



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0053646
(43) 공개일자 2023년04월21일

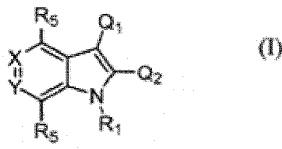
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4545 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7009022
- (22) 출원일자(국제) 2021년08월18일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년03월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/046434
- (87) 국제공개번호 WO 2022/040267
국제공개일자 2022년02월24일
- (30) 우선권주장
63/067,465 2020년08월19일 미국(US)
- (71) 출원인
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
리우, 춘지안
미국 08543 뉴저지 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 섬유증의 치료를 위한 TLR9 억제제로서의 1H-피롤로[3,2-C]피리딘 및 1H-피롤로[2,3-C]피리딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 1H-피롤로[3,2-c]피리딘 및 1H-피롤로[2,3-c]피리딘 유도체 또는 그의 염에 관한 것이다:



본 발명의 화합물은 TLR9의 억제제이고, 섬유화 질환, 예컨대 예를 들어 간 섬유증, 신섬유증, 담도 섬유증 또는 췌장 섬유증, 비알콜성 지방간염 (NASH), 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환, 원발성 경화성 담관염 (PSC) 또는 원발성 담즙성 간경변증 (PBC), 또는 특발성 폐 섬유증 (IPF)을 치료하거나, 예방하거나 또는 늦추는 데 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2013.01)

A61P 1/16 (2018.01)

A61P 1/18 (2018.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 13/12 (2018.01)

C07D 471/08 (2013.01)

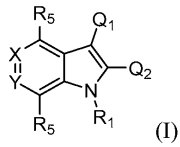
C07D 487/08 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염.



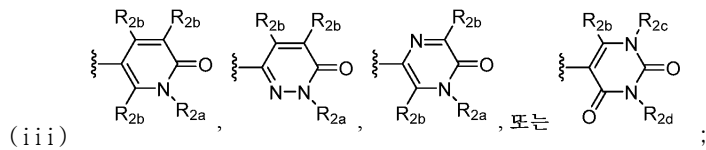
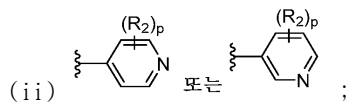
여기서

X 및 Y 중 1개는 N이고, X 및 Y 중 다른 것은 C-A이고;

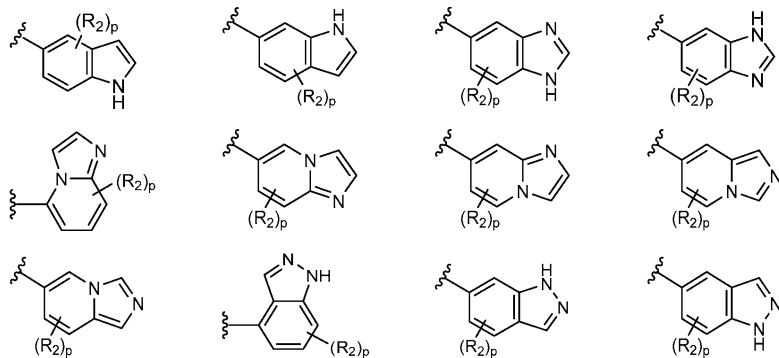
Q₁ 및 Q₂ 중 1개는 G이고, 다른 Q₁ 및 Q₂는 R₃이고;

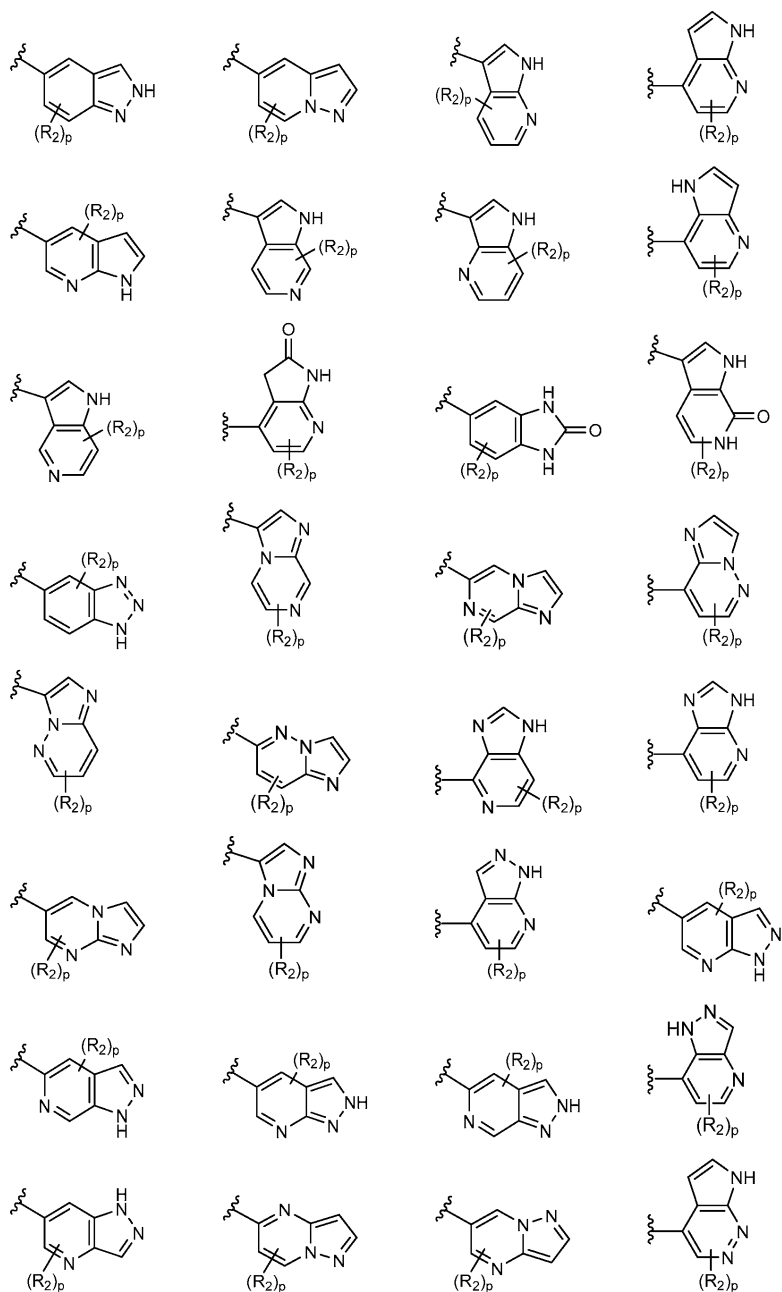
G는 하기이고:

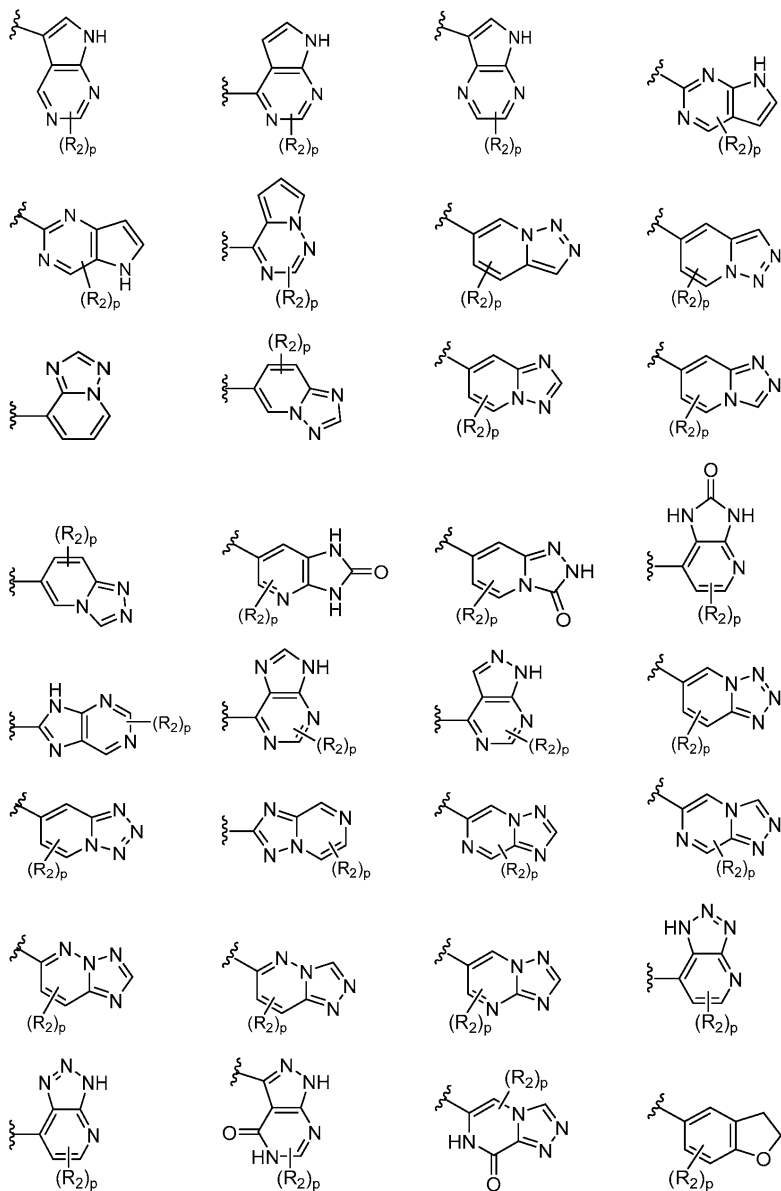
(i) -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -S(O)₂(시클로프로필), 및 -S(O)(NH)N(CH₃)₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐;

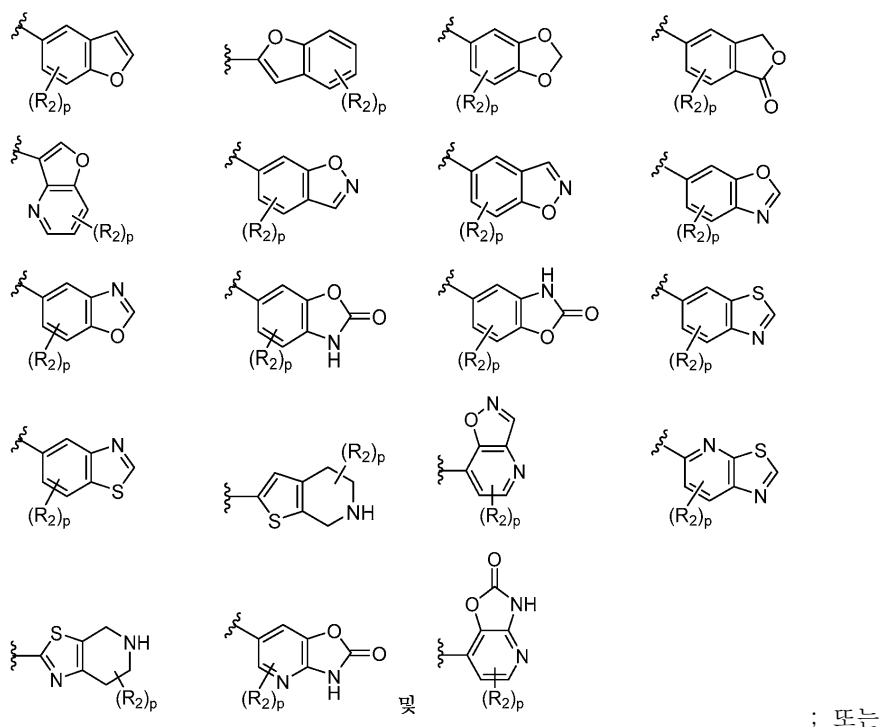


(iv) 하기로부터 선택된 9-원 헤테로시클릭 고리:

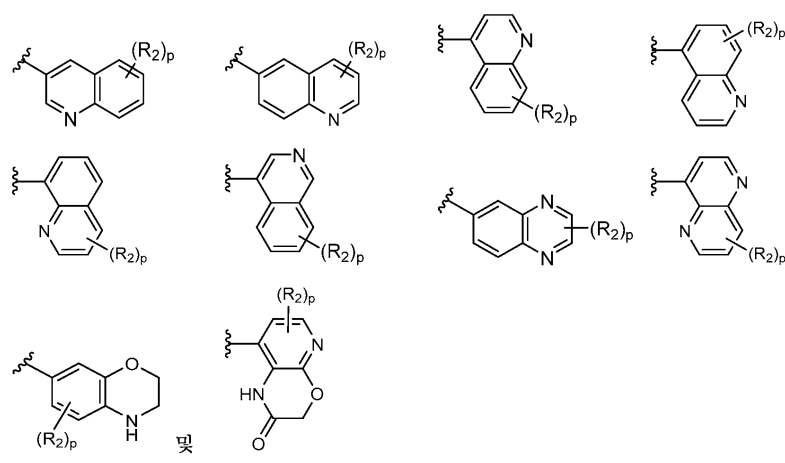








(v) 하기로부터 선택된 10-원 헤테로시클릭 고리:



A는 피페리딘, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 6-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 또는 아자비시클로[3.2.1]옥타닐 이고, 각각은 -L-R_n 및 0 내지 2개의 R_n로 치환되고;

L은 결합, $-CR_xR_x-$, 또는 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$ 이고;

R₁은 수소, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, 또는 C₃₋₄ 시클로알킬이고;

각각의 R_2 는 독립적으로 할로, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 아미노알킬, $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$ 알킬), $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x(C_{1-5}$ 히드록시알킬), $-C(O)NR_x(C_{2-6}$ 알콕시알킬), $-C(O)NR_x(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-NR_yR_y$, $-NR_y(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-NR_y(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_xCH_2$ (페닐), $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xCH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-S(O)_2N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-S(O)(NH)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-(CH_2)_{0-2}$ (페닐), 모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 디메틸 피라졸릴, 메틸피페리디닐, 메틸피페라지닐, 아미노-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 또는 $-C(O)$ (티아졸릴)이고;

R_{2a} 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-3} 아미노알킬, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{3-6} 시클로알킬, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-CH_2$ (페닐), 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 페닐이고;

각각의 R_{2b} 는 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-NR_xR_x$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ 알킬), $-CR_x=CR_xR_x$ 또는 $-CR_x=CH(C_{3-6}$ 시클로알킬)이고;

R_{2c} 는 R_{2a} 또는 R_{2b} 이고;

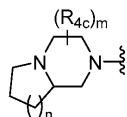
R_{2d} 는 R_{2a} 또는 R_{2b} 이며; 단 R_{2c} 및 R_{2d} 중 1개는 R_{2a} 이고, R_{2c} 및 R_{2d} 중 다른 것은 R_{2b} 이고;

R_3 은 수소, F, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{3-4} 시클로알킬이고;

R_4 는 하기이고;

(i) $-N(CH_3)_2$;

(ii) 각각 0 내지 4개의 R_{4a} 로 치환된, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리디닐, 디옥소티오 모르폴리닐, 아자스피로[3.3]헵타닐, 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 디아자비시클로[2.2.2]옥타닐, 또는 디아자비시클로[3.2.1]옥타닐; 또는



(iii) ;

각각의 R_{4a} 는 독립적으로 $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)$ (페닐), $-C(O)CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)CH_2$ (페닐), 또는 $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬)이고;

각각의 R_{4b} 는 독립적으로 F, Cl, 또는 $-CH_3$ 이고;

각각의 R_{4c} 는 독립적으로 $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)$ (페닐), $-C(O)CH_2$ (페닐), $-C(O)OCH_2CH_3$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

각각의 R_5 는 독립적으로 수소, F, Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, 시클로프로필, 또는 모르폴리닐이고;

각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

각각의 R_y 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

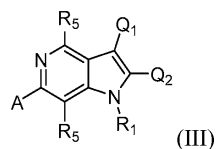
m 은 0, 1, 또는 2이고;

n 은 0, 1, 또는 2이고;

p 는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

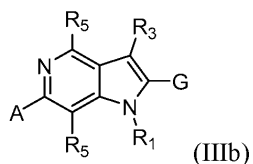
청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (III)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염.



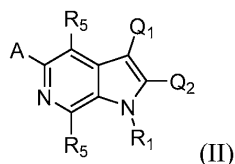
청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 (IIIb)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염.



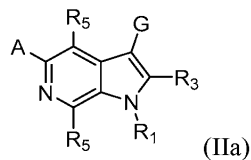
청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염.



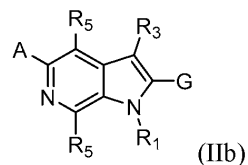
청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 (IIa)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염.



청구항 6

제1항에 있어서, 화학식 (IIb)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염.



청구항 7

제1항에 있어서,

G는 $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, 및 $-S(O)_2$ (시클로프로필)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고;

A는 피페리디닐, 페닐, 또는 피리디닐이고, 각각은 $-L-R_4$ 및 0 내지 2개의 R_{4b} 로 치환되고;

L은 결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고;

R_1 은 수소, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, 또는 시클로프로필이고;

R_3 은 수소, F, $-\text{CH}_3$ 또는 시클로프로필이고;

R_4 는 하기이고:

(i) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 또는

(ii) 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐이고, 각각은 0 내지 4개의 R_{4a} 로 치환되고;

각각의 R_{4a} 는 독립적으로 $-\text{OH}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

각각의 R_{4b} 는 독립적으로 F, Cl, 또는 $-\text{CH}_3$ 이고;

각각의 R_{4c} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

각각의 R_5 는 독립적으로 수소, F, Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 알콕시, 시클로프로필, 또는 모르폴리닐이고;

m은 0, 1, 또는 2이고;

n은 0, 1, 또는 2인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염, 또는 그의 염.

청구항 8

제1항에 있어서,

G는 $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 및 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{시클로프로필})$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고;

A는 피페리디닐, 페닐, 또는 피리디닐이고, 각각은 $-\text{L}-\text{R}_4$ 및 0 내지 2개의 R_{4b} 로 치환되고;

L은 결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 $-\text{CH}_3$ 이고;

R_3 은 수소, F, $-\text{CH}_3$ 또는 시클로프로필이고;

R_4 는 하기이고:

(i) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 또는

(ii) 각각 0 내지 4개의 R_{4a} 로 치환된, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐;

각각의 R_{4a} 는 독립적으로 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2(\text{시클로프로필})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{페닐})$, 시클로프로필, 시클로부틸, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{브로모페닐})$, 또는 $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{아이오도페닐})$ 이고;

각각의 R_{4b} 는 F이고;

각각의 R_5 는 독립적으로 수소, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, 또는 모르폴리닐인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염.

청구항 9

제1항에 있어서,

G는 $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 및 $-\text{S}(\text{O})_2$ (시클로프로필)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고;

A는 피페리디닐, 페닐, 또는 피리디닐이고, 각각은 $-\text{L}-\text{R}_4$ 및 0 내지 2개의 R_{4b} 로 치환되고;

L은 결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고;

R_1 은 수소 또는 $-\text{CH}_3$ 이고;

R_3 은 수소, F, $-\text{CH}_3$ 또는 시클로프로필이고;

R_4 는 하기이고:

(i) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 또는

(ii) 각각 0 내지 4개의 R_{4a} 로 치환된, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐;

각각의 R_{4a} 는 독립적으로 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2$ (시클로프로필), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})$ (페닐), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (페닐), $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (페닐), 시클로프로필, 시클로부틸, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (브로모페닐), 또는 $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (아이오도페닐)이고;

각각의 R_{4b} 는 F이고;

각각의 R_5 는 독립적으로 수소, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, 또는 모르폴리닐인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염.

청구항 10

제1항에 있어서,

X는 N이고;

Y는 C-A이고;

Q_1 은 R_3 이고;

Q_2 는 G이고;

G는 $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 및 $-\text{S}(\text{O})_2$ (시클로프로필)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고;

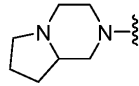
A는 피페리디닐 또는 페닐이고, 각각은 $-\text{L}-\text{R}_4$ 및 0 내지 2개의 R_{4b} 로 치환되고;

L은 결합, $-\text{CH}_2-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ 이고;

R_1 은 $-\text{CH}_3$ 이고;

R_3 은 수소, F 또는 시클로프로필이고;

R₄는 각각 0 내지 4개의 R_{4a}로 치환된, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리디닐, 디옥스티오모르폴리닐, 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 디아자비시클로[2.2.2]옥타닐 또는 디아자비시클로[3.2.1]옥타닐이거나; 또는



(iii) 각각 0 내지 4개의 R_{4a}로 치환된 이고;

각각의 R_{4a}는 독립적으로 -OH, -CH₃, -CHCH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂(시클로프로필), -C(O)CH₃, -C(O)(페닐), -C(O)OCH₂CH₃, 시클로프로필, 시클로부틸, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, -(CH₂)₁₋₂(브로모페닐), 또는 -(CH₂)₁₋₂(아이오도페닐)이고;

각각의 R_{4b}는 F이고;

각각의 R₅는 독립적으로 수소, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -OCH₃, 또는 모르폴리닐인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기인 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염:

2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (1);

2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (2);

1-(4-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일) 페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (3);

벤질 4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-카르복실레이트 (4);

(1-시클로프로필피페리딘-4-일)(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)피페리딘-1-일) 메타논 (5);

3-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-(2,6-디메틸피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (6);

에틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-카르복실레이트 (7);

2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-6-(1-((6-메틸피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (8);

6-(4-(4-(시클로프로필메틸)피페라진-1-일)페닐)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (9);

6-(4-(4-시클로부틸피페라진-1-일)페닐)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (10);

6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (11);

6-(3-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (12);

2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (13);

(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)(페닐)메타논 (14);

1-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-2-메틸프로판-1-올 (15);

1-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)피페리딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)에탄-1-올 (16);

3-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (17);

- 1-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-2-메틸프로판-1-온 (18);
- (4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)(페닐)메탄올 (19);
- 에틸 4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-카복실레이트 (20);
- 1-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (21);
- 1-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (22);
- 1-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)피페리딘-1-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (23);
- 2-(3,4-디메톡시페닐)-6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (24);
- 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)피페리딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)에탄-1-온 (25);
- (4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)(페닐)메탄올 (26);
- 2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (27);
- 2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-6-(1-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸) 피페리딘-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (28);
- (4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐) 피페라진-1-일)(페닐)메탄올 (29);
- 1-(4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐) 피페라진-1-일)에탄-1-온 (30);
- 2-(3,4-디메톡시페닐)-6-(6-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (31);
- 3-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (32);
- 4-(4-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일) 페닐)피페라진-1-일)-2-메틸부탄-2-올 (33);
- 6-(4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (34);
- 1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-6-(4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일) 피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (35);
- 3-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일) 페닐)피페라진-1-일)프로판-1-올 (36);
- 1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-6-(4-(4-(테트라히드로푸란-3-일)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (37);
- 6-(4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐) 페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (38);
- 6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(3-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (39);
- 6-(4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(3-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (40);
- 3-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일) 페닐)피페리딘-1-일)프로판-1-올 (41);
- 2-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)-6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (42);

- 6-(2,5-디플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐) 페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (43);
- 1-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일) 벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (44);
- 3-((1R,4R)-5-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)벤질)-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄-2-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (45);
- 2-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)-6-(4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (46);
- 3-(4-(4-(2-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)피페라진-1-일)프로판-1-올 (47);
- 2-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)-6-(4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (48);
- 4-(6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드 (49);
- 4-(1,4-디메틸-6-(4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-2-일)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드 (50);
- 4-(6-(4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-2-일)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드 (51);
- 4-(1,4-디메틸-6-(4-(4-(테트라히드로푸란-3-일)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드 (52);
- 6-(4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)-1-메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (53);
- 6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1-메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (54);
- 3-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2,3-디플루오로페닐)피페라진-1-일)프로판-1-올 (55);
- 3-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2,5-디플루오로페닐)피페라진-1-일)프로판-1-올 (56);
- 6-(4-((4-이소부틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐) 페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (57);
- 3-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일) 벤질)피페라진-1-일)프로판-1-올 (58);
- 1-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일) 벤질)-4-메틸피페리딘-4-올 (59);
- 4-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일) 벤질)피페라진-1-일)-2-메틸부탄-2-올 (60);
- 4-((1S,4S)-5-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)벤질)-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄-2-일)-2-메틸부탄-2-올 (61);
- 6-(4-(4-시클로프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐) 페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (62);
- 6-(4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (63);
- 6-(4-(8-이소프로필-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (64);
- 6-(3-플루오로-4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤

로[3,2-c]피리딘 (65);

6-(3-플루오로-4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (66);

6-(3-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (67);

6-(3-(4-시클로프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (68);

2-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 (69);

6-(3-플루오로-4-(4-(테트라히드로푸란-3-일)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (70);

6-(3-플루오로-4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (71);

6-(3-플루오로-4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (72);

6-(4-(8-이소부틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (73);

6-(4-(8-(2-메톡시에틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (74);

6-(3-플루오로-4-(8-(2-메톡시에틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (75);

3-(3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-올 (76);

3-(3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-올 (77);

6-(2,5-디플루오로-4-(8-(2-메톡시에틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (78);

3-(3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2,5-디플루오로페닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-올 (79-80);

6-(2,5-디플루오로-4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (81);

6-(2,3-디플루오로-4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (82);

6-(2,3-디플루오로-4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (83);

6-(3,5-디플루오로-4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (84);

4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)티오모르폴린 1,1-디옥시드 (85);

4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)모르폴린 (86);

1-시클로프로필-4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)피페리딘-4-올 (87);

4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)-1-이소프로필피페리딘-4-올

(88);

6-(3,5-디플루오로-4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (89);

4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-1-이소부틸피페리딘-4-올 (90);

(1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-8-이소부틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (91);

4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-올 (92);

1-시클로프로필-4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-올 (93);

4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2,5-디플루오로페닐)-1-이소부틸피페리딘-4-올 (94);

4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2,5-디플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-올 (95);

1-시클로프로필-4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)-2,5-디플루오로페닐)피페리딘-4-올 (96);

6-(2,5-디플루오로-4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (97);

6-(3,5-디플루오로-4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (98);

6-(2,3-디플루오로-4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (99);

(1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-8-이소프로필-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (100);

(1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-8-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (101);

(1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (102);

(1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)-3-플루오로페닐)-8-이소프로필-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (103);

1-(tert-부틸)-4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-올 (104);

(R)-4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,2-디메틸피페리딘-4-올 (105);

(S)-4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,2-디메틸피페리딘-4-올 (106);

4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-1-이소프로필피페리딘-4-올 (107);

1-(tert-부틸)-4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)-3-플루오로페닐)피페리딘-4-올 (108);

4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-3-플루오로페닐)-1-이소프로필피페리

딘-4-올 (109);

6-(4-(4-(4-아이오도페닐)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐) 페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (110);

6-(4-(4-(4-브로모페닐)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (111);

6-(4-(4-(4-아이오도벤질)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐) 페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (112);

6-(4-(4-(4-브로모벤질)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐) 페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (113);

6-(1-(8-이소부틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피페리딘-4-일)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (114);

4-(4-(4-(3-플루오로-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸부탄-2-올 (115);

4-[4-[[4-[1-시클로프로필-4-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]페닐]메틸]피페라진-1-일]-2-메틸-부탄-2-올 (116);

4-[4-[[4-[1-(디플루오로메틸)-4-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일]페닐]메틸]피페라진-1-일]-2-메틸-부탄-2-올 (117);

2-[6-[4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐]-1-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐) 피롤로[3,2-c]피리딘-4-일]프로판-2-올 (118);

6-[4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐]-4-메톡시-1-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)피롤로[3,2-c]피리딘 (119);

4-[6-[4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐]-1-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐) 피롤로[3,2-c]피리딘-4-일]모르폴린 (120);

1-[3-[[4-[1-시클로프로필-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-6-일] 페닐]메틸]-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2-메틸-프로판-2-올 (121);

1-(4-(4-(3-플루오로-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (122);

1-(4-(4-(1-시클로프로필-4-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (123);

1-(4-(4-(1-(디플루오로메틸)-4-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (124);

2-(6-(4-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)페닐)-1-메틸-2-(4-(메틸술폰닐) 페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일)프로판-2-올 (125);

6-(4-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-메톡시-1-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (126);

4-(6-(4-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)페닐)-1-메틸-2-(4-(메틸술폰닐) 페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일)모르폴린 (127);

1-(4-(4-(1-시클로프로필-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (128);

4-(4-(4-(1-시클로프로필-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸부탄-2-올 (129); 또는

1-(8-(4-(1-시클로프로필-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일) 벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-메틸프로판-2-올 (130).

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 1종 이상의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 병리학적 섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 병리학적 섬유증이 간 섬유증, 신섬유증, 담도 섬유증 또는 췌장 섬유증인 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 제약상 허용되는 염, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 비알콜성 지방간염 (NASH), 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환, 원발성 경화성 담관염 (PSC) 또는 원발성 담즙성 간경변증 (PBC)을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 특발성 폐 섬유증 (IPF)을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 제약상 허용되는 염.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

상호 참조

[0002]

본 출원은 2020년 8월 19일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 63/067,465의 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 포함된다.

배경 기술

[0003]

본 발명은 일반적으로 톨-유사 수용체 9 (TLR9)를 통한 신호전달의 억제제로서 유용한 치환된 헤테로아릴 화합물에 관한 것이다. 치환된 헤테로아릴 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 본 발명은 추가로 섬유화 질환, 및 TLR9 억제제가 지시되는 다른 질환, 장애 및 상태의 치료 또는 예방에 유용한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0004]

톨-유사 수용체 (TLR)는 패턴-연관 분자 패턴 (PAMP) 또는 미생물-연관 분자 패턴 (MAMP)의 인식 시 염증 반응을 개시하는 능력을 갖는 막횡단 단백질이다. 총 10개의 인간 TLR이 확인되었고, 이는 세포 표면에 위치할 수 있거나, 또는 TLR7, 8 및 9의 경우에서와 같이 엔도리소솜에 위치할 수 있다. TLR9는 박테리아 및 미토콘드리아 DNA (mtDNA)에서 전형적으로 발견되는 시토신-포스페이트-구아닌 (CpG) 모티프를 함유하는 비메틸화 단일-가닥 DNA를 인식한다. TLR9는 궁극적으로 다른 시토카인 중에서 IL-6, IFN- α , IL-1 β 및 TNF- α 의 활성화를 매개하는 MyD88-의존성 신호전달 경로를 통해 염증을 촉진함으로써 섬유발생에 기여할 수 있다. (Barton GM, Kagan JC (2009) Nat. Rev. Immunol. 9(8), 535-42; Li X, Jiang S, Tapping RI (2010), Cytokine 49(1), 1-9).

[0005]

TLR9 수준은 건강한 또는 안정한 특발성 폐 섬유증 (IPF) 진행자의 폐 생검에서보다 IPF 진행자의 폐 생검에서 더 높다 (Sci. Transl. Med. 2010, 2(57):57ra82). TLR9에 대한 리간드인 순환 mtDNA는 최근에 IPF의 메카니즘-기반 예후 바이오마커로서 확인되었다 (Am J. Resp. and Crit. Care Med. 2017, 196(12), 1502). 또한, TLR9는 인간 및 무린 비-알콜성 지방간염 (NASH)에서 상향-조절되는 반면 (Clin. Sci. 2017, 131(16), 2145), 간세포 미토콘드리아 DNA는 TLR9의 활성화를 통해 NASH를 유도하는 것으로 관찰되었다 (J. Clin. Inv. 2016, 126(3), 859). 따라서, TLR9의 억제제/길항제는 섬유화 질환을 치료하기 위한 신규 치료제로서의 효능을 가질 것으로 예측된다.

[0006] TLR9 억제제는 특발성 폐 섬유증 (Trujillo et al. Sci. Transl. Med. 2010, 2(57):57ra82; Yoshizaki et al. Ann Rheum Dis. 2016 Oct;75(10):1858-65), 비-알콜성 지방간염 (Garcia-Martinez et al. J Clin Invest 2016, 126: 859-864; Gabele et al. Biochem Biophys Res Commun. 2008; 376:271-276), 간 손상 (Shaker et al. Biochem Pharmacol. 2016. 112:90-101; Hoeque et al. J. Immun. 2013, 190:4297-304), 및 경피증 (전신 경화증 또는 SSc) (Yoshizaki et al. Ann Rheum Dis . 2016 Oct;75(10):1858-65); 뿐만 아니라 심부전 (Oka et al. Nature 485, pages 251-255(2012)), 및 고혈압 (McCarthy et al. Cardiovascular Research, 2015, Pages 119-130)을 포함한 섬유화 질환을 위한 요법에 대한 잠재적 경로로서 인식되었다.

[0007] TLR9의 억제제로서 유용한 화합물에 대한 필요가 남아있다. 추가로, TLR7 또는 TLR8에 비해 선택성을 갖는 TLR9의 억제제로서 유용한 화합물에 대한 필요가 남아있다.

[0008] 톨-유사 수용체의 조절을 수반하는 치료에 의해 이익을 얻을 수 있는 상태의 관점에서, TLR9를 억제할 수 있는 신규 화합물 및 이들 화합물을 사용하는 방법이 매우 다양한 환자에게 실질적인 치료 이익을 제공할 수 있다는 것은 즉시 명백하다.

[0009] 본 출원인은 TLR9 억제제로서 활성을 갖는 강력한 화합물을 발견하였다. 또한, 본 출원인은 TLR9 억제제로서의 활성을 갖고 TLR7 또는 TLR8에 비해 선택적인 화합물을 발견하였다. 이들 화합물은 그의 약물성에 중요한 바람직한 안정성, 생체이용률, 치료 지수 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용하도록 제공된다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은 TLR9를 통한 신호전달의 효과적인 억제제인 것으로 밝혀진 신규 부류의 치환된 헤테로아릴 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 그의 약물성에 중요한 바람직한 안정성, 생체이용률, 치료 지수 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용하도록 제공된다.

[0011] 본 발명은 TLR9를 통한 신호전달의 억제제로서 유용하고 섬유화 질환의 치료에 유용한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, N-옥시드, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 톨-유사 수용체 9의 억제를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 톨-유사 수용체 9를 억제하는 방법을 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한 섬유화 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 섬유화 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0015] 본 발명은 또한 TLR9 활성과 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 화학식 (I)의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, TLR9 활성과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0016] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 제공한다.

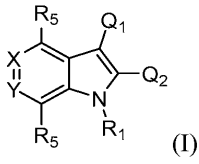
[0018] 본 발명은 또한 TLR9 관련 상태, 예컨대 섬유화 질환, 알레르기성 질환, 자가면역 질환 및 염증성 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물의 용도를 제공한다.

[0019] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물은 다양한 TLR9 관련 상태를 치료, 예방 또는 치유하는 데 사용될 수 있다. 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물은 다양한 치료 영역에서의 질환 또는 장애, 예컨대 섬유화 질환, 알레르기성 질환, 자가면역 질환 및 염증성 질환을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 진행을 늦추는 데 유용하다.

