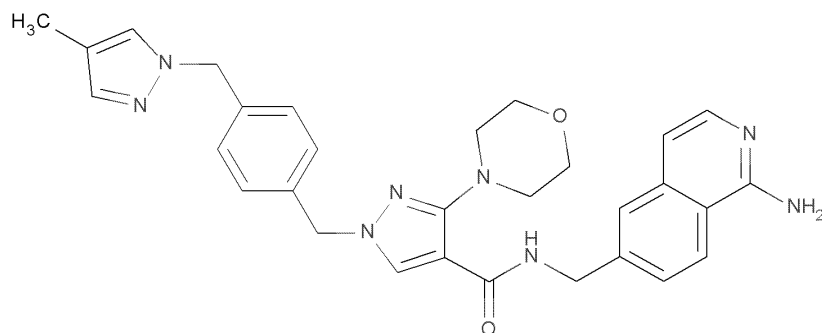
필에틸아민 (33.3 μ l, 0.191 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 MeOH (2 mL)에 재용해한 다음, 강력한 양이온 교환 크로마토그래피 (1.5 g)에서, MeOH로 세척하고, 1% NH₃/MeOH로 용출시켜, 정제하였다. 수득되는 물질을 크로마토그래피 (실리카)에 의해 0 → 10% MeOH (0.3% NH₃)/DCM의 농도 구배로 용출시켜 정제함으로써, 유리 염기를 백색 분말로서 수득하였다. 유리 염기를 DCM (0.75 mL)에 용해한 다음, 4M HCl / 다이옥산 (26.3 μ l, 0.105 mmol)을 처리하였다. 이를 10분간 세워둔 후, 농축하였다. 이를 건조하면, 3-(3,5-다이메틸-이속사졸-4-일)-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 (19 mg, 0.030 mmol, 63.4%의 수율)이 옅은 노란색 분말로 분리되었다.

[0768] $[M+H]^+ = 547$

[0769] NMR (d6-DMSO): 1.98 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.21 (3H, s), 4.53 (2H, d, J= 5.9Hz), 5.23 (2H, s), 5.38 (2H, s), 7.15-7.26 (4H, m), 7.30 (2H, d, J= 8.2Hz), 7.54 (1H, s), 7.63-7.71 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.53 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.80 (1H, t, J= 6.0Hz), 9.09 (2H, brs), 13.26 (1H, brs).

[0770] **실시예 21**

[0771] **1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-모르폴린-4-일-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**



[0772]

[0773] **A: 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-모르폴린-4-일-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르**

[0774] 마이크로웨이브 바이얼에 3-브로모-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일 메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (300 mg, 0.744 mmol), RuPhos 프리촉매, 클로로(2-다이사이클로헥실포스포노-2',6'-다이이소프로폭시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) (34.7 mg, 0.045 mmol), 다이사이클로헥실(2',6'-다이이소프로폭시-[1,1'-바이페닐]-2-일)포스핀 - RuPhos (20.83 mg, 0.045 mmol), 모르폴린 (386 μ l, 4.46 mmol), 세슘 카보네이트 (630 mg, 1.934 mmol) 및 무수 THF (5 mL)를 넣었다. 혼합물을 간단히 N₂로 탈기하고, 10분간 주위 온도에서 교반한 다음, 85°C (DrySyn 조 온도)까지 밤새 가열하였다. LCMS에서, 출발 물질:탈브롬화:산물의 혼합물이 ~1:1:1인 것으로 확인되었다. 추가로, RuPhos 프리촉매, 클로로(2-다이사이클로헥실포스포노-2',6'-다이이소프로폭시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) (34.7 mg, 0.045 mmol), 다이사이클로헥실(2',6'-다이이소프로폭시-[1,1'-바이페닐]-2-일)포스핀 - RuPhos (20.83 mg, 0.045 mmol) 및 모르폴린 (150 μ l)을 첨가한 후, 혼합물을 85°C (DrySyn 조 온도)에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL) 간에 배분하였다. 수 상을 EtOAc (10 mL)로 추출하고, 유기 상을 조합하여 브린 (5 mL)으로 세척, 건조 (MgSO₄), 여과 및 농축하였다. 조산물을 크로마토그래피 (실리카)에 의해 0 → 80% EtOAc/이소-헥산의 농도 구배로 용출시켜 정제함으로써, 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-모르폴린-4-일-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (128 mg, 0.309 mmol, 41.6%의 수율)를 투명한 검으로써 수득하였다.

[0775] $[M+H]^+ = 410$

[0776] **B: 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-모르폴린-4-일-1H-피라졸-4-카르복시산**

[0777] 에틸 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-모르폴린-4-일-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (125 mg, 0.305 mmol)를 THF (1 mL) 및 MeOH (1 mL) 중에 교반한 용액에, 리튬 하이드록사이드 (18.28 mg, 0.763 mmol)

수용액 (1 mL)을 처리하고, 혼합물을 주말 동안 40℃에서 가열하였다. 남아있는 모든 유기 상에서 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 EtOAc (10 mL) 및 물 (7 mL) 간에 배분하였다. 수 층을 1M HCl로 ~pH 4로 조정하였다. 수 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하고, 유기 상을 조합하여 건조 (MgSO₄), 여과 및 농축하여, 1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-3-모르폴리노-1H-피라졸-4-카르복시산 (109 mg, 0.271 mmol, 89%의 수율)을 끈적한 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0778] $[M+H]^+ = 382$

[0779] **C: 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-모르폴린-4-일-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**

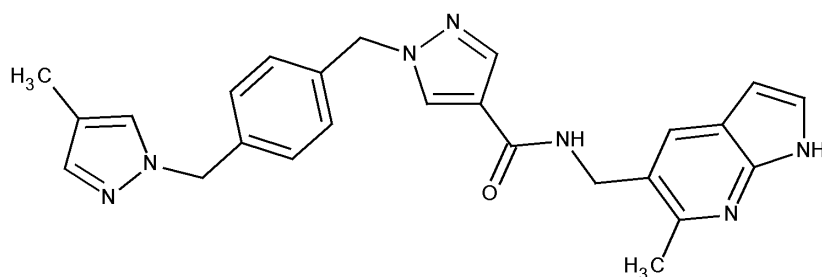
[0780] 신틸레이션 바이얼에 1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-3-모르폴리노-1H-피라졸-4-카르복시산 (106 mg, 0.278 mmol), 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민 다이하이드로클로라이드 (82 mg, 0.333 mmol), HATU (116 mg, 0.306 mmol), 무수 DCM (1 mL) 및 무수 DMF (0.3 mL)를 넣었다. *N,N*-다이이소프로필에틸아민 (194 μ l, 1.112 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 MeOH (2 mL)에 재용해하여, 강력한 양이온 교환 크로마토그래피 (2.5 g)에 의해 MeOH로 세척하고, 1% NH₃/MeOH로 용리시켜 정제하였다. 수득되는 물질을 크로마토그래피 (실리카)에 의해 0 → 10% MeOH (0.3% NH₃)/DCM의 농도 구배로 용출시켜 정제함으로써, 유리 염기를 백색 폼으로서 수득하였다. 유리 염기를 DCM (0.75 mL) 및 MeOH (0.15 mL)에 용해한 다음 4M HCl / 다이옥산 (153 μ l, 0.611 mmol)을 처리하였다. 이를 10분간 세워둔 후 농축하였다. 이를 건조하여, 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-모르폴린-4-일-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 (125 mg, 0.212 mmol, 76%의 수율)를 모노 HCl 염으로서, 옅은 노란색 분말을 분리하였다.

[0781] $[M+H]^+ = 537$

[0782] NMR (d₆-DMSO): 1.98 (3H, s), 3.03-3.10 (4H, m), 3.58-3.64 (4H, m), 4.58 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.18 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.16-7.28 (6H, m), 7.55 (1H, s), 7.65-7.72 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.48-8.60 (2H, m), 9.16 (2H, br.s), 13.39 (1H, br.s).

[0783] **참조 실시예 22**

[0784] **1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드**



[0785] **A. 6-아미노-5-요오도-2-메틸니코티노니트릴**

[0786] 6-아미노-2-메틸니코티노니트릴 (3.0 g, 22.53 mmol) 및 1-요오도피롤리딘-2,5-다이온 (8.62 g, 38.3 mmol)을 드라이 DMF (35 mL)에 용해하였다. 갈색 용액을 24시간 동안 80℃까지 가열한 다음 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하였다. EtOAc (4 x 75 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하여 물 (5 x 30 mL), 브린 (50 mL)으로 헹군 후 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 진공 농축하였다. 조산물을 RediSep (80 g 컬럼, 0-30% EtOAc / 이소-헥산)에서 크로마토그래피로 정제하여, 6-아미노-5-요오도-2-메틸니코티노니트릴로 동정되는 갈색 고형물을 수득하였다 (3.0 g, 9.84 mmol, 43.7 % 수율)

[0788] $[M+H]^+ = 260$

[0789] **B. 6-아미노-2-메틸-5-((트리메틸실릴)에틸닐)니코티노니트릴**

[0790] 건조된 플라스크에, N₂ 하에 6-아미노-5-요오도-2-메틸니코티노니트릴 (4 g, 13.13 mmol), 트리에틸아민 (2.74 mL, 19.69 mmol), 드라이 THF (30 mL) 및 드라이 DCM (10 mL)를 투입하여, 오렌지색 용액을 제조하였다. 이를 5분간 N₂로 탈기한 다음, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (0.276 g, 0.394 mmol) 및 구리(I) 아이오다이드 (0.125 g, 0.656 mmol)를 첨가하여 검은 색의 현탁액을 제조하였다. 그런 후, 에틸닐트리메틸실란 (2.040 mL, 14.44 mmol)을 5분에 걸쳐 점적 첨가하여, 적색/갈색 용액을 제조하였으며, 이를 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL) 및 물 (100 mL)로 분할하였다. 수 층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고, 유기 층을 모아 물 (2 x 50 mL) 및 브린 (50 mL)으로 행군 후 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 진공 농축하였다. 조산물을 RediSep에서 크로마토그래피로 정제하여 (80 g 컬럼, 0-25% EtOAc / 이소-헥산), 6-아미노-2-메틸-5-((트리메틸실릴)에틸닐)니코티노니트릴로 동정되는 옅은 오렌지색 고형물을 수득하였다 (2.2 g, 9.40 mmol, 72 % 수율)

[0791] $[M+H]^+ = 230$

[0792] C. N-아세틸-N-(5-시아노-6-메틸-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-일)아세트아미드

[0793] 플라스크에, N₂ 하에, 6-아미노-2-메틸-5-((트리메틸실릴)에틸닐)니코티노니트릴 (2.2 g, 9.59 mmol) 및 피리딘 (15 mL, 9.59 mmol)을 투입하였다. 혼합물을 얼음조에서 냉각시킨 후 아세틸 클로라이드 (1.569 mL, 22.06 mmol)를 점적 첨가하여, 연한 황갈색 현탁액을 제조하였다. 이를 10분 간 교반하고, 실온으로 승온한 후 40℃에서 1시간 가열하였다. 드라이 THF (10 mL)를 첨가하여, 반응물을 2시간 더 교반하였다. 드라이 DCM (10 mL)을 첨가하여, 실온에서 3일간 교반하였다. 60℃까지 2시간 가열하였다. 이를 실온에서 18시간 더 교반하였다. 휘발성 물질은 진공 제거하고, 잔류물은 톨루엔 (30 mL)과 공비혼합하였다. LCMS에서, 대부분이 출발 물질이고, 모노 및 다이 아실화 증거가 일부 확인되었다. DCM (20 mL)에 재현탁하여 피리딘 (1.940 mL, 23.98 mmol)을 처리한 후 아세틸 클로라이드 (1.569 mL, 22.06 mmol)를 처리하였다. 제조되는 현탁액을 실온에서 18시간 교반하였다. LCMS에서 모노 및 비스 아실화로의 변환이 확인되었으며, m/z 트레이스에 출발 물질의 존재가 확인되었다. 반응물을 1시간 40℃로 가열하였다. LCMS에서 비스-아실화된 물질로의 변환이 확인되었다 (~60% 순도). 이를 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 1N HCl (60 mL)로 행구었다. 수 층을 EtOAc (50 mL)로 추출하고, 유기 층을 모아 포화 수성 NaHCO₃ (30 mL), 물 (30 mL) 및 브린 (30 mL)으로 세정, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 진공 농축하여, 갈색 잔류물을 수득하였다 (4.0 g). 조산물을 RediSep에서 크로마토그래피로 정제하였다 (40 g 컬럼, 0-20% EtOAc / 이소-헥산). 물질을 갈색 오일로서 분리하였다 (4.0 g). LCMS에 의한 분석으로 N-아세틸-N-(5-시아노-6-메틸-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-일)아세트아미드가 검증되었으며 (60% 순도, UV), 불순물 3종이 포함되어 있었다 (각각 10-15%). 후속 반응에 추가적으로 정제/분석하지 않고 사용하였다.

[0794] D. 6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴

[0795] 플라스크에, N₂ 하에, N-아세틸-N-(5-시아노-6-메틸-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-일)아세트아미드 (4.3 g, 6.86 mmol), 드라이 THF (20.0 mL)를 투입한 다음, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중의 1.0 M) (10.29 mL, 10.29 mmol)를 투입하였다. 진갈색 반응 혼합물을 70℃까지 가열한 다음 EtOAc (100 mL)로 희석한 다음 물 (50 mL) 및 브린 (50 mL)으로 세정, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 진공 농축하였다. 조산물을 RediSep에서 크로마토그래피로 정제하여 (40 g 컬럼, 0-35% EtOAc / 이소-헥산), 2종의 주 피크를 용출시켰다. 플라스크에, N₂ 하에, N-(5-시아노-3-에틸닐-6-메틸피리딘-2-일)아세트아미드 (1.03 g, 3.21 mmol), 드라이 THF (2.0 mL)를 첨가하였고, 옅은 노란색 용액이 제조되었다. 다음으로, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중의 1.0 M) (15 mL, 15.00 mmol)를 첨가하여 72시간까지 1시간 가열하여, 진 오렌지색의 용액을 제조하였다. HPLC에서 출발 물질의 완전한 소비가 확인되었다. 이를 실온으로 냉각시켜 EtOAc (150 mL)로 희석하고, 물 (100 mL)로 행구었다. 수 층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음 유기 층을 모아 물 (2 x 50 mL), 브린 (50 mL)으로 행구하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 진공 농축하여, Et₂O:MeOH (9:1, 15 mL) 중에 슬러리화된 오렌지색 고형물을 수득하였으며, 이를 여과를 통해 수집한 다음, Et₂O (15 mL)로 행구었다. 10분간 석선에 의해 건조 후 진공 오븐에서 1시간 건조하여, 6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴로 동정되는 황갈색 고형물을 수득하였다 (0.69 g, 4.26 mmol, 74.7 % 수율).

[0796] $[M+H]^+ = 158$

[0797] **E. *tert*-부틸 ((6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)카바메이트**

[0798] 플라스크에, N₂ 하에, 6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보니트릴 (0.64 g, 4.07 mmol), 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트 (1.777 g, 8.14 mmol), 니켈(II) 클로라이드 (0.053 g, 0.407 mmol) 및 MeOH (50 mL)를 투입하여, 옅은 황갈색 현탁액을 제조하였다. 이를 얼음조에서 냉각시킨 후 소듐 보로하이드라이드 (1.078 g, 28.5 mmol)를 1시간에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 얼음조에서 18시간 동안 실온으로 승온시켰다. 휘발성 물질을 진공 제거하고, 갈색 잔류물을 DCM (100 mL) 및 포화 NaHCO₃ (50 mL) 간에 배분하였다. 수 층을 DCM (2 x 30 mL)로 추출한 다음 유기 층을 모아 브린 (50 mL)으로 행군 후, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 진공 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (RediSep 40 g, 건식 주입, 0-100% EtOAc / 이소-헥산). 이를 밤새 오븐 (40 °C)에서 진공 건조하였다. 이로써 *tert*-부틸 ((6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)카바메이트로 동정되는 백색 고형물이 수득되었다 (0.74 g, 2.78 mmol, 68.2 % 수율).