[0020] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명의 제1 측면은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염을 제공한다:



[0022]

[0023] 여기서

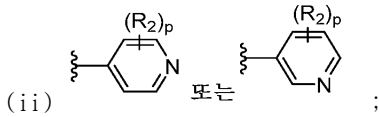
[0024] X 및 Y 중 1개는 N이고, X 및 Y 중 다른 것은 C-A이고;

[0025] Q₁ 및 Q₂ 중 1개는 G이고, 다른 Q₁ 및 Q₂는 R₃이고;

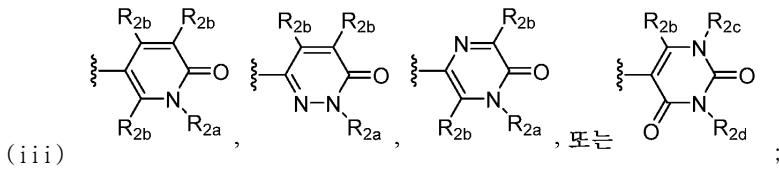
[0026] G는 하기이고:

[0027] (i) -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -S(O)₂(시클로프로필), 및 -S(O)(NH)N(CH₃)₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐;

[0028]

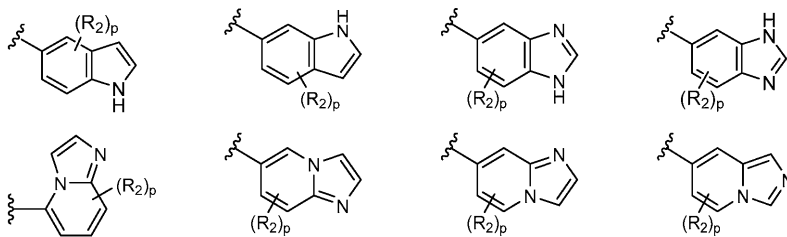


[0029]

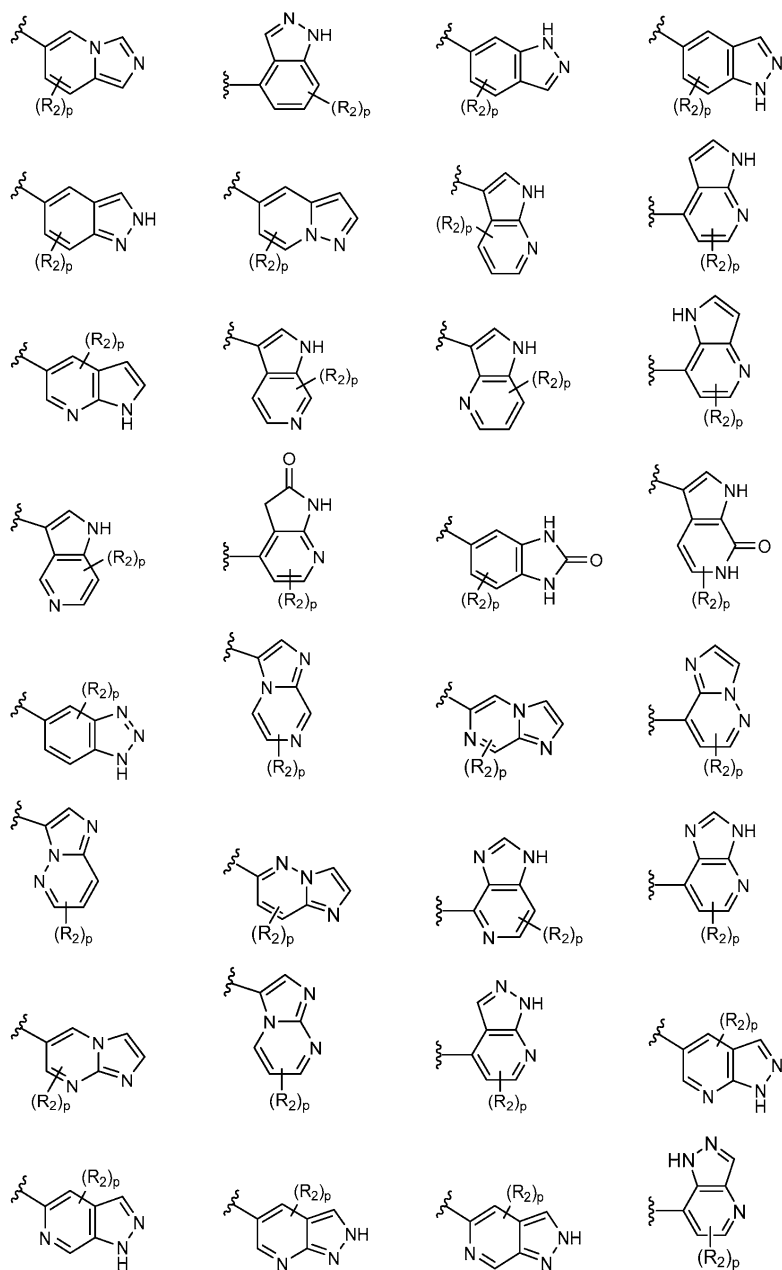


[0030]

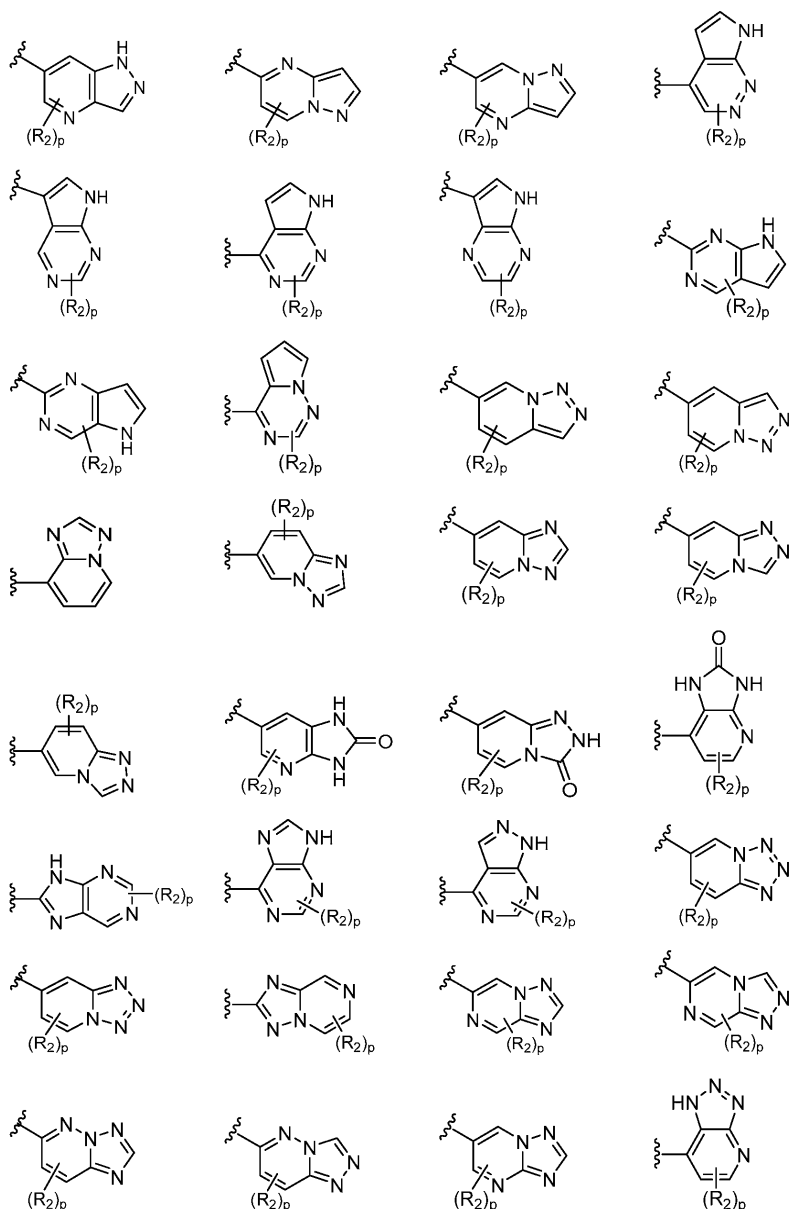
(iv) 하기로부터 선택된 9-원 헤테로시클릭 고리:



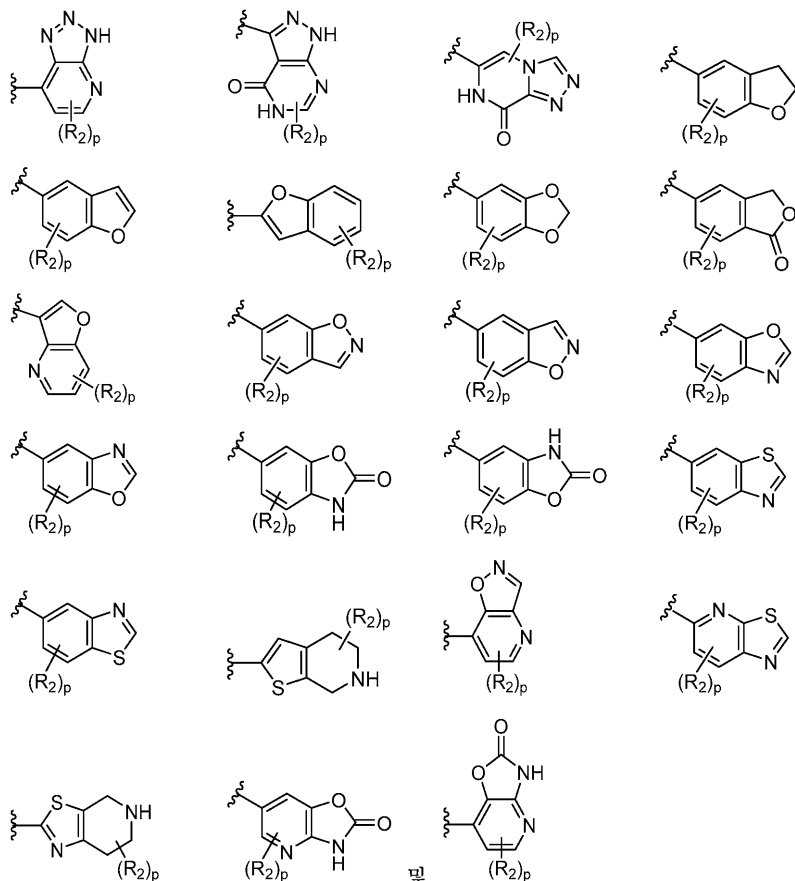
[0031]



[0032]



[0033]

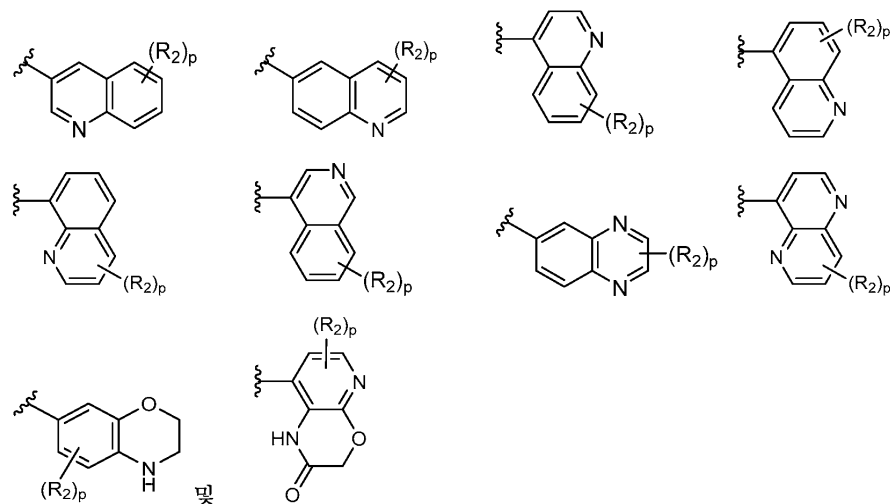


[0034]

; 또는

[0035]

(v) 하기로부터 선택된 10-원 헤테로시클릭 고리:



[0036]

;

[0037]

A는 피페리딘, 페닐, 피리딘, 피리미딘, 6-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 또는 아자비시클로[3.2.1]옥타닐 이고, 각각은 -L-R₄ 및 0 내지 2개의 R_{4b}로 치환되고;

[0038]

L은 결합, -CR_xR_x-, 또는 -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂-이고;

[0039]

R₁은 수소, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, 또는 C₃₋₄ 시클로알킬이고;

[0040]

각각의 R₂는 독립적으로 할로, -CN, -OH, -NO₂, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₂ 시아노알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 아미노알킬, -O(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₄ 알킬), C₁₋₃ 플루오로알콕시, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₃ 알킬), -O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)NR_x(C₁₋₅ 히드록시알킬),

$-C(O)NR_x(C_{2-6}$ 알콕시알킬), $-C(O)NR_x(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-NR_yR_y$, $-NR_y(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-NR_y(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_xCH_2$ (페닐), $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xCH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-S(O)_2N(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-S(O)(NH)N(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-(CH_2)_{0-2}$ (페닐), 모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 디메틸 피라졸릴, 메틸피페리디닐, 메틸피페라지닐, 아미노-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 또는 $-C(O)$ (티아졸릴)이고;

[0041] R_{2a} 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-3} 아미노알킬, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{3-6} 시클로알킬, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-CH_2$ (페닐), 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 페닐이고;

[0042] 각각의 R_{2b} 는 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-NR_xR_x$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ 알킬), $-CR_x=CR_xR_x$ 또는 $-CR_x=CH(C_{3-6}$ 시클로알킬)이고;

[0043] R_{2c} 는 R_{2a} 또는 R_{2b} 이고;

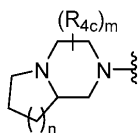
[0044] R_{2d} 는 R_{2a} 또는 R_{2b} 이며; 단 R_{2c} 및 R_{2d} 중 1개는 R_{2a} 이고, R_{2c} 및 R_{2d} 중 다른 것은 R_{2b} 이고;

[0045] R_3 은 수소, F, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{3-4} 시클로알킬이고;

[0046] R_4 는 하기이고;

[0047] (i) $-N(CH_3)_2$;

[0048] (ii) 각각 0 내지 4개의 R_{4a} 로 치환된, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리디닐, 디옥소티오 모르폴리닐, 아자스피로[3.3]헵타닐, 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 디아자비시클로[2.2.2]옥타닐, 또는 디아자비시클로[3.2.1]옥타닐; 또는



[0049] (iii) ;

[0050] 각각의 R_{4a} 는 독립적으로 $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)$ (페닐), $-C(O)CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)CH_2$ (페닐), 또는 $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬)이고;

[0051] 각각의 R_{4b} 는 독립적으로 F, Cl, 또는 $-CH_3$ 이고;

[0052] 각각의 R_{4c} 는 독립적으로 $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)$ (페닐), $-C(O)CH_2$ (페닐), $-C(O)OCH_2CH_3$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0053] 각각의 R_5 는 독립적으로 수소, F, Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, 시클로프로필, 또는 모르폴리닐이고;

[0054] 각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

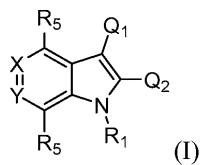
[0055] 각각의 R_y 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0056] m은 0, 1, 또는 2이고;

[0057] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0058] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0059] 본 발명의 제2 측면은 화학식 (I) 중 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



[0060]

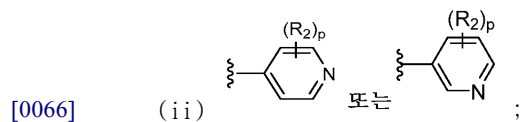
[0061] 여기서

[0062] X 및 Y 중 1개는 N이고, X 및 Y 중 다른 것은 C-A이고;

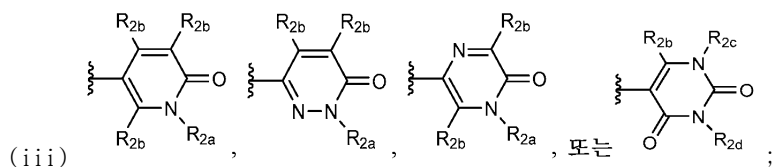
[0063] Q₁ 및 Q₂ 중 1개는 G이고, 다른 Q₁ 및 Q₂는 R₃이고;

[0064] G는 하기이고:

[0065] (i) -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, 및 -S(O)(NH)N(CH₃)₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐;

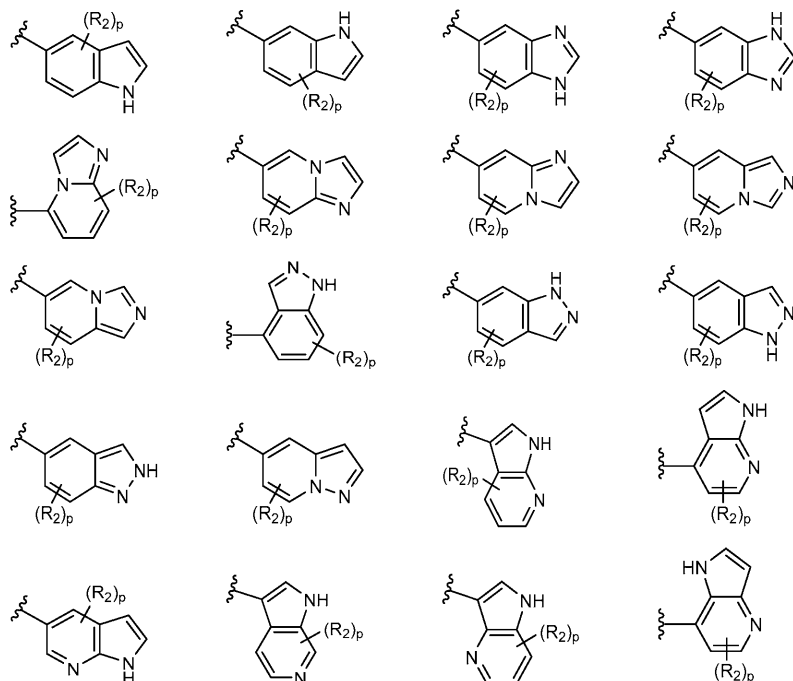


[0066]

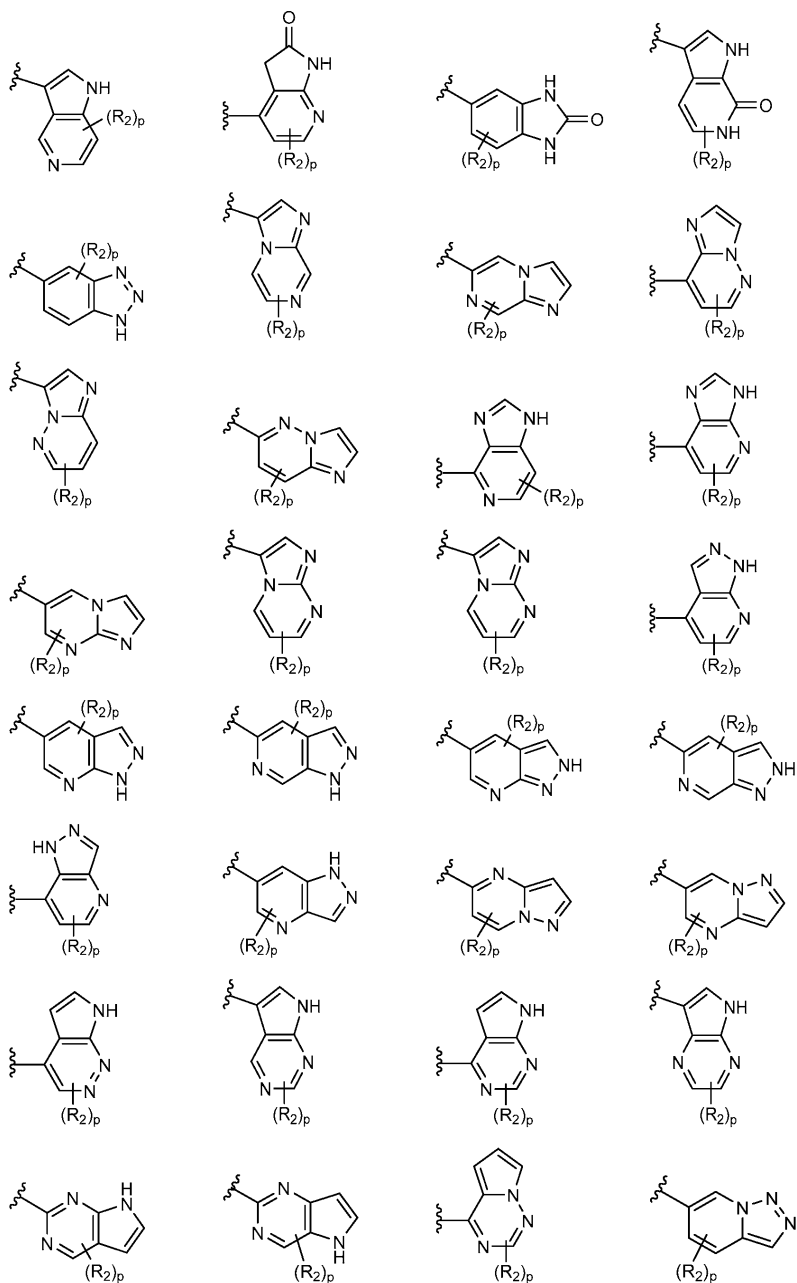


[0067]

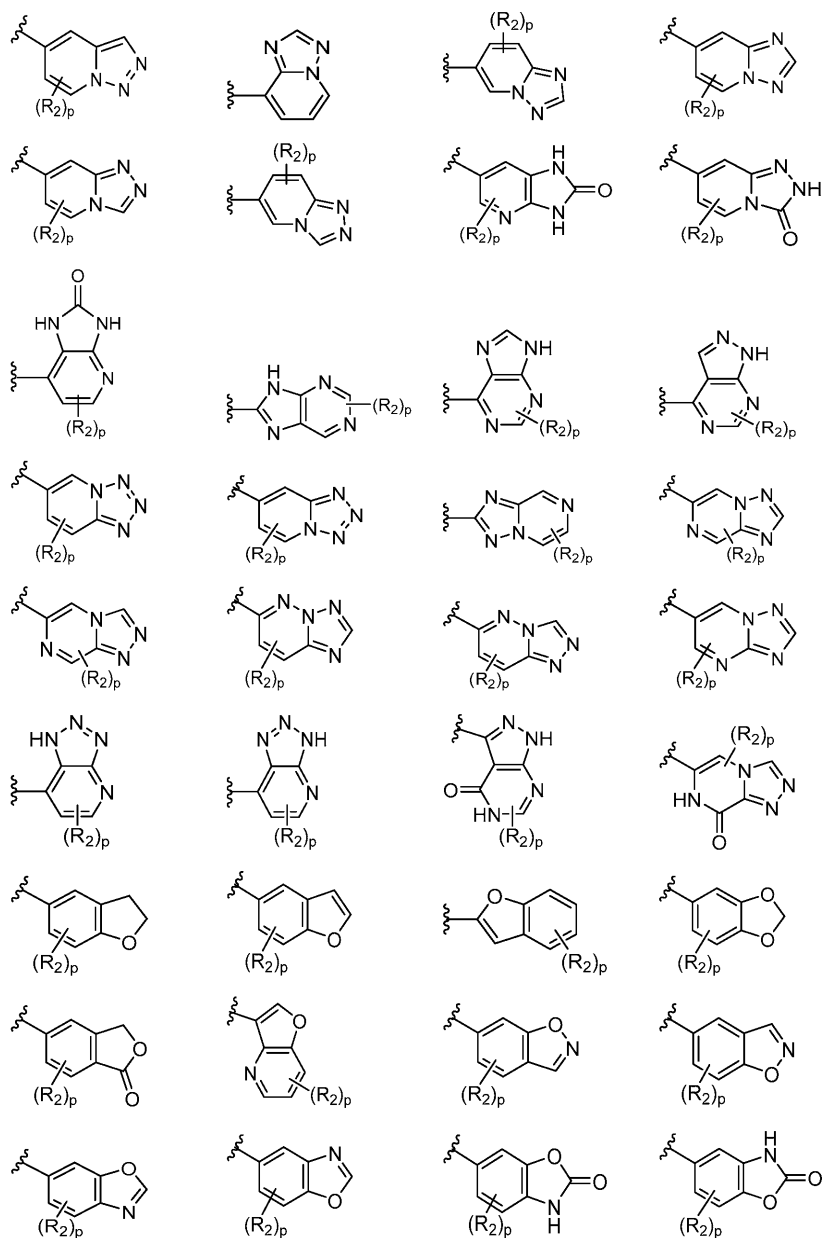
[0068] (iv) 하기로부터 선택된 9-원 헤테로시클릭 고리:



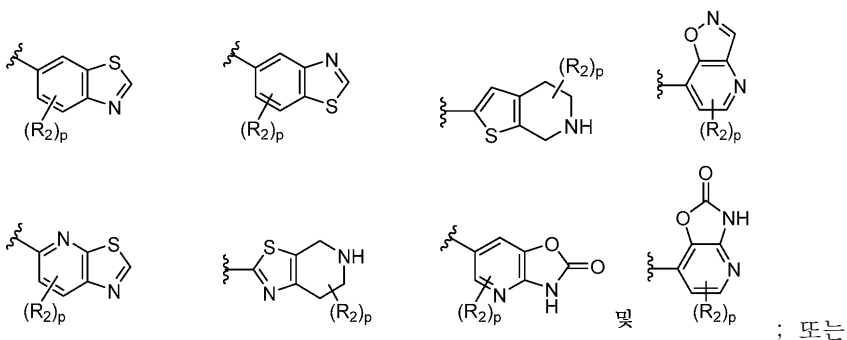
[0069]



[0070]



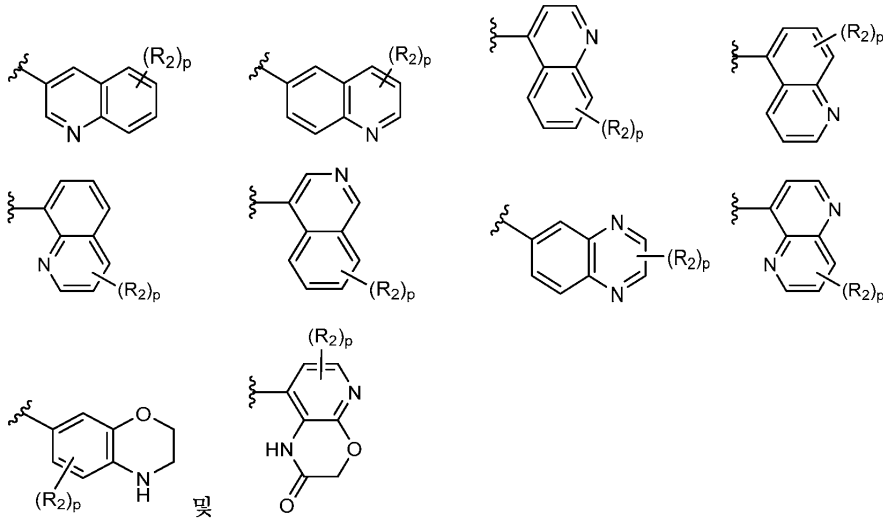
[0071]



[0072]

[0073]

(v) 하기로부터 선택된 10-원 헤테로시클릭 고리:



[0074]

[0075]

A는 피페리디닐, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 6-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 또는 아자비시클로[3.2.1]옥타닐이고, 각각은 -L-R₄ 및 0 내지 1개의 R_{4b}로 치환되고;

[0076]

L은 결합, -CR_xR_x- 또는 -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂-이고;

[0077]

R₁은 수소, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, 또는 C₃₋₄ 시클로알킬이고;

[0078]

각각의 R₂는 독립적으로 할로, -CN, -OH, -NO₂, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₂ 시아노알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 아미노알킬, -O(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₄ 알킬), C₁₋₃ 플루오로알콕시, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₃ 알킬), -O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)NR_x(C₁₋₅ 히드록시알킬), -C(O)NR_x(C₂₋₆ 알콕시알킬), -C(O)NR_x(C₃₋₆ 시클로알킬), -NR_yR_y, -NR_y(C₁₋₃ 플루오로알킬), -NR_y(C₁₋₄ 히드록시알킬), -NR_xCH₂(페닐), -NR_xS(O)₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -NR_xCH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -S(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -S(O)₂N(C₁₋₃ 알킬)₂, -S(O)(NH)N(C₁₋₃ 알킬)₂, -(CH₂)₀₋₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -(CH₂)₀₋₂(페닐), 모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 디메틸 피라졸릴, 메틸피페리디닐, 메틸피페라지닐, 아미노-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 또는 -C(O)(티아졸릴)이고;

[0079]

R_{2a}는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₃ 아미노알킬, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₃ 알킬), C₃₋₆ 시클로알킬, -(CH₂)₁₋₃C(O)NR_xR_x, -CH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -CH₂(페닐), 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 페닐이고;

[0080]

각각의 R_{2b}는 독립적으로 H, 할로, -CN, -NR_xR_x, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 플루오로알콕시, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₀₋₃C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃(C₃₋₆ 시클로알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)NR_x(C₁₋₃ 알킬), -CR_x=CR_xR_x 또는 -CR_x=CH(C₃₋₆ 시클로알킬)이고;

[0081]

R_{2c}는 R_{2a} 또는 R_{2b}이고;

[0082]

R_{2d}는 R_{2a} 또는 R_{2b}이며; 단 R_{2c} 및 R_{2d} 중 1개는 R_{2a}이고, R_{2c} 및 R_{2d} 중 다른 것은 R_{2b}이고;

[0083]

R₃은 수소, C₁₋₃ 알킬, 또는 C₃₋₄ 시클로알킬이고;

[0084]

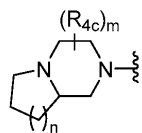
R₄는 하기이고:

[0085]

(i) -N(CH₃)₂;

[0086]

(ii) 각각 0 내지 2개의 R_{4a}로 치환된, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리디닐, 아자스피로[3.3]헵타닐, 또는 아자비시클로[3.2.1]옥타닐; 또는



(iii) ;

각각의 R_{4a} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)$ (페닐), $-C(O)CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)CH_2$ (페닐), 또는 $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬)이고;

R_{4b} 는 F, Cl, 또는 $-CH_3$ 이고;

각각의 R_{4c} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)$ (페닐), $-C(O)CH_2$ (페닐), $-C(O)OCH_2CH_3$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

각각의 R_5 는 독립적으로 수소, F, Cl, C_{1-2} 알킬, 또는 시클로프로필이고;

각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

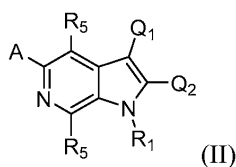
각각의 R_y 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

m 은 0, 1, 또는 2이고;

n 은 0, 1, 또는 2이고;

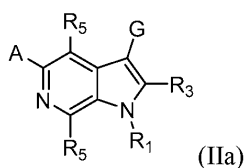
p 는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

한 실시양태에서, X는 C-A이고, Y는 N인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 (II)의 구조를 갖는다:



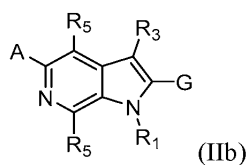
[0098]

한 실시양태에서, X는 C-A이고, Y는 N이고; Q_1 은 G이고, Q_2 는 R_3 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 (IIa)의 구조를 갖는다:



[0100]

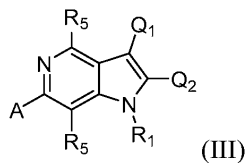
한 실시양태에서, X는 C-A이고, Y는 N이고; Q_1 은 R_3 이고, Q_2 는 G인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 (IIb)의 구조를 갖는다:



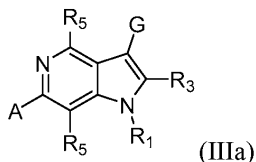
[0102]

한 실시양태에서, X는 N이고, Y는 C-A인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물

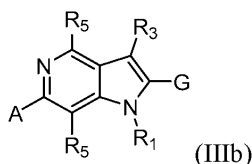
또는 염이 제공된다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 (III)의 구조를 갖는다:



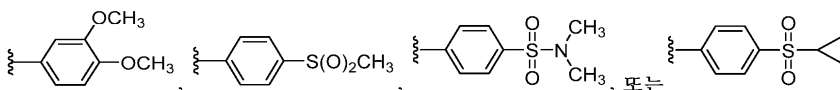
한 실시양태에서, X는 N이고, Y는 C-A이고; Q₁은 G이고, Q₂는 R₃인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 (IIIa)의 구조를 갖는다:



한 실시양태에서, X는 N이고, Y는 C-A이고; Q₁은 R₃이고, Q₂는 G인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 (IIIb)의 구조를 갖는다:

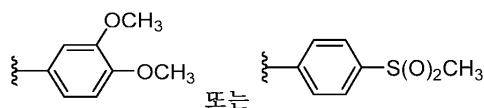


한 실시양태에서, G는 -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -S(O)₂(시클로프로필), 및 -S(O)(NH)N(CH₃)₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. G는 -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, 및 -S(O)₂(시클로프로필)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. G가

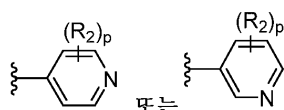


인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.

한 실시양태에서, G는 -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, 및 -S(O)(NH)N(CH₃)₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. G는 -OCH₃ 및 -S(O)₂CH₃으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물이



이러한 실시양태에 또한 포함된다. G는 인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.