[0799] $[M+H]^+ = 262$

[0800] **F. 6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메탄아민**

[0801] *tert*-부틸 ((6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)카바메이트 (0.74 g, 2.83 mmol)를 DCM (7.0 mL)에 현탁하였다. TFA (5 mL, 64.9 mmol)를 첨가하고, 제조되는 맑은 노란색 용액을 실온에서 1시간 교반하였다. 물질을 포획에 의해 분리하고, 강력한 양이온 교환 크로마토그래피를 이용하여 MeOH (50 mL)로 행군 후 1% NH₃ / MeOH (100 mL)로 용리시켜, 분리시켰다. 이를 진공 농축한 다음 오븐 (40°C에서 2시간)에서 진공 건조하여, 6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메탄아민으로 동정되는 오프-화이트 고형물을 수득하였다 (0.47 g, 2.62 mmol, 93 % 수율).

[0802] $[M+H]^+ = 162$

[0803] **G. 에틸 1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복실레이트**

[0804] (4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)페닐)메탄올 (500 mg, 2.472 mmol), 에틸 1H-피라졸-4-카르복실레이트 (364 mg, 2.60 mmol) 및 트리페닐포스핀 (713 mg, 2.72 mmol)의 무수 THF (8 mL) 용액에, (*E*)-다이이소프로필 디아젠-1,2-다이카르복실레이트 (560 μL, 2.84 mmol)을 점적 첨가하였다. 실온에서 4시간 후 반응 혼합물을 실리카 상에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 10 → 100% EtOAc/이소-헥산 (~70% EtOAc에서 산물이 용출됨)의 농도 구배로 용리시켜, 정제하였다. 분획들을 증발시켜, 에틸 1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복실레이트로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (610 mg, 1.862 mmol, 75 % 수율).

[0805] $[M+H]^+ = 325$

[0806] **H. 1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산**

[0807] 에틸 1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (610 mg, 1.881 mmol)의 테트라하이드로푸란 (20 mL) 및 물 (10 mL) 용액에 리튬 하이드록사이드 (225 mg, 9.40 mmol)를 처리한 다음, 혼합물을 밤새 교반하면서 50°C에서 가열하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 EtOAc (50 mL) 및 물 (50 mL) 간에 현탁하였다. 수 상을 1M HCl로 pH 1로 적정한 다음 유기 층을 수집하였다. 수 상을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고, 유기 상을 조합하여 브린 (50 mL)으로 세척, 건조 (MgSO₄), 여과 및 농축하여, 1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산으로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (518 mg, 1.713 mmol, 91 % 수율).

[0808] $[M+H]^+ = 297$.

[0809] **I. 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드**

[0810] 신틸레이션 바이알에 1-(4-((4-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (0.092 g, 0.310 mmol)을 넣고, 드라이 DCM (3mL)에 현탁하여, (6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메탄아민 (0.050 g, 0.310 mmol), HATU (0.130 g, 0.341 mmol) 및 *N,N*-다이이소프로필에틸아민 (0.108 mL, 0.620 mmol)을 투입한 다음, 현탁액을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 제조되는 잔류물을 암모늄 클로라이드 포화 용액

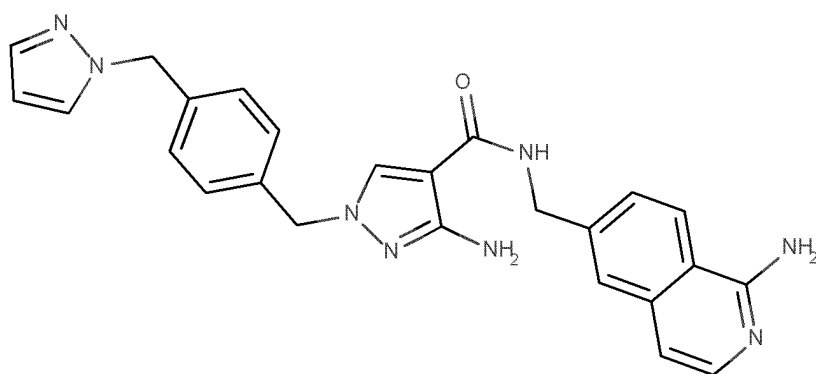
(5mL)으로 퀀칭한 다음 실온에서 밤새 교반하였다. 고형물을 감압 하에 여과하고, 진공 오븐에 2일간 40℃에서 두었다. 고형물을 메탄올 (0.1mL)로 도핑된 에틸 아세테이트 (5mL)로 트리투레이션하고, 초음파 처리 및 감압 여과하여, 옅은 갈색 고형물을 수득하였으며, 이를 40℃의 진공 오븐에 넣어 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (62mg, 0.14mmol, 37% 수율).

[0811] $[M+H]^+ = 440$

[0812] 1H NMR: (d6-DMSO), δ : 1.98 (3H, t, J = 0.7Hz), 2.51 (3H, s), 4.45 (2H, d, J = 5.5Hz), 5.20 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J = 1.9, 3.4Hz), 7.15-7.19 (2H, m), 7.20-7.25 (3H, m), 7.32 (1H, dd, J = 2.4, 3.4Hz), 7.51 (1H, t, J = 0.9Hz), 7.74 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 0.7Hz), 8.25 (1H, d, J = 0.7Hz), 8.41 (1H, t, J = 5.5Hz), 11.37 (1H, s).

[0813] **실시예 23**

[0814] **5-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**



[0815]

[0816] **A. 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-피라졸**

[0817] 4-(클로로메틸)벤질 알코올 (650mg, 4.15mmol) 및 피라졸 (311mg, 4.57mmol)을 MeCN (30mL) 중에 취하였다. K_2CO_3 (860.5mg, 6.23mmol)를 첨가하여, 반응물을 50℃까지 48시간 가열하였다. 휘발성 물질을 진공 제거하였다. 에틸 아세테이트 (60mL) 및 물 (20mL)을 첨가하였다. 유기 층을 여과, 진공 증발하였다. 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 40% EtOAc / Pet. 에테르로 용출시켜 정제함으로써, 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-피라졸로서 동정되는 무색 오일을 수득하였다 (480mg, 61% 수율).

[0818] **B. 1-(4-브로모메틸-벤질)-1H-피라졸**

[0819] 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-피라졸 (480mg, 2.55mmol) 및 트리페닐포스핀 (769mg, 2.93mmol)을 DCM (15mL) 중에 취하였다. 제조된 용액을 얼음조에서 냉각시킨 후 탄소 테트라브로마이드 (930mg, 2.81mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 (2 x 50 mL) 및 브린 (30 mL)으로 행군 후 진공 농축하였다. 조산물을 플래시 크로마토그래피 (실리카) (20-40 % EtOAc/ Pet. 에테르)에 의해 정제하였다. 화합물이 함유된 분획을 진공 농축하여, 1-(4-브로모메틸-벤질)-1H-피라졸로 동정되는 오프 화이트 고형물을 수득하였다 (410mg, 64% 수율).

[0820] **C. 3-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 및 5-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르.**

[0821] 아세트니트릴 (7mL) 중의 5-아미노-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (200mg, 1.29mmol)에, 포타슘 카보네이트 (356mg, 2.58mmol)와 1-(4-브로모메틸-벤질)-1H-피라졸 (324mg, 1.29mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 18시간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카)에서 6:6:7 아세트니트릴 : 에틸 아세테이트 : Pet. 에테르로 용출시켜 정제하여, 3-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (129mg, 31% 수율) 및 5-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르를 수득하였다 (119mg, 28% 수율).

[0822] **D. 3-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산**

[0823] 에탄올 (20mL) 중의 3-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (119mg, 0.37mmol)에 소듐 하이드록사이드 (102mg, 2.56mmol)를 첨가하고, 반응물을 48시간 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공 농축하였다. 조산물 잔류물을 물 (2 mL)에 용해한 다음 pH를 2M HCl로 pH ~ 5로 적정하였다 (반응 혼합물이 불투명해질 때까지). EtOAc를 첨가하였고, 고형물이 유기 층으로 갔으며, 용해되지 않았다. 수 층을 제거한 다음, 유기 층을 여과하여, 오프 화이트 고형물을 수득하였고, 이를 다이에틸 에테르로 행귀 3-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산을 수득한 후, 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0824] **E. 3-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 TFA 염**

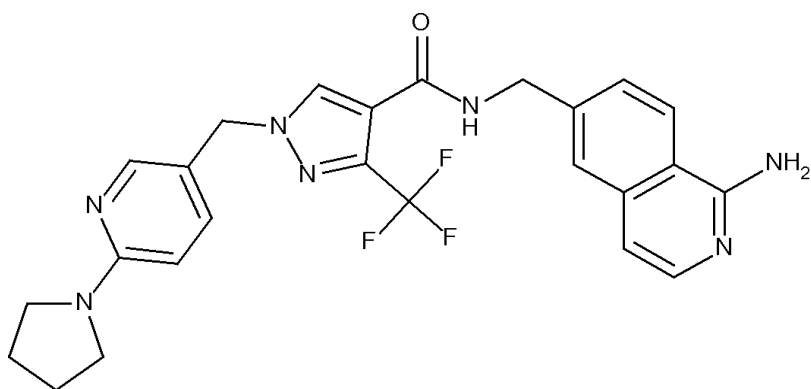
[0825] 다이클로로메탄 (15mL) 및 DMF (2mL) 중의 3-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (49.1mg, 0.17mmol) 용액에, 0℃에서 HOBt (26.8mg, 0.20mmol) 및 수용성 카르보디이미드 (44.3mg, 0.23mmol)를 첨가하였다. 15분간 교반한 후, 트리에틸아민 (115μL, 0.83mmol) 및 6-아미노메틸-이소퀴놀린-1-일아민 (28.6mg, 0.17mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온으로 승온 후 18시간 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30mL) 및 물 (10mL) 간에 배분하였다. 유기 층을 브린 (30mL)으로 행구었다. 유기 층을 건조 (MgSO₄), 여과 및 농축하였다. 이를분취용 HPLC로 정제하여, 3-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 TFA 염을 오프 화이트 고형물로서 수득하였다.

[0826] $[M+H]^+ = 453$

[0827] ¹H NMR: (d₆-DMSO), δ: 2.98 (1H, br s), 4.02 (2H, br s), 4.55 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.07 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.26 (1H, t, J= 2.0), 7.19-7.25 (5H, m), 7.44 (1H, d, 1.8Hz), 7.64 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.68 (1H, dd, J= 8.7, 1.3 Hz), 7.79 (2H, dd, J= 9.0, 2.0Hz), 8.02 (1H, s), 8.49 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.51 (1H, t, J= 5.7Hz), 8.93 (2H, br s), 12.84 (1H, br s).

[0828] **실시예 24**

[0829] 1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드



[0830]

[0831] **A. 5-브로모메틸-2-플루오로-피리딘**

[0832] 2-플루오로-5-메틸피리딘 (5.0g, 45mmol)을 1,2-다이클로로에탄 (120mL)에 용해하였다. 이 용액에 N-브로모숙신이미드 (9.61g, 54mmol) 및 아조비스이소부티로니트릴 (AIBN) (739mg, 4.5mmol)을 첨가하였다. 반응물을 환류 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (100mL)으로 희석하고, 물 (1x50mL) 및 브린 (1x30mL)으로 행균 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 95% Pet. 에테르, 5% EtOAc으로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 5-브로모메틸-2-플루오로-피리딘으로 동정되는 노란색 오일을 수득하였다 (6.89g, 36.25mmol, 81% 수율).

[0833] $[M+H]^+ = 192$

[0834] **B. 1-(6-플루오로-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르**

[0835] 에틸 3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (1.57g, 7.53mmol)를 DMF (20mL)에 용해하고, 5-브로모메틸-2-플루오로-피리딘 (1.3g, 6.84mmol) 및 세슘 카보네이트 (6.69g, 20.53mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 50℃에서 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc (100mL)로 희석하고, 이 용액을 물 (1x30mL) 및 브린 (1x30mL)으로 행균 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)로 정제하여, 85% Pet. 에테르, 15% EtOAc로 용출시킨 후 분획을 모아 진공 증발함으로써, 1-(6-플루오로-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (1.26g, 3.97mmol, 58% 수율).

[0836] **C. 1-(6-플루오로-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산**

[0837] 1-(6-플루오로-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (1.26g, 3.97mmol)를 THF (50mL) 및 물 (5mL)에 용해하고, 리튬 하이드록사이드 (476mg, 19.86mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 교반하였다. 18시간 후, 용매를 진공 농축하여 잔류물을 EtOAc (50mL) 중에 취하고, 수 층을 분리한 다음 1M HCl로 pH2로 산성화한 후 CHCl₃ (3x50mL)로 추출하였다. 추출물을 모아 물 (1x30mL) 및 브린 (1x30mL)으로 행균 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발함으로써, 1-(6-플루오로-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산으로 동정되는 무색 오일을 수득하였다 (980mg, 3.39mmol, 85% 수율).

[0838] $[M+H]^+ = 290$

[0839] **D. 1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산**

[0840] 1-(6-플루오로-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (300mg, 1.04mmol)을 다이옥산 (25mL) 및 피롤리딘 (2mL)에 용해하고, 반응 혼합물을 80℃에서 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc (100mL)로 희석하고, 이 용액을 물 (1x30mL) 및 브린 (1x30mL)으로 행균 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 1% AcOH, 9% MeOH, 90% CHCl₃로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산으로 동정되는 백색 포말형 고형물을 수득하였다 (267mg, 0.785mmol, 76% 수율).

[0841] $[M+H]^+ = 341$

[0842] **E. 1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**

[0843] 1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (180mg, 0.53mmol)을 CH₂Cl₂ (50mL) 및 DMF (2.5mL)에 용해하였다. 이 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 6-아미노메틸-이소퀴놀린-1-일아민.HCl (122mg, 0.58mmol)을 첨가한 다음 HOBt (77mg, 0.58mmol) 및 트리에틸아민 (161mg, 1.58mmol)을 첨가하였다. 수용성 카르보디이미드 (122mg, 0.63mmol)를 이후 첨가하였다. 0℃-실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (100mL) 및 이소프로판올 (10mL)로 희석하고, NaHCO₃ (1x30mL), 물 (1x30mL) 및 브린 (1x30mL)으로 행균 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리액 15% MeOH, 85% CHCl₃로 정제하고, 분획을 모아 진공 증발함으로써, 백색 고형물을 수득하였다. 잔류물에 HCl/메탄올 (4mL)을 처리하고, 용매를 진공 증발시킨 후, 잔류물을 물/아세트니트릴로부터 동결 건조하여, 1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드로 동정되는 백색 고형물을 수득하였다 (135mg, 0.254mmol, 48% 수율).

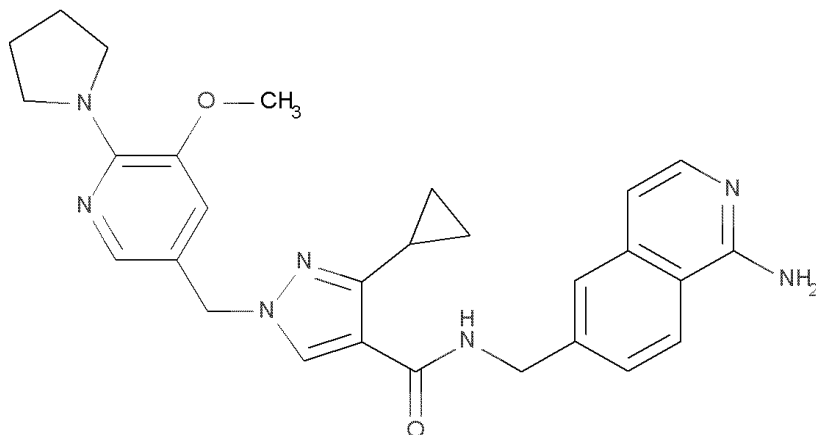
[0844] $[M+H]^+ = 496$

[0845] ¹H NMR: (d₆-DMSO), δ: 2.01 (4H, t, J= 6.0Hz), 3.47 (4H, t, J= 6.3Hz), 4.59 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.45 (2H, s), 7.10 (1H, d, J= 9.0Hz), 7.20 (1H, d, J= 7.1Hz), 7.70 (2H, dd, J= 1.2 and 8.3Hz), 7.81 (1H, s), 7.94 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.15 (1H, s), 8.58 (1H, d, J= 8.7Hz), 8.64 (1H, s), 9.17-9.20 (2H, m), 13.30 (1H, s).

[0846] **실시예 25**

[0847] **3-사이클로프로필-1-(5-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀**

린-6-일메틸)-아미드



A: (6-클로로-5-메톡시-피리딘-3-일)-메탄올

질소 하에서, 0℃로 냉각시킨, 무수 THF (20mL) 중에 교반한 6-클로로-5-메톡시-니코틴산 메틸 에스테르 (0.5g, 2.48mmol) 용액에, LiAlH₄ (104mg, 2.728mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 실온으로 승온되게 두었다. 반응물을 0℃로 냉각시킨 후 물 (5mL)로 킁쳤다. 포타슘 소듐 타르트레이트 (Rochelle의 염)을 첨가하여, 현탁물이 교란되게 하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 물 (20mL) 및 에틸 아세테이트 (100mL)로 행구었다. 여과물을 수집하여, 층 분리하였다. 수성 에틸 아세테이트 (3 x 20mL)로 추출하였다. 유기 층을 모아 브린 (50mL)으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 다음 진공 하에 용매를 제거하였다. 조산물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 최대 40% Pet. 에테르, 60% 에틸 아세테이트의 단계적인 농도 구배로 용출시켜 정제하였다. 순수 분획을 농축하여, 표제 화합물 (6-클로로-5-메톡시-피리딘-3-일)-메탄올을 백색 고형물로서 수득하였다 (360mg, 2.074mmol, 84% 수율).

$$[M+H]^+ = 174$$

B. 5-브로모메틸-2-클로로-3-메톡시-피리딘

N₂ 분위기 하에, (6-클로로-5-메톡시-피리딘-3-일)-메탄올 (360 mg, 2.074 mmol) 및 트리페닐포스핀 (626 mg, 2.385 mmol)을 드라이 DCM (5 mL)에 용해하였다. 제조된 용액을 얼음조에서 냉각시킨 후 탄소 테트라브로마이드 (756 mg, 2.281 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 18시간 교반하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (30 mL)로 희석하고, 물 (2 x 50 mL) 및 브린 (30 mL)으로 세척, 건조 (MgSO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 최대 85% Pet. 에테르, 15% 에틸 아세테이트의 단계적인 농도 구배로 용출시켜 정제하였다. 화합물이 함유된 분획을 진공 농축하여, 5-브로모메틸-2-클로로-3-메톡시-피리딘으로 동정되는 무색 오일을 수득하였다 (220mg, 0.93 mmol, 45% 수율).

$$[M+H]^+ = 238$$

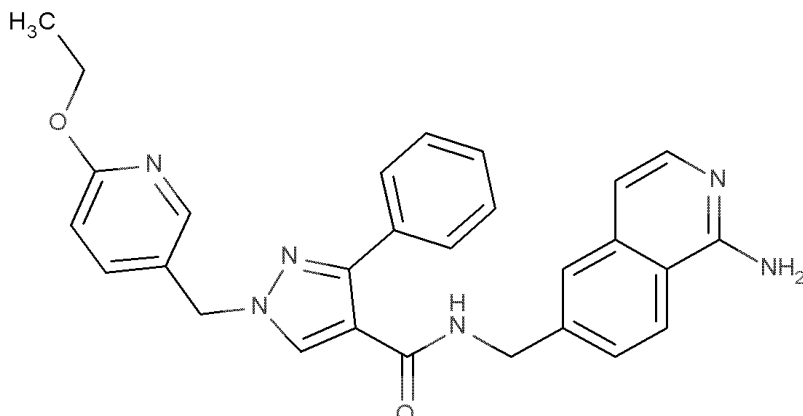
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.97 (3H, s), 4.47 (2H, s), 7.25 (1H, d, J= 2.0Hz), 8.01 (1H, d, J= 2.0Hz)

C. 1-(6-클로로-5-메톡시-피리딘-3-일메틸)-3-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르

3-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (60mg, 0.333mmol)를 DMF (2mL) 중에 취하여, 포타슘 카보네이트 (91mg, 0.660mmol)를 처리하였다. 여기에 5-브로모메틸-2-클로로-3-메톡시-피리딘 (78mg, 0.330mmol)을 첨가하고, 반응물을 주말동안 실온에서 교반하였다. 에틸 아세테이트 (60mL) 및 물 (20mL)을 첨가한 후, 층을 분리하였다. 유기 층을 물 (3 x 15mL), 브린 (10mL)으로 행군 후, 여과 및 증발시켰다. 조산물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 최대 60% Pet. 에테르, 40% 에틸 아세테이트의 단계적인 농도 구배로 용출시켜 정제하였다. 1-(6-클로로-5-메톡시-피리딘-3-일메틸)-3-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르를 무색 오일로 분리하였고, 이를 백색 고형물로 입상 고형화하였다 (78mg, 0.232mmol, 70% 수율).

- [0858] $[M+H]^+ = 336$
- [0859] **D. 3-사이클로프로필-1-(5-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르**
- [0860] 피롤리딘 (763 μ S, 9.282 mmol) 및 1,4-다이옥산 (300 μ l) 중의 1-(6-클로로-5-메톡시-피리딘-3-일메틸)-3-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (78 mg, 0.232 mmol) 현탁액을 밤새 90℃에서 가열하였다. 그런 후, 반응물을 냉각시켜, 에틸 아세테이트 (20mL) 중에 취한 후, NaHCO₃ (10mL)를 첨가하고, 유기 층을 분리한 다음 브린으로 세척, 건조 (MgSO₄) 및 농축하였다. 조산물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 최대 60% Pet. 에테르, 40% 에틸 아세테이트의 단계적인 농도 구배로 용출시켜 정제하였다. 3-사이클로프로필-1-(5-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르를 무색 오일로서 분리하였다 (85mg, 0.229mmol, 98% 수율).
- [0861] $[M+H]^+ = 371$
- [0862] **E. 3-사이클로프로필-1-(5-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산**
- [0863] 에탄올 (20mL) 중의 3-사이클로프로필-1-(5-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (85mg, 0.229mmol)에, 소듐 하이드록사이드 (92mg, 2.295mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류 가열하였다. 그런 후, 반응물을 냉각시키고, 감압하 농축하였다. 조산물 잔류물을 물 (2 mL)에 용해하고, pH를 2M HCl로 pH ~ 4.7로 적정하였다. 수 층을 클로로포름 (3 x 10mL)으로 행구었다. 유기 상들을 조합하여 농축하여, 원하는 산물 3-사이클로프로필-1-(5-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산을 백색 고형물로서 수득하였다 (60mg, 0.175mmol, 76% 수율).
- [0864] $[M+H]^+ = 343$
- [0865] **F. 3-사이클로프로필-1-(5-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드**
- [0866] 다이클로로메탄 (5mL) 중의 3-사이클로프로필-1-(5-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (60mg, 0.175 mmol)에, 0℃에서, HOBt (28mg, 0.210mmol) 및 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보디이미드 (47mg, 0.245mmol)를 첨가하였다. 10-15분 후, 트리에틸아민 (122 μ l, 0.876mmol) 및 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민 (30mg, 0.175mmol)을 첨가하였다. DMF (3mL)를 첨가하여 용해를 촉진하였으며, 반응물을 실온으로 승온시켜 3일간 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름 (50mL)으로 희석하고, NaHCO₃ 포화 수용액 (15mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물 (5 x 20mL)과 브린 (15mL)으로 순차적으로 행구었다. 유기 층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조한 다음, 여과 및 감압하 농축하였다. 조산물을 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 최대 3.5% 메탄올, 95.5% 다이클로로메탄, 1% NH₄OH의 단계적인 농도 구배로 용출시켜 정제하였다. 산물에 HCl/다이옥산을 30분간 처리하고, 진공 농축한 다음 아세트니트릴/물 중에 동결 건조하였다. 3-사이클로프로필-1-(5-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드가 오프 화이트 고형물의 다이하이드로클로라이드 염으로서 분리되었다 (50mg, 0.088mmol, 99% 수율).
- [0867] $[M+H]^+ = 498$
- [0868] ¹H NMR (d₆-DMSO): 0.75-0.79 (2H, m), 0.81-0.87 (2H, m), 1.11-1.95 (4H, m), 2.57-2.63 (1H, m), 3.77 (4H, br.s), 3.86 (3H, s), 4.58 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.19 (2H, s), 7.21 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.41 (1H, d, J= 1.3Hz), 7.54 (1H, d, J= 1.0Hz), 7.67-7.69 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.59 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.79 (1H, t, J= 5.8Hz), 9.17 (2H, br.s), 13.39 (1H, s).
- [0869] **실시예 26**

[0870] 1-(6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드



[0871]

[0872] A: 5-클로로메틸-2-플루오로-피리딘

[0873] 500mL 플라스크에 2-플루오로-5-메틸피리딘 (23.42 g, 211 mmol), 1-클로로피롤리딘-2,5-다이온 (42.2 g, 316 mmol), 벤조익 퍼옥시무수물 (1.361 g, 4.22 mmol), 아세트산 (1mL, 17.47 mmol) 및 아세트니트릴 (132 mL, 2527 mmol)을 넣었다. 반응 혼합물을 환류 가열하여, 옅은 노란색 용액이 형성되었고, 이를 5시간 동안 환류 하에 두었다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (20 mL)로 쿼칭한 다음 에틸 아세테이트 (30 mL) 및 브린 (30 mL)로 쿼칭하였다. 2개의 상을 분리하고, 수 상을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 재추출하였다. 유기 상을 조합하여 브린 (30 mL)으로 세척한 다음, 마그네슘 설페이트 상에서 건조, 여과 및 증발시켜, 점성의 오렌지 현탁액을 수득하였다. 산물을 DCM (100 mL)으로 트리투레이션하고, 제조되는 고형물을 여과 제거하였다. 여과물을 감압 하에 증발하여, 투명한 오렌지색 오일을 수득하였다. 조산물을 19g 씩 2개의 배치로 나누고, 330 g 실리카 컬럼에서 정제하였는데, DCM 중에 액체를 로딩하고 에틸 아세테이트-이소-헥산 (5:95)의 농도 구배로 용출시켰다. 산물이 함유된 분획들을 조합하여, 진공 증발함으로써, 5-(클로로메틸)-2-플루오로피리딘으로 동정되는 투명하고 거의 무색인 오일을 수득하였다 (14.6 g, 99 mmol, 46.9 % 수율).

[0874] $[M+H]^+ = 146$

[0875] B. 1-(6-플루오로-피리딘-3-일메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르

[0876] 5-(클로로메틸)-2-플루오로피리딘 (750 mg, 5.15 mmol) 및 에틸 3-페닐-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (1114 mg, 5.15 mmol)를 DMF (15 mL) 중에 교반한 용액에 K_2CO_3 (1424 mg, 10.30 mmol)를 첨가하여, 주말 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (150 mL)로 희석하고, 물 (100 mL) 및 브린 (2 x 100 mL)으로 세척한 후, 마그네슘 설페이트 상에서 건조 및 여과하였으며, 조산물을 실리카 상에서 직접 증발시켰다. 조산물을 크로마토그래피 (40 g 컬럼, 0-60% (3:1 EtOAc:MeCN) /이소헥산)로 정제하였다. 1-(6-플루오로-피리딘-3-일메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (1.69 g, 4.16 mmol, 81%의 수율)이 위치이성질체의 혼합물로서, 입상 왁시 고형물로서 분리되었다. 이 물질은 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0877] $[M+H]^+ = 326$

[0878] C: 1-(6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복시산

[0879] 에탄올 (3 mL)이 담긴 교반한 마이크로웨이브 바이얼에 소듐 에톡사이드 (586 mg, 8.61 mmol) 및 1-(6-플루오로-피리딘-3-일메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (700 mg, 2.152 mmol)를 투입하였다. 반응 바셀을 밀봉하고, 밤새 90°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100 mL), NH_4Cl (sat, 10 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하였다. 유기 상을 브린 (100mL)으로 헹군 후, 용매를 제거하였다. 조산물을 THF (10 mL) 및 MeOH (3 mL) 중에 취한 다음 2M NaOH (2152 μ L, 4.30 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 방치하였다. 반응 혼합물을 1M HCl로 ~ pH 5로 산성화하고, 산물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 상을 브린 (30 mL)으로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조, 여과한 다음, 용매를 제거하였다. 조산물을 크로마토그래피 (40 g 컬럼, 0-70% (3:1 EtOAc:MeCN, 1% 아세트산) /이소헥산)로 정제하여, 1-((6-에톡시피리딘-3-일)메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복시산 (65 mg, 0.191 mmol, 9%의 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[0880] $[M+H]^+ = 324$

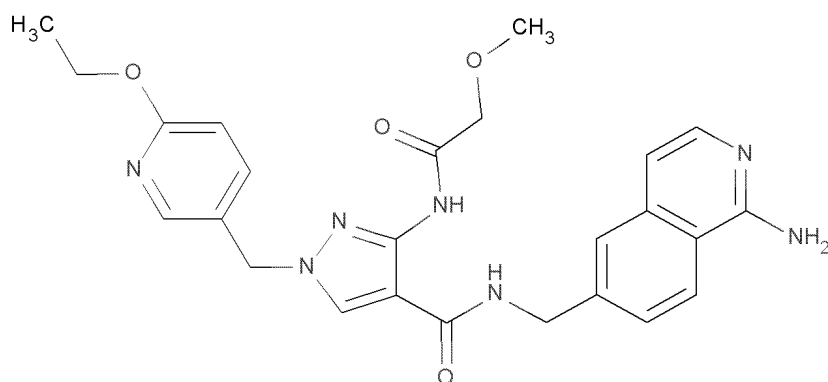
[0881] **D: 1-(6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**

[0882] 1-((6-에톡시피리딘-3-일)메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복시산 (65 mg, 0.201 mmol) 및 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민·2HCl (49.5 mg, 0.201 mmol)을 DMF (2 mL) 중에 교반한 용액에 N,N-다이이소프로필에틸아민 (140 μ l, 0.804 mmol) 및 HATU (84 mg, 0.221 mmol)를 첨가한 다음 실온에서 2시간 방치하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, NaOH (2 M, 20 mL) 및 브린 (2 x 40 mL)으로 순차적으로 행구었다. 유기 상을 직접 실리카 상에 사전 흡착시키고, 크로마토그래피로 정제하여 (12 g 컬럼, 0-7% MeOH (1% NH₃) / DCM), 표제 화합물의 유리 염기 (54.2 mg, 0.100 mmol, 49.7%의 수율)를 백색 분말로서 수득하였다. 이 고형물을 고 진공 하에 톨루엔 (3 x 5 mL)으로부터 공비 혼합하여, 염 형성 전에 남아있는 모든 N,N-다이이소프로필에틸아민을 제거하였다. 이 물질을 DCM (3 mL)에 현탁하고, HCl 4M / 다이옥산 (27.1 μ l, 0.109 mmol, 1eq)을 첨가하였다. 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 물 (3 mL)에 현탁한 다음 밤새 동결 건조하여, 1-(6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드를 HCl 염으로서 백색 고형물로서 수득하였다 (54.2 mg, 0.100 mmol, 49.7 % 수율).