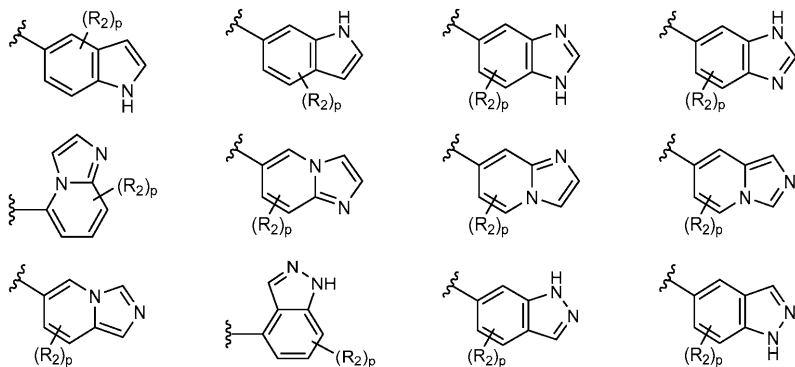


한 실시양태에서, G는 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. 각각의 R₂는 독립적으로 F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂NH₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCHF₂, -C(O)OCH₃,

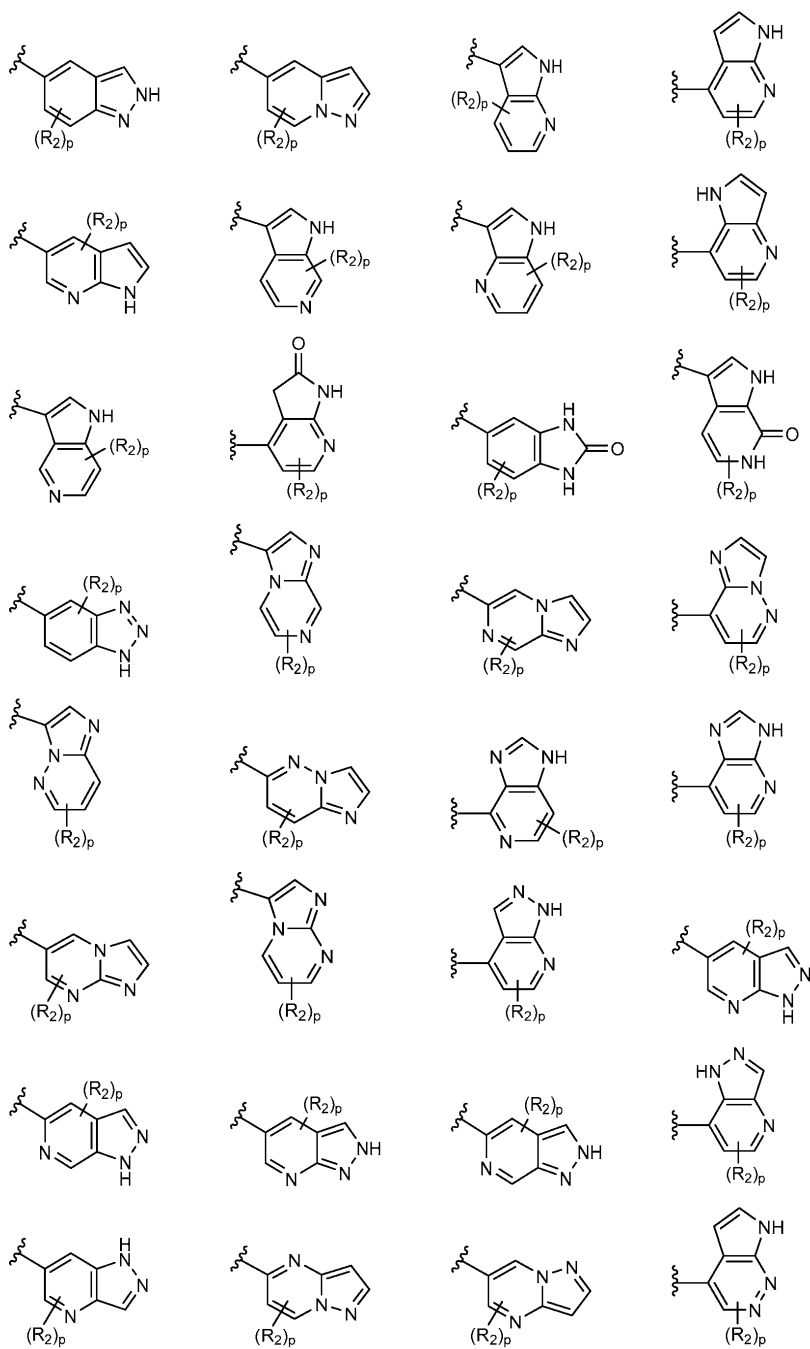
$-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_2CH_3)$, $-C(O)$ (티아졸릴), $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)C(CH_3)_3$, $-NH(CH_2\text{-시클로프로필})$, 시클로프로필, 메틸피페리디닐, 메틸피페라지닐, 아미노-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 또는 트리아졸릴인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 각각의 R_2 는 독립적으로 F, Cl, $-CN$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, 또는 시클로프로필인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다. 추가로, p 는 2이고; 1개의 R_2 는 $-CH_3$ 이고; 다른 R_2 는 F, Cl, $-CN$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, 또는 시클로프로필인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0114]

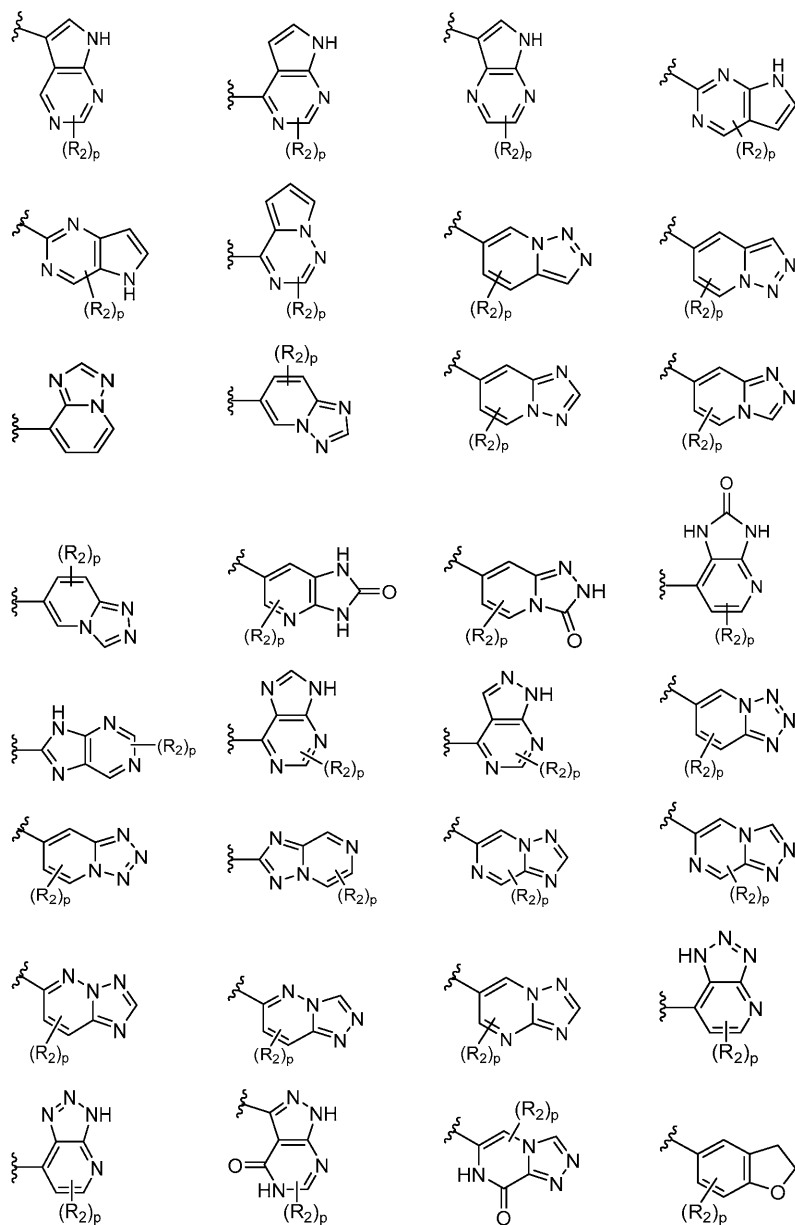
한 실시양태에서, G는 하기로부터 선택된 9-원 헤테로시클릭 고리인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다:



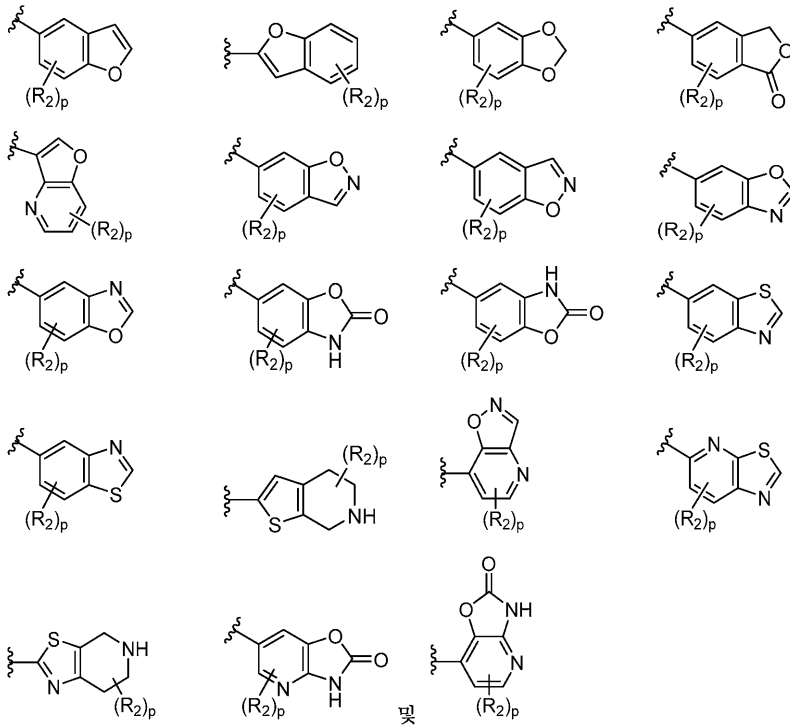
[0115]



[0116]



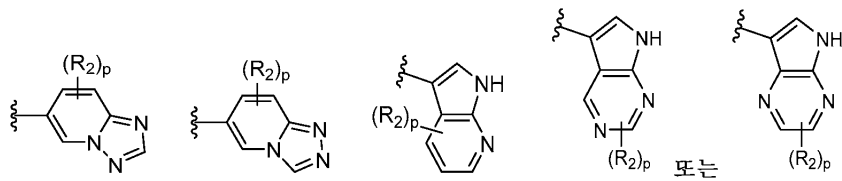
[0117]



[0118]

[0119]

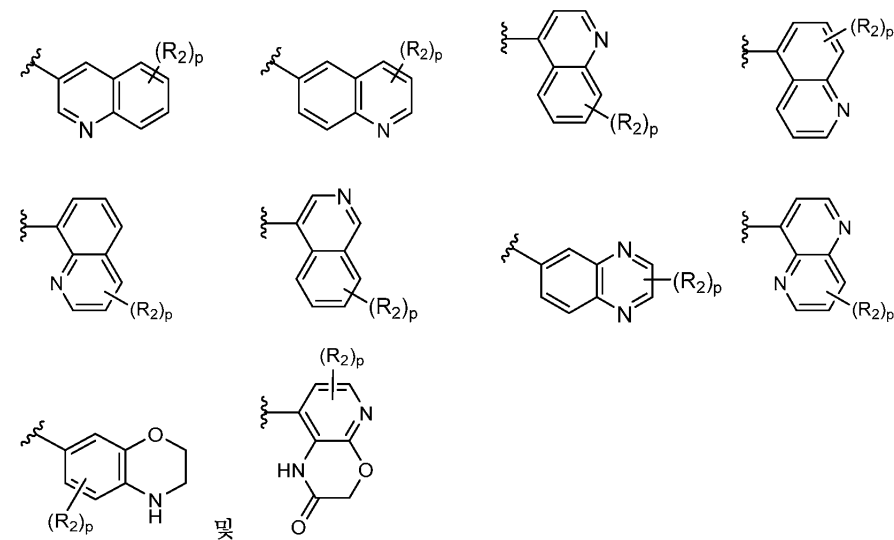
G는 하기인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다:



[0120]

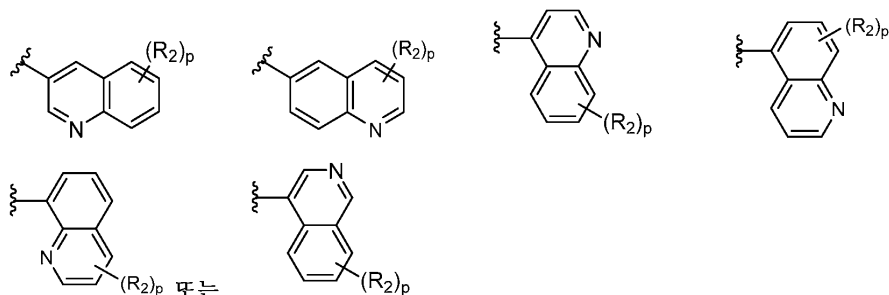
[0121]

한 실시양태에서, G는 하기로부터 선택된 10-원 헤테로시클릭 고리인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다:



[0122]

[0123] G는 하기인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다:

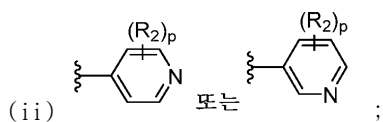


[0124]

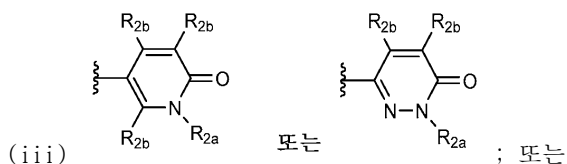
[0125] 한 실시양태에서, G는 하기인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다:

[0126] (i) $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, 및 $-S(O)_2$ (시클로프로필)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐;

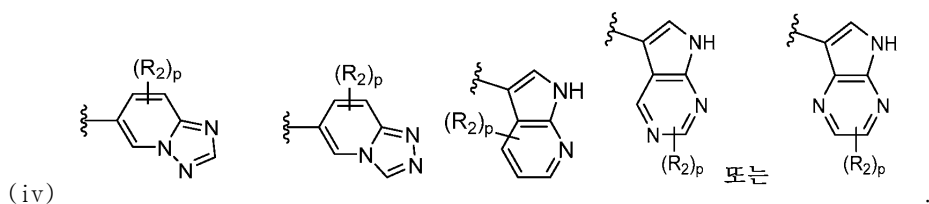
[0127]



[0128]



[0129]



[0130]

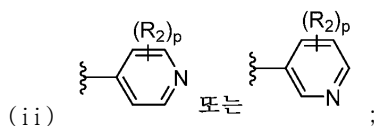
각각의 R_2 는 독립적으로 Cl , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, 또는 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0131]

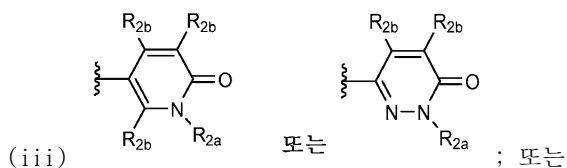
한 실시양태에서, G는 하기인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다:

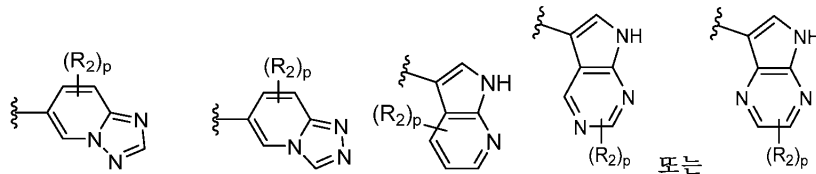
[0132] (i) $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, 및 $-S(O)(NH)N(CH_3)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐;

[0133]



[0134]





(iv)

각각의 R_2 는 독립적으로 Cl , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, 또는 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

한 실시양태에서, p 는 0, 1, 2, 또는 3인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. p 는 1 또는 2인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

한 실시양태에서, A 는 피페리딘, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 6-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 또는 아자비시클로[3.2.1]옥타닐이고, 각각은 $-L-R_4$ 및 0 내지 2개의 R_{4b} 로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

한 실시양태에서, A 는 피페리딘, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 6-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 또는 아자비시클로[3.2.1]옥타닐이고, 각각은 $-L-R_4$ 및 0 내지 1개의 R_{4b} 로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

한 실시양태에서, A 는 피페리딘, 페닐, 또는 피리디닐이고, 각각은 $-L-R_4$ 및 0 내지 2개의 R_{4b} 로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. A 는 피페리딘 또는 페닐이고, 각각은 $-L-R_4$ 및 0 내지 1개의 R_{4b} 로 치환되는 것인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. A 는 페닐 또는 피리디닐이고, 각각은 $-L-R_4$ 및 0 내지 1개의 R_{4b} 로 치환되는 것인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.

한 실시양태에서, A 는 피페리딘, 페닐, 또는 피리디닐이고, 각각은 $-L-R_4$ 및 0 내지 1개의 R_{4b} 로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. A 는 피페리딘 또는 페닐이고, 각각은 $-L-R_4$ 및 0 내지 1개의 R_{4b} 로 치환되는 것인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. A 는 페닐 또는 피리디닐이고, 각각은 $-L-R_4$ 및 0 내지 1개의 R_{4b} 로 치환되는 것인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.

한 실시양태에서, A 는 피페리딘, 페닐, 피리디닐, 또는 피리미디닐이고, 각각은 $-L-R_4$ 및 0 내지 2개의 R_{4b} 로 치환되고; L 은 결합인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. A 는 피페리딘, 페닐, 또는 피리디닐이고, 각각은 $-L-R_4$ 및 0 내지 1개의 R_{4b} 로 치환되고; L 은 결합인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

한 실시양태에서, A 는 피페리딘, 페닐, 피리디닐, 또는 피리미디닐이고, 각각은 $-L-R_4$ 및 0 내지 1개의 R_{4b} 로 치환되고; L 은 결합인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. A 는 피페리딘, 페닐, 또는 피리디닐이고, 각각은 $-L-R_4$ 및 0 내지 1개의 R_{4b} 로 치환되고; L 은 결합인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

한 실시양태에서, L 은 결합인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

한 실시양태에서, L 은 $-CR_xR_x$ -인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. L 은 $-CH_2$ -인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

한 실시양태에서, L 은 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}$ -인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. L 은 $-C(O)(CH_2)_{0-2}$ -인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. L 은 $-C(O)(CH_2)_{0-1}$ -인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다. 추가로, L 은 $-C(O)$ -인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0147] 한 실시양태에서, L은 $-CR_xR_x-$ 또는 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$ 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. L은 $-CR_xR_x-$ 또는 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}-$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. L은 $-CR_xR_x-$ 또는 $-C(O)-$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다. 추가로, 각각의 R_x 는 수소인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0148] 한 실시양태에서, L은 결합, $-CH_2-$ 또는 $-C(O)(CH_2)_{0-2}-$ 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. L은 결합 또는 $-C(O)-$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0149] 한 실시양태에서, R_4 는 $-N(CH_3)_2$ 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

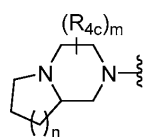
[0150] 한 실시양태에서, R_4 는 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리디닐, 디옥소티오모르폴리닐, 아자스피로[3.3]헵타닐, 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 디아자비시클로[2.2.2]옥타닐, 또는 디아자비시클로[3.2.1]옥타닐이고, 각각은 0 내지 4개의 R_{4a} 로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

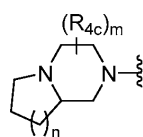
[0151] 한 실시양태에서, R_4 는 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리디닐, 디옥소티오모르폴리닐, 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 디아자비시클로[2.2.2]옥타닐, 또는 디아자비시클로[3.2.1]옥타닐이고, 각각은 0 내지 4개의 R_{4a} 로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

[0152] 한 실시양태에서, R_4 는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐이고, 각각은 0 내지 4개의 R_{4a} 로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

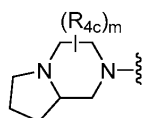
[0153] 한 실시양태에서, R_4 는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리디닐, 아자스피로[3.3]헵타닐, 또는 아자비시클로[3.2.1]옥타닐이고, 각각은 0 내지 2개의 R_{4a} 로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

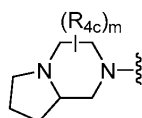
[0154] 한 실시양태에서, R_4 는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐이고, 각각은 0 내지 2개의 R_{4a} 로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. R_4 는 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_4 는 피페리디닐 또는 피페라지닐인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.



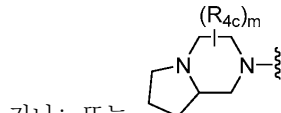
[0155] 한 실시양태에서, R_4 는 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. n 은 1 또는 2인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. n 은 1인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다. 추가로, n 은 2인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0156] 한 실시양태에서, R_4 는 각각 0 내지 2개의 R_{4a} 로 치환된, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐이

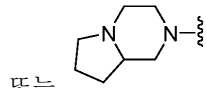


거나; 또는 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

[0157] 한 실시양태에서, R_4 는 각각 0 내지 2개의 R_{4a} 로 치환된, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐이



거나; 또는 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. R_4 는 각각 0 내지 2개의 R_{4a} 로 치환된, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐이거나;



또는 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0158] 한 실시양태에서, 각각의 R_{4a} 는 독립적으로 $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)(페닐)$, $-C(O)CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)CH_2(페닐)$, 또는 $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

[0159] 한 실시양태에서, 각각의 R_{4a} 는 독립적으로 $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(페닐)$, $-C(O)CH_2(페닐)$, $-C(O)OCH_2CH_3$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

[0160] 한 실시양태에서, 각각의 R_{4a} 는 독립적으로 $-OH$, $-CH_3$, $-CHCH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2(시클로프로필)$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)(페닐)$, $-C(O)CH_2(페닐)$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)O(페닐)$, 시클로프로필, 시클로부틸, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, $-(CH_2)_{1-2}$ (브로모페닐), 또는 $-(CH_2)_{1-2}$ (아이오도페닐)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

[0161] 한 실시양태에서, 각각의 R_{4a} 는 독립적으로 $-OH$, $-CH_3$, $-CHCH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2(시클로프로필)$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)(페닐)$, $-C(O)OCH_2CH_3$, 시클로프로필, 시클로부틸, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, $-(CH_2)_{1-2}$ (브로모페닐), 또는 $-(CH_2)_{1-2}$ (아이오도페닐)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

[0162] 한 실시양태에서, 각각의 R_{4b} 는 독립적으로 F 또는 $-CH_3$ 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. 각각의 R_{4b} 는 $-CH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0163] 한 실시양태에서, R_{4b} 는 F 또는 Cl인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_{4b} 는 F인 화합물이 포함된다.

[0164] 한 실시양태에서, A는 $-L-R_4$ 및 0 내지 2개의 R_{4b} 로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. 각각의 R_{4b} 는 F인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0165] 한 실시양태에서, 각각의 R_{4c} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)(페닐)$, $-C(O)CH_2(페닐)$, $-C(O)OCH_2CH_3$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. 각각의 R_{4c} 는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, $-CH_2(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)(페닐)$, $-C(O)CH_2(페닐)$, $-C(O)OCH_2CH_3$, 또는 C_{3-4} 시클로알킬인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0166] 한 실시양태에서, R_1 은 수소, C_{1-2} 알킬, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 또는 C_{3-4} 시클로알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. R_1 은 수소, $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 시클로프로필인

화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_1 은 수소 또는 $-CH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에서 또한 포함된다.

[0167] 한 실시양태에서, R_1 은 수소, C_{1-2} 알킬, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 또는 시클로프로필인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. R_1 은 수소, $-CH_3$, $-CHF_2$, 또는 시클로프로필인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_1 은 수소인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다. R_1 이 $-CH_3$, $-CHF_2$, 또는 시클로프로필인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.

[0168] 한 실시양태에서, 각각의 R_2 는 독립적으로 F, Cl, $-CN$, $-OH$, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 아미노알킬, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{3-6} 시클로알킬, $-NR_xR_x$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-CH_2$ (페닐), 또는 페닐인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. 각각의 R_2 는 독립적으로 Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, 또는 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 각각의 R_2 는 독립적으로 Cl, $-CH_3$, $-CH_2OH$, 또는 $-OCH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.

[0169] 한 실시양태에서, R_{2a} 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$, C_{3-6} 시클로알킬, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-CH_2$ (페닐), 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐이고; 각각의 R_{2b} 는 독립적으로 H, F, Cl, $-CN$, $-NR_xR_x$, C_{1-6} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}$ (시클로프로필), $-C(O)O(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ 알킬), $-CR_x=CH_2$, 또는 $-CH=CH(C_{3-6}$ 시클로알킬)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. R_{2a} 는 $-CH_3$ 이고; 각각의 R_{2b} 는 독립적으로 H, Cl, 또는 $-CH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.

[0170] 한 실시양태에서, R_3 은 수소, F, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{3-4} 시클로알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. R_3 은 수소, F, C_{1-2} 알킬, 또는 시클로프로필인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_3 은 수소, F, $-CH_3$ 또는 시클로프로필인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.

[0171] 한 실시양태에서, R_3 은 수소, C_{1-2} 알킬, 또는 C_{3-4} 시클로알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_3 은 수소, C_{1-2} 알킬, 또는 시클로프로필인 화합물이 포함된다. R_3 은 수소 또는 $-CH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.

[0172] 한 실시양태에서, 각각의 R_5 는 독립적으로 수소, F, Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 알콕시, 시클로프로필, 또는 모르폴리닐인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. 각각의 R_5 는 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-OCH_3$, 또는 모르폴리닐인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0173] 한 실시양태에서, 각각의 R_5 는 독립적으로 수소, F, Cl, $-CH_3$, 또는 시클로프로필인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다. 각각의 R_5 는 독립적으로 수소, $-CH_3$, 또는 시클로프로필인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 각각의 R_5 는 수소 또는 $-CH_3$ 인 화합물이 또한 포함된다.

[0174] 한 실시양태에서, G는 $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, 및 $-S(O)_2$ (시클로프로필)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; A는 피페리디닐, 페닐, 또는 피리디닐이고, 각각은 $-L-R_4$ 및 0 내지 2개의 R_{4b} 로 치환되고; L은 결합, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, 또는 $-C(O)CH_2CH_2-$ 이고; R_1 은 수소, $-CH_3$, $-CHF_2$, 또는 시클로프로필이고; R_3 은 수소, F, $-CH_3$, 또는 시클로프로필이고; R_4 는 (i) $-N(CH_3)_2$; 또는 (ii) 각각 0 내지 4개의 R_{4a} 로 치환된, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐이고; 각각의 R_{4a} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)$ (페닐), $-C(O)CH_2$ (페닐), $-C(O)OCH_2CH_3$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고; 각각의 R_{4b} 는 독립적으로 F, Cl, 또는 $-CH_3$ 이고; 각각의 R_{4c} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오

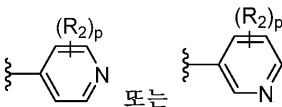
로알킬, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고; 각각의 R_5 는 독립적으로 수소, F, Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 알콕시, 시클로프로필, 또는 모르폴리닐이고; m은 0, 1, 또는 2이고; n은 0, 1, 또는 2인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

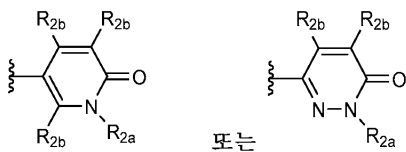
[0175] 한 실시양태에서, G는 $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 및 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{시클로프로필})$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; A는 피페리디닐, 페닐, 또는 피리디닐이고, 각각은 $-\text{L}-\text{R}_4$ 및 0 내지 2개의 R_{4b} 로 치환되고; L은 결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고; R_1 은 수소 또는 $-\text{CH}_3$ 이고; R_3 은 수소, F, $-\text{CH}_3$, 또는 시클로프로필이고; R_4 는 (i) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 또는 (ii) 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐이고, 각각은 0 내지 4개의 R_{4a} 로 치환되고; 각각의 R_{4a} 는 독립적으로 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2(\text{시클로프로필})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{페닐})$, 시클로프로필, 시클로부틸, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{브로모페닐})$, 또는 $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{아이오도페닐})$ 이고; 각각의 R_{4b} 는 F이고; 각각의 R_5 는 독립적으로 수소, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, 또는 모르폴리닐인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

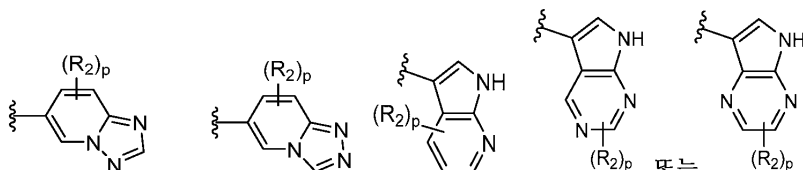
[0176] 한 실시양태에서,

[0177] G는 하기이고:

[0178] (i) $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 및 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐;

[0179] (ii)  ;

[0180] (iii)  ; 또는

[0181] (iv)  ;

[0182] A는 피페리디닐, 페닐, 피리디닐, 또는 피리미디닐이고, 각각은 $-\text{L}-\text{R}_4$ 및 0 내지 1개의 R_{4b} 로 치환되고;

[0183] L은 결합, $-\text{CR}_x\text{R}_x-$ 또는 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$ 이고;

[0184] R_1 은 수소, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, 또는 C_{3-4} 시클로알킬이고;

[0185] 각각의 R_2 는 독립적으로 F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 아미노알킬, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-\text{CH}_2(\text{페닐})$, 또는 페닐이고;

[0186] R_{2a} 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(\text{CH}_2)_1\text{OCH}_3$, C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$

시클로알킬), $-\text{CH}_2$ (페닐), 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐이고;

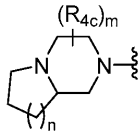
[0187] 각각의 R_{2b} 는 독립적으로 H, F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-6} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (시클로프로필), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{CR}_x=\text{CH}_2$, 또는 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬)이고;

[0188] R_3 은 수소, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{3-4} 시클로알킬이고;

[0189] R_4 는 하기이고;

[0190] (i) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

[0191] (ii) 각각 0 내지 2개의 R_{4a} 로 치환된, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐; 또는



[0192] (iii)

[0193] 각각의 R_{4a} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{페닐})$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 알킬)이고;

[0194] R_{4b} 는 F, Cl, 또는 $-\text{CH}_3$ 이고;

[0195] 각각의 R_{4c} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0196] 각각의 R_5 는 독립적으로 수소, F, Cl, C_{1-2} 알킬, 또는 시클로프로필이고;

[0197] 각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고;

[0198] 각각의 R_y 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0199] m은 0, 1, 또는 2이고;

[0200] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0201] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4인

[0202] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

[0203] 한 실시양태에서, G는 $-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; A는 피페리디닐, 페닐 또는 피리디닐이고, 각각은 $-\text{L}-\text{R}_4$ 및 0 내지 1개의 R_{4b} 로 치환되고; L은 결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고; R_1 은 수소 또는 $-\text{CH}_3$ 이고; R_3 이 수소 또는 $-\text{CH}_3$ 이고; R_4 는 (i) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 또는 (ii) 각각 0 내지 2개의 R_{4a} 로 치환된, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 피리디닐이고; R_{4a} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고; R_{4b} 는 F, Cl, 또는 $-\text{CH}_3$ 이고; R_{4c} 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고; 각각의 R_5 는 독립적으로 수소, F, Cl, 또는 C_{1-2} 알킬이고; m은 0, 1, 또는 2이고; n은 0, 1, 또는 2인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

[0204] 한 실시양태에서, G는 $-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; A는 피페리디닐, 페닐, 또는 피리디닐이고, 각각은 $-\text{L}-\text{R}_4$ 및 0 내지 1개의 R_{4b} 로 치환되고; L은 결합, $-\text{CH}_2-$,

-C(O)-, -C(O)CH₂-, 또는 -C(O)CH₂CH₂-이고; R₁은 수소 또는 -CH₃이고; R₃은 수소 또는 -CH₃이고; R₄는 (i) -N(CH₃)₂; 또는 (ii) 각각 0 내지 2개의 R_{4a}로 치환된, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐이고; R_{4a}는 독립적으로 -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CF₃, -CH₂(시클로프로필), -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)(페닐), -C(O)CH₂(페닐), -C(O)OCH₂CH₃, 시클로프로필, 또는 시클로부틸이고; R_{4b}는 F이고; 각각의 R₅는 독립적으로 수소 또는 -CH₃인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

[0205] 한 실시양태에서, X는 C-A이고; Y는 N이고; Q₁은 G이고; Q₂는 R₃이고; G는 -OCH₃으로부터 선택된 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; A는 각각 -L-R₄로 치환된, 피페리디닐 또는 페닐이고; R₁은 수소 또는 -CH₃이고; R₃은 -CH₃이고; L은 결합, -C(O)-, -C(O)CH₂-, 또는 -C(O)CH₂CH₂-이고; R₄는 (i) -N(CH₃)₂; 또는 (ii) 각각 0 내지 2개의 R_{4a}로 치환된, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐이고; R_{4a}는 독립적으로 -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)(페닐), -C(O)CH₂(페닐), 또는 시클로프로필이고; 각각의 R₅는 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

[0206] 한 실시양태에서, X는 C-A이고; Y는 N이고; Q₁은 R₃이고; Q₂는 G이고; G는 -OCH₃으로부터 선택된 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; A는 피페리디닐 또는 페닐이고, 각각은 -L-R₄로 치환되고; L은 결합이고; R₁은 -CH₃이고; R₃은 -CH₃이고; R₄는 피페리디닐 또는 피페라지닐이고, 각각은 R_{4a}로 치환되고; R_{4a}는 독립적으로 -CH(CH₃)₂ 또는 -CH₂CH(CH₃)₂이고; 각각의 R₅는 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

[0207] 한 실시양태에서, X는 N이고; Y는 C-A이고; Q₁은 R₃이고; Q₂는 G이고; G는 -OCH₃ 및 -S(O)₂CH₃으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; A는 각각 -L-R₄ 및 0 내지 1개의 R_{4b}로 치환된, 피페리디닐 또는 페닐이고; L은 결합, -CH₂-, 또는 -C(O)CH₂이고; R₁은 -CH₃이고; R₃은 수소이고; R₄는 각각 0 내지 2개의 R_{4a}로 치환된, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피리디닐이고; R_{4a}는 독립적으로 -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂(시클로프로필), -C(O)CH₃, -C(O)(페닐), -C(O)OCH₂CH₃, 또는 시클로부틸이고; R_{4b}는 F이고; 각각의 R₅는 독립적으로 수소 또는 -CH₃인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염이 제공된다.

[0208] 한 실시양태는 상기 화합물이 하기인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염을 제공한다: 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (1); 또는 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1,3-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (13).

[0209] 한 실시양태는 상기 화합물이 하기인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다: 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (2); 1-(4-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (3); 벤질 4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-카르복실레이트 (4); (1-시클로프로필피페리딘-4-일)(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)피페리딘-1-일)메탄올 (5); 3-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-(2,6-디메틸피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (6); (4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일) (페닐)메탄올 (14); 1-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c] 피리딘-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-2-메틸프로판-1-올 (15); 1-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)피페리딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)에탄-1-올 (16); 3-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (17); 1-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-2-메틸프로판-1-올 (18); (4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)(페닐)메탄올 (19); 에틸 4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-카르복실레이트 (20); 1-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)에탄-1-올

(21); 1-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (22); 1-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)피페리딘-1-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (23); 3-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (32); 또는 4-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)-2-메틸부탄-2-올 (33).

[0210]

한 실시양태는 상기 화합물이 하기인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염을 제공한다: 에틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-카르복실레이트 (7); 2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-6-(1-((6-메틸피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (8); 6-(4-(4-(시클로프로필메틸)피페라진-1-일)페닐)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (9); 6-(4-(4-시클로부틸피페라진-1-일)페닐)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (10); 6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (11); 6-(3-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (12); 2-(3,4-디메톡시페닐)-6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (24); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)피페리딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)에탄-1-온 (25); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일(페닐)메탄 (26); 2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (27); 2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-6-(1-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (28); 4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)피페라진-1-일(페닐)메탄 (29); 1-(4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온 (30); 2-(3,4-디메톡시페닐)-6-(6-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (31); 6-(4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (34); 1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-6-(4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (35); 3-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)피페라진-1-일)프로판-1-올 (36); 1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-6-(4-(4-(테트라히드로피란-3-일)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (37); 6-(4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (38); 6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(3-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (39); 6-(4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(3-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (40); 3-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)피페리딘-1-일)프로판-1-올 (41); 2-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)-6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (42); 6-(2,5-디플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (43); 1-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (44); 3-((1R,4R)-5-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄-2-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (45); 2-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)-6-(4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (46); 3-(4-(4-(2-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)피페라진-1-일)프로판-1-올 (47); 2-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)-6-(4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (48); 4-(6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일)-N,N-디메틸벤젠술포나미드 (49); 4-(1,4-디메틸-6-(4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일)-N,N-디메틸벤젠술포나미드 (50); 4-(6-(4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일)-N,N-디메틸벤젠술포나미드 (51); 4-(1,4-디메틸-6-(4-(4-(테트라히드로피란-3-일)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일)-N,N-디메틸벤젠술포나미드 (52); 6-(4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)-1-메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (53); 6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1-메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (54); 3-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2,3-디플루오로페닐)피페라진-1-일)프로판-1-올 (55); 3-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2,5-디플루오로페닐)피페라진-1-일)프로판-1-올 (56); 6-(4-((4-이소부틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (57); 3-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)프로판-1-올 (58); 1-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)-4-메틸피페리딘-4-올 (59); 4-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸부탄-2-올 (60); 4-

((1S,4S)-5-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)-2,5-디아자비시클로
[2.2.2]옥탄-2-일)-2-메틸부탄-2-올 (61); 6-(4-(4-시클로프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (62); 6-(4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (63); 6-(4-(8-이소프로필-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (64); 6-(3-플루오로-4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (65); 6-(3-플루오로-4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (66); 6-(3-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (67); 6-(3-(4-시클로프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (68); 2-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 (69); 6-(3-플루오로-4-(4-(테트라히드로푸란-3-일)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (70); 6-(3-플루오로-4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (71); 6-(3-플루오로-4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (72); 6-(4-(8-이소부틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (73); 6-(4-(8-(2-메톡시에틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (74); 6-(3-플루오로-4-(8-(2-메톡시에틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (75); 3-(3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-올 (76); 3-(3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-올 (77); 6-(2,5-디플루오로-4-(8-(2-메톡시에틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (78); 3-(3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2,5-디플루오로페닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-올 (79-80); 6-(2,5-디플루오로-4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (81); 6-(2,3-디플루오로-4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (82); 6-(2,3-디플루오로-4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (83); 6-(3,5-디플루오로-4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (84); 4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)티오모르폴린 1,1-디옥시드 (85); 4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)모르폴린 (86); 1-시클로프로필-4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)피페리딘-4-올 (87); 4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)-1-이소프로필피페리딘-4-올 (88); 6-(3,5-디플루오로-4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (89); 4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-1-이소부틸피페리딘-4-올 (90); (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-8-이소부틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (91); 4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-올 (92); 1-시클로프로필-4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-올 (93); 4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2,5-디플루오로페닐)-1-이소부틸피페리딘-4-올 (94); 4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2,5-디플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-올 (95); 1-시클로프로필-4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2,5-디플루오로페닐)피페리딘-4-올 (96); 6-(2,5-디플루오로-4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (97); 6-(3,5-디플루오로-4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (98); 6-(2,3-디플루오로-4-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (99); (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-8-이소프로필-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (100); (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-8-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (101); (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (102); (1R,3r,5S)-3-(4-

(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-3-플루오로페닐)-8-이소프로필-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (103); 1-(tert-부틸)-4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-올 (104); (R)-4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,2-디메틸피페리딘-4-올 (105); (S)-4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,2-디메틸피페리딘-4-올 (106); 4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2-플루오로페닐)-1-이소프로필피페리딘-4-올 (107); 1-(tert-부틸)-4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-3-플루오로페닐)피페리딘-4-올 (108); 4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-3-플루오로페닐)-1-이소프로필피페리딘-4-올 (109); 6-(4-(4-(4-아이오도페네틸)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (110); 6-(4-(4-(4-브로모페네틸)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (111); 6-(4-(4-(4-아이오도벤질)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (112); 6-(4-(4-(4-브로모벤질)피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (113); 6-(1-(8-이소부틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피페리딘-4-일)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (114); 4-(4-(4-(3-플루오로-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸부탄-2-올 (115); 4-[4-[4-[1-시클로프로필-4-메틸-2-(4-메틸술폰닐)페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]페닐]메틸]피페라진-1-일]-2-메틸-부탄-2-올 (116); 4-[4-[4-[1-(디플루오로메틸)-4-메틸-2-(4-메틸술폰닐)페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]페닐]메틸]피페라진-1-일]-2-메틸-부탄-2-올 (117); 2-[6-[4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐]-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐)페닐]피롤로[3,2-c]피리딘-4-일]프로판-2-올 (118); 6-[4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐]-4-메톡시-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐)페닐 피롤로[3,2-c]피리딘 (119); 4-[6-[4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐]-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐)페닐]피롤로[3,2-c]피리딘-4-일]모르폴린 (120); 1-[3-[4-[1-시클로프로필-2-(4-메틸술폰닐)페닐]피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]페닐]메틸]-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2-메틸-프로판-2-올 (121); 1-(4-(4-(3-플루오로-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (122); 1-(4-(4-(1-시클로프로필-4-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (123); 1-(4-(4-(1-(디플루오로메틸)-4-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (124); 2-(6-(4-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)페닐)-1-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일]프로판-2-올 (125); 6-(4-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-메톡시-1-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (126); 4-(6-(4-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)페닐)-1-메틸-2-(4-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일)모르폴린 (127); 1-(4-(4-(1-시클로프로필-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (128); 4-(4-(4-(1-시클로프로필-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸부탄-2-올 (129); 또는 1-(8-(4-(1-시클로프로필-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-메틸프로판-2-올 (130).