[0883] $[M+H]^+ = 479.3$

[0884] **실시예 27**

[0885] **1-(6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-3-(2-메톡시-아세틸아미노)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드**



[0886]

[0887] **A. 3-아미노-1-(6-플루오로-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 1132-35**

[0888] 3-아미노-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (1.785 g, 11.51 mmol)를 에탄올 (10 mL) 중에 교반한 용액에 소듐 에톡사이드 (1.566 g, 23.01 mmol)를 첨가하였다. 5분 후, 5-(클로로메틸)-2-플루오로피리딘 (1.675 g, 11.51 mmol)의 EtOH (3 mL) 용액을 첨가하고, 반응물을 80℃까지 가열하였다. 90분 후, 반응 혼합물을 진공 하에 부피를 줄인 후, EtOAc (200 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하였다. 유기 상을 분리하여, 브린 (100 mL)으로 세척한 다음, 마그네슘 설페이트 상에서 건조, 여과하고, 용매를 제거하였다. 조산물을 크로마토그래피로 정제하였다 (80 g 컬럼, 느리게 0-40% (3:1 EtOAc:MeCN) / 이소헥산). 부적절한 위치이성질체 5-아미노-1-(6-플루오로-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르는 제1 분획 세트에서 오일로서 분리되었으며 (768 mg, 2.76 mmol, 24%의 수율), 이는 정지시 왁시 고형물로 고체화되었다. 원하는 이성질체 3-아미노-1-(6-플루오로-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (712 mg, 2.61 mmol, 22.7% 수율)는 제2 분획 세트로부터 왁시 고형물로서 분리되었다.

[0889] $[M+H]^+ = 265$

[0890] **B. 3-아미노-1-(6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산**

[0891] EtOH (5 mL)가 담긴 마이크로웨이브 바이얼에 NaH (260 mg, 6.51 mmol)를 첨가한 후, 10분간 교반하였다. 여기에, 에틸 3-아미노-1-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (430 mg, 1.627 mmol)의 EtOH (4 mL) 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉하고, 밤새 90℃까지 가열하였다. NaOH (2M, 2 mL)를 첨가한 다음 1시간 동안 50℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조하고, 잔류물을 물 (10 mL)에 용해한 다음

pH를 pH5로 적정한 후 EtOAc (10 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 상들을 조합한 다음 증발시켰다. 조산물을 크로마토그래피로 정제하여 (12 g 컬럼, 0-70% (3:1 EtOAc:MeCN, 1% 아세트산 / 이소헥산), 3-아미노-1-((6-에톡시피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (195 mg, 0.736 mmol, 45.2%의 수율)을, 톨루엔 (2 x 20 mL)과의 공비 혼합 후 백색 분말로 수득하였다.

[0892] $[M+H]^+ = 263$

[0893] **C. 1-((6-에톡시피리딘-3-일)메틸)-3-(2-메톡시아세틸아미도)-1H-피라졸-4-카르복시산**

[0894] 3-아미노-1-((6-에톡시피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (142 mg, 0.541 mmol)을 DCM (3 mL) 중에 교반한 용액에, N,N-다이이소프로필에틸아민 (142 μ l, 0.812 mmol) 및 2-메톡시아세틸 클로라이드 (54.5 μ l, 0.596 mmol)를 첨가한 다음, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜, DCM을 제거하였다. 조산물 잔류물을 물 (10 mL) 중에 초음파처리하였다. 염산 (2M, 1 mL)을 첨가한 다음 산물을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조한 후 용매를 감압 하에 증발시켜, 1-((6-에톡시피리딘-3-일)메틸)-3-(2-메톡시아세틸아미도)-1H-피라졸-4-카르복시산을 노란색 고형물로 수득하였다 (160 mg, 0.469 mmol, 87 % 수율).

[0895] $[M+H]^+ = 335$

[0896] **D. 1-(6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-3-(2-메톡시-아세틸아미노)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드**

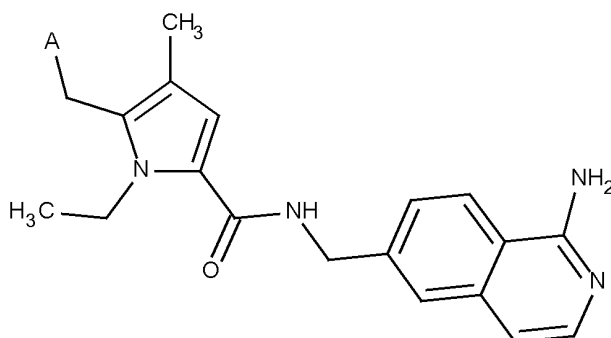
[0897] 1-((6-에톡시피리딘-3-일)메틸)-3-(2-메톡시아세틸아미도)-1H-피라졸-4-카르복시산 (81.0 mg, 0.242 mmol), 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민 다이하이드로클로라이드 (65.6 mg, 0.267 mmol) 및 HATU (111 mg, 0.291 mmol)을 DMF (2 mL) 중에 교반한 용액에, 트리에틸아민 (135 μ l, 0.969 mmol)을 첨가하였다. 제조되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 2M NaOH (2 x 20 mL)로 행구었다. 유기 상을 건조 (Na_2SO_4) 및 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조산물을 크로마토그래피로 정제하여 (4 g 컬럼, MeOH / DCM 0-5% 및 1% Et_3N), 원하는 산물을 유리 염기로서 수득하였다. 이 산물을 DCM (1 mL)에 용해하고, 4M HCl / 다이옥산 (79 μ l, 0.315 mmol)을 첨가한 후, 제조되는 혼합물을 실온에서 15분간 교반하였다. 이후, 용매를 감압 하에 증발시켜, 1-(6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-3-(2-메톡시-아세틸아미노)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드 (47.5 mg, 0.089 mmol, 36.5%의 수율)를 백색 고형물로 수득하였다.

[0898] $[M+H] = 490$

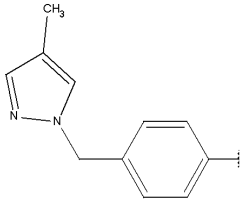
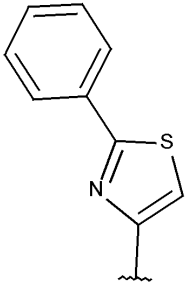
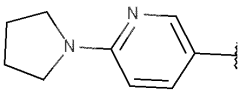
[0899] NMR (d6-DMSO) 1.31 (3H, t, J= 7.0Hz), 3.36 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.30 (2H, q, J= 7.0Hz), 4.60 (2H, d, J= 5.9Hz), 5.27 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J= 0.7, 8.5Hz), 7.17 (1H, d, J= 6.8Hz), 7.60-7.72 (3H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 8.17-8.27 (2H, m), 8.40-8.50 (3H, m), 8.83 (1H, t, J= 6.0Hz), 10.51 (1H, s), 12.74 (1H, s).

[0900] 아래 표에 나타난 화합물들은 실시예 1-3 및 6-27, 그리고 참조 실시예 4 및 5에 기술된 바와 같이 합성하였다. 화합물 31-33, 45-50, 52, 105-109, 115-118 및 127-129는 참조 실시예들이다.

표 1

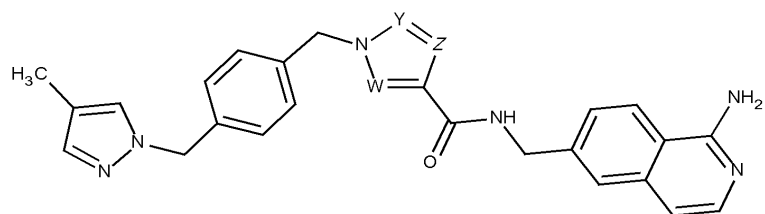


[0901]

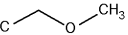
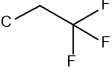
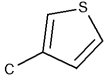
실시예 번호	A	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
28		492.6	493
29		481.6	482
30		468.6	469

[0902]

표 2

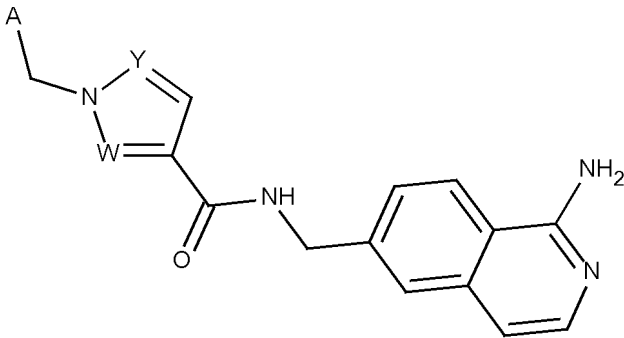


[0903]

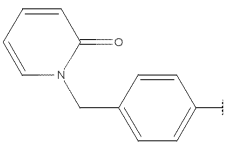
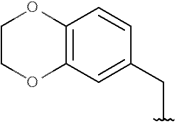
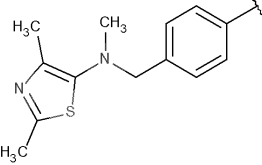
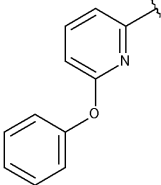
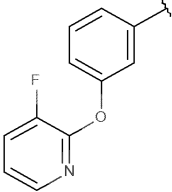
실시에 번호	W	Z	Y	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
31	CH	CH	N	451.5	452
32	CH	N	CH	451.5	452
33	CH	N	N	452.5	453
34	C-CH ₃	C-CH ₃	N	479.6	480
35	CH	C-Ph	N	527.6	528
36	CH	C-CF ₃	N	519.5	520
37	CH	C-NH ₂	N	466.5	467
38	CH		N	495.6	496
39	CH		N	501.5	502
40	CH		N	533.6	268 [M+2H]/2
41	CH	C-CON(CH ₃) ₂	N	522.6	523
42	CH		N	533.7	534
43	CH	C-Cl	N	486.0	486

[0904]

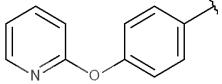
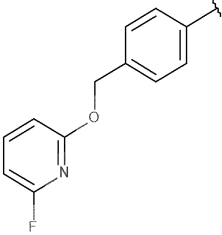
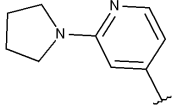
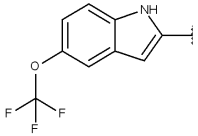
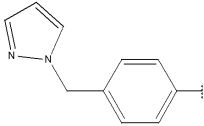
표 3



[0905]

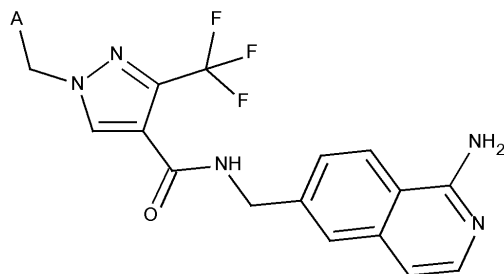
실시예 번호	A	W	Y	유리 엮기 MW	[M+H] ⁺
44		C-CH ₃	C-CH ₃	491.6	492
45		CH	N	429.5	430
46		CH	N	511.6	513
47		CH	N	450.5	451
48		CH	N	468.5	469

[0906]

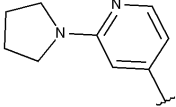
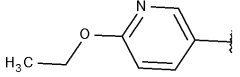
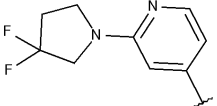
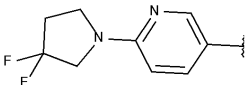
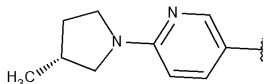
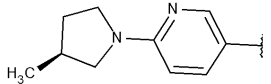
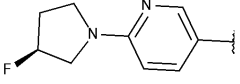
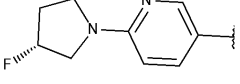
49		CH	N	450.6	451
50		CH	N	482.5	483
51		C-CF ₃	N	495.5	496
52		CH	N	480.4	481
53		C-NH ₂	N	452.5	453

[0907]

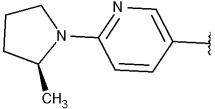
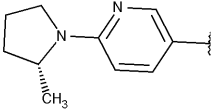
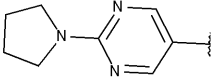
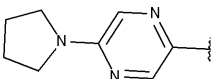
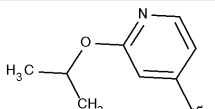
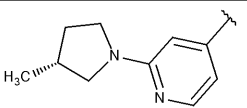
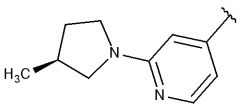
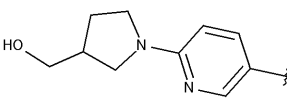
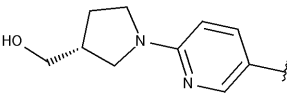
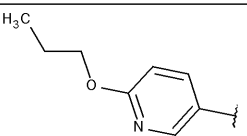
표 4



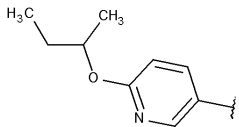
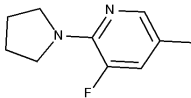
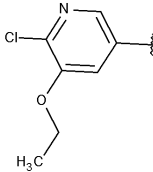
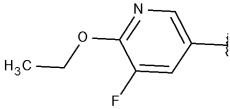
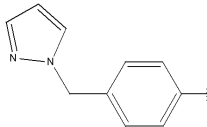
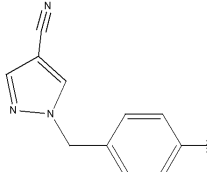
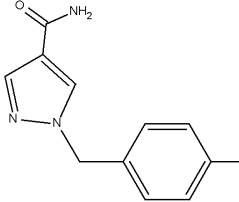
[0908]

실시예 번호	A	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
54		495.5	496
55		470.5	471
56		531.5	532
57		531.5	532
58		509.5	510
59		509.5	510
60		513.5	514
61		513.5	514

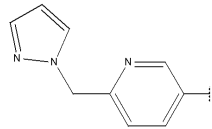
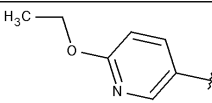
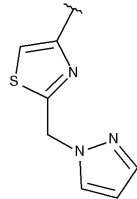
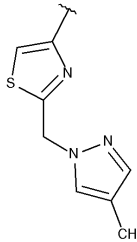
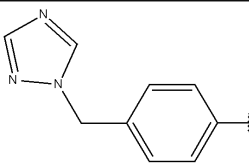
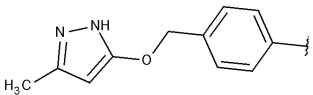
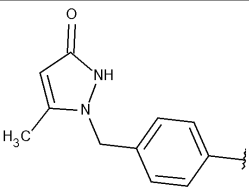
[0909]

62		509.5	510
63		509.5	510
64		496.5	497
65		496.5	497
66		484.5	485
67		509.5	510
68		509.5	510
69	 (±)-	525.5	526
70		525.5	526
71		484.5	485

[0910]

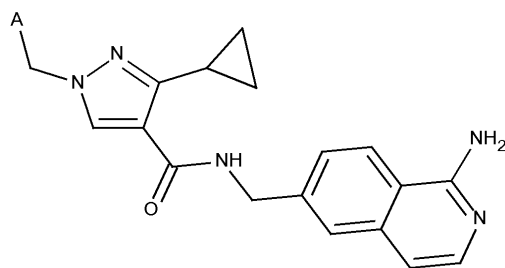
72		498.5	499
73		513.5	514
74		504.9	505
75		488.4	489
76		505.5	506
77		530.5	531
78		548.5	549