- [0211] 한 실시양태는 $\leq 0.6 \mu\text{M}$ 의 TLR9 IC_{50} 값을 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.
- [0212] 한 실시양태는 $\leq 0.1 \mu\text{M}$ 의 TLR9 IC_{50} 값을 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.
- [0213] 한 실시양태는 $\leq 0.05 \mu\text{M}$ 의 TLR9 IC_{50} 값을 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.
- [0214] 한 실시양태는 $\leq 0.025 \mu\text{M}$ 의 TLR9 IC_{50} 값을 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.
- [0215] 한 실시양태는 $\leq 0.015 \mu\text{M}$ 의 TLR9 IC_{50} 값을 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.
- [0216] 한 실시양태는 $\leq 0.01 \mu\text{M}$ 의 TLR9 IC_{50} 값을 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.
- [0217] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0218] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0219] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또

는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0220] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0221] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 중간체를 제공한다.

[0222] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 1종 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 상기 정의된 바와 같은 제약 조성물을 제공한다.

[0223] 정의

[0224] 본 발명의 특징 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽을 때 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 보다 용이하게 이해될 수 있다. 명확성을 위해 별개의 실시양태와 관련하여 상기 및 하기에 기재된 본 발명의 특정 특색은 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 반대로, 간결성을 위해 단일 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수 있다. 본원에서 예시적이거나 바람직한 것으로 확인된 실시양태는 예시적인 것으로 의도되며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0225] 본원에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수로 이루어진 언급은 또한 복수를 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수형은 하나, 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.

[0226] 본원에 사용된 어구 "화합물"은 적어도 1종의 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 2종 이상의 화합물을 포함한다.

[0227] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.

[0228] 본원에 기재된 정의는 본원에 참조로 포함된 임의의 특허, 특허 출원 및/또는 특허 출원 공개에 기재된 정의보다 우선한다.

[0229] 본 발명을 기재하는 데 사용된 다양한 용어의 정의를 하기에 열거한다. 이들 정의는 개별적으로 또는 보다 큰 군의 일부로서 (이들이 구체적 경우에 달리 제한되지 않는 한) 명세서 전반에 걸쳐 사용되는 용어에 적용된다.

[0230] 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.

[0231] 관련 기술분야에서 사용되는 규정에 따라,

[0232] 

[0233] 는 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하는 데 사용된다.

[0234] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로젠"은 F, Cl, Br 및 I를 지칭한다.

[0235] 용어 "시아노"는 기 -CN을 지칭한다.

[0236] 용어 "아미노"는 -NH₂ 기를 지칭한다.

[0237] 용어 "옥소"는 기 =O를 지칭한다.

[0238] 본원에 사용된 용어 "알킬"은, 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸 및 t-부틸) 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸 및 4-메틸펜틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타나는 경우에, 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C₁₋₆ 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.

[0239] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수

소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₄ 플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 -CF₃ 및 -CH₂CF₃를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0240] 용어 "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "히드록시알킬"은 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, 및 C₁₋₄ 히드록시알킬을 포함한다.

[0241] 용어 "아미노알킬"은 1개 이상의 아민 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "아미노알킬"은 -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, 및 C₁₋₄ 아미노알킬을 포함한다.

[0242] 용어 "시아노알킬"은 1개 이상의 시아노 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "아미노알킬"은 -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, 및 C₁₋₄ 시아노알킬을 포함한다.

[0243] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메톡시 기 (-OCH₃)를 지칭한다. 예를 들어, "C₁₋₃ 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.

[0244] 용어 "플루오로알콕시" 및 "-O(플루오로알킬)"은 산소 연결기 (-O-)를 통해 부착된 상기 정의된 바와 같은 플루오로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C₁₋₄ 플루오로알콕시"는 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 플루오로알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0245] 본원에 사용된 용어 "알콕시알킬"은 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기에 그의 산소 원자를 통해 부착된 알콕시 기, 예를 들어 메톡시메틸 기 (-CH₂OCH₃)를 지칭한다. 예를 들어, "C₂₋₄ 알콕시알킬"은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 기, 예컨대 -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, 및 -CH₂CH₂OCH₂CH₃를 나타낸다.

[0246] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 고리 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자의 제거에 의해 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 분자로부터 유도된 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타나는 경우에, 아래첨자는 특정한 시클로알킬 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C₃₋₆ 시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 나타낸다.

[0247] 어구 "제한상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0248] 화학식 (I)의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 동결건조를 사용하여 화학식 (I)의 화합물을 무정형 고체로서 제공할 수 있다.

[0249] 화학식 (I)의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내에 있다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 용어 "용매화물"은 화학식 (I)의 화합물과, 유기이든 무기이든 1개 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가 가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트, 아세토니트릴 용매화물 및 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0250] 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 문헌 [Rautio, J. et al., Nature Review Drug Discovery, 17, 559-587 (2018)]에 기재되어 있다.

[0251] 또한, 화학식 (I)의 화합물은, 그의 제조에 후속적으로, 단리 및 정제되어 각각 99 중량% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 수득할 수 있고, 이는 이어서 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 제제화된다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 (I)의 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.

[0252] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효과적인 치료제로의 제제화를 건디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하는

것으로 의도된다.

- [0253] "치료 유효량"은 TLR9의 억제제로서 작용하기에 효과적이거나, 또는 섬유화 질환 또는 장애, 담즙산의 조절이상, 예컨대 병리학적 섬유증과 연관된 장애를 치료 또는 예방하기에 효과적인 본 발명의 화합물 단독의 양 또는 청구된 화합물의 조합물의 양 또는 다른 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0254] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포괄하고, (a) 포유동물에서, 특히 이러한 포유동물이 질환-상태에 대한 소인이 있지만 아직 이를 갖는 것으로 진단되지는 않은 경우에 질환-상태가 발생하는 것을 예방하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 발생을 정지시키는 것; 및/또는 (c) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.
- [0255] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 메틸 ($-\text{CH}_3$)은 또한 중수소화 메틸 기, 예컨대 $-\text{CD}_3$ 을 포함한다.
- [0256] 유용성
- [0257] 본 발명의 화합물은 TLR9 수용체를 억제하는 데 유용하다.
- [0258] 한 실시양태는 담즙산의 조절이상과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 담즙산의 조절이상과 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0259] 한 실시양태는 TLR9 수용체의 활성화와 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 TLR9 수용체의 활성화와 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0260] 한 실시양태는 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 질환, 장애 또는 상태의 치료 방법을 제공한다.
- [0261] 한 실시양태는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 TLR9 수용체 효능작용 효과를 도출하는 방법을 제공한다.
- [0262] 일부 실시양태에서, TLR9 기능장애와 연관된 질환, 장애 또는 상태는 병리학적 섬유증, 암, 염증성 장애, 대사 또는 담즙정체성 장애를 포함한다.
- [0263] 일부 실시양태에서, 질환, 장애 또는 상태는 간, 담도, 신장, 심장, 피부, 안구 및 췌장 섬유증을 포함한 섬유증과 연관된다.
- [0264] 다른 실시양태에서, 질환, 장애 또는 상태는 세포-증식성 장애, 예컨대 암과 연관된다. 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양 성장 또는 신생물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 암은 종양 전이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 간, 담낭, 소장, 대장, 신장, 전립선, 방광, 혈액, 골, 뇌, 유방, 중추 신경계, 자궁경부, 결장, 자궁내막, 식도, 생식기, 비뇨생식관, 두부, 후두, 폐, 근육 조직, 경부, 구강 또는 비강 점막, 난소, 췌장, 피부, 비장, 위, 고환 또는 갑상선의 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 암종, 육종, 림프종, 백혈병, 흑색종, 중피종, 다발성 골수종 또는 정상피종이다.
- [0265] 본 발명에 따라 예방, 조정 또는 치료될 수 있는 FXR의 활성화와 연관된 질환, 장애 또는 상태의 예는 이식 주사, 섬유화 장애 (예를 들어, 간 섬유증, 신장 섬유증), 염증성 장애 (예를 들어, 급성 간염, 만성 간염, 비-알콜성 지방간염 (NASH), 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD)), 뿐만 아니라 세포-증식성 장애 (예를 들어, 암, 골수종, 섬유종, 간세포성 암종, 결장직장암, 전립선암, 백혈병, 카포시 육종, 고형 종양)를 포함하나, 이

에 제한되지는 않는다.

- [0266] 본 발명의 화합물에 의해 예방 또는 치료되기에 적합한 섬유화 장애, 염증성 장애, 뿐만 아니라 세포-증식성 장애는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 알콜성 또는 비-알콜성 지방간염 (NASH), 급성 간염, 만성 간염, 간 경변증, 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 약물-유발 간염, 담즙성 간경변증, 문맥 고혈압, 재생 부전, 간 기능저하, 간 혈류 장애, 신병증, 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD), 비정상적 췌장 분비, 양성 전립선 비대증, 신경병증성 방광 질환, 당뇨병성 신병증, 초점성 분절성 사구체경화증, IgA 신병증, 약물 또는 이식에 의해 유발된 신병증, 자가면역 신병증, 루푸스 신염, 간 섬유증, 신장 섬유증, 만성 신장 질환 (CKD), 당뇨병성 신장 질환 (DKD), 피부 섬유증, 켈로이드, 전신 경화증, 경피증, 바이러스-유발 섬유증, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 간질성 폐 질환, 비-특이적 간질성 폐렴 (NSIP), 통상적 간질성 폐렴 (UIP), 방사선-유발 섬유증, 가족성 폐 섬유증, 기도 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 척수 종양, 추간판의 헤르니아, 척추관 협착, 심부전, 심장 섬유증, 혈관 섬유증, 혈관주위 섬유증, 구제역, 압, 골수종, 섬유종, 간세포성 암종, 결장 직장암, 전립선암, 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 카포시 육종, 고형 종양, 뇌경색, 뇌출혈, 신경병증성 통증, 말초 신경병증, 연령-관련 황반 변성 (AMD), 녹내장, 안구 섬유증, 각막 반흔형성, 당뇨병성 망막병증, 증식성 유리체망막병증 (PVR), 반흔성 유착포창 녹내장 여과 수술 반흔형성, 크론병 또는 전신 홍반성 루푸스; 비정상적 상처 치유로부터 유발되는 켈로이드 형성; 기관 이식 후에 발생하는 섬유증, 골수섬유증 및 유섬유증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명은 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0267] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0268] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료를 위한 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0269] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0270] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1 및 제2 치료제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제1 치료제는 본 발명의 화합물인, 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0271] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.
- [0272] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료에서 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.
- [0273] 본 발명의 화합물은 추가의 치료제(들), 예컨대 1종 이상의 항섬유화 및/또는 항염증 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0274] 한 실시양태에서, 조합 제약 조성물 또는 조합 방법 또는 조합 용도에 사용되는 추가의 치료제(들)는 하기 치료제 중 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종으로부터 선택된다: TGF β 수용체 억제제 (예를 들어, 갈루니세르티프), TGF β 합성의 억제제 (예를 들어, 피르페니돈), 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)의 억제제, 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF) 및 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체 키나제의 억제제 (예를 들어, 닌테다닙), 인간화 항- α V β 6 인테그린 모노클로날 항체 (예를 들어, 3G9), 인간 재조합 펜트락신-2, 재조합 인간 혈청 아밀로이드 P, TGF β -1, -2, 및 -3에 대한 재조합 인간 항체, 엔도텔린 수용체 길항제 (예를 들어, 마시텐탄), 인터페론 감마, c-Jun 아미노-말단 키나제 (JNK) 억제제 (예를 들어, 4-[[9-[(3S)-테트라히드로-3-푸라닐]-8-[(2,4,6-트리플루오로페닐)아미노]-9H-푸린-2-일]아미노]-트랜스-시클로헥산올, 3-펜틸벤젠아세트산 (PBI-4050), 망가니즈 (III) 함유 테트라-치환된 포르피린 유도체, 에오탁신-2 표적화 모노클로날 항체, 인터류킨-13 (IL-13) 항체 (예를 들어, 레브리키주맵, 트랄로키누맵), 인터류킨 4 (IL-4) 및 인터류킨 13 (IL-13) 표적화 이중특이적 항체, NK1 타키킨 수용체 효능제 (예를 들어, Sar⁹, Met(O₂)¹¹-물질 P), 신트레데킨 베타수도독스, 결합 성장 인자에 대한 인간 재조합 DNA-유래, IgG1 카파 모노클로날 항체, 및 CC-케모카인 리간드 2에 대해 선택적인 완전 인간 IgG1 카파 항체 (예를 들어, 카를루맵, CCX140), 항산화제 (예를 들어, N-아세틸시스테인), 포스포디에스테라제 5 (PDE5)

억제제 (예를 들어, 실테나필), 폐쇄성 기도 질환의 치료를 위한 작용제, 예컨대 무스카린성 길항제 (예를 들어, 티오토로피움, 이파트로피움 브로마이드), 아드레날린성 $\beta 2$ 효능제 (예를 들어, 살부타몰, 살메테롤), 코르티코스테로이드 (예를 들어, 트리암시놀론, 텍사메타손, 플루티카손), 면역억제제 (예를 들어, 타크롤리무스, 라파마이신, 피메크롤리무스), 및 섬유화 상태, 예컨대 간, 담도, 및 신장 섬유증, 비-알콜성 지방간 질환 (NALFD), 비-알콜성 지방간염 (NASH), 심장 섬유증, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 및 전신 경화증의 치료에 유용한 치료제. 이러한 섬유화 상태의 치료에 유용한 치료제는 FXR 효능제 (예를 들어 OCA, GS-9674 및 LJN452), LOXL2 억제제 (예를 들어 심투주맙), LPA1 길항제 (예를 들어, BMS-986020 및 SAR 100842), PPAR 조절제 (예를 들어, 엘라피브리노르, 피오글리타존 및 사로글리타자르, IVA337), SSAO/VAP-1 억제제 (예를 들어, PXS-4728A 및 SZE5302), ASK-1 억제제 (예를 들어 GS-4997 또는 세론세르티프), ACC 억제제 (예를 들어, CP-640186 및 NDI-010976 또는 GS-0976), FGF21 모방제 (예를 들어, LY2405319 및 BMS-986036), 카스파제 억제제 (예를 들어, 엠리카산), NOX4 억제제 (예를 들어, GKT137831), MGAT2 억제제 (예를 들어, BMS-963272), αV 인테그린 억제제 (예를 들어, 아비투주맙) 및 담즙산/지방산 접합제 (예를 들어 아람콜)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 다양한 실시양태의 FXR 효능제는 또한 1종 이상의 치료제, 예컨대 CCR2/5 억제제 (예를 들어, 세니크리비록), 갈렉틴-3 억제제 (예를 들어, TD-139, GR-MD-02), 류코트리엔 수용체 길항제 (예를 들어, 티렐루카스트, 몬테루카스트), SGLT2 억제제 (예를 들어, 다파글리플로진, 레모글리플로진), GLP-1 수용체 효능제 (예를 들어, 리라글루티드 및 세마글루티드), FAK 억제제 (예를 들어, GSK-2256098), CB1 효능제 (예를 들어, JD-5037), CB2 효능제 (예를 들어, APD-371 및 JBT-101), 오토탁신 억제제 (예를 들어, GLPG1690), 프롤릴 t-RNA 신테타제 억제제 (예를 들어, 할로푸게논), FPR2 효능제 (예를 들어, ZK-994), 및 THR 효능제 (예를 들어, MGL:3196)와 조합되어 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 조합 제약 조성물 또는 조합 방법 또는 조합 용도에 사용되는 추가의 치료제(들)는 면역학 작용제, 예컨대 알렘투주맙, 아테졸리주맙, 이필리루맙, 니볼루맙, 오파투루맙, 펄브롤리주맙 및 리툽시맙 중 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종으로부터 선택된다.

- [0275] 용어 "TLR9-연관 상태" 또는 "TLR9-연관 질환 또는 장애"가 본원에 사용된 경우에, 각각은 상세하게 반복된 바와 같은 상기 확인된 모든 상태, 뿐만 아니라 TLR9의 억제에 의해 영향을 받은 임의의 다른 상태를 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0276] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합되어 사용되는 경우에, 예를 들어 문헌 [Physicians' Desk Reference (PDR)]에 지시된 양으로 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 달리 결정된 바와 같이 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물의 투여 전에, 그와 동시에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 TLR9-연관 상태를 치료할 수 있는 제약 조성물을 제공한다.
- [0277] 본 발명의 조성물은 상기 기재된 바와 같은 다른 치료제를 함유할 수 있고, 예를 들어 통상의 고체 또는 액체 비히클 또는 희석제, 뿐만 아니라 제약 제 기술분야에 널리 공지된 것들과 같은 기술에 따라 목적하는 투여 방식에 적절한 유형의 제약 첨가제 (예를 들어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 향미제 등)를 사용함으로써 제제화될 수 있다.
- [0278] 따라서, 본 발명은 1종 이상의 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 추가로 포함한다.
- [0279] "제약상 허용되는 담체"는 생물학적 활성제를 동물, 특히 포유동물에게 전달하기 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해 범위 내에서 다수의 인자에 따라 잘 제제화된다. 이들은 비제한적으로 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및 표적화될 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제 이외에 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있으며, 이러한 추가의 성분은 다양한 이유, 예를 들어 통상의 기술자에게 널리 공지된 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함된다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 및 그의 선택에 수반되는 인자에 대한 기재는 용이하게 입수가능한 다양한 출처 예컨대, 예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (2013)]에서 발견된다.
- [0280] 화학식 (I)에 따른 화합물은 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요 또는 전달될 화학식 (I)의 화합물의 양에 따라 달라질 수 있다.
- [0281] 화학식 (I)의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은, 예를 들어 통상의 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 경구로, 점막으로, 또는 비경구로, 예

컨대 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로 및 흉골내로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제약 담체는 만니톨 또는 락토스 및 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은 추가의 성분, 예컨대 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 붕해제, 예컨대 크로스포비돈을 함유할 수 있다. 담체 혼합물은 젤라틴 캡슐에 충전되거나 정제로서 압축될 수 있다. 제약 조성물은 예를 들어 경구 투여 형태 또는 주입으로서 투여될 수 있다.

[0282] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 현탁액 또는 액체의 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위의 양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 대한 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0283] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용되고 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 파립, 에멀전, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물을 제조하기 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 맞추수한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 항산화제 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.

[0284] 정제는, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가로, 정제는 비코팅되거나, 또는 불쾌한 맛의 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나, 또는 위장관에서의 활성 성분의 붕해 및 흡수를 지연시켜 활성 성분의 효과를 보다 장기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 및 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0285] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대 예를 들어 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0286] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대, 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀, 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0287] 수성 현탁액은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는, 예를 들어 현탁화제, 예컨대, 예를 들어 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 겔 및 아카시아 겔; 분산제 또는 습윤제, 예컨대, 예를 들어 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트; 및 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 수성 현탁액은 또한 적어도 1종의 보존제, 예컨대 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린 및 아스파르탐을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 감미제를 함유할 수 있다.

[0288] 유성 현탁액은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어, 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일 중예; 또는 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어, 액체 파라핀 중예 현탁시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 적어도 1종의 증점제, 예컨대 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 맞추수한 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기에 이미 기재된 적어도 1종의 감미제,

및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은, 예를 들어 향산화제, 예컨대 예를 들어 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페롤을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0289] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 분산제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 현탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제 및 현탁화제는 상기에 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는, 예를 들어 향산화제, 예를 들어 아스코르브 산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 감미제; 향미제; 및 착색제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 부형제를 또한 함유할 수 있다.

[0290] 그의 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물의 에멀전은, 예를 들어 수중유 에멀전으로서 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 에멀전의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 오일 상은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대 예를 들어 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상은 단지 유화제만을 포함할 수 있지만, 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴; 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 또한 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들)의 존재 또는 부재 하의 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하고, 오일 및 지방과 함께 왁스는 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 에멀전은 또한 감미제, 향미제, 보존제 및/또는 향산화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀전 안정화제는 트윈 60, 스펠 80, 세토스테아릴 알콜, 미리시틸 알콜, 글리세틸 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세틸 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.

[0291] 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들어 또한 임의의 제약상 허용되고 적합한 주사가능한 형태를 통해 정맥내로, 피하로 및/또는 근육내로 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대 예를 들어 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀전; 및 수성 또는 유성 현탁액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0292] 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 경구 투여를 위한 제제에 사용하기 위해 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용하여 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알콜, 염화나트륨, 트라가칸트 겔 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 아주반트 및 투여 방식은 제약 업계에 널리 널리 널리 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 염수, 텍스트로스 또는 물을 비롯한 적합한 담체, 또는 시클로덱스트린 (즉 캡시울), 공용매 가용화제 (즉 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉 트윈 80)와 함께 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0293] 멸균 주사가능한 제제는 또한 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다.

[0294] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀전은, 예를 들어 1) 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 유성 상, 예컨대 예를 들어 대두 오일 및 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 (I) 함유 오일 상을 물 및 글리세롤 혼합물과 조합하고; 3) 조합물을 가공하여 마이크로에멀전을 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0295] 멸균 수성 또는 유성 현탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 멸균 수용액 또는 현탁액은 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 예를 들어 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조될 수 있고; 멸균 유질 현탁액은 멸균 비-독성 허용되는 용매 또는 현탁 매질, 예컨대 예를 들어 멸균 고정 오일, 예를 들어 합성 모노- 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대 예를 들어 올레산을 사용하여 제조될 수 있다.

- [0296] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS) 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리메틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제 예컨대 트윈, 폴리에톡실화 피마자 오일 예컨대 크레모포르(CREMOPHOR) 계면활성제 (바스프(BASF)), 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 시클로덱스트린, 예컨대 알파-, 베타- 및 감마-시클로덱스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 히드록시알킬시클로덱스트린 (2- 및 3-히드록시프로필-시클로덱스트린 포함), 또는 다른 가용화된 유도체가 또한 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키는데 유리하게 사용될 수 있다.
- [0297] 본 발명의 제약 활성 화합물은 인간 및 다른 포유동물을 비롯한 환자에게 투여하기 위한 의약 작용제를 제조하기 위해 제약학의 통상적인 방법에 따라 가공될 수 있다. 제약 조성물은 통상의 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나 통상의 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 장용 코팅으로 추가로 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제 및 퍼프제를 포함할 수 있다.
- [0298] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물로 질환 상태를 치료하기 위해 투여되는 화합물의 양 및 투여 요법은 대상체의 연령, 체중, 성별, 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정한 화합물을 포함한 다양한 인자에 따라 달라진다. 따라서, 투여 요법은 광범위하게 달라질 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 통상적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 주당 1회 용량 및 2일 사이클당 1회 용량을 포함한다.
- [0299] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 통상적으로 지시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합된 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액으로 제공될 수 있는 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.
- [0300] 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 임의로 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클로부터 선택된 추가의 작용제를 포함한다. 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함한다.
- [0301] 본 발명은 또한 제조 물품을 포함한다. 본원에 사용된 제조품은 키트 및 패키지를 포함하나 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은 (a) 제1 용기; (b) 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함하는, 제1 용기 내에 위치한 제약 조성물; 및 (c) 제약 조성물이 심혈관 장애, 이노 및/또는 나트륨이노의 치료에 사용될 수 있다는 것을 명시한 패키지 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 심혈관 장애, 이노 및/또는 나트륨이노를 치료하기 위해 제2 치료제와 조합되어 (이전에 정의된 바와 같음) 사용될 수 있음을 명시한다. 제조 물품은 (d) 제2 용기를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내에 위치하고, 성분 (c)는 제2 용기 내에 또는 외부에 위치한다. 제1 및 제2 용기 내에 위치한다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 항목을 보유한다는 것을 의미한다.
- [0302] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하는 데 사용되는 리셉터클이다. 이 용기는 제조, 저장, 운송 및/또는 개별/별크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용), 또는 제약 제품을 제조, 유지, 저장 또는 분배하는 데 사용되는 임의의 다른 용기를 커버하도록 의도된다.
- [0303] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는 데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 자루를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통

해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 또는 제1 용기에 대한 임의의 물리적 부착 수단 없이 제2 용기의 내부에 놓일 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 위치한다. 제2 용기의 외부에 위치하는 경우, 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않고 제2 용기의 외부에 인접하거나 접촉할 수 있다.

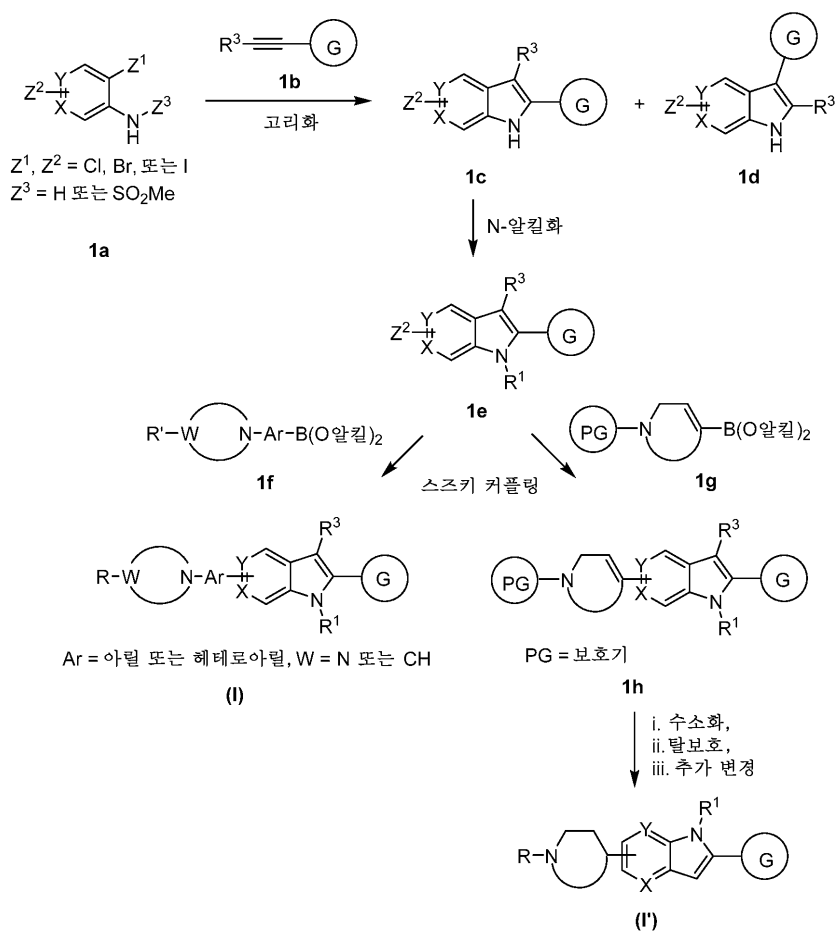
[0304] 패키지 삽입물은 제1 용기 내에 위치한 제약 조성물에 관한 정보를 열거하는 라벨, 태그, 마커 또는 다른 기입된 시트이다. 언급된 정보는 통상적으로 제조 물품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인되었다는 표시를 구체적으로 열거한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 함유된 정보를 읽을 수 있는 임의의 물질로 제조될 수 있다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 그 위에 목적하는 정보가 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)된 인쇄가능한 물질 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 접착제-배킹된 종이 또는 플라스틱)이다.

[0305] 제조 방법

[0306] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 그에 대한 변형을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0307] 본 섹션에 기재된 반응 및 기술은 사용되는 시약 및 물질에 적절한 용매 중에서 수행되며, 변환을 실시하기에 적합하다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 기재에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속시간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 그 반응에 대한 표준 조건이 되도록 선택되며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인지되어야 하는 것으로 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기가 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것이 유기 합성 분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이고, 이어서 대안적 방법이 사용되어야 한다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나 또 다른 것에 비해 하나의 특정한 공정 반응식을 선택하기 위한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인식될 것이다. 숙련된 진료의에게 많은 대안을 기재하는 권위있는 설명은 문헌 [Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons (1999))]이다.

[0308] 반응식 1

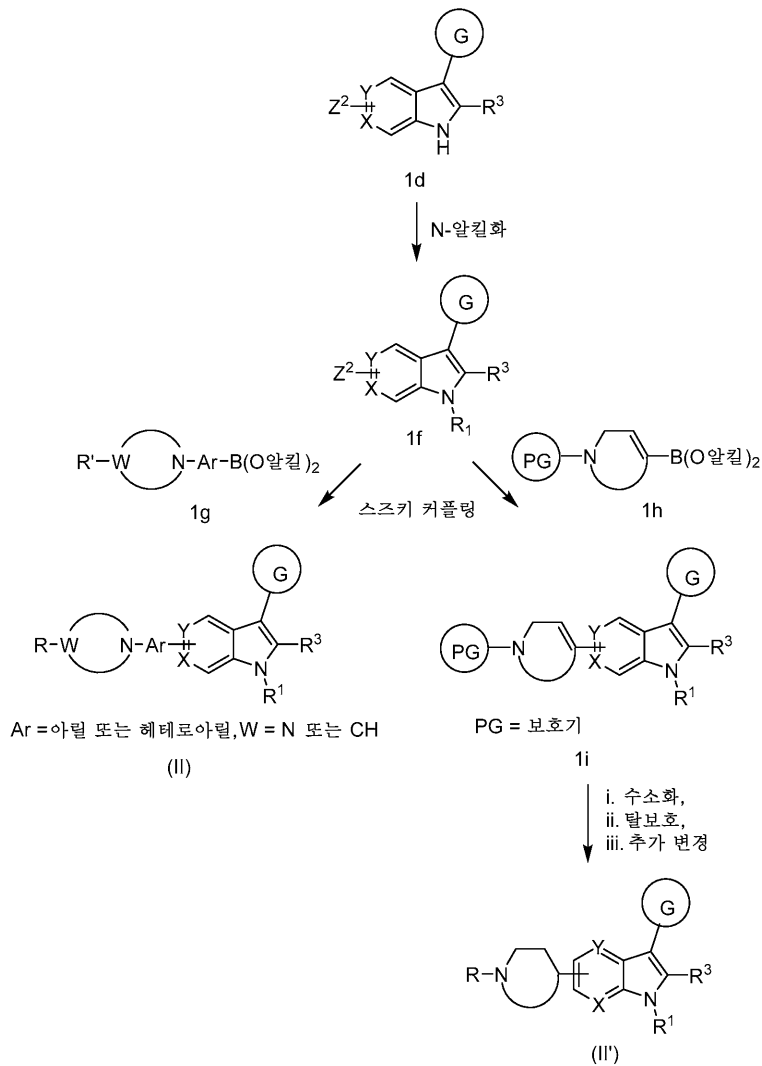


[0309]

[0310]

반응식 1은 화학식 (I) 및 (I')의 화합물의 합성을 기재한다. 팔라듐 촉매 예컨대 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 클로라이드의 존재 하에 아이오딘화구리(I)와 함께 1a 및 알킨 1b를 고리화하는 것은 1c 및 1d를 수득할 수 있다. 1c의 N-알킬화는 1e를 수득할 수 있다. 1e와 보로네이트 에스테르 1f의 스즈키 커플링은 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (I)에 대한 전구체를 수득할 수 있다. 마찬가지로, 1e와 보로네이트 에스테르 1g의 스즈키 커플링으로 1h를 수득할 수 있고, 이를 수소화, 탈보호 및 추가 변경에 의해 화학식 (I')의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0311] 반응식 2



[0312]

[0313] 반응식 2는 화학식 (II) 및 (II')의 화합물의 합성을 기재한다. 반응식에서 1a 및 알킨 1b의 고리화로부터 수득된 1d의 N-알킬화는 1f를 수득할 수 있다. 1f와 보로네이트 에스테르 1g의 스즈키 커플링은 화학식 (II)의 화합물 또는 화학식 (II)에 대한 전구체를 수득할 수 있다. 마찬가지로, 1f와 보로네이트 에스테르 1h의 스즈키 커플링은 i를 수득할 수 있고, 이를 수소화, 탈보호 및 추가 변경에 의해 화학식 (II')의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0314] 실시예

[0315] 본 발명의 화합물 및 본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 중간체는 하기 실시예에 제시된 절차 및 관련 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 이들 실시예에서 사용된 방법 및 조건, 및 이들 실시예에서 제조된 실제 화합물은 제한하는 것으로 의도되지 않지만, 본 발명의 화합물이 제조될 수 있는 방법을 입증하는 것으로 의도된다. 이들 실시예에 사용된 출발 물질 및 시약은, 본원에 기재된 절차에 의해 제조되지 않는 경우에, 일반적으로 상업적으로 입수가능하거나, 또는 화학 문헌에 보고되어 있거나, 또는 화학 문헌에 기재된 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 정의된다. 실시예는 단지 예시로서 제공되는 것으로 이해되어야 한다. 상기 논의 및 실시예로부터, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 본질적인 특징을 확인할 수 있고, 그의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서, 본 발명을 다양한 용도 및 조건에 적합하도록 다양하게 변화 및 변형시킬 수 있다. 그 결과, 본 발명은 하기 본원에 제시된 예시적인 실시예에 의해 제한되지 않고, 오히려 본원에 첨부된 청구범위에 의해 정의된다.

[0316] 주어진 실시예에서, 어구 "건조 및 농축된"은 일반적으로 황산나트륨 또는 황산마그네슘 상에서 유기 용매 중 용액의 건조에 이어서 여과, 및 여과물로부터의 용매의 제거 (일반적으로 감압 하에 및 건조 및 농축되는 물질

의 안정성에 적합한 온도에서)를 지칭한다.