[0911]

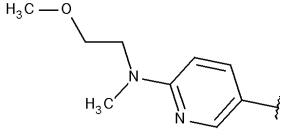
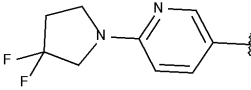
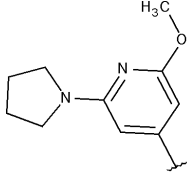
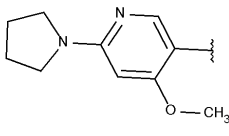
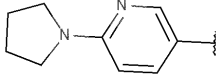
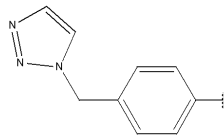
79		506.5	507
80		470.5	471
81		512.5	513
82		526.5	527
83		506.5	507
84		535.5	536
85		535.5	536

[0912]

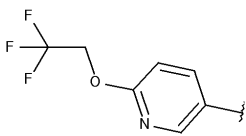
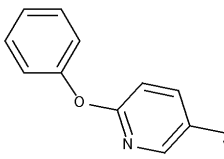
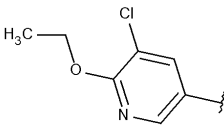
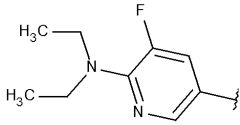
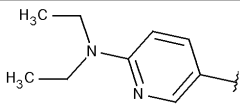
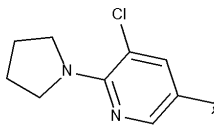
표 5



[0913]

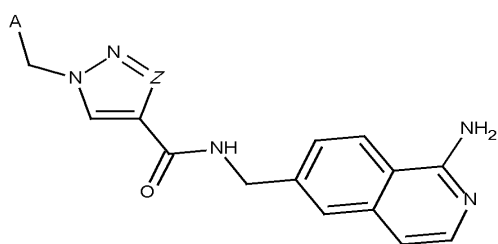
실시예 번호	A	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
86		485.6	486
87		503.6	504
88		497.6	498
89		497.6	498
90		467.6	468
91		478.6	479

[0914]

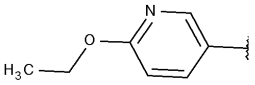
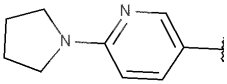
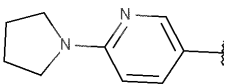
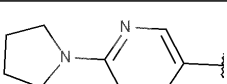
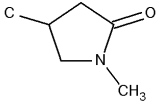
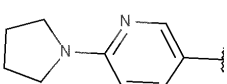
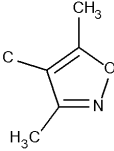
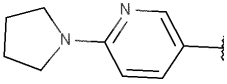
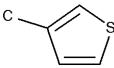
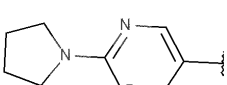
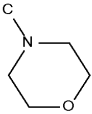
92		496.5	497
93		490.6	491
94		477	477
95		487.6	488
96		469.6	470
97		502.0	502

[0915]

표 6

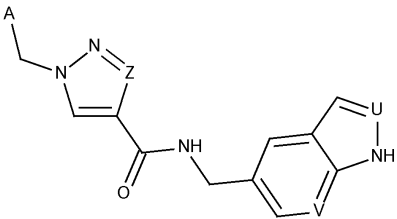


[0916]

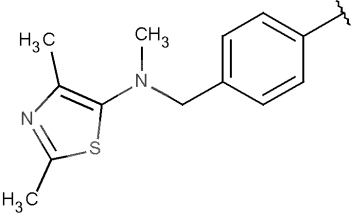
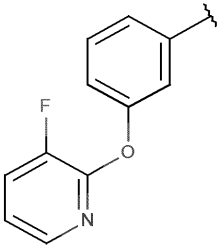
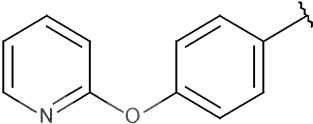
실시예 번호	A	Z	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
98		C-NH ₂	417.5	418
99		C-NH ₂	442.5	443
100		C-N(CH ₃) ₂	470.6	471
101			524.6	525
102			522.6	523
103			509.6	256 [M+2H]/2
104			512.6	513

[0917]

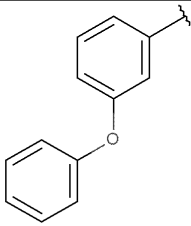
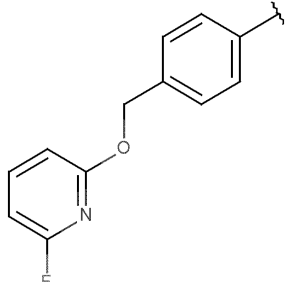
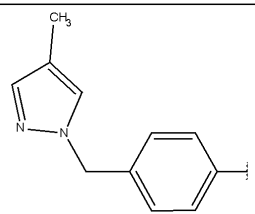
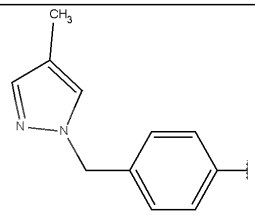
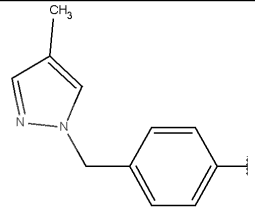
표 7



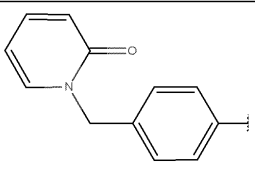
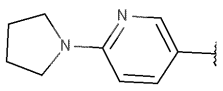
[0918]

실시예 번호	A	V	U	Z	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
105		N	CH	CH	485.6	486
106		N	CH	CH	442.5	443
107		N	CH	CH	424.5	425

[0919]

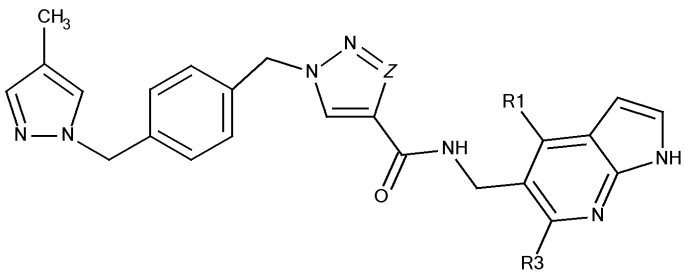
실시예 번호	A	V	U	Z	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
108		N	CH	CH	423.5	424
109		N	CH	CH	456.5	457
110		CH	C-CH ₃	C-CF ₃	506.5	507
111		CH	N	C-CF ₃	493.5	494
112		CH	CH	C-CF ₃	492.5	493.1

[0920]

실시예 번호	A	V	U	Z	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
113		CH	N	C-NH ₂	453.5	454
114		N	CH	C-CF ₃	469.5	470

[0921]

표 8

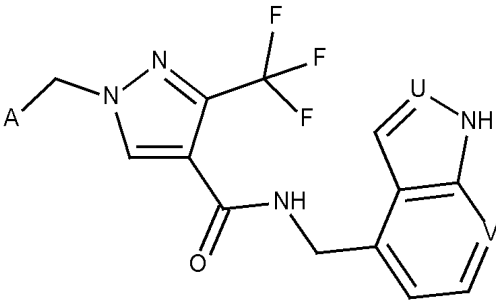


[0922]

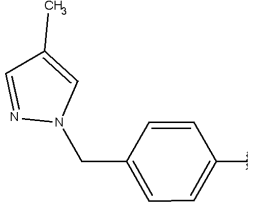
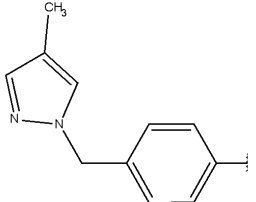
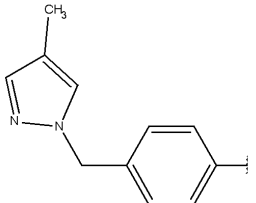
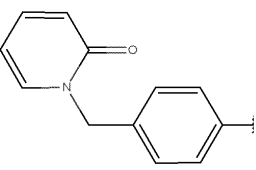
실시예 번호	R1	R3	Z	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
115	H	H	N	426.5	427
116	H	CH ₃	N	440.5	441
117	H	H	CH	425.5	426
118	CH ₃	CH ₃	CH	453.5	454
119	CH ₃	CH ₃	C-CF ₃	521.5	522
120	H	H	c- 	465.6	466
121	H	H	C-CF ₃	493.5	494
122	CH ₃	CH ₃	c- 	493.6	494

[0923]

표 9

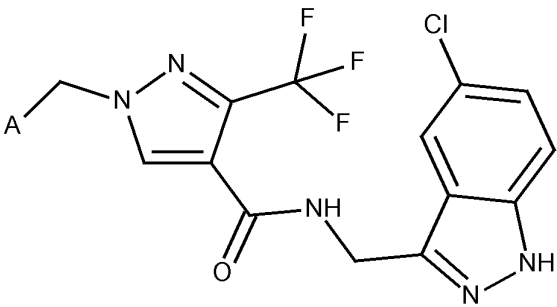


[0924]

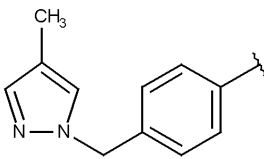
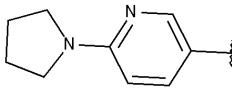
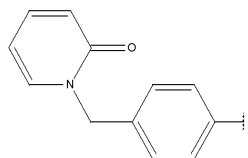
실시예 번호	A	U	V	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
123		CH	CH	492.5	493
124		N	CH	493.5	494
125		CH	N	493.5	494
126		N	CH	506.5	507

[0925]

표 10



[0926]

실시예 번호	A	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
127		527.9	528
128		503.9	504
129		540.9	541

[0927]

표 11

[0928]

실시예 번호	명칭
28	1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
29	1-에틸-4-메틸-5-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-2-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
30	1-에틸-4-메틸-5-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피롤-2-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
31	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
32	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
33	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
34	3,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
35	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
36	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
37	3-아미노-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
38	3-메톡시메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
39	3-다이플루오로메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
40	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
41	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-3,4-다이카르복시산 4-[(1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드] 3-다이메틸아미드
42	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-티오펜-3-일-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
43	3-클로로-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
44	2,5-다이메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
45	1-[2-(2,3-다이하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-에틸]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
46	1-(4-{[(2,4-다이메틸-티아졸-5-일)-메틸-아미노]-메틸}-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드

47	1-(6-페녹시-피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
48	1-[3-(3-플루오로-피리딘-2-일옥시)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
49	1-[4-(피리딘-2-일옥시)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
50	1-[4-(6-플루오로-피리딘-2-일옥시메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
51	1-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일메틸)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
52	1-(5-트리플루오로메톡시-1H-인돌-2-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
53	5-아미노-1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
54	1-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
55	1-(6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
56	1-[2-(3,3-다이플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-4-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
57	1-[6-(3,3-다이플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
58	1-[6-((R)-3-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
59	1-[6-((S)-3-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
60	1-[6-((S)-3-플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
61	1-[6-((R)-3-플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
62	1-[6-((S)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
63	1-[6-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
64	1-(2-피롤리딘-1-일-피리미딘-5-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
65	1-(5-피롤리딘-1-일-피라진-2-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
66	1-(2-이소프로폭시-피리딘-4-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
67	1-[2-((R)-3-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-4-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
68	1-[2-((S)-3-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-4-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
69	1-[6-(3-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
70	1-[6-((R)-3-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
71	1-(6-프로폭시-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
72	1-(6-sec-부톡시-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
73	1-(5-플루오로-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
74	1-(6-클로로-5-에톡시-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
75	1-(6-에톡시-5-플루오로-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
76	1-(4-피라졸-1-일메틸-벤질)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
77	1-[4-(4-시아노-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
78	1-[4-(4-카바모일-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드

79	1-(6-피라졸-1-일메틸-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
80	1-(2-에톡시-피리딘-4-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
81	1-(2-피라졸-1-일메틸-티아졸-4-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
82	1-[2-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-티아졸-4-일메틸]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
83	1-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸-벤질)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
84	1-[4-(5-메틸-2H-피라졸-3-일옥시메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
85	1-[4-(3-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
86	3-사이클로프로필-1-{6-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-3-일메틸}-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
87	3-사이클로프로필-1-[6-(3,3-다이플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
88	3-사이클로프로필-1-(2-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
89	3-사이클로프로필-1-(4-메톡시-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
90	3-사이클로프로필-1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
91	3-사이클로프로필-1-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
92	3-사이클로프로필-1-[6-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-피리딘-3-일메틸]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
93	3-사이클로프로필-1-(6-페녹시-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
94	1-(5-클로로-6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-3-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
95	3-사이클로프로필-1-(6-다이에틸아미노-5-플루오로-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
96	3-사이클로프로필-1-(6-다이에틸아미노-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
97	1-(5-클로로-6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
98	3-아미노-1-(6-에톡시-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
99	3-아미노-1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
100	3-다이메틸아미노-1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
101	3-(1-메틸-5-옥소-피롤리딘-3-일)-1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
102	3-(3,5-다이메틸-이속사졸-4-일)-1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
103	1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-티오펜-3-일-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
104	3-모르폴린-4-일-1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-아미드
105	1-(4-{[(2,4-다이메틸-티아졸-5-일)-메틸-아미노]-메틸}-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드
106	1-[3-(3-플루오로-피리딘-2-일옥시)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드
107	1-[4-(피리딘-2-일옥시)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드
108	1-(3-페녹시-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드
109	1-[4-(6-플루오로-피리딘-2-일옥시메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드
110	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (2-메틸-1H-인돌-5-일메틸)-아미드

111	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-인다졸-5-일메틸)-아미드
112	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-인돌-5-일메틸)-아미드
113	3-아미노-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-인다졸-4-일메틸)-아미드
114	1-(6-피콜리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드
115	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 (1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드
116	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 (6-메틸-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드
117	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드
118	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (4,6-다이메틸-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드
119	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (4,6-다이메틸-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드
120	3-사이클로프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드
121	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드
122	3-사이클로프로필-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (4,6-다이메틸-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-아미드
123	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-인돌-4-일메틸)-아미드
124	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-인다졸-4-일메틸)-아미드
125	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-아미드
126	1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (1H-인다졸-4-일메틸)-아미드
127	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-아미드
128	1-(6-피콜리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-아미드
129	1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 (5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-아미드

[0929] 실시예들의 NMR 데이터 (용매 d6 DMSO)

표 12

[0930]

실시예 번호	화학적 시프트 (ppm)
28	0.94 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.98 (3H, s), 2.00 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.15 (2H, q, J = 6.9Hz), 4.49 (2H, d, J = 6.0Hz), 5.17 (2H, s), 6.70 (2H, s, br), 6.73 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.22 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 8.6, 1.6Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.48 (1H, t, J = 6.1Hz)
29	1.10 (3H, t, J = 6.9Hz), 2.08 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.41 (2H, q, J = 6.9Hz), 4.56 (2H, d, J = 6.0Hz), 6.74 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 6.9Hz), 7.26 (1H, s), 7.46-7.50 (3H, m), 7.59-7.70 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 1.7Hz); 7.86-7.94 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.57 (1H, t, J = 6.1Hz), 8.79 (2H, s), 12.93 (1H, s).
30	0.97 (3H, t, J = 6.9Hz), 1.86-1.95 (4H, m), 2.02 (3H, s), 3.29-3.34 (4H, m), 3.79 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 6.9Hz), 4.49 (2H, d, J = 6.0Hz), 6.35 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.67-6.78 (3H, m), 6.84 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.6, 2.5Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.6, 1.7Hz), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.82-7.87 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.47 (1H, t, J = 6.1Hz).
31	1.98 (3H, s), 4.53 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.21 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.85 (2H, s, br), 6.87 (1H, s), 6.88-7.18 (2H, m), 7.22-7.25 (3H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.6, 1.5Hz), 7.51-7.54 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.92 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.26 (1H, s), 8.70 (1H, t, J = 5.9Hz).