- [0317] 화학 명칭은 켐드로우 울트라(ChemDraw Ultra), 버전 16.0.1.4 (캠브리지소프트(CambridgeSoft))를 사용하여 결정하였다. 하기 약어가 사용된다:
- [0318] aq. 수성
- [0319] BINAP 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸
- [0320] BOP 벤조트리아졸-1-일옥시트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [0321] n-BuLi n-부틸 리튬
- [0322] 염수 포화 수성 염화나트륨
- [0323] 클로라민-T 나트륨 클로로(4-메틸벤젠-1-술포닐)아자니드
- [0324] Cu(OAc)₂ 아세트산구리(II)
- [0325] DCE 디클로로에탄
- [0326] DCM 디클로로메탄
- [0327] DIEA 디이소프로필에틸아민
- [0328] DMF N,N-디메틸포름아미드
- [0329] DMSO 디메틸 술폭시드
- [0330] dppf 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
- [0331] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0332] EtOH 에탄올
- [0333] g 그램
- [0334] h 시간
- [0335] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0336] KOAc 아세트산칼륨
- [0337] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분광분석법
- [0338] MeI 메틸 아이오다이드
- [0339] MeOH 메탄올
- [0340] NaBH(OAc)₃ 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드
- [0341] NaOtBu 소듐 3급-부톡시드
- [0342] NH₄OAc 아세트산암모늄
- [0343] Pd₂(dba)₃ 트리스-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐
- [0344] PdCl₂(dppf) [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
- [0345] Pd(PPh₃)₄ 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐
- [0346] pet 에테르 석유 에테르
- [0347] t-BuOH tert-부탄올
- [0348] t-BuOK 칼륨 3급-부톡시드
- [0349] TEA 트리에틸아민

[0350] TFA 트리플루오로아세트산

[0351] THF 테트라히드로푸란

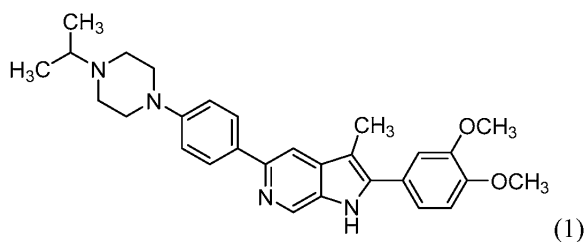
[0352] XPhos-Pd-G3 (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) 메탄술포네이트

[0353] 제조

[0354] 상업적 공급원으로부터 구입한 모든 시약은 달리 나타내지 않는 한 추가 정제 없이 사용하였다. 공기 또는 수분 민감성 시약을 포함하는 모든 반응은 불활성 분위기 하에 수행하였다. 양성자 자기 공명 스펙트럼은 브루커 400 또는 제올 이클립스 500분광계 상에서 기록하였다. LCMS 분석은 워터스 TUV 및 SQ 질량 검출기와 커플링된 워터스 액티비 UPLC 시스템 (칼럼: BEH C18 2.1 x 50mm; 이동상 A: 물, 0.05% TFA 포함; 이동상 B: 아세토니트릴, 0.05% TFA 포함; 구배: 1.6분에 걸쳐 2-98% B; 유량: 0.8 mL/분) 상에서 수행하고; HPLC 분석은 SPD-10AV UV 검출기와 커플링된 시마즈 LC10-AT HPLC 시스템 (칼럼 YMC S5 콤비스크린 ODS 4.6 x 50 mm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 포함; 구배: 40분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1-분 유지; 유량: 1 mL/분) 상에서 수행하고; 정제용 HPLC 정제는 SPD 20 UV 검출기와 커플링된 시마즈 LC-8 정제용 HPLC 시스템 상에서 수행하였다. 상세한 조건은 실험 절차에 기재되어 있다.

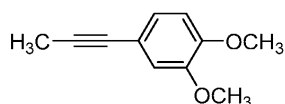
[0355] 실시예 1

[0356] 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘



[0357]

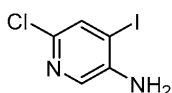
[0358] 단계 1. 1,2-디메톡시-4-(프로프-1-인-1-일)벤젠



[0359]

[0360] -10℃에서 THF (70 mL) 중 4-에틸닐-1,2-디메톡시벤젠 (2.0 g, 12.33 mmol)의 용액에 hexan 중 n-BuLi (1.6 M, 15.41 mL, 24.66 mmol)를 15분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 -10℃에서 45분 동안 교반한 후, MeI (1.735 mL, 27.7 mmol)를 3분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액 (70 mL)으로 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 대략 100 mL의 부피로 농축시키고, 디클로로메탄 (3 x 60 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 이스코 크로마토그래피 (200 g 실리카 겔, 0-10% 에틸 아세테이트/hexan)로 처리하여 1,2-디메톡시-4-(프로프-1-인-1-일)벤젠 (1.65 g, 9.36 mmol, 76% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 177.0.

[0361] 단계 2. 6-클로로-4-아이오도피리딘-3-아민



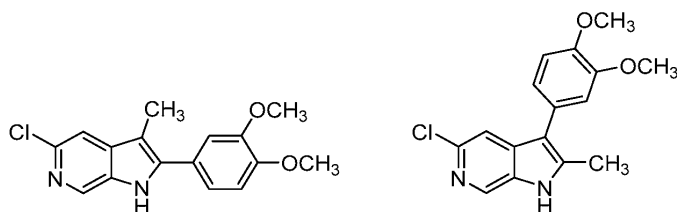
[0362]

[0363] 0℃에서 디클로로메탄 (30 mL) 중 tert-부틸 (6-클로로-4-아이오도피리딘-3-일)카르바메이트 (1.939 g, 5.47 mmol)의 용액에 TFA (30 mL)를 3분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 거의 농축 건조시켰다. 잔류물에 1 N K₂HPO₄ (30 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (4 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용

매를 진공 하에 제거하여 6-클로로-4-아이오도피리딘-3-아민 (1.356 g, 5.33 mmol, 97% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 254.8.

[0364]

단계 3. 5-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 및 5-클로로-3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘



[0365]

[0366]

DMF (25 mL) 중 6-클로로-4-아이오도피리딘-3-아민 (1.90 g, 7.47 mmol), 1,2-디메톡시-4-(프로프-1-인-1-일)벤젠 (1.513 g, 8.59 mmol), 염화리튬 (0.317 g, 7.47 mmol), 탄산나트륨 (3.96 g, 37.3 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂-부가물 (0.366 g, 0.448 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, 밀봉된 바이알에서 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 추가로 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 (3 x 50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 이스코 크로마토그래피 (220 g 실리카 겔, 고체 로딩, 0-4% 메탄올/디클로로메탄)로 처리하여 2종의 이성질체의 혼합물 (1.62 g)을 수득하였다. 이어서, 이성질체 혼합물을 SFC 분리 (기기: 베르게르 MG II (CTR-L409-PSFC1, 칼럼: 키랄팩 AD-H, 21 x 250 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 30% 메탄올 / 70% CO₂, 유량 조건: 45 mL/분, 150 Bar, 40℃)에 적용하여 5-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (0.866 g, 2.86 mmol, 38.3% 수율) 및 5-클로로-3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (0.408 g, 1.348 mmol, 18.05% 수율)을 수득하였다. 이성질체 둘 다를 베이지색 고체로서 분리시켰다.

[0367]

5-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘: LCMS (M+H)⁺ = 303.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[0368]

5-클로로-3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘: LCMS (M+H)⁺ = 303.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.52 (br s, 3H).

[0369]

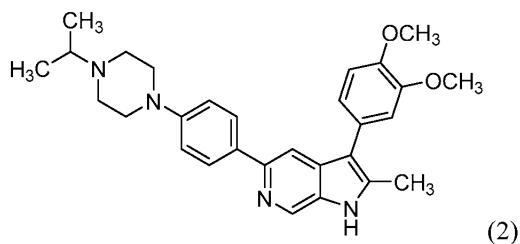
단계 4. 실시예 1

[0370]

1,4-디옥산 (0.8 mL) 중 5-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c] 피리딘 (20 mg, 0.066 mmol), 1-이소프로필-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진 (26.2 mg, 0.079 mmol), (2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐 (II) 메탄술포네이트, XPhos-Pd-G3 (5.59 mg, 6.61 μmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.116 mL, 0.231 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀폐된 바이알에서 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 아크로디스크를 통해 여과하고, 정제용 HPLC에 주입하였다 (칼럼: 페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100. 용매 A: 90% H₂O-10% 메탄올-0.1% TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H₂O 0.1% TFA. 유량: 20 mL/분. 구배 시간: 15분. 출발 %B: 10; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 진공 하에 농축시키고, 1 N NaOH 용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (4 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (14.6 mg, 0.030 mmol, 46.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 471.5. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 8.70 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.31 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 4H), 2.70 (dt, J=13.1, 6.4 Hz, 1H), 2.63-2.59 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.03 (d, J=6.6 Hz, 6H).

[0371] 실시예 2

[0372] 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘

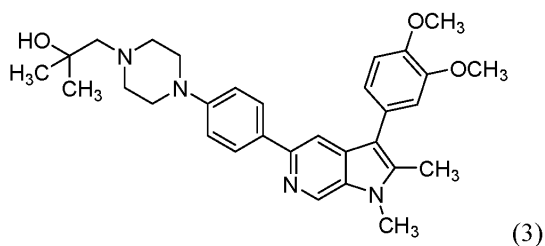


[0373]

[0374] 1,4-디옥산 (0.8 mL) 중 5-클로로-3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c] 피리딘 (20 mg, 0.066 mmol), 1-이소프로필-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진 (26.2 mg, 0.079 mmol), (2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐 (II) 메탄술포네이트, XPhos-Pd-G3 (5.59 mg, 6.61 μ mol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.116 mL, 0.231 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀폐된 바이알에서 80°C에서 12시간 동안 가열하였다. 추가의 1-이소프로필-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐) 피페라진 (26.2 mg, 0.079 mmol) 및 (2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트, XPhos-Pd-G3 (5.59 mg, 6.61 μ mol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, 105°C에서 추가로 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 아크로디스크를 통해 여과하고, 정제용 HPLC에 주입하였다 (칼럼: 페노메넥스 루나 약시아 5u C18 21.2 x 100. 용매 A: 90% H₂O-10% 메탄올-0.1% TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H₂O 0.1% TFA. 유량: 20 mL/분. 구배 시간: 15분. 출발 %B: 8; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 진공 하에 농축시키고, 1 N NaOH 용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (4 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 3-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (11 mg, 0.023 mmol, 34.7% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 471.5. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.61 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.10 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 4H), 2.80-2.72 (m, 5H), 2.57 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.6 Hz, 6H).

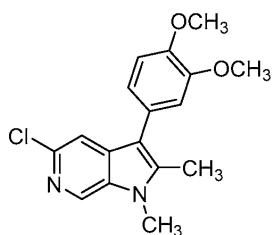
[0375] 실시예 3

[0376] 1-(4-(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)페닐) 피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올



[0377]

[0378] 단계 1. 5-클로로-3-(3,4-디메톡시페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘

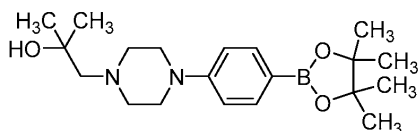


[0379]

[0380] 0°C에서 DMF (6 mL) 중 5-클로로-3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c] 피리딘 (400 mg, 1.321 mmol)

및 아이오도메탄 (375 mg, 2.64 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (60% 오일 분산액) (159 mg, 3.96 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 아세트산 (0.378 mL, 6.61 mmol)으로 키텔하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석하고, 1 N K₂HPO₄ 용액 (25 mL), 물 (25 mL) 및 염수 (25 mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기 용액을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물인 5-클로로-3-(3,4-디메톡시페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (357 mg, 1.127 mmol, 85% 수율)을 이스코 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔, 고체 로딩, 35-100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 백색 고체로서 분리하였다. LCMS (M+H)⁺ = 317.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.52 (br s, 3H).

[0381] 단계 2. 2-메틸-1-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-일)프로판-2-올



[0382]

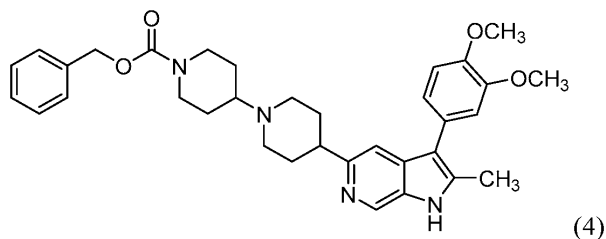
[0383] 0℃에서 MeOH (2 mL) 중 1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐) 피페라진 (150 mg, 0.520 mmol) 및 탄산칼륨 (108 mg, 0.781 mmol)의 혼합물에 DMF (0.2 mL) 중 2,2-디메틸옥시란 (56.3 mg, 0.781 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 28시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (60 mL)로 희석하고, 물 (2 x 20 mL) 및 염수 (20 mL)로 연속적으로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물인 2-메틸-1-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-일)프로판-2-올 (113 mg, 0.314 mmol, 60.3% 수율)을 이스코 크로마토그래피 (24 g 실리카 겔, 고체 로딩, 1-10% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 백색 고체로서 분리하였다. LCMS (M+H)⁺ = 361.3. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.73 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.35-3.25 (m, 4H), 2.88-2.76 (m, 4H), 2.41 (s, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.22 (s, 6H).

[0384] 단계 3. 실시예 3

[0385] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 5-클로로-3-(3,4-디메톡시페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c] 피리딘 (30 mg, 0.095 mmol), 1-이소프로필-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진 (42.2 mg, 0.128 mmol), (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐 (II) 메탄술포네이트, XPhos-Pd-G3 (8.02 mg, 9.47 μmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.166 mL, 0.331 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀폐된 바이알에서 85℃에서 15시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 아크로디스크를 통해 여과하고, 정제용 HPLC에 주입하였다 (칼럼: 페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100. 용매 A: 90% H₂O-10% 메탄올-0.1% TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H₂O 0.1% TFA. 유량: 20 mL/분. 구배 시간: 15분. 출발 %B: 15; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 진공 하에 농축시키고, 1 N NaOH 용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (4 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 3-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일) 페닐)-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (21.8 mg, 0.045 mmol, 47.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 485.1. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.77 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.05-7.00 (m, 5H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 4H), 2.79-2.69 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

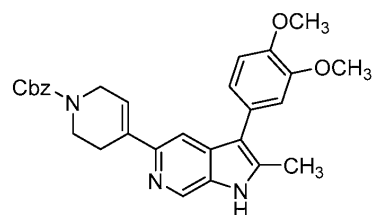
[0386] 실시예 4

[0387] 벤질 4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-카르복실레이트



[0388]

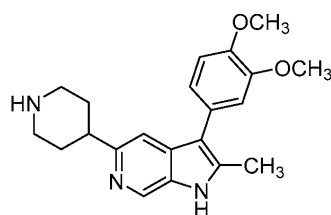
[0389] 단계 1. 벤질 4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0390]

[0391] 1,4-디옥산 (14 mL) 중 5-클로로-3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c] 피리딘 (408 mg, 1.348 mmol), 벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (555 mg, 1.617 mmol), (2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) 메탄술포네이트, XPhos-Pd-G3 (114 mg, 0.135 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (2.358 mL, 4.72 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀폐된 바이알에서 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 추가로 에틸 아세테이트 (120 mL)로 희석하고, 물 (2 x 30 mL) 및 염수 (30 mL)로 연속적으로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물인 벤질 4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (414 mg, 0.856 mmol, 63.5% 수율)를 이스코 크로마토그래피 (80 g 실리카 겔, 고체 로딩, 3-12% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 베이지색 고체로서 단리시켰다. LCMS (M+H)⁺ = 484.4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.63 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.60 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.69-3.60 (m, 2H), 2.63 (br d, J=1.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H).

[0392] 단계 2. 3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘



[0393]

[0394] MeOH (30 mL) 및 THF (10 mL) 중 벤질 4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c] 피리딘-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (260 mg, 0.538 mmol) 및 10% Pd/C (114 mg, 0.108 mmol)의 혼합물을 수소 풍선으로부터 제공된 H₂ 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축 건조시켜 3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (187 mg, 0.532 mmol, 99% 수율)을 미황색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 352.4.

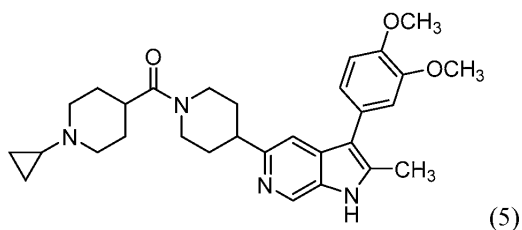
[0395] 단계 3. 실시예 4

[0396] 실온에서 DMF (1.2 mL) 중 3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (20 mg,

0.057 mmol), 벤질 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (53.1 mg, 0.228 mmol), 황산마그네슘 (137 mg, 1.138 mmol), 및 아세트산 (0.049 mL, 0.854 mmol)의 용액에 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (60.3 mg, 0.285 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.5일 (주말) 동안 교반하였다. 불균질 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올로 희석하고, 정제용 HPLC에 주입하였다 (칼럼: 페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100. 용매 A: 90% H₂O-10% 메탄올-0.1% TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H₂O 0.1% TFA. 유량: 20 mL/분. 구배 시간: 15분. 출발 %B: 16; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 진공 하에 농축시키고, 2 N NaOH 용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (4 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 벤질 4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-카르복실레이트 (11.5 mg, 0.020 mmol, 35.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 569.4. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.67 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 4H), 7.34 (dq, J=8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.27 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.07 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.36 (br t, J=11.1 Hz, 2H), 2.06 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 1.92-1.80 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 2H).

[0397] 실시예 5

[0398] (1-시클로프로필피페리딘-4-일)(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c] 피리딘-5-일)피페리딘-1-일)메탄논

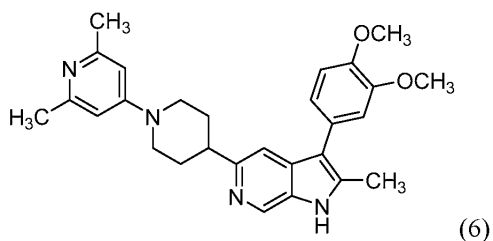


[0399]

[0400] DMF (1.2 mL) 중 3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (20 mg, 0.057 mmol), 1-시클로프로필피페리딘-4-카르복실산 (11.56 mg, 0.068 mmol), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP) (37.8 mg, 0.085 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.040 mL, 0.228 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100. 용매 A: 90% H₂O-10% 메탄올-0.1% TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H₂O 0.1% TFA. 유량: 20 mL/분. 구배 시간: 15분. 출발 %B: 10; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 2 N NaOH 용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (4 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 (1-시클로프로필피페리딘-4-일)(4-(3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)피페리딘-1-일)메탄논 (18 mg, 0.035 mmol, 61.7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 503.2. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.68 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.99 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.83 (br d, J=12.9 Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.19 (br t, J=12.8 Hz, 1H), 3.13-3.08 (m, 2H), 3.02 (tt, J=12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.23 (td, J=11.8, 2.5 Hz, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.71 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 0.47-0.42 (m, 4H).

[0401] 실시예 6

[0402] 3-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-(2,6-디메틸피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘

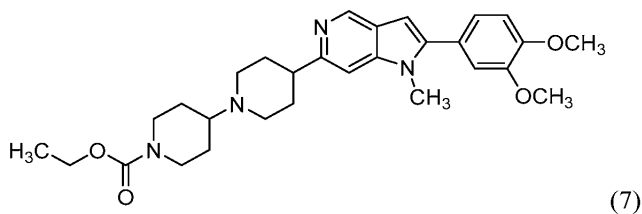


[0403]

[0404] 이소프로판올 (0.8 mL) 중 3-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (20 mg, 0.057 mmol), 4-클로로-2,6-디메틸피리딘 (24.17 mg, 0.171 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.040 mL, 0.228 mmol)의 혼합물을 밀폐된 바이알 중에서 150℃에서 15시간 동안 가열하였다. 용매는 누출된 것으로 밝혀졌다. 잔류물을 메탄올로 희석하고, 정제용 HPLC에 주입하였다 (칼럼: 페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100. 용매 A: 90% H₂O-10% 메탄올-0.1% TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H₂O 0.1% TFA. 유량: 20 mL/분. 구매 시간: 15분. 출발 %B: 13; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 1 N NaOH 용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (3 x 35 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 3-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-(2,6-디메틸피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 (17 mg, 0.036 mmol, 64.1% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 457.5. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.68 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 6.46 (s, 2H), 4.04 (br d, J=12.9 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.06-2.96 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 2.10 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 1.92 (qd, J=12.6, 4.0 Hz, 2H).

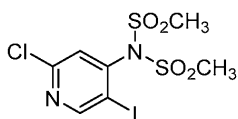
[0405] 실시예 7

[0406] 에틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-카복실레이트



[0407]

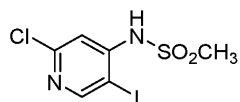
[0408] 단계 1. N-(2-클로로-5-아이오도피리딘-4-일)-N-(메틸술포닐)메탄술포나미드



[0409]

[0410] 0℃에서 디클로로메탄 (20 mL) 중 2-클로로-5-아이오도피리딘-4-아민 (2.0 g, 7.86 mmol) 및 트리에틸아민 (5.48 mL, 39.3 mmol)의 용액에 디클로로메탄 (20 mL) 중 메탄술포닐 클로라이드 (3.04 mL, 39.3 mmol)를 30분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (80 mL)으로 희석하고, 물 (2 x 30 mL) 및 염수 (30 mL)로 연속적으로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물인 N-(2-클로로-5-아이오도피리딘-4-일)-N-(메틸술포닐)메탄술포나미드 (2.35 g, 5.72 mmol, 72.8% 수율)를 이스코크로마토그래피 (220 g 실리카 겔, 15-50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 백색 고체로서 분리하였다. LCMS (M+H)⁺ = 411.1. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.91 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.59 (s, 6H).

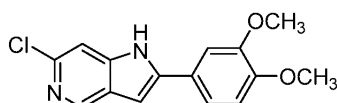
[0411] 단계 2. N-(2-클로로-5-아이오도피리딘-4-일)메탄술폰아미드



[0412]

[0413] 실온에서 THF (10 mL) 중 N-(2-클로로-5-아이오도피리딘-4-일)-N-(메틸술폰닐) 메탄술폰아미드 (2.34 g, 5.70 mmol)의 용액에 10% 수산화나트륨 용액 (10 mL, 27.5 mmol)을 3분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 대략 10 mL의 부피로 농축시켰다. 잔류물을 물 (5 mL)로 희석하고, 진한 염산을 사용하여 pH 6-7로 중화시켰다. 침전 생성물인 N-(2-클로로-5-아이오도피리딘-4-일)메탄술폰아미드 (1.66 g, 4.99 mmol, 88% 수율)를 흡인 여과에 의해 백색 고체로서 수집하고, 진공 하에 50°C에서 건조시켰다. LCMS (M+H)⁺ = 333.0. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 3.22 (s, 3H).

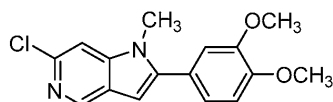
[0414] 단계 3. 6-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



[0415]

[0416] DMF (1.5 mL) 중 N-(2-클로로-5-아이오도피리딘-4-일)메탄술폰아미드 (120 mg, 0.361 mmol), 4-에티닐-1,2-디메톡시벤젠 (88 mg, 0.541 mmol), 비스(트리페닐포스핀) 염화팔라듐(II) (15.20 mg, 0.022 mmol), 및 아이오딘화구리(I) (4.12 mg, 0.022 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀봉된 바이알에서 100°C에서 25시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 거의 건조되도록 농축시켰다. 잔류물을 메탄올로 희석하고, 정제용 HPLC에 주입하였다 (페노메넥스 루나 악시아 5u C18 30.0 x 100. 용매 A: 90% H₂O-10% 메탄올-0.1%TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H₂O 0.1% TFA. 유량: 40 mL/분. 구배 시간: 15분. 출발 %B: 15; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 1 N K₂HPO₄ 용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (3 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 6-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (53 mg, 0.184 mmol, 50.9% 수율)을 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 289.2. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.67 (s, 1H), 8.66 (br. s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=1.9, 0.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).

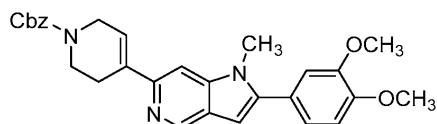
[0417] 단계 4. 6-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



[0418]

[0419] 0°C에서 DMF (2 mL) 중 6-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (52 mg, 0.180 mmol) 및 아이오도메탄 (63.9 mg, 0.450 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (60% 오일 분산액) (18.01 mg, 0.450 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 아세트산 (0.2 mL)으로 토크닝하고, 메탄올로 희석하고, 정제용 HPLC에 주입하였다 (페노메넥스 루나 악시아 5u C18 30.0 x 100) 용매 A: 90% H₂O-10% 메탄올-0.1% TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H₂O 0.1% TFA. 유량: 40 mL/분. 구배 시간: 15분. 출발 %B: 18; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (3 x 35 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 6-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (39 mg, 0.129 mmol, 71.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 303.2.

[0420] 단계 5. 벤질 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트



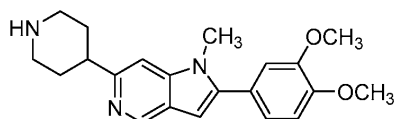
[0421]

[0422]

1,4-디옥산 (6 mL) 중 6-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘 (172 mg, 0.568 mmol), 벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (244 mg, 0.710 mmol), (2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) 메탄술포네이트, XPhos-Pd-G3 (48.1 mg, 0.057 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.994 mL, 1.988 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀폐된 바이알에서 85°C에서 11시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 추가로 에틸 아세테이트 (120 mL)로 희석하고, 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 연속적으로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 생성물인 벤질 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (180 mg, 0.365 mmol, 64.2% 수율)를 이스코 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔, 고체 로딩, 45-80% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 백색 고체로서 분리하였다. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 484.5. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.87 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.46-7.31 (m, 6H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.29 (q, $J=2.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.80 (br d, $J=1.4$ Hz, 2H).

[0423]

단계 6. 2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



[0424]

[0425]

MeOH (21 mL) 및 THF (7 mL) 중 벤질 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (177 mg, 0.366 mmol) 및 10% Pd/C (78 mg, 0.073 mmol)의 혼합물을 수소 풍선으로부터 제공된 H_2 하에 실온에서 13시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (97 mg, 0.276 mmol, 75% 수율)을 미황색 고체로서 수득하였다. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 352.3.

[0426]

단계 7. 실시예 7

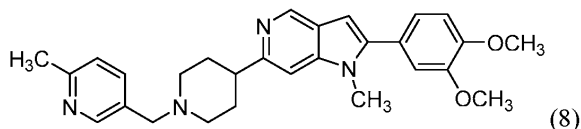
[0427]

실온에서 DMF (1.2 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (18 mg, 0.051 mmol), 에틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (35.1 mg, 0.205 mmol), 황산마그네슘 (123 mg, 1.024 mmol), 및 아세트산 (0.044 mL, 0.768 mmol)의 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (54.3 mg, 0.256 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.5일 (주말) 동안 교반하였다. 불균질 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올로 희석하고, 정제용 HPLC에 주입하였다 (칼럼: 페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100. 용매 A: 90% H_2O -10% 메탄올-0.1% TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H_2O 0.1% TFA. 유량: 20 mL/분. 구배 시간: 15분. 출발 %B: 12; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 진공 하에 농축시키고, 1 N NaOH 용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (4 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 에틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-카르복실레이트 (5.3 mg, 10.25 μmol , 20.02% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 507.5. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.83 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.33-4.20 (m, 2H), 4.16 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.12 (br d, $J=10.2$ Hz, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.80 (br t, $J=11.4$ Hz, 2H), 2.55 (br t, $J=9.8$ Hz, 1H), 2.43 (br t, $J=11.0$ Hz, 2H), 2.14 (br d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.91 (br d, $J=12.1$ Hz, 4H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

[0428]

실시예 8

[0429] 2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-6-(1-((6-메틸피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘

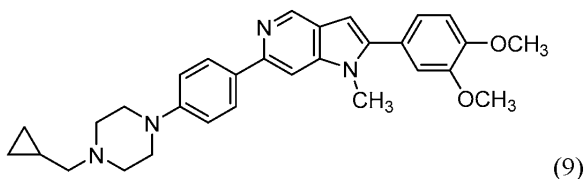


[0430]

[0431] 실온에서 DMF (1.2 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (25 mg, 0.057 mmol), 6-메틸니코틴알데히드 (24.13 mg, 0.199 mmol), 황산마그네슘 (137 mg, 1.138 mmol), 및 아세트산 (0.049 mL, 0.854 mmol)의 용액에 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (54.3 mg, 0.256 mmol)를 첨가하였다. 불균질 혼합물을 실온에서 23시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올로 희석하고, 정제용 HPLC에 적용하였다 (칼럼: 페노메덱스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100. 용매 A: 90% H₂O-10% 메탄올-0.1% TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H₂O 0.1% TFA. 유량: 20 mL/분. 구배 시간: 15분. 출발 %B: 9; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 진공 하에 농축시키고, 2 N NaOH 용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (3 x 35 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-6-(1-((6-메틸피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (18.8 mg, 0.040 mmol, 70.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 457.5. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.84 (s, 1H), 8.48 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.06 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 2.89 (tt, J=12.1, 3.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.06 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H).

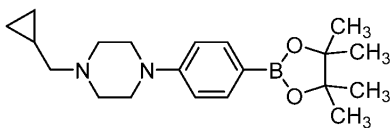
[0432] 실시예 9

[0433] 6-(4-(4-(시클로프로필메틸)피페라진-1-일)페닐)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



[0434]

[0435] 단계 1. 1-(시클로프로필메틸)-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐) 피페라진



[0436]

[0437] 0°C에서 DMF (1 mL) 중 1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐) 피페라진 (100 mg, 0.347 mmol) 및 탄산칼륨 (71.9 mg, 0.520 mmol)의 혼합물에 DMF (0.2 mL) 중 (브로모메틸)시클로프로판 (73.2 mg, 0.520 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (60 mL)로 희석하고, 물 (2 x 20 mL) 및 염수 (20 mL)로 연속적으로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물인 1-(시클로프로필메틸)-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진 (72 mg, 0.210 mmol, 60.6% 수율)을 이스코 크로마토그래피 (25 g 실리카 겔, 고체 로딩, 40-80% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 백색 고체로서 분리하였다. LCMS (M+H)⁺ = 343.3. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.73 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.42-3.27 (m, 4H), 2.80-2.59 (m, 4H), 2.33 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.01-0.84 (m, 1H), 0.65-0.49 (m, 2H), 0.16 (d, J=5.5 Hz, 2H).

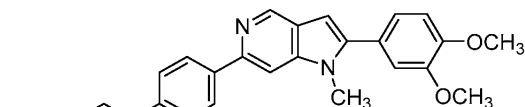
[0438] 단계 2. 실시예 9

[0439] 1,4-디옥산 (0.8 mL) 중 6-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘 (18 mg, 0.059 mmol), 1-(시클로프로필메틸)-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진 (25.4 mg,

0.074 mmol), (2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트, XPhos-Pd-G3 (5.03 mg, 5.95 μ mol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.104 mL, 0.208 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀폐된 바이알에서 80°C에서 15시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 아크로디스크를 통해 여과하고, 정제용 HPLC에 주입하였다 (칼럼: 페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100. 용매 A: 90% H₂O-10% 메탄올-0.1% TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H₂O 0.1% TFA. 유량: 20 mL/분. 구배 시간: 15분. 출발 %B: 15; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 진공 하에 농축시키고, 1 N NaOH 용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (4 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 6-(4-(4-(시클로프로필메틸)피페라진-1-일)페닐)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (9 mg, 0.018 mmol, 31.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 483.4. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.95 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.12-7.04 (m, 4H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.37-3.33 (m, 4H), 2.78-2.74 (m, 4H), 2.37 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.01-0.91 (m, 1H), 0.62-0.55 (m, 2H), 0.21-0.16 (m, 2H).

[0440] 실시예 10

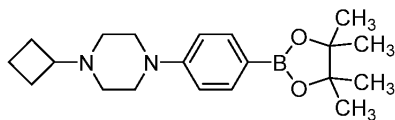
[0441] 6-(4-(4-(시클로부틸피페라진-1-일)페닐)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



(10)

[0442]

[0443] 단계 1. 1-시클로부틸-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐) 피페라진



[0444]

[0445] 실온에서 DMF (1.2 mL) 중 1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐) 피페라진 (150 mg, 0.520 mmol), 시클로부타논 (128 mg, 1.822 mmol), 황산마그네슘 (1253 mg, 10.41 mmol), 및 아세트산 (0.298 mL, 5.20 mmol)의 용액에 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (496 mg, 2.342 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 불균질 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 추가로 에틸 아세테이트 (80 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (25 mL), 물 (2 x 25 mL) 및 염수 (25 mL)로 연속적으로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물인 1-시클로부틸-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진 (108 mg, 0.316 mmol, 60.6% 수율)을 이스코 크로마토그래피 (24 g 실리카 겔, 고체 로딩, 35-80% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 백색 고체로서 분리하였다. LCMS (M+H)⁺ = 343.2.

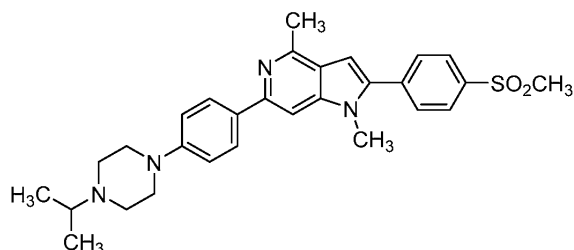
[0446] 단계 2. 실시예 10

[0447] 1,4-디옥산 (0.8 mL) 중 6-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘 (20 mg, 0.066 mmol), 1-시클로부틸-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진 (28.3 mg, 0.083 mmol), (2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트, XPhos-Pd-G3 (5.59 mg, 6.61 μ mol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.116 mL, 0.231 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀폐된 바이알에서 85°C에서 15시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 아크로디스크를 통해 여과하고, 정제용 HPLC에 주입하였다 (칼럼: 페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100. 용매 A: 90% H₂O-10% 메탄올-0.1% TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H₂O 0.1% TFA. 유량: 20 mL/분. 구배 시간: 15분. 출발 %B: 15; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 진공 하에 농축시키고, 1 N NaOH로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (4 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 6-(4-(4-(시클로부틸피페라진-1-일)페닐)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1-메틸-1H-피롤로

[3,2-c]피리딘 (14 mg, 0.028 mmol, 43.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.95 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 3H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.34-3.31 (m, 4H), 2.84 (quin, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.57-2.53 (m, 4H), 2.15-2.08 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H).

[0448] 실시예 11

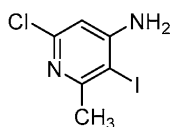
[0449] 6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



(11)

[0450]

[0451] 단계 1. 6-클로로-3-아이오도-2-메틸피리딘-4-아민



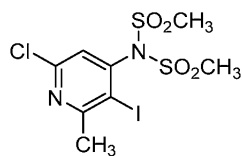
[0452]

[0453] 실온에서 에탄올 (55 mL) 중 2-클로로-6-메틸피리딘-4-아민 (1.94 g, 13.61 mmol)의 용액에 황산은 (4.24 g, 13.61 mmol)에 이어서 아이오딘 (3.64 g, 13.61 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 에틸 아세테이트 (80 mL) 및 트리에틸아민 (1.896 mL, 13.61 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 이스코 크로마토그래피 (220 g 실리카 겔, 고체 로딩, 20-80% 에틸 아세테이트/헥산)로 적용하여 6-클로로-3-아이오도-2-메틸피리딘-4-아민 (1.03 g, 3.84 mmol, 28.2% 수율) 및 2-클로로-3-아이오도-6-메틸피리딘-4-아민 (1.05 g, 3.91 mmol, 28.7% 수율)을 수득하였다. 두 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0454] 6-클로로-3-아이오도-2-메틸피리딘-4-아민: LCMS ($M+H$) $^+$ = 269.0. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.46 (s, 1H), 4.80 (br s, 2H), 2.68 (s, 3H).

[0455] 2-클로로-3-아이오도-6-메틸피리딘-4-아민: LCMS ($M+H$) $^+$ = 269.0. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.35 (s, 1H), 4.79 (br s, 2H), 2.38 (s, 3H).

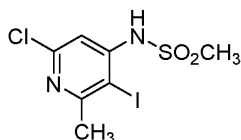
[0456] 단계 2. N-(6-클로로-3-아이오도-2-메틸피리딘-4-일)-N-(메틸술포닐) 메탄술폰아미드



[0457]

[0458] 0°C에서 디클로로메탄 (25 mL) 중 6-클로로-3-아이오도-2-메틸피리딘-4-아민 (1.56 g, 5.81 mmol) 및 트리에틸아민 (4.05 mL, 29.1 mmol)의 용액에 디클로로메탄 (25 mL) 중 메탄술포닐 클로라이드 (2.248 mL, 29.1 mmol)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (150 mL)으로 희석하고, 물 (2 x 40 mL) 및 염수 (40 mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시켰다. N-(6-클로로-3-아이오도-2-메틸피리딘-4-일)-N-(메틸술포닐)메탄술폰아미드 (1.91 g, 4.50 mmol, 77% 수율)를 이스코 크로마토그래피 (220 g 실리카 겔, 10-50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 백색 고체로서 분리하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.17 (s, 1H), 3.60 (s, 6H), 2.89 (s, 3H).