33	1.98 (3H, s), 4.56 (2H, d, J = 6.2Hz), 5.22 (2H, s), 5.62 (2H, s), 6.79 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.19-7.23 (3H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 1.6Hz), 7.52-7.54 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.65 (1H, s), 9.18 (1H, t, J = 6.2Hz).
35	1.98 (3H, s), 4.56 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.23 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.19 7.24 (3H, m), 7.28 7.37 (5H, m), 7.54 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.70 (3H, dd, J = 3.1 , 7.2 Hz), 7.76 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.62 (2H, s), 8.78 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.07 (1H, br s).
36	1.99 (3H, s), 4.51 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.23 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.73 (2H, br.s), 6.85 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.20 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.6, 1.1 Hz), 7.54 (2H, br.s), 7.77 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.47 (1H, s), 8.88 (1H, t, J = 5.9 Hz)
37	1.99 (3H, s), 4.55 (2H, d, J= 5.8 Hz), 5.07 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.15-7.29 (6H, m), 7.54 (1H, t, J= 0.9 Hz), 7.59-7.71 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.46 (1H, d, J= 8.6 Hz), 8.53 (1H, t, J= 6.0 Hz), 8.64 (2H, s), 12.95 (1H, s).
38	1.99 (3H, t, J= 0.7 Hz); 3.22 (3H, s); 4.59 (4H, d, J = 15.7 Hz); 5.23 (2H, s); 5.31 (2H, s); 7.16 - 7.29 (6H, m); 7.55 (1H, t, J = 0.9 Hz); 7.69 (2H, td, J = 3.0 & 8.7 Hz); 7.81 (1H, d, J = 1.6 Hz); 8.31 (1H, s); 8.56 (1H, d, J = 8.6 Hz); 8.64 (1H, t, J = 5.9 Hz); 9.12 (2H, s); 13.29 (1H, s).
39	1.99 (3H, s); 4.59 (2H, d, J = 5.8 Hz); 5.24 (2H, s); 5.41 (2H, s); 7.15 - 7.34 (7H, m); 7.55 (1H, t, J = 0.9 Hz); 7.69 (2H, td, J = 2.4 & 8.6 Hz); 7.81 (1H, d, J = 1.7 Hz); 8.46 (1H, t, J = 1.2 Hz); 8.55 (1H, d, J = 8.6 Hz); 9.03-9.21 (3H, m); 13.25 (1H, s).
40	1.99 (3H, s), 3.95 (2H, q, J= 11.3 Hz), 4.58 (2H, d, J= 5.8 Hz), 5.23 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.13-7.32 (6H, m), 7.54 (1H, s), 7.63-7.72 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.52 (1H, d, J= 8.7 Hz), 8.86 (1H, s), 9.00 (2H, s), 13.05 (1H, br s).
41	1.98 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.96 (3H, s), 4.52 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.22 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.74 (2H, s), 6.84 (1H, d, J= 5.7Hz), 7.19 (2H, d, J= 8.2Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J= 8.6, 1.7Hz), 7.49-7.55 (2H, m), 7.76 (1H, d, J= 5.8Hz), 8.13 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.35 (1H, s), 9.08 (1H, t, J = 5.9Hz).
42	1.97 (3H, s), 4.59 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.22 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.16-7.23 (3H, m), 7.24 (1H, s), 7.30 (2H, d, J= 8.1Hz), 7.47 (1H, dd, J= 5.0, 3.0Hz), 7.50-7.57 (2H, m), 7.63-7.74 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J= 3.0, 1.2Hz), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.85 (1H, t, J= 5.9Hz), 9.12 (2H, brs), 13.31 (1H, brs)
43	1.98 (3H, s), 4.51 (2H, d, J= 5.9Hz), 5.22 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.80 (2H, s), 6.87 (1H, d, J= 6.0Hz), 7.19 (2H, d, J= 8.2Hz), 7.23 (1H, s), 7.27 (2H, d, J= 8.2Hz), 7.39 (1H, dd, J 8.6, 1.8Hz), 7.50-7.57 (2H, m), 7.76 (1H, d, J= 5.8Hz), 8.14 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.36 (1H, s), 8.58 (1H, t, J= 6.0Hz)
44	2.07 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 6.0Hz), 5.06 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.23 (1H, dt, J = 1.4, 6.7Hz), 6.36 (1H, s), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 6.69 (2H, s, br), 6.79-6.94 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.35-7.46 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.6Hz), 7.73-7.77 (2H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.21 (1H, t, J = 6.1Hz).
45	2.98 (2H, t, J = 7.2Hz), 4.18 (4H, s), 4.30 (2H, t, J = 7.2Hz), 4.52 (2H, t, J = 5.9Hz), 6.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.1Hz), 6.67 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.69- 6.77 (3H, m), 6.84 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.6, 1.6Hz), 7.51 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.92 (1H, s), 8.08-8.16 (2H, m), 8.68 (1H, t, J = 6.0Hz).
46	2.10 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.53 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.33 (2H, s), 6.83 (2H, br. s), 6.88 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.3, 8.6Hz), 7.54 (1H, br. s), 7.74 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.93 (1H, d, J = 0.6Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.27 (1H, d, 0.6Hz), 8.70 (1H, t, J = 6.0Hz)
47	4.55 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.33 (2H, s), 6.74 (2H, s), 6.81-6.92 (3H, m), 7.05-7.19 (3H, m), 7.33-7.42 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.83 (1H, dd, J = 7.4, 8.2Hz), 7.95 (1H, d, J = 0.7Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.24 (1H, d, J = 0.8Hz), 8.71 (1H, t, J = 6.0Hz).
48	4.54 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.37 (2H, s), 6.73 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.14-7.23 (3H, m), 7.31-7.41 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.86 (1H, ddd, J = 1.5, 8.0, 10.7Hz), 7.92 (1H, dd, J = 1.5, 4.9Hz), 7.96 (1H, d, J = 0.7Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.34 (1H, d, J = 0.8Hz), 8.73 (1H, t, J = 6.0Hz).
49	4.61 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.37 (2H, s), 7.03 (1H, dt, J = 0.9, 8.3Hz), 7.09-7.15 (3H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.30-7.37 (2H, m), 7.63-7.72 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 1.6Hz), 7.85 (1H, dd, J = 2.0, 7.2, 8.3Hz), 7.97 (1H, d, J = 0.7Hz), 8.12 (1H, ddd, J = 0.8, 2.0, 5.0Hz), 8.35 (1H, d, J = 0.8Hz), 8.51 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.87 (1H, t, J = 6.0Hz), 8.95 (1H, s), 13.04 (1H, s).

50	4.53 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.28 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.71-6.73 (3H, m), 6.80 (1H, dd, J = 1.5, 8.0Hz), 6.85 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.37 (1H, dd, J = 1.6, 8.6Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.52 (1H, br. s), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.89 (1H, td, J = 8.0, 8.6Hz), 7.93 (1H, d, J = 0.5Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.29 (1H, d, J = 0.5 Hz), 8.70 (1H, t, J = 6.0 Hz).
51	1.91-1.94 (4H, s), 3.31-3.33 (4H, m), 4.61 (2H, d, J= 5.88Hz), 5.51(2H, s), 6.13 (1H, d, J= 5.24Hz), 6.17 (1H, s), 7.15 (1H, d, J= 6.72Hz), 7.65 (1H, d, J= 8.49Hz), 7.70 (1H, d, J= 6.72Hz), 7.78 (1H, s), 7.99 (1H, d, J= 5.16Hz), 8.16 (1H, s), 8.47 (1H, d, J= 8.60Hz), 8.57 (2H, br, s), 9.22(1H, t, J= 5.76Hz).
52	4.53 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.52 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 1.3Hz), 6.70 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.8, 1.5Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.6, 1.7Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.51 (2H, s), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.96 (1H, d, J = 0.6Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.29 - 8.24 (1H, m), 8.72 (1H, t, J = 6.0Hz), 11.51 (1H, s)
53	3.40 (0.5H, br s), 4.57 (2H, d, J= 6.0Hz), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.25 (1H, t, J= 2.0Hz), 6.32 (2H, br s), 6.52 (0.5H, br s), 7.13 (2H, d, J= 8.2Hz), 7.17 (2H, d, J= 8.0Hz), 7.24 (1H, d, J= 6.9Hz), 7.43 (1H, d, J= 1.6Hz), 7.64 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.69 (1H, dd, J= 8.6, 1.3Hz), 7.76 (1H, s), 7.79 (2H, s), 8.45 (1H, t, J= 5.7Hz), 8.50 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.92 (2H, br s), 12.88 (1H, br s).
54	1.91-1.95 (4H, s), 3.33-3.37 (4H, m), 4.53 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.38(2H, s), 6.36 (2H, d, J= 1.8Hz), 6.76 (2H, s), 6.9(1H, d, J= 5.8Hz), 7.39 (1H, d, J= 8.6Hz), 7.55 (1H, s), 7.77(1H, d, J= 5.8Hz), 8.03(1H, t, J= 2.8Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.52 (1H, s), 8.93(1H, t, J= 5.4Hz).
55	1.31(3H,t,J= 7.0Hz), 4.30(2H,q,J= 7.0Hz), 4.60(2H,d,J= 5.8Hz), 5.42(2H,s), 6.83(1H,d,J= 8.5Hz), 7.21(1H,d,J= 7.0Hz), 7.66-7.73(3H,m), 7.81(1H,s), 8.24(1H,d,J= 2.4Hz), 8.51(2H,d,J= 8.8Hz), 9.02(1H,t,J= 5.7Hz), 9.11(2H,br s), 13.33(1H,s)
56	2.53-2.68 (2H, m), 3.73 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.97 (2H, t, J = 12.9Hz), 4.60 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.53 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 5.7Hz), 6.87 (1H, brs), 7.19 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 5.6Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.71 (1H, s), 9.15 (2H, brs), 9.25 (1H, t, J = 5.9Hz), 13.33 (1H, s).
57	2.53-2.66 (2H, m), 3.73 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.96 (2H, t, J = 13.0Hz), 4.58 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.41 (2H, s), 6.79-6.92 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.64-7.73 (2H, m), 7.78-7.88 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.53-8.62 (2H, m), 8.86-9.39 (3H, m), 13.27 (1H, s).
58	1.08 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.61 (1H, br.s), 2.12 (1H, br.s), 2.98 (3H, br.s), 3.37-3.65 (2H, m), 4.59 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.36 (2H, s), 7.21 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.50 (1H, br.s), 8.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.93 (1H, br.s), 9.02 (1H, br.s), 12.87 (1H, br.s)
59	1.08 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.63 (1H, dd, J = 11.9, 8.8 Hz), 2.15 (1H, d, J = 5.8 Hz), 3.00-3.04 (3H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 4.59 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.41 (2H, s), 7.21 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 1.4 Hz), 7.81 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.01 (1H, br.s), 9.08 (1H, br.s), 13.03 (1H, br.s)
60	2.11-2.44 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.73-3.94 (3H, m), 4.59 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.36-5.65 (3H, m), 7.06 (1H, brd, J= 9.1Hz), 7.19 (1H, d, J = 6.9Hz), 7.64-7.74 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.94 (1H, brd, J = 9.1Hz), 8.21 (1H, d, J = 1.9Hz), 8.59 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.64 (1H, s), 8.91-9.45 (3H, m), 13.39 (1H, s).
61	2.12-2.42 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.70-3.93 (3H, m), 4.59 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.36-5.64 (3H, m), 7.06 (1H, brd, J= 9.1Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.64-7.74 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.92 (1H, brd, J = 9.1Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.59 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.64 (1H, s), 8.91-9.45 (3H, m), 13.41 (1H, s).
62	1.16 (3H, d, J= 6.3Hz), 1.69-1.84 (1H, m), 1.95-2.22 (3H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 3.68-3.75 (1H, m), 4.33 (1H, br.s), 4.59 (2H, d, J= 5.9Hz), 5.44 (2H, s), 7.11 (1H, br.s), 7.19 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.64-7.73 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.92 (1H, br.d, J= 9.1Hz), 8.12-8.20 (1H, m), 8.60 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.66 (1H, s), 8.91-9.45 (3H, m), 13.40 (1H, s), 13.85 (1H, brs).
63	1.16 (3H, d, J= 6.3Hz), 1.70-1.84 (1H, m), 1.96-2.21 (3H, m), 3.37-3.47 (1H, m), 3.68-3.75 (1H, m), 4.32 (1H, brs), 4.59 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.44 (2H, s), 7.10 (1H, brs), 7.19 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.64-7.73 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.92 (1H, br.d, J= 9.2Hz), 8.13-8.20 (1H, m), 8.59 (1H, d, J= 8.7Hz), 8.66 (1H, s), 8.91-9.45 (3H, m), 13.38 (1H, s), 13.85 (1H, br.s).
64	1.90-1.93(4H,m), 3.45-3.49(4H,m), 4.59(2H,d,J= 5.8Hz), 5.30(2H,s), 7.22(1H,d,J= 7.0Hz), 7.65-7.70(2H,m), 7.80(1H,s), 8.39-8.45(3H,m), 8.50(1H,d,J= 8.6Hz), 8.96-8.99(3H,m),13.02(1H,s).

65	1.93-1.96 (4H, m), 3.41-3.44 (4H, m), 4.59 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.39 (2H, s), 7.22 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.65 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.69 (1H, dd, J= 8.6, 1.3Hz), 7.80 (1H, s), 7.93 (1H, d, J= 1.3Hz), 8.19 (1H, d, J= 1.2Hz), 8.47 (1H, s), 8.51 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.97-9.00 (3H, m), 12.90 (1H, s).
66	1.21-1.32 (6H, m), 4.61 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.23 (1H, hept, J= 6.2Hz), 5.48 (2H, s), 6.51-6.56 (1H, m), 6.81 (1H, dd, J= 1.5, 5.3Hz), 7.21 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.64-7.74 (2H, m), 7.82 (1H, d, J= 1.7Hz), 8.14 (1H, dd, J= 0.7, 5.2Hz), 8.51-8.61 (2H, m), 8.88-9.12 (3H, m), 13.12 (1H, s).
67	1.09 (3H, d, J= 6.6Hz), 1.63 (1H, br.s), 2.14 (1H, br.s), 2.40 (3H, br.s), 3.02 (3H, br.s), 3.58 (1H, br.s), 3.66 (1H, br.s), 4.61 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.53 (2H, br.s), 6.52 (1H, br.s), 7.21 (1H, d, J= 7.04Hz), 7.66 (1H, br.s), 7.69 (1H, dd, J= 9.7, 8.3Hz), 7.82 (1H, s), 7.97 (1H, d, J= 5.9Hz), 8.53 (1H, d, J= 8.7Hz), 8.62 (1H, s), 8.97 (1H, br.s), 9.12 (1H, br.s), 12.94 (1H, br.s)
68	1.09 (3H, d, J= 6.6Hz), 1.64 (1H, br.s), 2.14 (1H, br.s), 3.01 (3H, br.s), 3.58 (1H, br.s), 3.67 (1H, br.s), 4.61 (2H, d, J= 5.9Hz), 5.54 (2H, br.s), 6.54 (1H, br.s), 7.21 (1H, d, J= 7.04Hz), 7.66 (1H, br.s), 7.70 (1H, dd, J= 9.0, 7.7Hz), 7.82 (1H, s), 7.97 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.54 (1H, d, J= 8.4Hz), 8.63 (1H, s), 8.98 (1H, br.s), 9.13 (1H, br.s), 12.95 (1H, br.s) (용매에 의해 이소퀴놀린 NH ₂ 가 가려짐)
69	1.76-1.90 (1H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 2.44-2.52 (1H, m), 3.29-3.54 (5H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 4.59 (2H, d, J= 6.0Hz), 5.44 (2H, s), 7.05 (1H, br.s), 7.20 (1H, d, J= 6.9Hz), 7.64-7.73 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.91 (1H, d, J= 9.0Hz), 8.15 (1H, d, J= 1.8Hz), 8.59 (1H, d, J= 8.7Hz), 8.64 (1H, s), 8.96-9.41 (3H, m), 13.34 (1H, br.s), 13.70 (1H, br.s).
70	1.75-1.89 (1H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 2.44-2.52 (1H, m), 3.29-3.54 (5H, m), 3.61-3.68 (2H, m), 4.59 (2H, d, J= 6.0Hz), 5.43 (2H, s), 7.04 (1H, brs), 7.20 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.64-7.73 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.91 (1H, d, J= 9.1Hz), 8.15 (1H, d, J= 1.8Hz), 8.58 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.64 (1H, s), 8.96-9.41 (3H, m), 13.33 (1H, brs), 13.70 (1H, brs).
71	0.95 (3H, t, J= 7.4Hz), 1.67-1.76 (2H, m), 4.21 (2H, t, J= 6.7Hz), 4.60 (2H, d, J= 5.9Hz), 5.42 (2H, s), 6.85 (1H, d, J= 8.6Hz), 7.22 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.64-7.76 (3H, m), 7.81 (1H, s), 8.24 (1H, d, J= 2.0Hz), 8.48-8.56 (2H, m), 9.03 (3H, s), 13.03 (1H, s).
72	0.89 (3H, t, J= 7.4Hz), 1.24 (3H, d, J= 6.2Hz), 1.531.71 (2H, m), 4.60 (2H, d, J= 5.3Hz), 5.08 (1H, q, J= 6.2Hz), 5.41 (2H, s), 6.80 (1H, d, J= 9.0Hz), 7.22 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.647.73 (3H, m), 7.81 (1H, s), 8.22 (1H, d, J= 2.1Hz), 8.498.57 (2H, m), 8.849.18 (3H, m), 13.02 (1H, s).
73	1.87 (4H, q, J= 6.6Hz), 3.53 (4H, q, J= 6.3Hz), 4.59 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.32 (2H, s), 7.21 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.46 (1H, dd, J= 1.7, 15.8Hz), 7.65-7.70 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.50 (1H, d, J= 8.7Hz), 8.98 (2H, t, J= 5.7Hz), 12.93 (1H, s).
74	1.37 (3H, t, J= 6.9Hz), 4.16 (2H, q, J= 6.9Hz), 4.59 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.52 (2H, s), 7.20 (1H, d, J= 6.9Hz), 7.65-7.70 (3H, m), 7.80 (1H, s), 8.00 (1H, d, J= 1.7Hz), 8.50 (2H, d, J= 7.5Hz), 8.91 (1H, br.s), 8.98 (1H, t, J= 5.7Hz), 12.87 (1H, s).
75	1.34 (3H, t, J= 7.0Hz), 4.00 (2H, q, J= 7.1Hz), 4.59 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.44 (2H, s), 7.20 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.65-7.75 (3H, m), 7.80 (1H, s), 8.07 (1H, d, J= 1.7Hz), 8.49 (2H, d, J= 10.7Hz), 8.91 (1H, br.s), 8.98 (1H, t, J= 5.8Hz), 12.92 (1H, s).
76	4.58 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.33 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.26 (1H, t, J= 2.0Hz), 7.18-7.23 (3H, m), 7.31 (2H, d, J= 8.1Hz), 7.45 (1H, d, J= 1.7Hz), 7.68-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, d, J= 2.1Hz), 8.53-8.56 (2H, m), 9.04-9.07 (3H, m), 13.18 (1H, s)
77	4.58 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.33 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.26 (1H, t, J= 2.0Hz), 7.18-7.23 (3H, m), 7.31 (2H, d, J= 8.1Hz), 7.45 (1H, d, J= 1.7Hz), 7.68-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, d, J= 2.1Hz), 8.53-8.56 (2H, m), 9.04-9.07 (3H, m), 13.18 (1H, s).
78	4.58 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.33 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.26 (1H, t, J= 2.0Hz), 7.18-7.23 (3H, m), 7.31 (2H, d, J= 8.1Hz), 7.45 (1H, d, J= 1.7Hz), 7.68-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, d, J= 2.1Hz), 8.53-8.56 (2H, m), 9.04-9.07 (3H, m), 13.18 (1H, s).
80	1.30 (3H, t, J= 7.0Hz), 4.30 (2H, q, J= 7.0Hz), 4.61 (2H, d, J= 5.9Hz), 5.50 (2H, s), 6.59-6.65 (1H, m), 6.85 (1H, dd, J= 1.4, 5.3Hz), 7.22 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.71 (2H, td, J= 3.4, 8.8Hz), 7.83 (1H, d, J= 1.6Hz), 8.16 (1H, dd, J= 0.7, 5.2Hz), 8.53-8.63 (2H, m), 8.80-9.20 (3H, m), 13.22 (1H, s).
86	0.720.80 (2H, m), 0.800.87 (2H, m), 2.552.63 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.48 (2H, t, J= 5.8Hz), 3.57 (3H, s), 3.68 (2H, t, J= 5.8Hz), 4.58 (2H, d, J= 5.9Hz), 5.07 (2H, s), 6.65 (1H, d, J= 6.7Hz), 7.23 (1H, d, J= 6.9Hz), 7.46 (1H, d, J= 8.6Hz), 7.66 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.70 (1H, d, J= 8.7Hz), 7.80 (1H, s), 8.07 (1H, d, J= 2.2Hz), 8.12 (1H, s), 8.53 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.59 (1H, t, J= 6.0Hz), 8.99 (2H, br s), 13.06 (1H, br s).

87	0.740.79 (2H, m), 0.790.87 (2H, m), 2.522.63 (3H, m), 3.60 (2H, t, J= 7.3Hz), 3.82 (2H, t, J= 13.3Hz), 4.57 (2H, d, J= 5.9Hz), 5.10 (2H, s), 6.56 (1H, d, J= 8.5Hz), 7.18 (1H, d, J= 6.9Hz), 7.53 (1H, dd, J= 2.4, 8.6Hz), 7.597.70 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.068.16 (2H, m), 8.47 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.538.89 (3H, m), 13.02 (1H, s).
88	0.73-0.77 (2H, m), 0.82-0.93 (2H, m), 1.91 (4H, t, J= 6.5Hz), 3.33 (4H, t, J= 6.4Hz), 3.75 (3H, s), 4.59 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.10 (2H, s), 5.68 (1H, s), 5.82 (1H, s), 7.24 (1H, d, J= 6.8Hz), 7.65 (1H, br.s), 7.71 (1H, dd, J= 8.8, 1.4Hz), 7.81 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.52 (1H, d, J= 8.7Hz), 8.62 (1H, t, J= 5.5Hz), 8.96 (2H, br.s), 12.91 (1H, s)
89	0.71-0.75 (2H, m), 0.80-0.85 (2H, m), 2.02 (4H, s), 2.57-2.63 (1H, m), 3.53 (4H, br.s), 3.99 (3H, s), 4.59 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.11 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.22 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.66 (1H, d, J= 6.9Hz), 7.71 (1H, d, J= 8.7Hz), 7.82 (2H, d, J= 14.9Hz), 8.16 (1H, s), 8.54 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.63 (1H, br.s), 9.01 (2H, br.s), 12.81 (1H, br.s), 13.05 (1H, br.s)
90	0.70-0.80 (2H, m), 0.77-0.88 (2H, m), 1.95-2.05 (4H, m), 2.58 (1H, ddd, J= 3.2, 5.2, 8.3Hz), 3.52-3.94 (4H, m), 4.58 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.22 (2H, s), 7.08 (1H, d, J= 9.4Hz), 7.17-7.24 (1H, m), 7.64-7.74 (2H, m), 7.77-7.90 (2H, m), 7.98-8.04 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.59 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.73 (1H, t, J= 5.9Hz), 9.18 (2H, s), 13.40 (1H, s), 13.82 (1H, s).
91	0.72-0.84 (4H, m), 2.55-2.62 (1H, m), 4.57 (2H, d, J= 5.7Hz), 5.22 (2H, s), 5.60 (2H, s), 7.16-7.24 (3H, m), 7.28 (2H, d, J= 8.1Hz), 7.66-7.71 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.20 (2H, d, J= 6.6Hz), 8.56 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.64 (1H, t, J= 5.8Hz), 9.12 (2H, br.s), 13.32 (1H, s).
92	0.73-0.76 (2H, m), 0.77-0.82 (2H, m), 2.59 (1H, tt, J= 5.1, 8.3Hz), 4.59 (2H, d, J= 5.8Hz), 4.99 (2H, q, J= 9.1Hz), 5.24 (2H, s), 7.01 (1H, dd, J= 0.7, 8.5Hz), 7.23 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.64-7.76 (3H, m), 7.81 (1H, d, J= 1.6Hz), 8.16-8.25 (2H, m), 8.55 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.65 (1H, t, J= 5.9Hz), 9.09 (2H, s), 13.24 (1H, s).
93	0.74-0.78 (2H, m), 0.800.86 (2H, m), 2.55-2.62 (1H, m), 4.58 (2H, d, J= 5.9Hz), 5.23 (2H, s), 7.03 (1H, dd, J= 0.7, 8.5Hz), 7.097.14 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.387.45 (2H, m), 7.66 (1H, d, J= 7.2Hz), 7.70 (1H, dd, J= 1.7, 8.7Hz), 7.76 (1H, dd, J= 2.5, 8.5Hz), 7.80 (1H, d, J= 1.6Hz), 8.12 (1H, dd, J= 0.8, 2.5Hz), 8.20 (1H, s), 8.54 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.62 (1H, t, J= 5.9Hz), 9.04 (2H, s, br), 13.13 (1H, s)
94	0.75-0.77 (2H, m), 0.82-0.85 (2H, m), 1.33 (3H, t, J= 7.1Hz), 2.54-2.60 (1H, m), 4.38 (2H, q, J= 7.0Hz), 4.58 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.21 (2H, s), 7.23 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.65 (1H, d, J= 6.9Hz), 7.69 (1H, q, J= 8.6Hz), 7.85 (1H, d, J= 2.0Hz), 8.11 (1H, d, J= 2.0Hz), 8.16 (1H, s), 8.49 (1H, d, J= 8.7Hz), 8.58 (1H, t, J= 5.92Hz), 8.90 (2H, br. s), 12.89 (1H, s).
95	0.76-0.77 (2H, m), 0.81-0.85 (2H, m), 1.11 (6H, t, J= 6.97Hz), 2.55-2.61 (1H, m), 3.46 (4H, t, J= 7.0Hz), 4.58 (2H, d, J= 5.85Hz), 5.11 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.22 (1H, t, J= 6.92Hz), 7.29 (1H, s), 7.65-7.71 (2H, m), 7.81 (1H, d, J= 4.89Hz), 7.93 (1H, d, J= 1.52Hz), 8.15 (1H, s), 8.52 (1H, d, J= 8.64Hz), 8.61 (1H, t, J= 5.92Hz), 9.02 (2H, br, s), 13.08 (1H, s).
96	0.74-0.79 (2H, m), 0.8-0.88 (2H, m), 1.11 (6H, t, J= 6.9Hz), 2.59 (1H, m), 3.55 (4H, d, J= 15.4Hz), 4.58 (2H, d, J= 5.9Hz), 5.11 (2H, s, br), 6.5-7.1 (0.5, s, br), 7.22 (1H, d, J= 7.0 Hz), 7.54 (0.5H, s, br), 7.66 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.70 (1H, dd, J= 1.7, 8.6Hz), 7.80 (1H, d, J= 1.7Hz), 8.02 (1H, d, J= 2.3Hz), 8.17 (1H, s), 8.54 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.63 (1H, t, J= 6.0Hz), 9.04 (2H, s, br), 13.12 (1H, s, br)
97	0.75-0.77 (2H, m), 0.82-0.84 (2H, m), 1.85-1.88 (4H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 3.61 (4H, t, J= 6.6Hz), 4.58 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.12 (2H, s), 7.22 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.59-7.71 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.04 (1H, d, J= 1.9Hz), 8.19 (1H, s), 8.55 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.58 (1H, t, J= 5.7Hz), 9.10 (2H, br.s), 13.53 (1H, s).
98	1.31 (3H, t, J= 7.0Hz), 4.29 (2H, q, J= 7.0Hz), 4.56 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.05 (2H, s), 5.41 (2H, br.s), 6.80 (1H, d, J= 8.5Hz), 7.23 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.607.71 (3H, m), 7.79 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.14 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.508.57 (2H, m), 9.01 (2H, s), 13.06 (1H, s).
99	1.95-2.07 (4H, m), 3.52-3.58 (4H, m), 4.56 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.13 (2H, s), 7.11 (1H, d, J= 9.4Hz), 7.20 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.64-7.71 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J= 9.4, 2.1Hz), 8.02 (1H, d, J= 1.8Hz), 8.23 (1H, s), 8.59 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.82 (1H, t, J= 6.0Hz), 9.19 (2H, brs), 13.41 (1H, s), 13.86 (1H, brs).
100	1.94 (4H, m), 2.71 (6H, s), 3.38 (4H, m), 4.58 (2H, d, J= 5.9Hz), 5.04 (2H, s), 6.57 (1H, s, br), 7.21 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.57 (1H, s, br), 7.637.71 (2H, m), 7.757.80 (1H, m), 8.008.08 (2H, m), 8.45 (1H, t, J= 6.0Hz), 8.51 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.95 (2H, s, br), 13.05 (1H, s, br)
101	1.87-1.96 (4H, m), 2.50-2.66 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.30-3.43 (5H, m), 3.69 (1H, dd, J= 9.5, 8.5Hz), 3.97-4.07 (1H, m), 4.49 (2H, d, J= 5.9Hz), 5.12 (2H, s), 6.43 (1H, d, J= 8.7Hz), 6.80 (2H, s), 6.86 (1H, d, J= 6.0Hz), 7.36 (1H, dd, J= 8.6, 1.7Hz), 7.47 (1H, dd, J= 8.7, 2.4Hz), 7.51 (1H, s), 7.75 (1H, d, J= 5.8Hz), 8.10 (1H, d, J= 2.5Hz), 8.13 (1H, d, J= 8.6Hz), 8.17 (1H, s), 8.59 (1H, t, J= 6.0Hz)