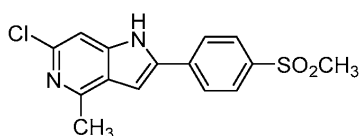
[0459] 단계 3. N-(6-클로로-3-아이오도-2-메틸피리딘-4-일)메탄술폰아미드



[0460]

[0461] 실온에서 THF (10 mL) 중 N-(6-클로로-3-아이오도-2-메틸피리딘-4-일)-N-(메틸술폰) 메탄술폰아미드 (1.91 g, 4.50 mmol)의 용액에 10% 수산화나트륨 (9 mL, 24.75 mmol)을 3분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 대략 10 mL의 부피로 농축시켰다. 잔류물을 물 (5 mL)로 희석하고, 진한 염산을 사용하여 pH 6-7로 중화시켰다. 침전 생성물, N-(6-클로로-3-아이오도-2-메틸피리딘-4-일)메탄술폰아미드 (1.10 g, 3.17 mmol, 70.6% 수율)를 흡인 여과에 의해 백색 고체로서 수집하고, 진공 하에 50℃에서 건조시켰다. LCMS (M+H)⁺ = 347.0.

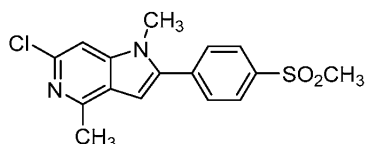
[0462] 단계 4. 6-클로로-4-메틸-2-(4-(메틸술폰)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



[0463]

[0464] DMF (6 mL) 중 N-(6-클로로-3-아이오도-2-메틸피리딘-4-일)메탄술폰아미드 (0.500 g, 1.443 mmol), 1-에틸닐-4-(메틸술폰)벤젠 (0.325 g, 1.803 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (0.061 g, 0.087 mmol) 및 아이오딘화구리(I) (0.016 g, 0.087 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀봉된 바이알에서 100℃에서 15시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 추가로 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석하고, 물 (3 x 40 mL) 및 염수 (40 mL)로 연속적으로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 이스코 크로마토그래피 (80 g 실리카 겔, 고체 로딩, 0-5% 메탄올/디클로로메탄)에 적용하였다. 이와 같이 하여 수득한 생성물 (0.275 g)을 정제용 HPLC에 의해 추가로 정제하였다 (페노메넥스 루나 악시아 5u C18 30.0 x 100. 용매 A: 90% H₂O-10% 메탄올-0.1% TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H₂O 0.1% TFA. 유량: 40 mL/분. 구배 시간: 12분. 출발 %B: 11; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH 10으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 6-클로로-4-메틸-2-(4-(메틸술폰)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (0.210 g, 0.655 mmol, 45.4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 321.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.29 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

[0465] 단계 5. 6-클로로-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



[0466]

[0467] 0℃에서 DMF (6 mL) 중 6-클로로-4-메틸-2-(4-(메틸술폰)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (205 mg, 0.639 mmol) 및 아이오도메탄 (227 mg, 1.598 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (60% 오일 분산액) (63.9 mg, 1.598 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 아세트산 (0.183 mL, 3.20 mmol)으로 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 거의 건조되도록 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (120 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (2 x 25 mL)으로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물인 6-클로로-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (172 mg, 0.514 mmol, 80% 수율)을 이스코 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔, 0-6% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 백색 고체로서 분리하였다. LCMS

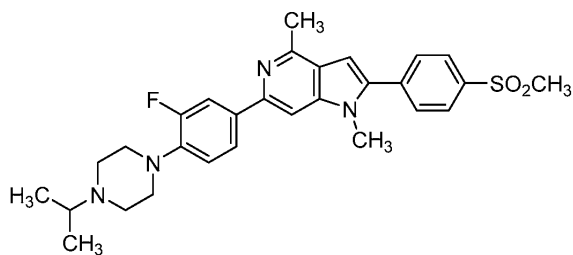
(M+H)⁺ = 335.2. ¹H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d₃) δ 8.07 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.86 (d, J=0.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

[0468] 단계 6. 실시예 11

[0469] 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 6-클로로-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (40 mg, 0.119 mmol), 1-이소프로필-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진 (53.3 mg, 0.161 mmol), (2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐 (II) 메탄술포네이트, XPhos-Pd-G3 (10.11 mg, 0.012 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.209 mL, 0.418 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀폐된 바이알에서 85°C에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 아크로디스크를 통해 여과하고, 정제용 HPLC에 주입하였다 (페노메넥스 루나 악시아 5u C18 30.0 x 100. 용매 A: 90% H₂O-10% 메탄올-0.1% TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H₂O 0.1% TFA. 유량: 40 mL/분. 구배 시간: 15분. 출발 %B: 10; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 진공 하에 농축시키고, 1 N NaOH로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (4 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (41.6 mg, 0.081 mmol, 67.9% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 503.4. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.09 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.81-2.71 (m, 5H), 1.13 (d, J=6.3 Hz, 6H).

[0470] 실시예 12

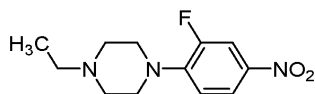
[0471] 6-(3-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



(12)

[0472]

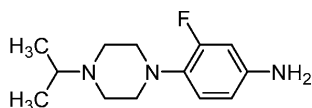
[0473] 단계 1. 1-(2-플루오로-4-니트로페닐)-4-이소프로필피페라진



[0474]

[0475] DMF (35 mL) 중 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠 (0.90 g, 5.66 mmol), 1-이소프로필피페라진 (0.834 g, 6.51 mmol), 및 탄산칼륨 (0.938 g, 6.79 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 거의 건조 되도록 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (160 mL)로 희석하고, 물 (2 x 25 mL) 및 염수 (25 mL)로 연속 적으로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물인 1-(2-플루오로-4-니트로페닐)-4-이소프로필피페라진 (1.36 g, 5.09 mmol, 90% 수율)을 이스코 크로마토그래피 (80 g 실리카 젤, 고체 로딩, 1-5% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 황색 오일로서 분리하였다. LCMS (M+H)⁺ = 268.2. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.00 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=13.2, 2.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.77 (dt, J=13.1, 6.5 Hz, 1H), 2.74-2.70 (m, 4H), 1.11 (d, J=6.6 Hz, 6H).

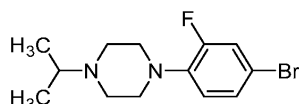
[0476] 단계 2. 3-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)아닐린



[0477]

[0478] MeOH (30 mL) 및 THF (10 mL) 중 1-(2-플루오로-4-니트로페닐)-4-이소프로필피페라진 (1.36 g, 5.09 mmol) 및 10% Pd/C (0.35 g, 0.329 mmol)의 혼합물을 H₂ 풍선으로부터 제공된 H₂ 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트를 통한 흡인 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL)에 용해시키고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 3-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)아닐린 (1.20 g, 5.06 mmol, 99% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 238.2. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 6.84 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.48-6.39 (m, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.07-3.00 (m, 4H), 2.78-2.69 (m, 5H), 1.11 (d, J=6.6 Hz, 6H).

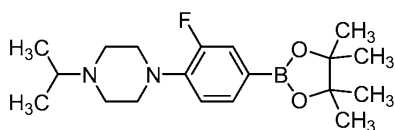
[0479] 단계 3. 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4-이소프로필피페라진



[0480]

[0481] 0℃에서 아세트니트릴 (15 mL) 중 3-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)아닐린 (0.55 g, 2.318 mmol) 및 브로민화구리(II) (0.621 g, 2.78 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 니트라이트 (0.551 mL, 4.64 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 실온에서 5.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (4 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물인 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4-이소프로필피페라진 (94 mg, 0.312 mmol, 13.47% 수율)을 이스코 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔, 고체 로딩, 0-5% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 황갈색 고체로서 분리하였다. LCMS (M+H)⁺ = 301.1.

[0482] 단계 4. 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-이소프로필피페라진



[0483]

[0484] 압력 병에 들은 1,4-디옥산 (3 mL) 중 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4-이소프로필피페라진 (94 mg, 0.312 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (119 mg, 0.468 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (15.29 mg, 0.019 mmol), 및 아세트산칼륨 (92 mg, 0.936 mmol)의 혼합물을 110℃에서 20시간 동안 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 이스코 크로마토그래피 (24 g 실리카 겔, 고체 로딩, 0-5% 메탄올/클로로메탄)에 적용하여 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-이소프로필피페라진 (39 mg, 0.112 mmol, 35.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 349.2. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.52 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J=13.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J=8.3 Hz, 1H), 3.24-3.18 (m, 4H), 2.79-2.71 (m, 5H), 1.35 (s, 12H), 1.12 (d, J=6.6 Hz, 6H).

[0485] 단계 5. 실시예 12

[0486] 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 6-클로로-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (28 mg, 0.084 mmol), 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-이소프로필피페라진 (37.9 mg, 0.109 mmol), (2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) 메탄술포네이트, XPhos-Pd-G3 (7.08 mg, 8.36 μmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.146 mL, 0.293 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀폐된 바이알에서 85℃에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 아크로디스크를 통해 여과하고, 정제용 HPLC에 주입하였다 (칼럼: 페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100. 용매 A: 90% H₂O-10% 메탄올-0.1% TFA; 용매 B: 10% 메탄올-90% H₂O 0.1% TFA. 유량: 20 mL/분. 구배 시간: 15분. 출발 %B: 11; 최종 %B: 100). 정확한 분획을 진공 하에 농축시키고, 1 N NaOH로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (4 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 6-(3-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-

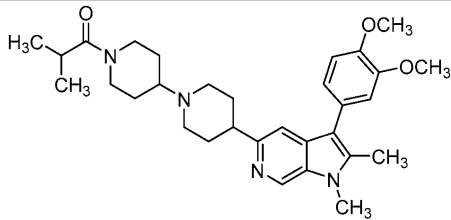
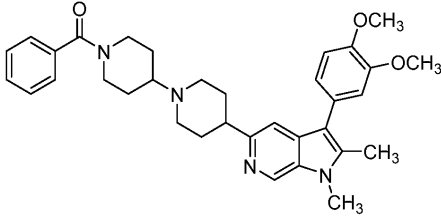
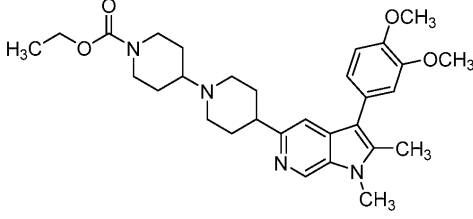
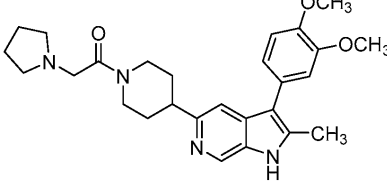
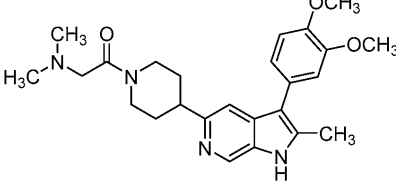
1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (17 mg, 0.032 mmol, 38.7% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 521.4. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.13-8.07 (m, 2H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.07 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.22 (br s, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.81-2.75 (m, 5H), 1.14 (br d, J=6.5 Hz, 6H).

[0487] 표 1 내의 실시예 13-33을 실시예 1-12의 제조에 대해 기재된 합성 경로에 따라 제조하였다.

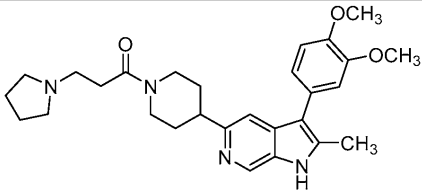
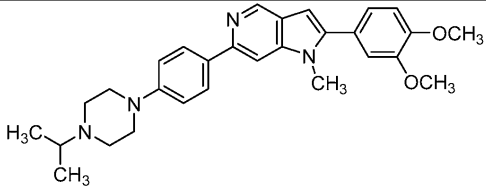
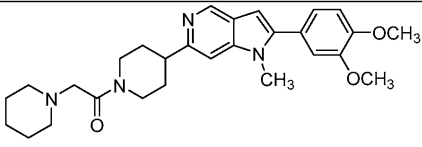
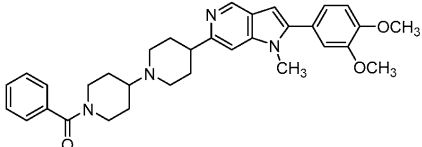
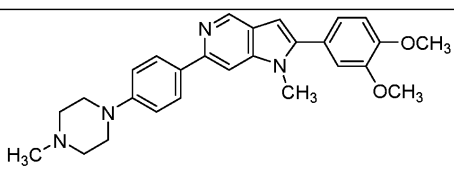
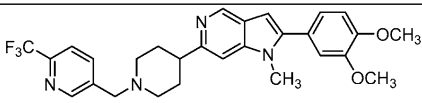
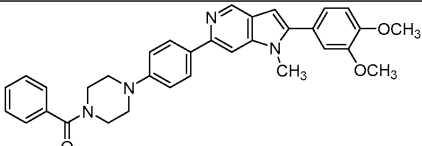
[0488] 표 1

Ex. No.	구조
13	
14	
15	
16	
17	

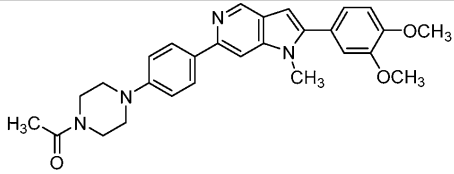
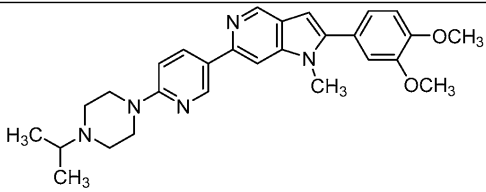
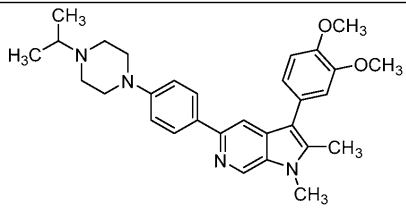
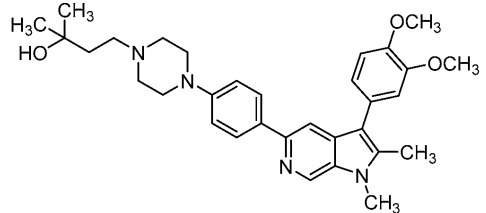
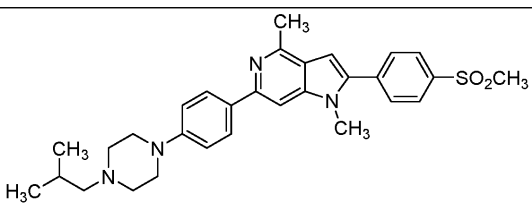
[0489]

18	
19	
20	
21	
22	

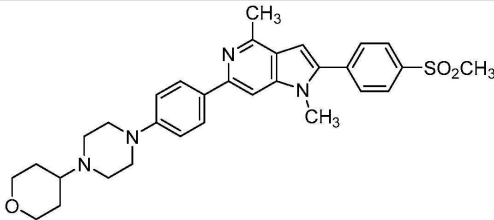
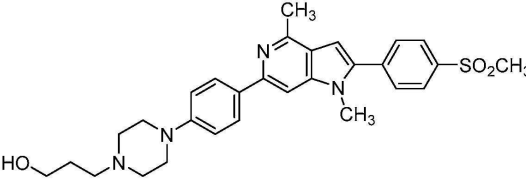
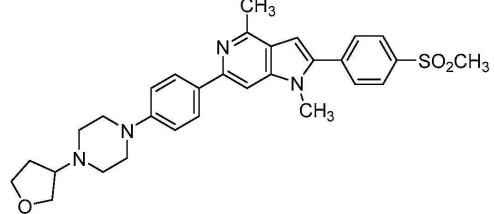
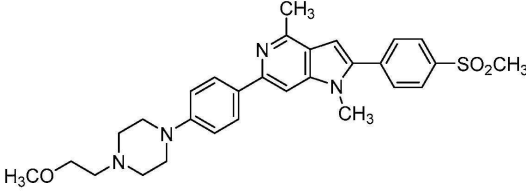
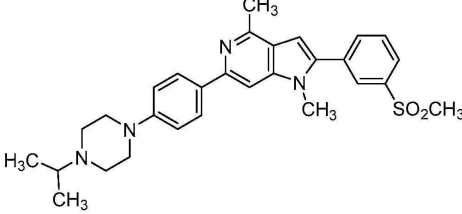
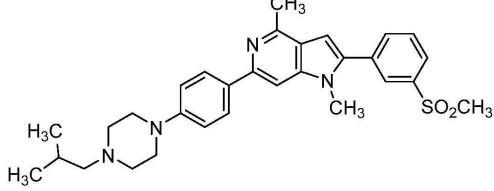
[0490]

23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

[0491]

30	
31	
32	
33	
34	

[0492]

35	
36	
37	
38	
39	
40	

[0493]

Ex. No.	분석 데이터
13	LCMS (M+H) ⁺ = 505.4. ¹ H NMR (500 MHz, 디클로로메탄-d ₂) δ 8.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.93 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.11 (br d, J=10.2 Hz, 2H), 2.95 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 4H), 1.94-1.78 (m, 8H), 1.63-1.60 (m, 2H), 0.92 (d, J=6.6 Hz, 6H)
14	LCMS (M+H) ⁺ = 539.4. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.68 (s, 1H), 7.48-7.38 (m, 6H), 7.03-6.98 (m, 3H), 4.88-4.73 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.90-3.77 (m, 1H), 3.10 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.38 (br t, J=11.0 Hz, 2H), 2.12-1.98 (m, 3H), 1.86 (qd, J=12.3, 3.4 Hz, 4H), 1.59-1.47 (m, 2H)
15	LCMS (M+H) ⁺ = 505.2.
16	LCMS (M+H) ⁺ = 477.5. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.68 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05-6.97 (m, 3H), 4.77 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 4.34 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 2H), 3.03 (tt, J=12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (br d, J=3.6 Hz, 4H), 2.06 (br t, J=11.8 Hz, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 4H), 1.44 (br d, J=5.0 Hz, 2H)
17	LCMS (M+H) ⁺ = 505.3. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.65 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.09 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 2.95 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.42-2.29 (m, 3H), 2.07 (br d, J=7.4 Hz, 4H), 1.94-1.77 (m, 7H), 1.69-1.66 (m, 2H), 0.91 (d, J=6.3 Hz, 6H)
18	LCMS (M+H) ⁺ = 519.2. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.65 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.73 (br d, J=12.9 Hz, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.13-3.00 (m, 3H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 7H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.15 (br t, J=7.4 Hz, 6H)

[0494]

19	LCMS (M+H) ⁺ = 553.2. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.66 (s, 1H), 7.42 (s, 5H), 7.41 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.89-4.71 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 4H), 3.14-2.99 (m, 3H), 2.83 (tt, J=12.1, 3.6 Hz, 2H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (br t, J=11.0 Hz, 2H), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.70-1.48 (m, 2H)
20	LCMS (M+H) ⁺ = 521.5. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.65 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.07 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 2.85-2.73 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.37 (br t, J=10.9 Hz, 2H), 2.06 (br d, J=12.9 Hz, 2H), 1.91-1.79 (m, 4H), 1.51 (qd, J=12.1, 4.1 Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H)
21	LCMS (M+H) ⁺ = 463.5. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.28 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.05-6.96 (m, 3H), 4.77 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 4.22 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.15 (br t, J=12.0 Hz, 1H), 3.02 (tt, J=12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.62 (br t, J=5.4 Hz, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.04 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 1.94 (br s, 2H), 1.81-1.78 (m, 4H)
22	LCMS (M+H) ⁺ = 437.5. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.68 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 4.78 (br d, J=12.9 Hz, 1H), 4.25 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 3H), 3.02 (tt, J=11.9, 3.5 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H)
23	LCMS (M+H) ⁺ = 477.5. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.91 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04-6.97 (m, 3H), 4.80 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 4.02 (br d, J=13.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.18 (td, J=13.1, 2.2 Hz, 1H), 3.01 (tt, J=11.9, 3.5 Hz, 1H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 7H)
24	LCMS (M+H) ⁺ = 471.5. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.95 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 3H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s,

[0495]

	3H), 3.35-3.30 (m, 4H), 2.79-2.73 (m, 5H), 1.14 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)
25	LCMS (M+H) ⁺ = 477.4. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.85 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.81 (br d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.37 (br d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.21-3.08 (m, 3H), 2.76 (td, $J=12.8, 2.2$ Hz, 1H), 2.48 (br d, $J=4.1$ Hz, 4H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.82 (quind, $J=12.4, 4.1$ Hz, 2H), 1.62 (quin, $J=5.6$ Hz, 4H), 1.46 (br d, $J=4.4$ Hz, 2H).
26	LCMS (M+H) ⁺ = 539.5. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.84 (s, 1H), 7.43 (s, 5H), 7.15 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.82 (br d, $J=1.9$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.15 (br d, $J=10.7$ Hz, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.96-2.77 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.42 (br t, $J=11.1$ Hz, 2H), 2.14 (br d, $J=12.7$ Hz, 2H), 2.06 (br d, $J=14.9$ Hz, 1H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.60-1.51 (m, 2H)
27	LCMS (M+H) ⁺ = 443.5. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.96 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.12-7.04 (m, 4H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.60 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 4H), 2.66-2.62 (m, 4H), 2.40 (s, 3H)
28	LCMS (M+H) ⁺ = 511.5. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.85 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.96 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.04 (br d, $J=11.3$ Hz, 2H), 2.90 (tt, $J=12.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H)
29	LCMS (M+H) ⁺ = 533.5. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.97 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 5H), 7.12-7.04 (m, 4H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (br s, 2H), 3.44-3.21 (m, 4H)
30	LCMS (M+H) ⁺ = 471.5. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.97 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 3H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.29 (dt, $J=17.1, 5.1$ Hz, 4H), 2.19 (s,

[0496]

	3H)
31	LCMS (M+H) ⁺ = 472.5. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.95 (s, 1H), 8.85 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.80 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 4H), 2.77 (dt, J=13.1, 6.4 Hz, 1H), 2.72-2.68 (m, 4H), 1.13 (d, J=6.3 Hz, 6H)
32	LCMS (M+H) ⁺ = 485.1. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.77 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.06-7.00 (m, 5H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 4H), 2.78-2.71 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.3 Hz, 6H)
33	LCMS (M+H) ⁺ = 529.5. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.67 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.76 (d, J=0.9 Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 4H), 2.66-2.61 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)
34	LCMS (M+H) ⁺ = 517.4. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.09 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.18 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.86 (dt, J=13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 6H)
35	LCMS (M+H) ⁺ = 545.4. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.06 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (br dd, J=10.9, 3.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 4H), 2.50 (br t, J=11.2 Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H)
36	LCMS (M+H) ⁺ = 519.0. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.09-8.04 (m, 2H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77-2.68 (m, 6H), 1.83-1.75 (m, 2H)
37	LCMS (M+H) ⁺ = 545.4. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.07 (d,

[0497]

	J=8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.55 (dd, J=8.5, 6.0 Hz, 1H), 3.27 (t, J=5.1 Hz, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.05 (dt, J=12.5, 7.6, 5.3 Hz, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H)
38	LCMS (M+H) ⁺ = 519.4. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.09 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 8.02 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.05 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (br s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.36 (br s, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.82-2.68 (m, 6H)
39	LCMS (M+H) ⁺ = 503.1. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.15 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.05-7.98 (m, 3H), 7.84 (dt, J=7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.72 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.81-2.71 (m, 5H), 1.13 (d, J=6.5 Hz, 6H)
40	LCMS (M+H) ⁺ = 517.3. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.75 (dt, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.63 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.24-3.16 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.54-2.48 (m, 4H), 2.09 (d, J=7.4 Hz, 2H), 1.76 (dt, J=13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.87 (d, J=6.7 Hz, 6H)

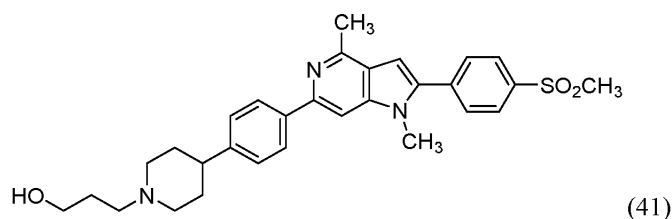
[0498]

[0499]

실시예 41

[0500]

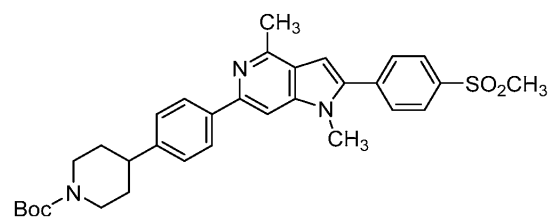
3-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)피페리딘-1-일)프로판-1-올



[0501]

[0502]

단계 1. tert-부틸 4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트



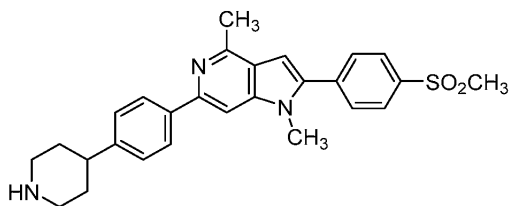
[0503]

[0504]

1,4-디옥산 (7 mL) 중 6-클로로-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (180 mg, 0.538 mmol), tert-부틸 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트 (실시예 11, 단계 5) (250 mg, 0.645 mmol), (2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트 (XPhos-Pd-G3) (45.5 mg, 0.054 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.941 mL, 1.882 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀폐된 바이알에서 85°C에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (120 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 염수 (25 mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 표제 중간체 (196 mg, 0.350 mmol, 65.1% 수율)를 이스코 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔, 40-85% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 베이지색 고체로서 분리하였다. LCMS (M+H)⁺ = 560.4. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.07 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.75

(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.73 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.26 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.89-2.65 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.87 (br d, J=12.3 Hz, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

[0505] 단계 2. 1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-6-(4-(피페리딘-4-일)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



[0506]

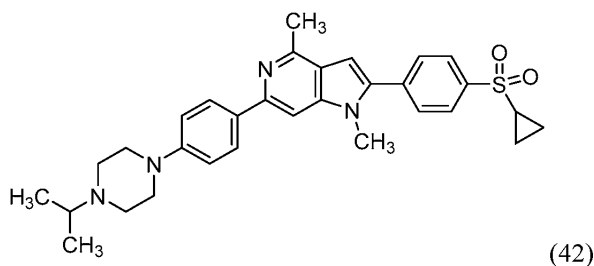
[0507] 0℃에서 디클로로메탄 (8 mL) 중 tert-부틸 4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (194 mg, 0.347 mmol)의 용액에 TFA (8 mL, 104 mmol)를 2분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다 (4회). 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 중간체 (168 mg, 0.366 mmol, 105% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 460.4.

[0508] 단계 3. 3-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)피페리딘-1-일)프로판-1-올

[0509] DMF (0.5 mL) 중 1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-6-(4-(피페리딘-4-일)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (30 mg, 0.065 mmol), 3-브로모프로판-1-올 (18.14 mg, 0.131 mmol), 및 탄산칼륨 (18.04 mg, 0.131 mmol)의 혼합물을 실온에서 36시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 MeOH로 희석하고, 정제용 HPLC에 주입하였다. 정확한 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (4회)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물 (1.5 mg, 2.81 μmol, 4.31% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 518.5.

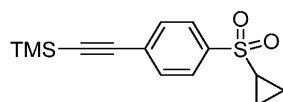
[0510] 실시예 42

[0511] 2-(4-(시클로프로필술폰닐)페닐)-6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



[0512]

[0513] 단계 1. ((4-(시클로프로필술폰닐)페닐)에틸닐)트리메틸실란

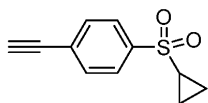


[0514]

[0515] DMF (3.8 mL) 중 1-브로모-4-(시클로프로필술폰닐)벤젠 (1.0 g, 3.83 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (0.054 g, 0.077 mmol), 아이오딘화구리(I) (0.036 g, 0.191 mmol), 및 트리에틸아민 (2.85 mL, 20.46 mmol)의 혼합물을 N₂로 5분 동안 버블링한 후에 에틸닐 트리메틸실란 (1.060 mL, 7.66 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 희석하고, 물 (100 mL)로 세척하고, Mg₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 이스코

크로마토그래피 (80 g 실리카 겔, 0-60% 헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 중간체 (1.06 g, 3.81 mmol, 99% 수율)를 담갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 2.24 (tt, J=8.0, 4.7 Hz, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H), 0.07 (s, 9H).

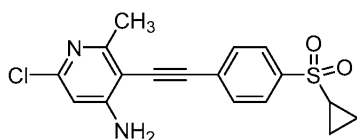
[0516] 단계 2. 1-(시클로프로필술포닐)-4-에티닐벤젠



[0517]

[0518] MeOH (50 mL) 중 ((4-(시클로프로필술포닐)페닐)에티닐)트리메틸실란 (1.06 g, 3.81 mmol)의 혼합물에 탄산칼륨 (52.0 mg, 0.376 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.25시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (400 mL)으로 희석하고, 물 (100 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 중간체 (0.77 g, 3.73 mmol, 98% 수율)를 담갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.98-7.82 (m, 2H), 7.76-7.61 (m, 2H), 2.50 (tt, J=8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.49-1.34 (m, 2H), 1.18-1.02 (m, 2H).

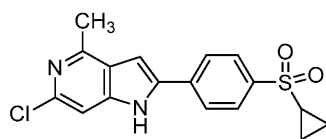
[0519] 단계 3. 3-((4-(시클로프로필술포닐)페닐)에티닐)-2,6-디메틸피리딘-4-아민



[0520]

[0521] DMF (6 mL) 중 6-클로로-3-아이오도-2-메틸피리딘-4-아민 (실시예 11, 단계 1) (0.4 g, 1.490 mmol)의 교반 용액에 1-(시클로프로필술포닐)-4-에티닐벤젠 (0.369 g, 1.79 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (0.105 g, 0.149 mmol), 아이오딘화구리(I) (0.028 g, 0.149 mmol) 및 트리에틸아민 (0.623 mL, 4.47 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 탈기한 다음, 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 이스코 크로마토그래피 (80 g 실리카 겔, 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 표제 중간체 (267 mg, 0.770 mmol, 51.7% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 347.0$.

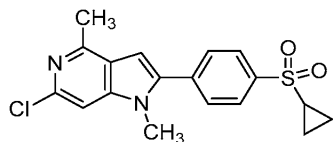
[0522] 단계 4. 6-클로로-2-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)-4-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



[0523]

[0524] 실온에서 DMF (2.9 mL) 중 6-클로로-3-((4-(시클로프로필술포닐)페닐)에티닐)-2-메틸피리딘-4-아민 (267 mg, 0.770 mmol)의 교반 용액에 포타슘 tert-부톡시드 (259 mg, 2.309 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 시, 혼합물을 물 (80 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 용리액으로서 1:1 EtOAc/석유 에테르를 사용하여 실리카 겔 칼럼으로 처리하여 표제 중간체 (187 mg, 0.539 mmol, 70.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 346.7$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.65 (br s, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (d, J=1.0 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.44 (tt, J=8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.39-1.26 (m, 2H), 1.08-0.96 (m, 2H).

[0525] 단계 5. 6-클로로-2-(4-(시클로프로필술폰닐)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c] 피리딘



[0526]

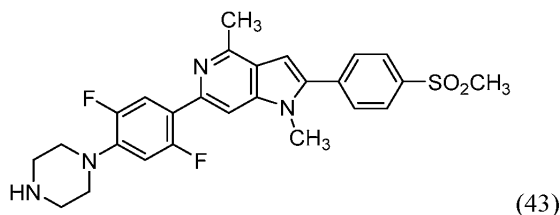
[0527] 0℃에서 DMF (6 mL) 중 6-클로로-2-(4-(시클로프로필술폰닐)페닐)-4-메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (187 mg, 0.539 mmol) 및 아이오도메탄 (0.084 mL, 1.348 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (오일 중 60% 분산액) (53.9 mg, 1.348 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 아세트산 (0.154 mL, 2.70 mmol)으로 토크하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 거의 건조되도록 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (120 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (2 x 25 mL)으로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 이스코 크로마토그래피 (24 g 실리카 겔, 0-100% 헥산/EtOAc)로 처리하여 표제 중간체 (136 mg, 0.378 mmol, 70%)를 베이지색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 361.0. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.95 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.46 (tt, J=8.0, 4.7 Hz, 1H), 1.39-1.31 (m, 2H), 1.07-0.99 (m, 2H).

[0528] 단계 6. 2-(4-(시클로프로필술폰닐)페닐)-6-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘

[0529] 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 6-클로로-2-(4-(시클로프로필술폰닐)페닐)-1,4-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (25.4 mg, 0.070 mmol), 1-이소프로필-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진 (48 mg, 0.145 mmol), (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트 (XPhos-Pd-G3) (11 mg, 0.013 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.123 mL, 0.246 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀폐된 바이알에서 85℃에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 아크로디스크를 통해 여과하고, 정제용 HPLC에 주입하였다. 정확한 분획을 진공 하에 농축시키고, 1 N NaOH로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (3 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물 (9.01 mg, 0.016 mmol, 22.75% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 529.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로메탄-d) δ 7.93 (dd, J=12.8, 8.7 Hz, 4H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.69-2.63 (m, 5H), 2.51-2.42 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 8H).

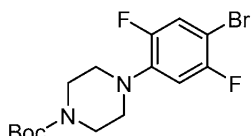
[0530] 실시예 43

[0531] 6-(2,5-디플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



[0532]

[0533] 단계 1. tert-부틸 4-(4-브로모-2,5-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트

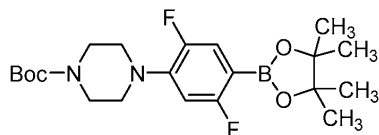


[0534]

[0535] 실온에서 톨루엔 (10 mL) 중 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 5.37 mmol)의 용액에 1-브로모-2,5-디플루오로-4-아이오도-벤젠 (1.71 g, 5.37 mmol), NaOtBu (1.03 g, 10.74 mmol), BINAP (0.67 g, 1.07 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (0.49 g, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 3회 탈기하고, 90℃에서 밤새

교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, EtOAc (200 mL)로 희석하고, 물 (200 mL)로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc (20/1)를 사용하여 정제하여 표제 중간체 (1.6 g, 79% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 320.9.

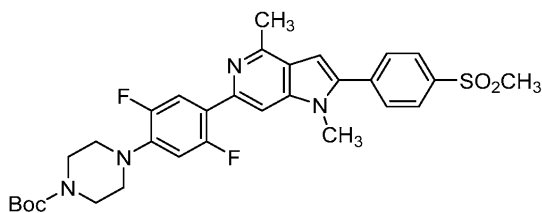
[0536] 단계 2. tert-부틸 4-(2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[0537]

[0538] 1,4-디옥산 (15 mL) 중 tert-부틸 4-(4-브로모-2,5-디플루오로-페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (1.6 g, 4.24 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이트)디보론 (2.15 g, 8.48 mmol), KOAc (1.25 g, 12.72 mmol), 및 PdCl₂(dppf) (0.31 g, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 3회 탈기하고, 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc (10/1)를 사용하여 정제하여 표제 중간체 (1.522 g, 78% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 425.4. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.50-7.29 (m, 1H), 6.69-6.43 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.15-3.05 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.23 (s, 12H).

[0539] 단계 3. tert-부틸 4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2,5-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트



[0540]

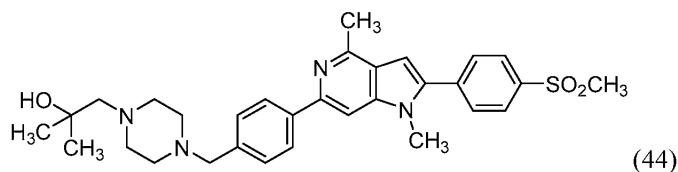
[0541] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 6-클로로-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (실시예 11, 단계 5) (75 mg, 0.224 mmol), tert-부틸 4-(2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (119 mg, 0.280 mmol), (2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트 (XPhos-Pd-G3) (18.96 mg, 0.022 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.392 mL, 0.784 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀폐된 바이알에서 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 표제 중간체 (87 mg, 0.146 mmol, 65.1% 수율)를 이스코 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔, 30-80% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 황색 고체로서 분리하였다. LCMS (M+H)⁺ = 597.4.

[0542] 단계 4. 6-(2,5-디플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘

[0543] 0℃에서 디클로로메탄 (2 mL) 중 tert-부틸 4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)-2,5-디플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (87 mg, 0.146 mmol)의 용액에 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 2분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO₃ 용액 (10 mL)으로 중화시키고, 디클로로메탄 (4 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 생성물 (55 mg, 0.107 mmol, 73.7% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 497.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.88 (dd, J=14.5, 7.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.09 (br dd, J=5.9, 3.5 Hz, 4H), 2.99-2.91 (m, 4H), 2.74 (s, 3H).

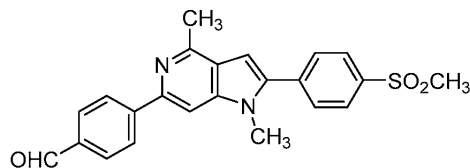
[0544] 실시예 44

[0545] 1-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올



[0546]

[0547] 단계 1. 4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일) 벤즈알데히드



[0548]

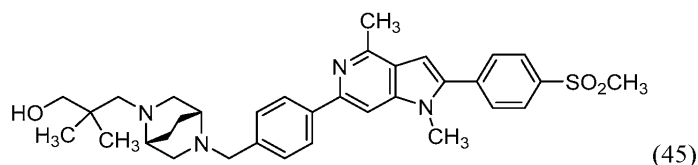
[0549] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 6-클로로-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (실시예 11, 단계 5) (160 mg, 0.478 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈알데히드 (150 mg, 0.645 mmol), (2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐 (II) 메탄술포네이트, (XPhos-Pd-G3) (40.4 mg, 0.048 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.836 mL, 1.673 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 밀폐된 바이알에서 90°C에서 7.5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (120 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 염수 (25 mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 표제 중간체 (150 mg, 0.371 mmol, 78% 수율)를 이스코 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔, 45-100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 연황색 고체로서 분리하였다. LCMS (M+H)⁺ = 405.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.07 (s, 1H), 8.48 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06-7.95 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

[0550] 단계 2. 1-(4-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올

[0551] 실온에서 DMF (1.2 mL) 중 4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤즈알데히드 (30 mg, 0.074 mmol), 2-메틸-1-(피페라진-1-일)프로판-2-올 (35.2 mg, 0.223 mmol), 황산마그네슘 (179 mg, 1.483 mmol), 및 아세트산 (0.042 mL, 0.742 mmol)의 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (62.9 mg, 0.297 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 불균질 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 용해시키고, 정제용 HPLC에 주입하였다. 정확한 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 1 N NaOH 용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (4 x 35 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물 (12.5 mg, 0.022 mmol, 30.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 547.3. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.10 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.04 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.81-2.49 (m, 7H), 2.37 (br s, 2H), 1.19 (br s, 6H).

[0552] 실시예 45

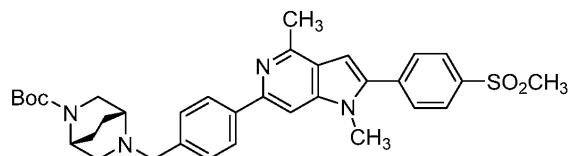
[0553] 3-((1R,4R)-5-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄-2-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[0554]

[0555]

단계 1. tert-부틸 (1R,4R)-5-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트



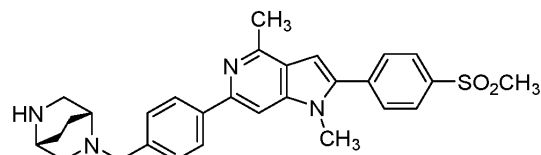
[0556]

[0557]

실온에서 DMF (2 mL) 중 4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤즈알데히드 (실시예 44, 단계 1) (40 mg, 0.099 mmol), tert-부틸 (1R,4R)-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (50.4 mg, 0.237 mmol), 황산마그네슘 (238 mg, 1.978 mmol), 및 아세트산 (0.057 mL, 0.989 mmol)의 혼합물에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (84 mg, 0.396 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 불균질 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (60 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액 (2 x 15 mL)으로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 표제 중간체 (36 mg, 0.060 mmol, 60.6% 수율)를 이스코 크로마토그래피 (24 g 실리카 겔, 40-100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 백색 고체로서 분리하였다. LCMS (M+H)⁺ = 601.5.

[0558]

단계 2. (1R,4R)-2-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄



[0559]

[0560]

0°C에서 디클로로메탄 (2 mL) 중 tert-부틸 (1R,4R)-5-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (36 mg, 0.060 mmol)의 용액에 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 1분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 포화 NaHCO₃ 용액 (6 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (4 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 중간체 (30 mg, 0.060 mmol, 100% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 501.2.

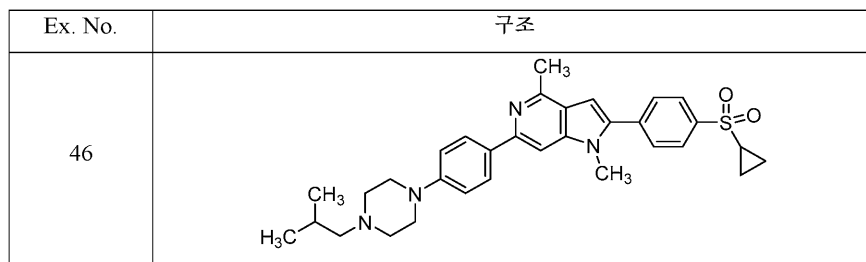
[0561]

단계 3. 3-((1R,4R)-5-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄-2-일)-2,2-디메틸프로판-1-올

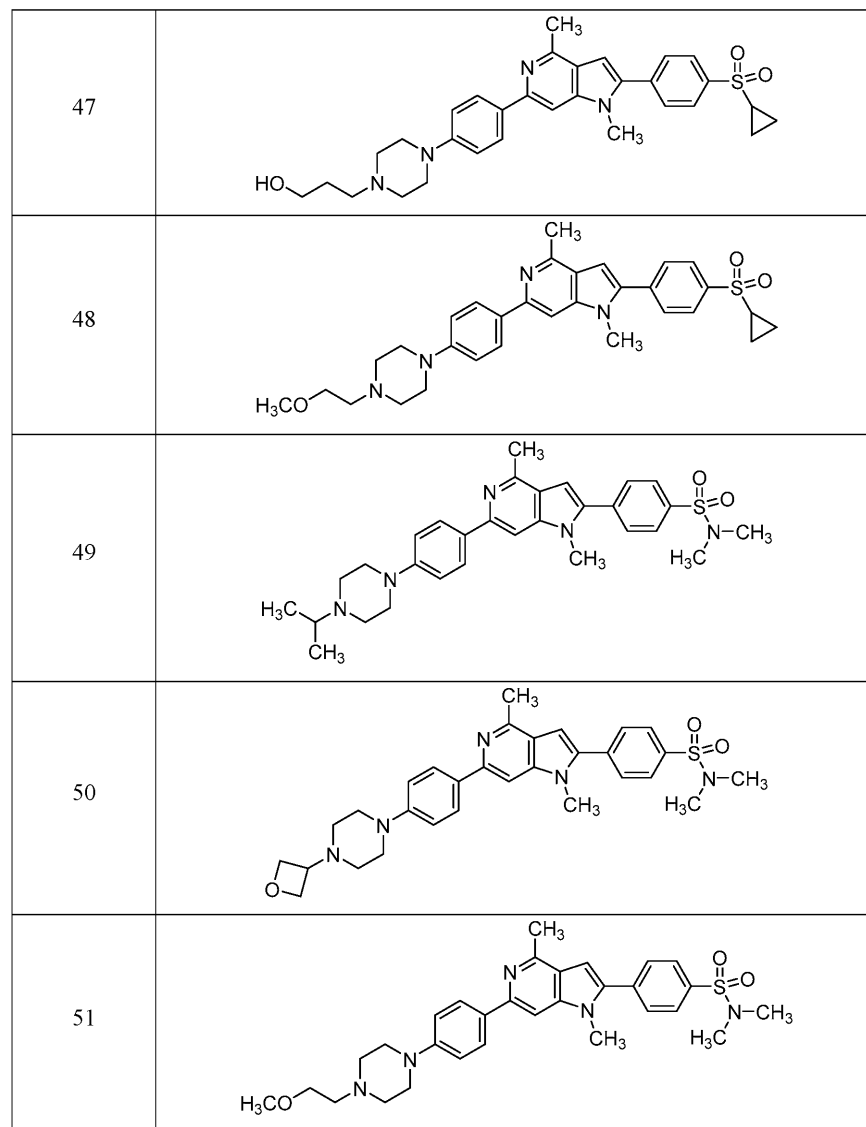
[0562]

실온에서 DMF (1.2 mL) 중 (1R,4R)-2-(4-(1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (30 mg, 0.060 mmol), 3-히드록시-2,2-디메틸프로판알 (21.42 mg, 0.210 mmol), 황산마그네슘 (144 mg, 1.198 mmol), 및 아세트산 (0.034 mL, 0.599 mmol)의 혼합물에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (57.1 mg, 0.270 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 불균질 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 용해시키고, 정제용 HPLC에 주입하였다. 정확한 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 1 N NaOH 용액으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (4 x 35 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 생성물 (5 mg, 8.35 μmol, 13.94% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 587.2. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (d, J=8.4

Hz, 2H), 8.02 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.52 (s, 3H), 6.74 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.10-2.91 (m, 2H), 2.86-2.59 (m, 8H), 2.14-1.92 (m, 2H), 1.84-1.50 (m, 5H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).



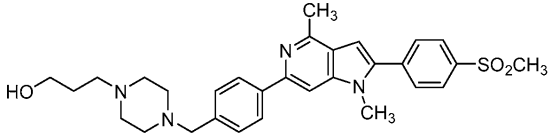
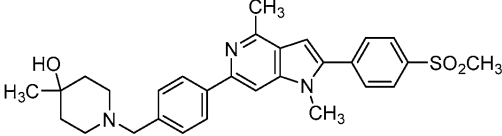
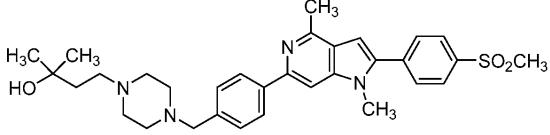
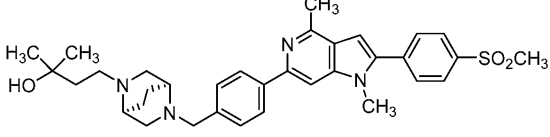
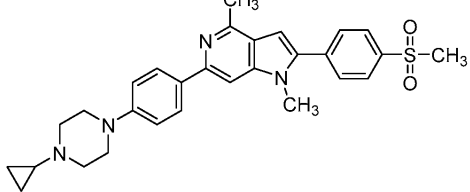
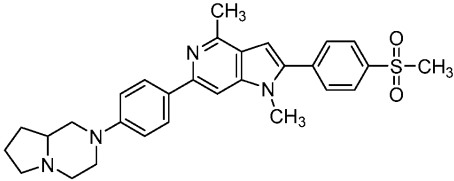
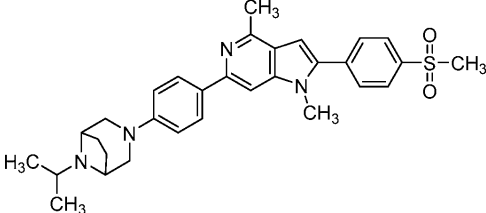
[0563]



[0564]

52	
53	
54	
55	
56	
57	

[0565]

58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

[0566]

65	
66	
67	
68	
69	
70	

[0567]

71	
72	
73	
74	
75	

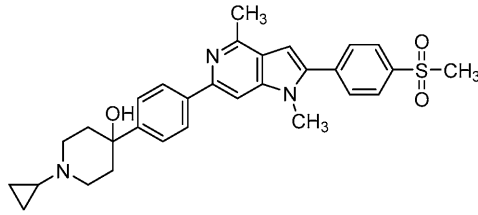
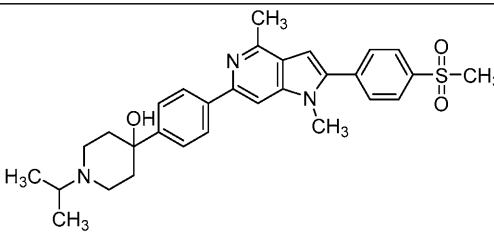
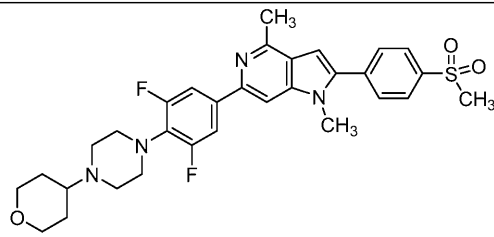
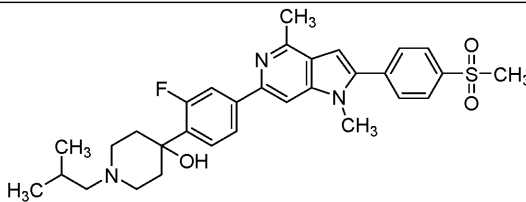
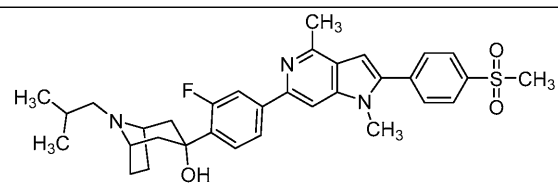
[0568]

76	
77	
78	
79	
80	
81	

[0569]

82	
83	
84	
85	
86	

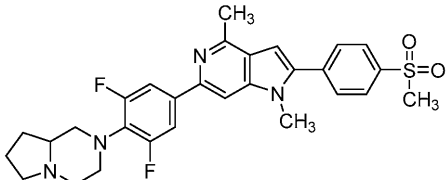
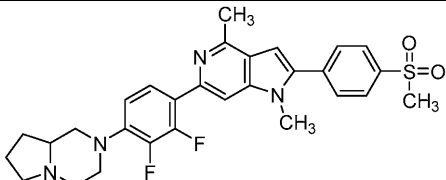
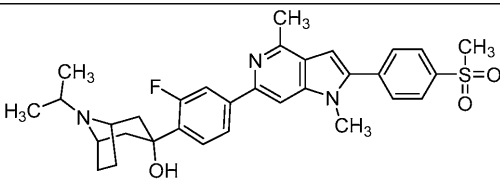
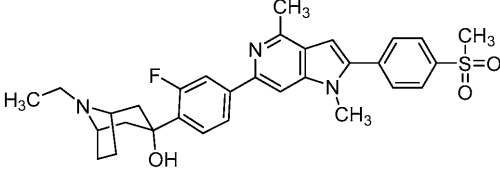
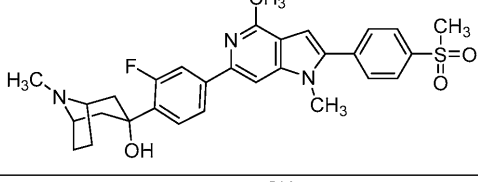
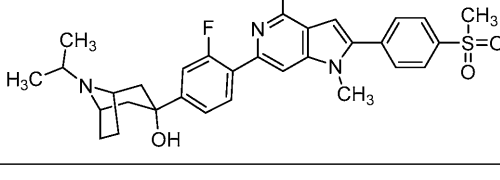
[0570]

87	
88	
89	
90	
91	

[0571]

92	
93	
94	
95	
96	
97	

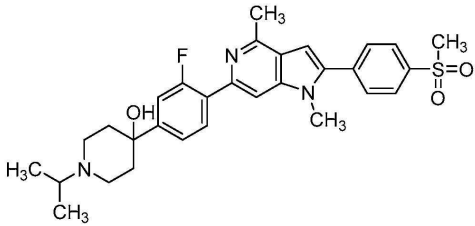
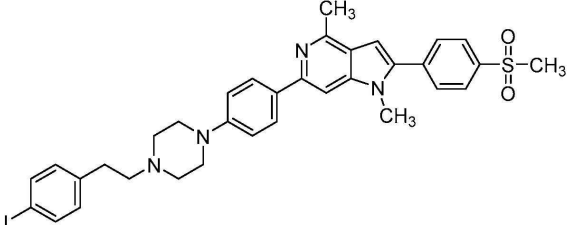
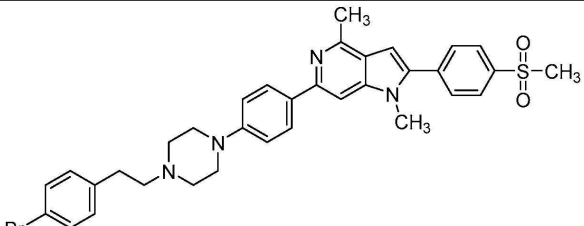
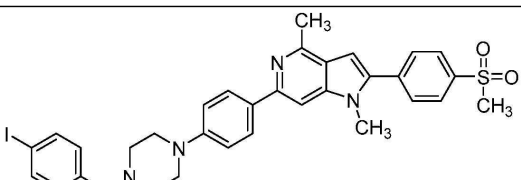
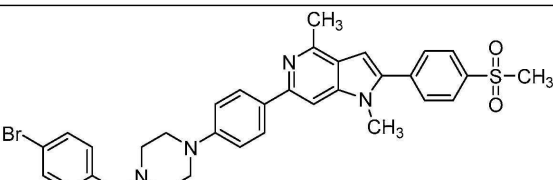
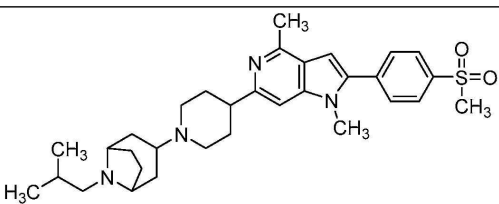
[0572]

98	
99	
100	
101	
102	
103	

[0573]

104	
105	
106	
107	
108	

[0574]

109	
110	
111	
112	
113	
114	

[0575]

Ex. No.	분석 데이터
46	LCMS (M+H) ⁺ = 529.1. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.93 (dd, J=12.8, 8.7 Hz, 4H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.72-2.60 (m, 5H), 2.47 (tt, J=8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.39-1.32 (m, 2H), 1.17-1.14 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 8H)
47	LCMS (M+H) ⁺ = 545.4. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.03 (dd, J=11.5, 8.3 Hz, 4H), 7.75 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.04 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.87 (br t, J=5.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.33 (br s, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.76 (br d, J=12.8 Hz, 6H), 2.60-2.52 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 2H)
48	LCMS (M+H) ⁺ = 545.4. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.04 (br dd, J=11.6, 8.5 Hz, 4H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.05 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (br s, 2H), 3.41 (s, 6H), 2.98-2.72 (m, 8H), 2.62-2.52 (m, 1H), 1.76-1.54 (m, 2H), 1.45 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 1.13 (br d, J=6.4 Hz, 2H)
49	LCMS (M+H) ⁺ = 532.2. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.69-2.60 (m, 5H), 1.04 (d, J=6.5 Hz, 6H)
50	LCMS (M+H) ⁺ = 546.1. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.68-4.58 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (quin, J=6.5 Hz, 1H), 3.28-3.22 (m, 4H), 2.79 (br s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.50-2.43 (m, 4H)
51	LCMS (M+H) ⁺ = 548.1. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.61 (dt,

[0576]

	$J=15.4, 5.3 \text{ Hz, 6H}$)
52	LCMS (M+H) ⁺ = 560.2. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.92 (d, $J=8.8 \text{ Hz, 2H}$), 7.83 (d, $J=8.4 \text{ Hz, 2H}$), 7.64 (d, $J=8.2 \text{ Hz, 2H}$), 7.37 (s, 1H), 6.95 (d, $J=9.0 \text{ Hz, 2H}$), 6.64 (s, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.80-3.69 (m, 4H), 3.64 (dd, $J=8.5, 6.9 \text{ Hz, 1H}$), 3.22 (t, $J=5.0 \text{ Hz, 4H}$), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H)
53	LCMS (M+H) ⁺ = 503.3. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.01 (d, $J=1.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.14-8.06 (m, 2H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.9 \text{ Hz, 2H}$), 6.76 (d, $J=0.7 \text{ Hz, 1H}$), 3.84 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.62 (br s, 4H), 2.20 (br d, $J=7.2 \text{ Hz, 2H}$), 1.87 (dt, $J=13.5, 6.7 \text{ Hz, 1H}$), 0.97 (d, $J=6.5 \text{ Hz, 6H}$)
54	LCMS (M+H) ⁺ = 489.2. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.00 (d, $J=1.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.13-8.07 (m, 2H), 8.02 (d, $J=9.0 \text{ Hz, 2H}$), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.76 (d, $J=0.8 \text{ Hz, 1H}$), 3.84 (s, 3H), 3.35 (br s, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.76 (br s, 5H), 1.15 (br d, $J=6.2 \text{ Hz, 6H}$)
55	LCMS (M+H) ⁺ = 555.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11-8.05 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.81-7.72 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (t, $J=6.3 \text{ Hz, 2H}$), 3.32 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.57 (br s, 4H), 2.42 (br t, $J=7.0 \text{ Hz, 2H}$), 1.63 (quin, $J=6.7 \text{ Hz, 2H}$)
56	LCMS (M+H) ⁺ = 555.3. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11-8.06 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.88 (dd, $J=14.4, 7.5 \text{ Hz, 1H}$), 7.77 (s, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.47 (t, $J=6.3 \text{ Hz, 2H}$), 3.30 (s, 3H), 3.13 (br s, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.59-2.53 (m, 4H), 2.42 (br t, $J=6.7 \text{ Hz, 2H}$), 1.63 (quin, $J=6.7 \text{ Hz, 2H}$)
57	LCMS (M+H) ⁺ = 531.5. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (d, $J=8.4 \text{ Hz, 2H}$), 8.01 (d, $J=8.0 \text{ Hz, 2H}$), 7.75 (d, $J=8.4 \text{ Hz, 2H}$), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.0 \text{ Hz, 2H}$), 6.74 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.65-2.31 (m, 8H), 2.11 (br d, $J=3.7 \text{ Hz, 2H}$), 1.86-1.72 (m, 1H), 0.90 (d, $J=6.7 \text{ Hz, 6H}$)

[0577]

58	LCMS (M+H) ⁺ = 534.4. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.85-3.78 (m, 5H), 3.59 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.79-2.48 (m, 8H), 1.76 (br s, 4H)
59	LCMS (M+H) ⁺ = 504.4. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (br s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.59 (br s, 2H), 2.41 (br t, J=9.8 Hz, 2H), 1.73-1.56 (m, 5H), 1.25 (s, 3H)
60	LCMS (M+H) ⁺ = 561.4. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.79-2.43 (m, 8H), 1.64 (br s, 4H), 1.22 (s, 6H)
61	LCMS (M+H) ⁺ = 587.3. ¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.13-8.07 (m, 2H), 8.03 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (br d, J=5.1 Hz, 2H), 6.76 (d, J=0.7 Hz, 1H), 3.95-3.70 (m, 5H), 3.16 (s, 3H), 3.09-1.51 (m, 12 H), 2.87 (s, 3H), 1.36-1.10 (m, 8H)
62	LCMS (M+H) ⁺ = 501.1. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13-8.02 (m, 4H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.19-3.13 (m, 4H), 2.79-2.61 (m, 7H), 1.74-1.63 (m, 1H), 0.58-0.33 (m, 4H)
63	LCMS (M+H) ⁺ = 501.1. ¹ H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.90-3.69 (m, 5H), 3.30-3.10 (m, 5H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.38-2.15 (m, 2H), 2.05-1.79 (m, 4H)
64	LCMS (M+H) ⁺ = 529.1. ¹ H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.40 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.25-3.11 (m, 5H), 2.83 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H),

[0578]

	2.05-1.95 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 6H)
65	LCMS (M+H) ⁺ = 519.1. ¹ H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88-7.66 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.21-3.10 (m, 5H), 3.01 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.67 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.42-2.12 (m, 2H), 2.00-1.68 (m, 4H)
66	LCMS (M+H) ⁺ = 537.2. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87-7.65 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.06 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.34-3.18 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.81-2.64 (m, 6H)
67	LCMS (M+H) ⁺ = 503.1. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80-7.66 (m, 3H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39-3.25 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.90-2.67 (m, 8H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
68	LCMS (M+H) ⁺ = 501.1. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (s, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.00-2.80 (m, 7H), 1.80-1.60 (m, 1H), 0.70-0.47 (m, 4H)
69	LCMS (M+H) ⁺ = 523.1. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88-7.70 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.36-3.04 (m, 7H), 2.89-2.69 (m, 7H), 2.66 (t, J = 5.4 Hz, 2H)
70	LCMS (M+H) ⁺ = 549.1. ¹ H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.90-7.70 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.05-3.87 (m, 2H), 3.87-3.64 (m, 5H), 3.25-3.15 (m, 4H), 3.15-3.00 (m, 4H), 2.85-2.71 (m, 5H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H)
71	LCMS (M+H) ⁺ = 563.2. ¹ H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (d, J

[0579]

	= 8.4 Hz, 2H), 7.86-7.71 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (t, J = 8.7, 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.07 (dd, J = 11.1 Hz, 3.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.43 (t, J = 11.7, 10.8 Hz, 2H), 3.30-3.15 (m, 7H), 2.89-2.70 (m, 7H), 2.59-2.46 (m, 1H), 1.85 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H)
72	LCMS (M+H) ⁺ = 535.3. ¹ H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86-7.71 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (t, J = 8.7, 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.75-2.53 (m, 4H), 2.21 (s, 2H), 1.93-1.77 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
73	LCMS (M+H) ⁺ = 543.2. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.14-8.11 (m, 2H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.07 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.30 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
74	LCMS (M+H) ⁺ = 545.2. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.10-8.08 (m, 2H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 10.4 Hz, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.06 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.69 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H)
75	LCMS (M+H) ⁺ = 563.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.00-7.90 (m, 5H), 7.10-6.98 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.18 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.00-1.75 (m, 4H)
76	LCMS (M+H) ⁺ = 545.1. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.07-8.05 (m, 4H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 6.91-6.86 (m, 3H), 4.56 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.58-3.40 (m, 4H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.87 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.49-2.44 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 4H)
77	LCMS (M+H) ⁺ = 563.3. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.11 (d, J =

[0580]

	8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75-7.60 (m, 3H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.07 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.62 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 2.09-1.96 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 2H)
78	LCMS (M+H) ⁺ = 581.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.96 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H)
79	LCMS (M+H) ⁺ = 581.2. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90-6.75 (m, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 4H), 2.94 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.77 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H)
80	LCMS (M+H) ⁺ = 553.2. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (dd, J = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.75-6.67 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.22-3.15 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.66-2.53 (m, 4H), 2.17 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
81	LCMS (M+H) ⁺ = 581.2. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97-7.87 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.76-6.67 (m, 2H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (t, J = 10.4, 11.6, 2H), 3.30-3.14 (m, 7H), 2.90-2.72 (m, 7H), 2.56-2.44 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H)
82	LCMS (M+H) ⁺ = 553.2. ¹ H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.87-7.70 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 6.85 (t, J = 7.8, 7.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 7H), 2.84 (s, 3H), 2.72-2.41 (m, 4H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.94-1.79 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
83	LCMS (M+H) ⁺ = 581.2. ¹ H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.11 (d, J

[0581]

	= 8.1 Hz, 2H), 7.92-7.70 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 6.84 (t, J = 7.8, 8.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.44 (t, J = 11.4, 11.1 Hz, 2H), 3.31-3.16 (m, 7H), 2.89-2.70 (m, 7H), 2.62-2.45 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 2H)
84	LCMS (M+H) ⁺ = 553.2. ¹ H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69-7.56 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.39-3.20 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 6H)
85	LCMS (M+H) ⁺ = 510.1. ¹ H-NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.14-8.00 (m, 4H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.00-3.93 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.16 (s, 7H), 2.89 (s, 3H)
86	LCMS (M+H) ⁺ = 462.1. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.91-3.88 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.84 (s, 3H)
87	LCMS (M+H) ⁺ = 516.1. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.00-7.86 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.89-2.75 (m, 5H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 3H), 1.36-1.25 (m, 1H), 0.61-0.44 (m, 4H)
88	LCMS (M+H) ⁺ = 518.3. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.02-7.88 (m, 4H), 7.74-7.61 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.07-2.93 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.33-2.17 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
89	LCMS (M+H) ⁺ = 581.2. ¹ H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.19-4.01 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.50-3.29 (m, 6H), 3.14 (s, 3H), 2.88-2.70 (m, 7H), 2.65-2.45 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H)

[0582]

90	LCMS (M+H) ⁺ = 550.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.15-8.00 (m, 4H), 7.99-7.88 (m, 3H), 7.72 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.63 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 12.7, 2H), 2.08 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.61 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
91	LCMS (M+H) ⁺ = 576.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11-8.03 (m, 3H), 8.03-7.87 (m, 4H), 7.68 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.75-1.58 (m, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
92	LCMS (M+H) ⁺ = 552.1. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.90 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.78-2.62 (m, 4H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.80 (d, J = 13.6 Hz, 2H)
93	LCMS (M+H) ⁺ = 534.1. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.18-7.84 (m, 7H), 7.82-7.62 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.75 (s, 7H), 2.31-2.11 (m, 2H), 1.75-1.52 (m, 3H), 0.51-0.26 (m, 4H)
94	LCMS (M+H) ⁺ = 568.3. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88-7.72 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 12.7, 6.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.09 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.89-1.71 (m, 1H), 1.60 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
95	LCMS (M+H) ⁺ = 570.1. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.89 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.73-2.62 (m, 4H), 2.60-2.45 (m, 2H), 1.75 (d, J = 12.4 Hz, 2H)
96	LCMS (M+H) ⁺ = 552.1. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.87-7.75 (m, 2H), 7.56-7.43 (m,

[0583]

	1H), 7.00 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.85-2.60 (m, 7H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.71-1.51 (m, 3H), 0.47-0.26 (m, 4H)
97	LCMS (M+H) ⁺ = 537.1. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 5H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.05 (s, 4H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.31 (s, 1H)
98	LCMS (M+H) ⁺ = 537.2. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11-8.06 (m, 3H), 7.98-7.88 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.30 (s, 4H), 3.24 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.19-2.91 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.33 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.62-1.42 (m, 1H)
99	LCMS (M+H) ⁺ = 537.1. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 5H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 3H), 1.65-1.50 (m, 1H)
100	LCMS (M+H) ⁺ = 562.2. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13-7.87 (m, 7H), 7.71 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.60-3.41 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.93-2.70 (m, 4H), 2.43-2.17 (m, 4H), 1.87-1.52 (m, 4H), 1.06 (s, 6H)
101	LCMS (M+H) ⁺ = 548.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13-8.05 (m, 3H), 8.05-7.87 (m, 4H), 7.69 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.45-2.15 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
102	LCMS (M+H) ⁺ = 534.2. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13-7.87 (m, 7H), 7.70 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 5H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.67 (d, J = 13.3 Hz, 2H)
103	LCMS (M+H) ⁺ = 562.2. ¹ H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (d, J

[0584]

	= 8.1 Hz, 2H), 7.99-7.71 (m, 4H), 7.69-7.40 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.04-2.72 (m, 4H), 2.56 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H)
104	LCMS (M+H) ⁺ = 550.1. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.80-7.65 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.50 (td, J = 13.3, 4.2 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.26 (s, 9H)
105	LCMS (M+H) ⁺ = 564.2. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20-7.83 (m, 7H), 7.70 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.97-2.71 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.32-2.10 (m, 1H), 2.00 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 5.9 Hz, 6H)
106	LCMS (M+H) ⁺ = 564.2. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20-7.82 (m, 7H), 7.70 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.95-2.71 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 1H), 2.00 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 5.9 Hz, 6H)
107	LCMS (M+H) ⁺ = 536.2. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86-7.67 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.05-2.64 (m, 8H), 2.57-2.39 (m, 2H), 1.85 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
108	LCMS (M+H) ⁺ = 550.2. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.95 (s, 2H), 2.80 (s, 5H), 2.47-2.42 (m, 2H), 1.86 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.19 (s, 9H)
109	LCMS (M+H) ⁺ = 536.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20-7.82 (m, 7H), 7.77-7.67 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.86-2.69 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 4H), 2.29-2.11 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 6H)

[0585]

110	LCMS (M+H) ⁺ = 691.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09-8.05 (m, 4H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 4H), 2.88-2.71 (m, 5H), 2.67-2.59 (m, 6H)
111	LCMS (M+H) ⁺ = 643.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09-8.05 (m, 4H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 4H), 2.85-2.71 (m, 5H), 2.62-2.52 (m, 6H)
112	LCMS (M+H) ⁺ = 677.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08-8.05 (m, 4H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.22 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.54-2.50 (m, 4H)
113	LCMS (M+H) ⁺ = 629.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08-8.05 (m, 4H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.22 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.55-2.52 (m, 4H)
114	LCMS (M+H) ⁺ = 549.3. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.71 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.30 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.10-2.91 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.65-2.43 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.22-2.05 (m, 8H), 1.81-1.66 (m, 5H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

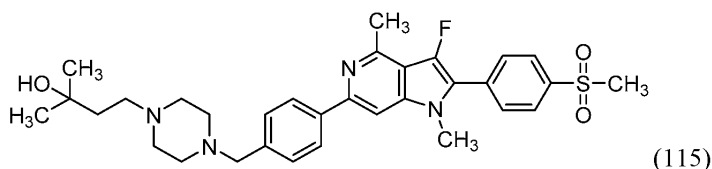
[0586]

[0587]

실시예 115

[0588]

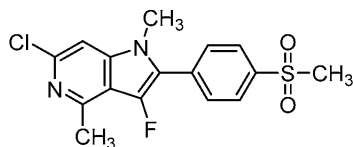
4-(4-(4-(3-플루오로-1,4-디메틸-2-(4-(메틸술폰닐페닐)-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-2-메틸부탄-2-올



[0589]

[0590]

단계 1. 6-클로로-3-플루오로-1,4-디메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘

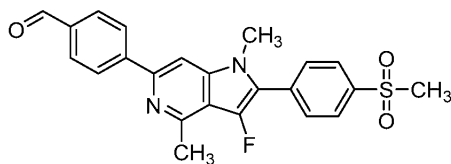


[0591]

[0592]

DMF (6 mL) 중 6-클로로-1,4-디메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)-피롤로[3,2-c]피리딘 (500 mg, 1.49 mmol)의 교반 용액에 셀렉트플루오르 (158 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 3회 탈기하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 조 혼합물을 플래쉬-HPLC (칼럼: C18; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 40 mL/분; 구배: 30분 내 5% B에서 50% B; 파장: 254/210 nm;)에 의해 정제하여 표제 화합물 (120 mg, 23% 수율)을 담오렌지색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14-8.09 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 601.5.

[0593] 단계 2. 4-[3-플루오로-1,4-디메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]벤즈알데히드



[0594]

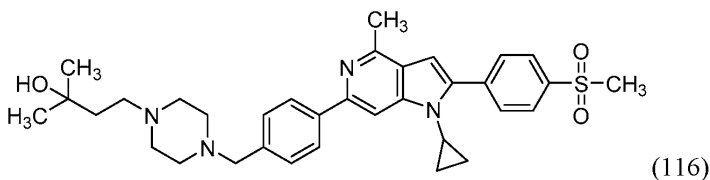
[0595] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 6-클로로-3-플루오로-1,4-디메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘 (120 mg, 0.34 mmol)의 교반 용액에 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 벤즈알데히드 (158 mg, 0.68 mmol), K₂CO₃ (141 mg, 1.02 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (DCM/메탄올=20/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 62.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.16-8.11 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.92-7.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.85 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 423.2.