105	2.09 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.31 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J = 1.9, 3.4 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.7, 3.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.88 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.24 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.59 (1H, t, J = 5.9 Hz), 11.6 Hz (1H, s)
106	4.48 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.36 (2H, s), 6.41 (1H, dd, J = 1.9, 3.4Hz), 7.12-7.24 (3H, m), 7.26-7.37 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 2.5, 3.4Hz), 7.78-7.99 (4H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.30 (1H, d, J = 0.7Hz), 8.62 (1H, t, J = 5.9Hz), 11.57 (1H, s).
107	4.48 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.35 (2H, s), 6.41 (1H, dd, J = 1.9, 3.4Hz), 7.02 (1H, dt, J = 0.9, 8.3Hz), 7.06-7.15 (3H, m), 7.27-7.36 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 2.5, 3.4Hz), 7.81-7.88 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 0.7Hz), 8.12 (1H, ddd, J = 0.8, 2.0, 4.9Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.30 (1H, d, J = 0.8Hz), 8.62 (1H, t, J = 5.9Hz), 11.56 (1H, s).
108	4.48 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.33 (2H, s), 6.41 (1H, dd, J = 1.9, 3.4Hz); 6.90 (2H, ddq, J = 1.2, 2.5, 4.6Hz), 6.99 (3H, dq, J = 1.3, 7.9Hz), 7.08-7.19 (1H, m), 7.28-7.47 (4H, m), 7.81-7.92 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.26 (1H, d, J = 0.7 Hz), 8.61 (1H, t, J = 5.9Hz), 11.57 (1H, s).
109	4.47 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.23 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J = 1.9, 3.4Hz), 6.78 (1H, dd, J = 2.2, 7.8 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 1.5, 8.0 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41-7.44 (3H, m), 7.84-7.85 (1H, m), 7.87-7.91 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.25 (1H, s), 8.59 (1H, t, J = 5.9 Hz), 11.55 (1H, br. s)
110	1.98 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.40 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.22 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.06 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.2, 1.5Hz), 7.18 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.29-7.26 (3H, m), 7.53 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 0.7Hz), 8.70 (1H, t, J = 5.8Hz), 11.85 (1H, br s).
111	1.98 (3H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.22 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.23 (1H, s), 7.30-7.27 (3H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.54 (1H, s), 7.64 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.81 (1H, t, J = 5.8Hz), 13.03 (1H, br s).
112	1.98 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.22 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.37-6.38 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 8.4, 1.6Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.23 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.31-7.34 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.54 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 0.7Hz), 8.73 (1H, t, J = 5.8Hz), 11.05 (1H, br.s).
113	4.67 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.03 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.98 (1H, d, J = 6.9Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.25-7.29 (3H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 7.99 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.37 (1H, t, J = 5.8Hz), 13.06 (1H, s).
114	1.90-1.93 (4H, m), 3.33-3.36 (4H, m), 4.45 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.24 (2H, s), 6.40-6.44 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 1.6Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.16 (1H, d, J = 1.9Hz), 8.33 (1H, s), 8.73-8.74 (1H, m), 11.57 (1H, s).
115	1.98 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 6.2Hz), 5.21 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.39 (1H, dd, J = 1.9, 3.4Hz), 7.15-7.24 (3H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 2.5, 3.4Hz), 7.51 (1H, t, J = 0.9Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.61 (1H, s), 9.08 (1H, t, J = 6.2Hz), 11.54 (1H, s).
116	1.98 (3H, t, J = 0.7Hz), 2.53 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.22 (2H, s), 5.61 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J = 1.9, 3.4Hz), 7.16-7.24 (3H, m), 7.28-7.34 (3H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.94 (1H, t, J = 6.0Hz), 11.36 (1H, s).
117	1.98 (3H, t, J = 0.7Hz), 4.47 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.20 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J = 1.9, 3.4Hz), 7.12-7.26 (5H, m), 7.43 (1H, dd, J = 2.5, 3.4Hz), 7.51 (1H, t, J = 0.9Hz), 7.82-7.92 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.23 (1H, d, J = 0.7Hz), 8.57 (1H, t, J = 5.9Hz), 11.55 (1H, s).
118	1.97 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.54 (3H, s), 4.51 (2H, d, J = 4.6Hz), 5.19 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.43 (1H, dd, J = 3.5, 1.9Hz), 7.12-7.24 (5H, m), 7.28 (1H, dd, J = 3.5, 2.4Hz), 7.50 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.97 (1H, t, J = 4.6Hz), 8.22 (1H, s), 11.32 (1H, s).
119	2.03 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.60 (3H, s), 4.56 (2H, d, J = 4.6Hz), 5.25 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.49-6.50 (1H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.27-7.30 (3H, m), 7.35 (1H, t, J = 5.9Hz), 7.57(1H, s), 8.29 (1H, t, J = 4.5Hz), 8.42 (1H, s), 11.39 (1H, s).
120	0.71-0.77 (2H, m), 0.79-0.84 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.55-2.67 (1H, m), 4.45 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.17 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 3.3Hz), 7.16 (4H, s), 7.22 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 3.3Hz), 7.51 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.36 (1H, t, J = 5.7Hz), 11.56 (1H, s)
121	1.98 (3H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.21 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.40-6.41 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.23 (1H, s), 7.26 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.45 (1H, t, J = 2.9Hz), 7.52 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 1.6Hz), 8.17 (1H, d, J = 1.9Hz), 8.40 (1H, s), 8.75 (1H, t, J = 5.6Hz), 11.57 (1H, s).

123	(1.98 (3H, s), 4.63 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.21 (2H, s), 5.39 (2H,s), 6.51 (1H, m), 6.90 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.03 (1H, dd, J= 8.0, 7.4Hz), 7.18 (2H, d, J= 8.2Hz), 7.23 (1H, s), 7.33-7.26 (4H, m), 7.53 (1H, s), 8.41 (1H, d, J= 0.6Hz), 8.74 (1H, t, J= 5.8Hz), 11.14 (1H, br s).
124	1.98 (3H, s), 4.69 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.22 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.00 (1H, d, J= 7.0Hz), 7.18 (2H, d, J= 8.2Hz), 7.23 (1H, s), 7.30-7.26 (3H, m), 7.44 (1H, d, J= 8.3Hz), 7.54 (1H, s), 8.14 (1H, d, J= 0.6Hz), 8.43 (1H, s), 8.89 (1H, t, J= 5.9Hz), 13.11 (1H, br s).
125	2.33 (3H, s), 4.66 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.22 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.54-6.55 (1H, m), 6.95 (1H, d, J= 4.8Hz), 7.20 (2H, d, J= 8.1Hz), 7.23 (1H, s), 7.29 (2H, d, J= 8.2Hz), 7.44 (1H, t, J= 3.0Hz), 7.53 (1H, s), 8.15 (1H,d, J= 4.8Hz), 8.45 (1H, s), 8.88 (1H, t, J= 5.9Hz), 11.64 (1H, s).
126	4.69 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.07 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J= 8.9Hz), 7.00 (1H, d, J= 6.9Hz), 7.26-7.30 (5H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.77 (1H, q, J= 6.6Hz), 8.14 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.89 (1H, t, J= 5.8Hz), 13.11 (1H, s).
127	1.98 (3H, s), 4.69 (2H, d, J= 5.8Hz), 5.21 (2H,s), 5.38 (2H, s), 7.17-7.26 (5H, m), 7.33 (1H, dd, J= 8.9, 2.0Hz), 7.51-7.53 (2H, m), 7.84 (1H, d, J= 1.8Hz), 8.36 (1H, s), 8.87 (1H, t, J= 5.8Hz), 13.05 (1H, s).
128	1.89-1.93 (4H,s), 3.35-3.42 (4H, m), 4.68 (2H, d, J= 5.88Hz), 5.24(2H, s), 6.42 (1H, s, br), 7.34(1H, dd, J= 1.96, 8.92Hz), 7.48 (2H, d, J = 6.80Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.92Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.80Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.28 (1H, d, J = 4.96Hz), 13.04 (1H, s).
129	4.69 (2H, d, J = 5.84Hz), 5.06 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.20-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.04Hz), 7.27 (4H, s), 7.32-7.34 (1H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.88Hz), 7.74-7.82 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 1.64Hz), 8.36 (1H, s), 8.86 (1H, d, J = 5.44Hz), 13.04 (1H, s).

[0931] **생물학적 방법**

[0932] 혈장 칼리크레인을 저해하는 식 (I)의 화합물의 저해력을 아래 생물학적 분석을 이용하여 측정할 수 있다:

[0933] **혈장 칼리크레인에 대한 IC₅₀ 결정**

[0934] 시험관내 혈장 칼리크레인 저해 활성을 공개된 표준 방법을 이용하여 측정하였다 (예, Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). 인간 혈장 칼리크레인 (Protogen)을 37℃에서 형광 기질 (fluorogenic substrate)인 H-DPro-Phe-Arg-AFC 및 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 잔류 효소 활성 (반응의 개시 속도)을 410 nm에서의 광학 흡광도 변화를 측정함으로써 구하고, 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0935] 이러한 분석으로 수득한 데이터는 아래 표 13에 나타낸다.

표 13

[0936]

실시에 번호	IC ₅₀ (인간 PKa1) nM
1	54.7
2	2110
3	2690
6	9460
7	5.38
8	3.72
9	14.3
10	2.4
11	1.89
12	2.58
13	2.14
14	4.62
15	1.17
16	0.74
17	1190
18	32.0

19	994.0
20	0.89
21	6.46
22	132
23	0.33
24	9.66
25	7.31
26	205
27	128
28	63.7
29	620
30	1470
31	2.0
32	2.4
33	2.8
34	142
35	3.68
36	2.16
37	0.67
38	1.27
39	1.68
42	4.85
44	3.9
45	3060
46	803
47	2030
48	820
49	186
50	203
51	576
52	300
53	16.8
54	46.7
55	79.2
56	71.8
57	14.9
58	13.3
59	5.84
60	9.61
61	18.1
62	13.58
63	12.3
64	10.4
65	14.9
66	281
67	108
68	59.0
69	32.3
70	66.9
71	63.6
72	118
73	22.6
74	425
75	98.3
76	0.92
77	85.4
78	91.1
79	2.29

80	206
81	26.5
82	21.2
86	56.1
87	23.2
88	112
89	17.8
90	11.6
91	13.8
92	109
93	75.1
94	53.2
95	34.0
97	18.5
98	62.4
99	4.15
105	17000
106	12000
107	2300
108	22000
109	4200
110	562
111	217
112	60.6
113	13.3
114	304
115	177
116	507
117	78
118	14
119	86.6
120	118
121	62.0
122	101
123	545
124	146
125	4010
126	22.9
127	537
128	24.9
129	2.14

[0937] 선택한 화합물들을 관련 효소 KLK1에 대한 저해 활성에 대해 추가로 스크리닝하였다. KLK1을 저해하는 식 (I)의 화합물의 저해력을 아래 생물학적 분석을 이용하여 측정할 수 있다:

[0938] **KLK1에 대한 IC₅₀ 결정**

[0939] 시험관내 KLK1 저해 활성은 공개된 표준 방법을 이용하여 측정하였다 (예, Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). 인간 KLK1 (Callbiochem)을 형광 기질인 H-DVal-Leu-Arg-AFC 및 다양한 농도의 시험 화합물과 37°C에서 인큐베이션하였다. 잔류 효소 활성 (반응의 개시 속도)을 410 nm에서의 광학 흡광도의 변화를 측정함으로써 구하고, 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0940] 이러한 분석으로 수득한 데이터는 아래 표 14에 나타낸다:

[0941] **표 14 (KLK1 활성)**

표 14

[0942]

실시예 번호	IC50 (인간 KLK1) nM
1	>10000
2	>10000
3	>10000
6	9460
7	>10000
8	>10000
9	>10000
10	>10000
11	8860
12	6060
13	5160
14	5970
15	6640
16	5730
17	>10000
18	>10000
19	>10000
20	>10000
21	>10000
22	>10000
23	>10000
24	>4000
25	2210
26	4730
27	3200
28	>10000
29	>10000
30	5750
31	>10000
32	>10000
33	>10000
34	18170
35	>10000
36	>40000
37	3530
38	7840
39	8050
42	9050
44	7090
45	18570
46	27200
47	15750
48	4320
49	8090
50	>40000
51	11720
52	>40000
53	>10000
54	18250
55	3810
56	>10000
57	>10000
58	3110
59	4000
60	9570

61	7660
62	>10000
63	5700
64	2790
65	960
66	>10000
67	8880
68	9760
69	4740
70	4910
71	>10000
72	>10000
73	1570
74	2770
75	1300
76	>1000
77	>10000
78	>10000
79	>10000
80	9280
81	8970
82	4710
86	8790
87	6460
88	9630
89	960
90	4700
91	>10000
92	>10000
93	>10000
94	2000
95	9640
97	3010
98	3140
99	3460
105	>40000
106	>40000
107	38100
108	20630
109	>40000
110	>10000
111	7170
112	>10000
113	5950
114	1210
115	>10000
116	>10000
117	>10000
118	>40000
119	>4000
120	>10000
121	>10000
122	>10000
123	>10000
124	7230
125	>10000
126	>10000
127	>10000

128	>10000
129	>10000

[0943] 선택한 화합물들을 관련 효소 플라스민, 트롬빈, 트립신, 팩터 Xa 및 팩터 XIIa의 저해 활성에 대해 추가로 스크리닝하였다. 이들 효소에 대한 식 (I)의 화합물의 저해력은 하기 생물학적 분석을 이용하여 측정할 수 있다:

[0944] **효소 선택성 측정**

[0945] 인간 세린 프로테아제 효소 플라스민, 트롬빈, 트립신, 팩터 Xa 및 팩터 XIIa를 적절한 형광 기질을 이용하여 효소 활성에 대해 분석하였다. 프로테아제 활성은 5분간 기질로부터 방출되는 형광 누적을 모니터링하여 측정하였다. 분 당 선형의 형광 증가율을 활성율 (%)로 나타내었다. 각 기질 절단의 K_m 을 미카엘리스-멘텐 등식의 표준 변환으로 구하였다. 화합물 저해 분석은 기질 K_m 농도에서 수행하였으며, 활성은 비-저해 효소 활성 (100%)의 50%를 저해하는 저해제의 농도 (IC_{50})로서 계산하였다.

[0946] 이들 분석으로 수득한 데이터는 아래 표 15에 나타낸다:

[0947] **표 15(선택성 데이터)**

표 15

실시예 번호	IC50 (nM)			
	팩터 XIIa	트롬빈	트립신	플라스민
1	>10000	>40000	>40000	>40000
2	>10000			
6	>10000			
11	>10000			
12	>10000			
13	>10000			
14	>10000			
18	>10000			
22	>10000			
24	>1000			
28	>10000			
30	>10000			
33	>10000			
34	>40000			
35	>10000			
36	>10000			
37	>10000			
38	>10000			
39	>10000			
44	>10000			
45	>40000			
46	>40000			
47	>40000			
48	>40000			
49	>40000			
50	>40000			
51	>40000			
52	>40000			
54	>4000			
55	>10000			
56	>10000			
57	>10000			
59	>1000			
60	>10000			
61	>10000			
62	>10000			
63	>10000			
67	>10000			
68	>10000			
105	>40000			
106	>40000			
107	>40000			
108	>40000			
109	>40000			
110	>10000			
111	>10000			

[0948]

112	>10000
115	>10000
116	>10000
117	>10000
118	>40000
119	>4000
120	>10000
123	>10000
124	>10000
126	>10000

[0949]

[0950] 약물동태

[0951] 표 16의 실시예들에 대한 약물동태 연구를 수행하여, 스프라그-다울리 랫에 1회 경구 투여한 이후의 약물동태를 분석하였다. 전형적으로, 랫 2마리에 5% 크레모포르 (cremophor):5% 에탄올:90% 포스페이트 완충화된 염수 중의 시험 화합물 약 2 mg/mL (10 mg/kg) 조성물을 1회 po 투여량 5 mL/kg으로 제공하였다. 투여 후, 혈액 샘플을 24시간에 걸쳐 수집하였다. 샘플 수집 시간은 5분, 15분, 30분과 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간이다. 수집 후, 혈액 샘플을 원심분리하고, 혈장 분획을 대상으로 LCMS에 의해 시험 화합물의 농도를 분석하였다. 이들 실험으로 수득한 경구 노출 데이터는 아래에 나타낸다:

[0952] 표 16 (경구 노출 데이터)

표 16

[0953]

실시예 번호	용량 po (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)
11	10	134	23
12	10	155	30
24	4	97	420
36	10	642	75
117	10	98	45
126	10	56	30