[0596] 단계 3. 실시예 115

[0597] DCM (5 mL) 중 4-[3-플루오로-1,4-디메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]벤즈알데히드 (50 mg, 0.12 mmol)의 용액에 2-메틸-4-피페라진-1-일-부탄-2-올 (61 mg, 0.36 mmol) 및 아세트산 (0.01 mL)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물에 NaBH(OAc)₃ (75 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 OBD 칼럼, 19*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 4.5분 내 40% B에서 50% B, 50% B; 파장: 254/210 nm; RT1(분): 4.35;)에 의해 정제하여 표제 화합물 (15.8 mg, 22.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (dd, J = 14.7, 8.0 Hz, 4H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.50 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.60-2.41 (m, 8H), 1.51 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 579.2.

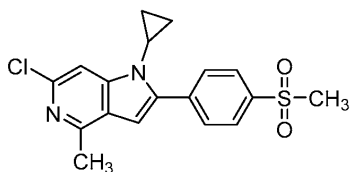
[0598] 실시예 116

[0599] 4-[4-[[4-[1-시클로프로필-4-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]페닐]메틸]피페라진-1-일]-2-메틸-부탄-2-올



[0600]

[0601] 단계 1. 6-클로로-1-시클로프로필-4-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘

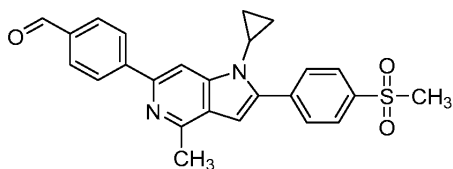


[0602]

[0603] DCE (8 mL) 중 6-클로로-4-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (200 mg, 0.62 mmol)의 용액에 Na₂CO₃ (198 mg, 1.87 mmol), 시클로프로필보론산 (161 mg, 1.87 mmol), Cu(OAc)₂ (148 mg, 0.94 mmol) 및

2,2'-비피리딘 (146 mg, 0.94 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 60℃에서 교반하였다. 36시간 후, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / EtOAc = 2:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (140 mg, 56.6% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 4H), 7.47 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.76 (tt, J = 7.2, 3.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.06 (dt, J = 7.2, 3.6 Hz, 2H), 0.56 (p, J = 5.2, 4.8 Hz, 2H). LCMS (M+H)⁺ = 361.

[0604] 단계 2. 4-[1-시클로프로필-4-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]벤즈알데히드



[0605]

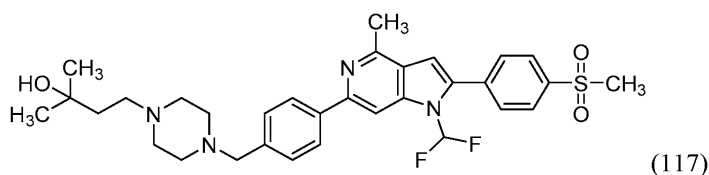
[0606] 1,4-디옥산 (4 mL) 및 물 (0.8 mL) 중 6-클로로-1-시클로프로필-4-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐) 피롤로[3,2-c]피리딘 (130 mg, 0.36 mmol)의 용액에 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈알데히드 (167 mg, 0.72 mmol), K₃PO₄ (229 mg, 1.08 mmol) 및 Xphos-Pd-G3 (30 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 질소로 3회 탈기하고, 90℃에서 교반하였다. 3시간 후, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / EtOAc = 1:1)에 의해 정제하였다. 조 생성물을 플래쉬-HPLC (칼럼: C18 칼럼; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 50 mL/분; 구배: 12분 내 5% B에서 27% B; 파장: 254/210 nm;)에 의해 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 69.1% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 431.2.

[0607] 단계 3. 실시예 116

[0608] DCM (4 mL) 중 4-[1-시클로프로필-4-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐) 피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]벤즈알데히드 (50 mg, 0.12 mmol)의 용액에 2-메틸-4-피페라진-1-일-부탄-2-올 (100 mg, 0.58 mmol) 및 아세트산 (0.01 mL)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물에 NaBH(OAc)₃ (123 mg, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 OBD 칼럼, 19*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 4.5분 내 40% B에서 65% B, 65% B; 파장: 254/210 nm;)에 의해 정제하여 표제 화합물 (16 mg, 22.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.07 (q, J = 8.6 Hz, 4H), 7.97-7.83 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.55-7.36 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.95-2.18 (m, 13H), 1.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (dd, J = 7.4, 5.6 Hz, 2H), 0.72-0.58 (m, 2H). LCMS (M+H)⁺ = 587.2.

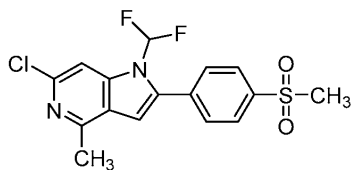
[0609] 실시예 117

[0610] 4-[4-[[4-[1-(디플루오로메틸)-4-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]페닐]메틸]피페라진-1-일]-2-메틸-부탄-2-올



[0611]

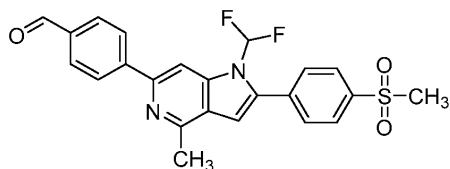
[0612] 단계 1. 6-클로로-1-(디플루오로메틸)-4-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘



[0613]

[0614] DMF (5 mL) 중 6-클로로-4-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (200 mg, 0.62 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 NaH (30 mg, 1.25 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, DMF (2 mL) 중 2-클로로-2,2-디플루오로-아세트 나트륨 (190 mg, 1.25 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 80℃에서 교반하였다. 1시간 후, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / EtOAc 3:2)에 의해 정제하여 표제 화합물 (120 mg, 51.9% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15-8.08 (m, 2H), 8.08-7.75 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 371.1.

[0615] 단계 2. 4-[1-(디플루오로메틸)-4-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]벤즈알데히드



[0616]

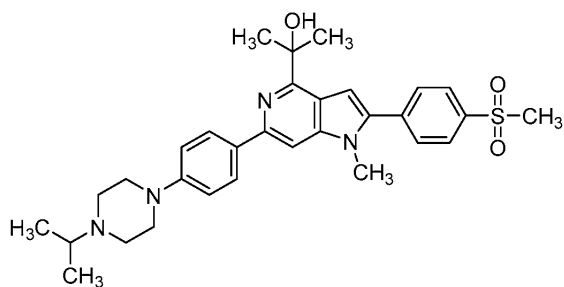
[0617] 1,4-디옥산 (2 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 6-클로로-1-(디플루오로메틸)-4-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘 (120 mg, 0.32 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃ (134 mg, 0.97 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈알데히드 (150 mg, 0.65 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (37 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 질소로 3회 탈기하고, 질소 분위기 하에 90℃에서 교반하였다. 2시간 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/ EtOAc 3:2)에 의해 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 72.8% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.44-8.39 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.22-8.02 (m, 5H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.82 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 441.1.

[0618] 단계 3. 실시예 117

[0619] DCM (4 mL) 중 4-[1-(디플루오로메틸)-4-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐) 피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]벤즈알데히드 (50 mg, 0.11 mmol)의 용액에 2-메틸-4-피페라진-1-일-부탄-2-올 (98 mg, 0.57 mmol) 및 아세트산 (0.01 mL)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물에 NaBH(OAc)₃ (120 mg, 0.57 mmol)를 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 OBD 칼럼, 19*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 4.5분 내 55% B에서 80% B, 80% B; 파장: 254/210 nm;)에 의해 정제하여 표제 화합물 (20.5 mg, 30.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25-8.05 (m, 2H), 8.00-7.51 (m, 6H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.10-2.05 (m, 13H), 1.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 597.2.

[0620] 실시예 118

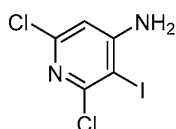
[0621] 2-[6-[4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐]-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-4-일]프로판-2-올



(118)

[0622]

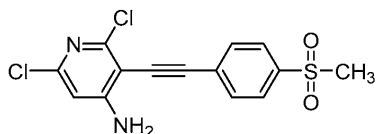
[0623] 단계 1. 2,6-디클로로-3-아이오도-피리딘-4-아민



[0624]

[0625] 아세트산 (10 mL) 중 2,6-디클로로피리딘-4-아민 (1 g, 6.13 mmol)의 용액에 KOAc (602 mg, 6.13 mmol) 및 ICl (1.99 g, 12.27 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 교반하였다. 4일 후, 혼합물에 물 (15 mL)을 첨가하고, 슬러리를 여과하고, 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.6 g, 86% 수율)을 담오렌지색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 6.59 (s, 1H). LCMS (M+H) $^+$ = 288.9.

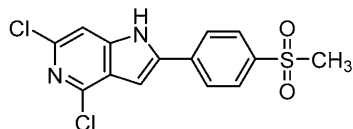
[0626] 단계 2. 2,6-디클로로-3-[2-(4-메틸술폰닐페닐)에티닐]피리딘-4-아민



[0627]

[0628] DMF (5 mL) 중 2,6-디클로로-3-아이오도-피리딘-4-아민 (600 mg, 2.08 mmol)의 용액에 1-에티닐-4-메틸술폰닐벤젠 (450 mg, 2.49 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (145 mg, 0.21 mmol), CuI (40 mg, 0.21 mmol) 및 TEA (630 mg, 6.23 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 질소로 3회 탈기하고, 90°C에서 교반하였다. 4시간 후, 혼합물을 염화암모늄 용액 (60 mL)으로 희석하고, EtOAc (3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. LCMS (M+H) $^+$ = 341.1.

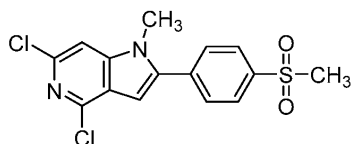
[0629] 단계 3. 4,6-디클로로-2-(4-메틸술폰닐페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



[0630]

[0631] DMF (5 mL) 중 2,6-디클로로-3-[2-(4-메틸술폰닐페닐)에티닐]피리딘-4-아민 (708 mg, 2.07 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 t-BuOK (466 mg, 4.15 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 교반하였다. 1시간 후, 혼합물을 물 (60 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 용리액으로서 석유 에테르 / EtOAc (1:1)를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에 적용하여 표제 화합물 (335 mg, 47.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 8.26-8.19 (m, 2H), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.29 (s, 3H). LCMS (M+H) $^+$ = 340.9.

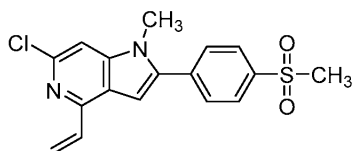
[0632] 단계 4. 4,6-디클로로-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘



[0633]

[0634] DMF (4 mL) 중 4,6-디클로로-2-(4-메틸술폰닐페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (335 mg, 0.98 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (640 mg, 1.96 mmol) 및 아이오도메탄 (153 mg, 1.08 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시키고, 조 잔류물을 플래쉬-HPLC (칼럼: C18; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 40 mL/분; 구배: 20분 내 10% B에서 60% B; 파장: 254/210 nm)에 의해 정제하여 표제 화합물 (310 mg, 88.9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13-8.06 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 355.

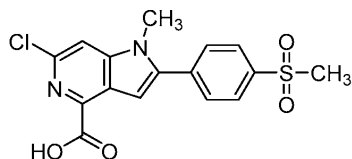
[0635] 단계 5. 6-클로로-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)-4-비닐-피롤로[3,2-c]피리딘



[0636]

[0637] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 4,6-디클로로-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘 (310 mg, 0.87 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (161 mg, 1.05 mmol), K_2CO_3 (361 mg, 2.62 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (71 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 질소로 3회 탈기하고, 90°C에서 교반하였다. 2시간 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬-HPLC (칼럼: C18; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 40 mL/분; 구배: 30분 내 5% B에서 58% B; 파장: 254/210 nm)에 의해 정제하여 표제 화합물 (190 mg, 62.8% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.19 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32 (s, 3H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 347.

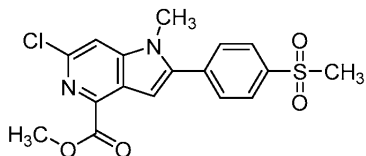
[0638] 단계 6. 6-클로로-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-4-카르복실산



[0639]

[0640] 아세톤 (8 mL) 중 6-클로로-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)-4-비닐-피롤로[3,2-c]피리딘 (185 mg, 0.53 mmol)의 교반 용액에 물 (2 mL) 중 KMnO_4 (168 mg, 1.07 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 교반하였다. 2시간 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 플래쉬-HPLC (칼럼: p C18; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 50 mL/분; 구배: 15분 내 5% B에서 40% B; 파장: 254/210 nm)에 의해 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 55.2% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.35 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (s, 3H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 365.

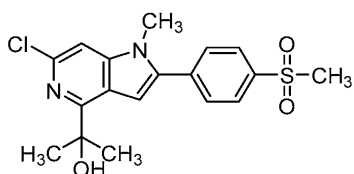
[0641] 단계 7. 메틸 6-클로로-1-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-카르복실레이트



[0642]

[0643] 메탄올 (5 mL) 중 6-클로로-1-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-4-카르복실산 (105 mg, 0.29 mmol)의 용액에 20 방울의 H₂SO₄를 첨가하였다. 생성된 용액을 65℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 용액에 분배하고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (110 mg 조 물질)을 적색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 379.

[0644] 단계 8. 2-[6-클로로-1-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-4-일]프로판-2-올



[0645]

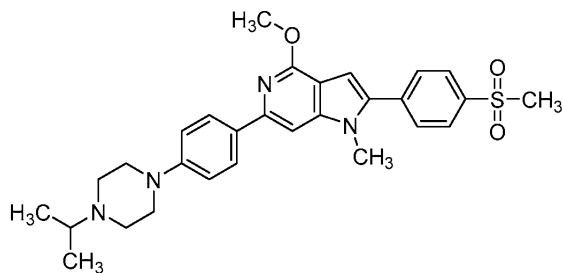
[0646] THF (1.5 mL) 중 메틸 6-클로로-1-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)피롤로[3,2-c] 피리딘-4-카르복실레이트 (50 mg, 0.13 mmol)의 용액을 질소로 3회 탈기하였다. 브로모(메틸)마그네슘 (디에틸에테르 중 3 M 용액) (1.5 mL, 0.4 mmol)을 0℃에서 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 염화암모늄 용액에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, DCM (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc (1:1)를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에 적용하여 표제 화합물 (25 mg, 47.6% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.70 (s, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 379.1.

[0647] 단계 9. 실시예 118

[0648] 1,4-디옥산 (1.5 mL) 및 물 (0.3 mL) 중 2-[6-클로로-1-메틸-2-(4-(메틸술폰닐)페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-4-일]프로판-2-올 (25 mg, 0.07 mmol)의 용액에 1-이소프로필-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진 (43 mg, 0.13 mmol), K₃PO₄ (42 mg, 0.2 mmol) 및 Xphos-Pd-G₃ (6 mg, 0.01 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 질소로 3회 탈기하고, 90℃에서 교반하였다. 18시간 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 OBD C18 칼럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 5.2분 내 45% B에서 75% B, 75% B; 파장: 210 nm;)에 의해 정제하여 표제 화합물 (13.6 mg, 37.3% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.20-7.90 (m, 4H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.88-6.56 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50-3.30 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.90-2.67 (m, 5H), 1.74 (s, 6H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 547.2.

[0649] 실시예 119

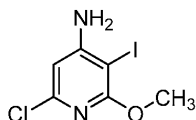
[0650] 6-[4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐]-4-메톡시-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘



(119)

[0651]

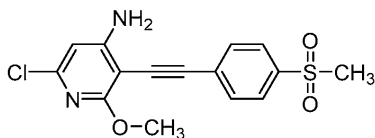
[0652] 단계 1. 6-클로로-3-아이오도-2-메톡시-피리딘-4-아민



[0653]

[0654] 아세트산 (5 mL) 중 2-클로로-6-메톡시-피리딘-4-아민 (500 mg, 3.15 mmol)의 교반 용액에 클로라민-T (1.07 g, 4.73 mmol) 및 NaI (709 mg, 4.73 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 2 M 수산화나트륨 용액 (60 mL) 및 에틸 아세테이트를 반응 용액에 첨가하고, 층을 분배하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬-HPLC (칼럼: C18; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 40 mL/분; 구배: 23분 내 5% B에서 76% B; 파장: 254/210 nm)에 의해 정제하여 표제 화합물 (470 mg, 51.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.44 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.79 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 285.

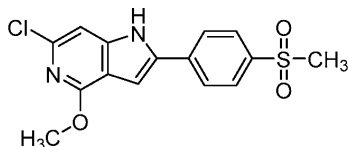
[0655] 단계 2. 6-클로로-2-메톡시-3-[2-(4-메틸술폰닐페닐)에티닐]피리딘-4-아민



[0656]

[0657] DMF (5 mL) 중 6-클로로-3-아이오도-2-메톡시-피리딘-4-아민 (400 mg, 1.41 mmol)의 교반 용액에 1-에티닐-4-메틸술폰닐-벤젠 (304 mg, 1.69 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (98 mg, 0.14 mmol), CuI (27 mg, 0.14 mmol) 및 TEA (427 mg, 4.22 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 질소로 3회 탈기하고, 100℃에서 교반하였다. 3시간 후, 혼합물을 염화암모늄 용액 (60 mL)으로 희석하고, EtOAc (3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. LCMS (M+H)⁺ = 337.1.

[0658] 단계 3. 6-클로로-4-메톡시-2-(4-메틸술폰닐페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘

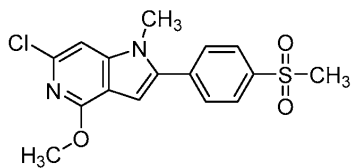


[0659]

[0660] DMF (5 mL) 중 6-클로로-2-메톡시-3-[2-(4-메틸술폰닐페닐)에티닐]피리딘-4-아민 (조 물질)의 교반 용액에 0℃에서 t-BuOK (315 mg, 2.81 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 교반하였다. 1시간 후, 혼합물을 물 (60 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc (3:2)를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에 적용하여 표제 화합물 (160 mg, 32.3% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-

d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.26 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 337.

[0661] 단계 4. 6-클로로-4-메톡시-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘



[0662]

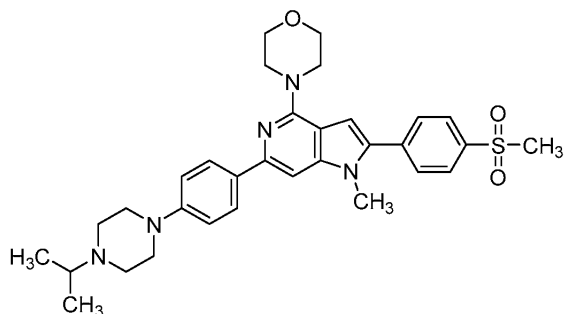
[0663] DMF (3 mL) 중 6-클로로-4-메톡시-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (160 mg, 0.48 mmol)의 교반 용액에 Cs₂CO₃ (310 mg, 0.95 mmol) 및 아이오도메탄 (74 mg, 0.52 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 용리액으로서 석유 에테르 / EtOAc (2:1)를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에 적용하여 표제 화합물 (160 mg, 96% 수율)을 담오렌지색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08-8.02 (m, 2H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.43 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 351.1.

[0664] 단계 5. 실시예 119

[0665] 1,4-디옥산 (2 mL) 및 물 (0.4 mL) 중 6-클로로-4-메톡시-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘 (50 mg, 0.14 mmol)의 교반 용액에 K₃PO₄ (90 mg, 0.43 mmol), 1-이소프로필-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진 (94 mg, 0.29 mmol) 및 Xphos-Pd-G₃ (12 mg, 0.01 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 질소로 3회 탈기하고, 90°C에서 교반하였다. 3일 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 OBD 칼럼, 19*150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 4.5분 내 50% B에서 70% B, 70% B; 파장: 254/210 nm)에 의해 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 13.2% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.07 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 4H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.45-3.26 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.91-2.69 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 519.2.

[0666] 실시예 120

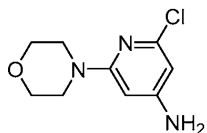
[0667] 4-[6-[4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐]-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-4-일]모르폴린



(120)

[0668]

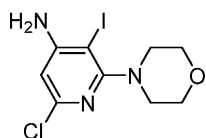
[0669] 단계 1. 2-클로로-6-모르폴리노-피리딘-4-아민



[0670]

[0671] DMSO (10 mL) 중 2,6-디클로로피리딘-4-아민 (1 g, 6.13 mmol) 및 모르폴린 (0.53 g, 6.13 mmol)의 용액에 DIEA (3.21 mL, 18.4 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 교반하였다. 2시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역 플래쉬 크로마토그래피에 의해 하기 조건: 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, ACN 및 물 (0.05% NH_4HCO_3), 20분 내 10% ACN에서 70% ACN 구배; 검출기, UV 254 nm를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (0.81 g, 60.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_6) δ 6.05 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.66 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.27 (t, J = 4.9 Hz, 4H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 213.9.

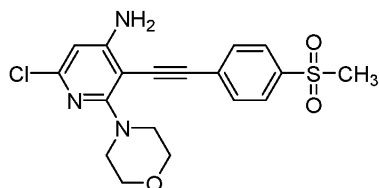
[0672] 단계 2. 6-클로로-3-아이오도-2-모르폴리노-피리딘-4-아민



[0673]

[0674] 에탄올 (10 mL) 중 2-클로로-6-모르폴리노-피리딘-4-아민 (810 mg, 3.79 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 Ag_2SO_4 (1.17 g, 3.79 mmol) 및 I_2 (1.06 g, 4.17 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 용리액으로서 석유 에테르/ EtOAc (2:1)를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에 적용하여 표제 화합물 (900 mg, 69.9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_6) δ 6.12 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.65 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.26 (t, J = 4.9 Hz, 4H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 339.9.

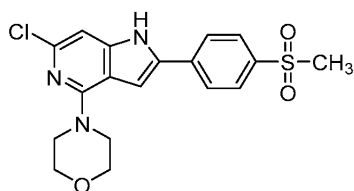
[0675] 단계 3. 6-클로로-3-[2-(4-메틸술폰닐페닐)에티닐]-2-모르폴리노-피리딘-4-아민



[0676]

[0677] DMF (5 mL) 중 6-클로로-3-아이오도-2-모르폴리노-피리딘-4-아민 (500 mg, 1.47 mmol)의 교반 용액에 1-에티닐-4-메틸술폰닐-벤젠 (291.9 mg, 1.62 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (170.1 mg, 0.15 mmol), CuI (27.9 mg, 0.15 mmol) 및 TEA (0.77 mL, 4.42 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 3회 탈기한 다음, 질소 분위기 하에 100℃에서 교반하였다. 2시간 후, 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (600 mg 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 392.1.

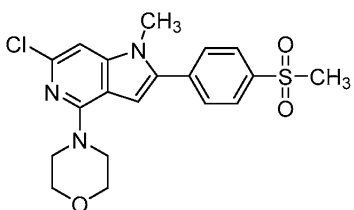
[0678] 단계 4. 4-[6-클로로-2-(4-메틸술폰닐페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일]모르폴린



[0679]

[0680] DMF (5 mL) 중 6-클로로-3-[2-(4-메틸술폰닐페닐)에틸닐]-2-모르폴리노-피리딘-4-아민 (500 mg, 1.28 mmol)의 교반 용액에 t-BuOK (436.3 mg, 3.83 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 3회 탈기한 다음, 질소 하에 80℃에서 교반하였다. 2시간 후, 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 용리액으로서 석유 에테르 / EtOAc (1:1)를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에 적용하여 표제 화합물 (80 mg, 16% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 392.1.

[0681] 단계 5. 4-[6-클로로-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-4-일]모르폴린



[0682]

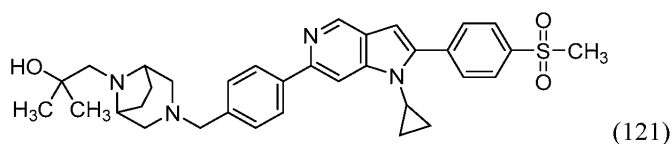
[0683] DMF (2 mL) 중 4-[6-클로로-2-(4-메틸술폰닐페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일]모르폴린 (140 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 MeI (101.4 mg, 0.71 mmol) 및 Cs₂CO₃ (232.2 mg, 0.71 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (100 mg 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H)⁺ = 406.1.

[0684] 단계 6. 실시예 120

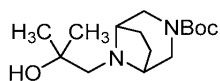
[0685] 1,4-디옥산 (2 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 4-[6-클로로-1-메틸-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-4-일]모르폴린 (70 mg, 0.17 mmol) 및 1-이소프로필-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진 (113.9 mg, 0.34 mmol)의 용액에 Xphos-Pd-G₃ (14.5 mg, 0.02 mmol) 및 K₂CO₃ (71.4 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 3회 탈기한 다음, 질소 하에 90℃에서 교반하였다. 2시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 역 플래쉬 크로마토그래피에 의해 하기 조건: 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, ACN 및 물 (0.05% TFA), 20분 내 10% ACN에서 70% ACN 구배; 검출기, UV 254 nm를 사용하여 정제하였다. 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스 브리지 정제용 C18 OBD 칼럼, 19*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 4.5분 내 50% B에서 65% B, 65% B; 파장: 254/210 nm;)에 의해 정제하여 표제 화합물 (35.6 mg, 35.5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₆) δ 8.14-7.82 (m, 6H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.88-3.71 (m, 7H), 3.57-3.49 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.16 (m, 4H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.60 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 574.2.

[0686] 실시예 121

[0687] 1-[3-[4-[1-시클로프로필-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]페닐]메틸]-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일]-2-메틸-프로판-2-올

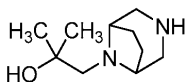


단계 1. tert-부틸 8-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트



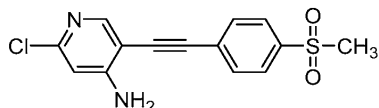
에탄올 (20 mL) 중 tert-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트 (1 g, 4.71 mmol)의 용액에 1-클로로-2-메틸-프로판-2-올 (1.53 g, 14.13 mmol) 및 DIEA (2.45 g, 18.84 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 100℃에서 20시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 석유 에테르/ EtOAc (3:1)를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (780 mg, 58.2% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.99 (s, 1H), 3.57 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.08 (s, 6H). LCMS (M+H) $^+$ = 285.3.

단계 2. 1-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸-프로판-2-올



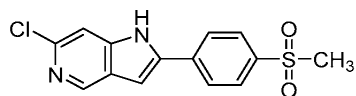
DCM (4 mL) 및 메탄올 (0.5 mL) 중 tert-부틸 8-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트 (780 mg, 2.74 mmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산 중 4 M HCl (1.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3일 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (600 mg 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (M+H) $^+$ = 185.2.

단계 3. 2-클로로-5-[2-(4-메틸술폰닐페닐)에티닐]피리딘-4-아민



DMF (20 mL) 중 2-클로로-5-아이오도-피리딘-4-아민 (2 g, 7.86 mmol)의 용액에 1-에티닐-4-메틸술폰닐-벤젠 (1.7 g, 9.43 mmol), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (550 mg, 0.79 mmol), CuI (150 mg, 0.79 mmol) 및 TEA (2.39 g, 23.58 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 질소로 3회 탈기하고, 100℃에서 교반하였다. 3시간 후, 혼합물을 염화암모늄 용액 (100 mL)으로 희석하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na $_2$ SO $_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. LCMS (M+H) $^+$ = 306.9.

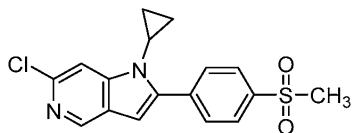
단계 4. 6-클로로-2-(4-메틸술폰닐페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘



DMF (20 mL) 중 2-클로로-5-[2-(4-메틸술폰닐페닐)에티닐]피리딘-4-아민 (2.4 g, 7.82 mmol)의 용액에 0℃에서 t-BuOK (2.63 g, 23.47 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na $_2$ SO $_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 용리액으로서 석유 에테르/EtOAc (1:4)를 사용하여 실리카 겔

칼럼 상에 적용하여 표제 화합물 (920 mg, 38.3% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 306.9.

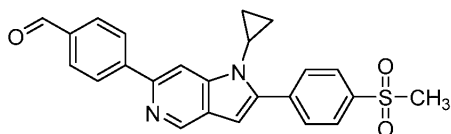
[0701] 단계 5. 6-클로로-1-시클로프로필-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘



[0702]

[0703] DCE (10 mL) 중 6-클로로-2-(4-메틸술폰닐페닐)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (500 mg, 1.63 mmol)의 용액에 Na_2CO_3 (518 mg, 4.89 mmol), 시클로프로필보론산 (420 mg, 4.89 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (388 mg, 2.44 mmol) 및 2,2'-비피리딘 (382 mg, 2.44 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 60°C에서 3일 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (60 mL)로 희석하고, DCM (3 x 60 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 플래쉬-HPLC (칼럼: C18; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 50 mL/분; 구배: 20분 내 10% B에서 48% B, 254/210 nm)에 의해 정제하여 표제 화합물 (230 mg, 40.7% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 4H), 7.65 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.77 (dt, J = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.05 (dd, J = 7.4, 5.4 Hz, 2H), 0.63-0.51 (m, 2H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 347.1.

[0704] 단계 6. 4-[1-시클로프로필-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]벤즈알데히드



[0705]

[0706] 1,4-디옥산 (4 mL) 및 물 (0.8 mL) 중 6-클로로-1-시클로프로필-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘 (230 mg, 0.66 mmol)의 용액에 K_3PO_4 (422 mg, 1.99 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈알데히드 (308 mg, 1.33 mmol) 및 Xphos-Pd-G3 (56 mg, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 질소로 3회 탈기하고, 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 플래쉬-HPLC (칼럼: C18 칼럼; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 50 mL/분; 구배: 12분 내 5% B에서 31% B; 파장: 254/210 nm)에 의해 정제하여 표제 화합물 (135 mg, 47.8% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 3H), 8.13-8.08 (m, 2H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 3.90 (tt, J = 7.1, 3.8 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.27-1.20 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 417.2.

[0707] 단계 7. 실시예 121

[0708] DCM (3 mL) 중 4-[1-시클로프로필-2-(4-메틸술폰닐페닐)피롤로[3,2-c]피리딘-6-일]벤즈알데히드 (50 mg, 0.12 mmol)의 용액에 1-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸-프로판-2-올 (66 mg, 0.36 mmol) 및 아세트산 (0.01 mL)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 혼합물에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (76 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 희석하고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 키네틱스 EVO C18 칼럼, 21.2*150, 5 μm ; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 5.5분 내 40% B에서 60% B, 60% B; 파장: 254/210 nm)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.6 mg, 11.6% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메

탄올-d₄) δ 8.85 (s, 1H), 8.06 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.99-7.83 (m, 3H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.86-3.66 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.30-3.11 (m, 5H), 2.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.00-1.81 (m, 4H), 1.25-1.11 (m, 8H), 0.71-0.63 (m, 2H). LCMS (M+H)⁺ = 585.3.

Ex. No.	구조
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

129	
130	

122	LCMS (M+H) ⁺ = 565.1. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.68 (s, 4H), 2.57 (s, 4H), 2.34 (s, 2H), 1.19 (s, 6H)
123	LCMS (M+H) ⁺ = 573.2. ¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (q, J = 8.6 Hz, 4H), 7.98-7.84 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.75-2.55 (m, 8H), 2.34 (s, 2H), 1.21-1.09 (m, 8H), 0.73-0.62 (m, 2H)
124	LCMS (M+H) ⁺ = 583.2. ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.00-7.52 (m, 6H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.79-2.45 (m, 8H), 2.34 (s, 2H), 1.19 (s, 6H)
125	LCMS (M+H) ⁺ = 561.3. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.20-7.92 (m, 4H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.80-2.30 (m, 9H), 1.75 (s, 6H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
126	LCMS (M+H) ⁺ = 533.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.49-2.33 (m, 8H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
127	LCMS (M+H) ⁺ = 588.3. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10-7.90 (m, 6H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.93-3.70 (m, 7H), 3.67-3.42 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.49-2.33 (m, 8H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
128	LCMS (M+H) ⁺ = 559.3. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.13-7.89 (m, 7H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.68-2.50 (m, 4H), 2.49-2.32 (m, 4H), 2.18 (s, 2H), 1.15-1.07 (m, 8H), 0.63-0.60 (m,

	2H)
129	LCMS (M+H) ⁺ = 573.4. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.13-8.03 (m, 7H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 8H), 1.51 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.15-1.08 (m, 8H), 0.63-0.59 (m, 2H)
130	LCMS (M+H) ⁺ = 585.4. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.24-7.90 (m, 7H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.66 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 2H), 2.00-1.65 (m, 4H), 1.28-0.90 (m, 8H), 0.75-0.50 (m, 2H)

생물학적 검정

본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 다수의 생물학적 검정에 의해 확인될 수 있다. 하기 예시된 생물학적 검정은 본 발명의 화합물을 사용하여 수행하였다.

TLR7/8/9 억제 리포터 검정

[0716]

인간 TLR7, TLR8 또는 TLR9 수용체를 과다발현하는 HEK-블루(Blue)TM-세포 (인비보젠(Invivogen))를 사용하여, 5개의 NF- κ B 및 AP-1-결합 부위에 융합된 IFN- β 최소 프로모터의 제어 하에 유도성 SEAP (분비 배아 알칼리성 포스파타제) 리포터 유전자를 사용하여 이들 수용체의 억제제를 스크리닝하였다. 간략하게, 세포를 그라이너 (Greiner) 384 웰 플레이트 (TLR7의 경우 웰당 15000개 세포, TLR8의 경우 20,000개 및 TLR9의 경우 25,000개)에 시딩한 다음, DMSO 중 시험 화합물로 처리하여 0.05 nM-50 μ M의 최종 용량 반응 농도 범위를 수득하였다. 실온에서 30분 화합물 전처리 후, 이어서 세포를 TLR7 리간드 (최종 농도 7.5 μ M의 가르디퀴모드), TLR8 리간드 (최종 농도 15.9 μ M의 R848) 또는 TLR9 리간드 (최종 농도 5 nM의 ODN2006)로 자극하여 SEAP의 생산을 유도하는 NF- κ B 및 AP-1을 활성화시켰다. 37°C, 5% CO₂에서 22시간 인큐베이션 후에, SEAP 수준을 제조업체의 설명서에 따라 SEAP의 검출을 가능하게 하는 세포 배양 배지인 HEK-블루TM 검출 시약 (인비보젠)의 첨가로 결정하였다. 퍼센트 억제는 공지된 억제제로 처리된 웰과 비교하여 효능제 플러스 DMSO 단독으로 처리된 웰에 존재하는 HEK-블루 신호의 % 감소로서 결정하였다.

Ex. No.	TLR9 IC ₅₀ (μ M)	TLR7 IC ₅₀ (μ M)	TLR8 IC ₅₀ (μ M)
1	0.161	1.7	21.0
2	0.157	2.7	29.0
3	0.082	3.3	37.7
4	0.243	9.5	23.5
5	0.133	8.2	> 50
6	0.296	8.0	23.3
7	0.111	> 50	5.2
8	0.058	6.8	25.9
9	0.021	2.9	1.5
10	0.066	13.8	5.2
11	0.020	1.5	21.4
12	0.036	n.d.	n.d.
13	0.191	17.3	> 50
14	0.313	8.2	> 50
15	0.039	14.0	> 50
16	0.084	5.7	47.9
17	0.019	2.3	> 50
18	0.194	13.6	> 50
19	0.130	5.2	> 50
20	0.153	9.2	> 50

[0717]

21	0.603	26.0	> 50
22	1.570	9.7	> 50
23	1.110	> 50	> 50
24	0.059	3.2	3.8
25	0.197	4.5	> 50
26	0.009	7.3	1.2
27	0.045	2.6	1.5
28	0.269	> 50	20.5
29	0.399	14.4	8.2
30	0.579	n.d.	n.d.
31	0.072	1.5	1.7
32	0.170	1.4	> 50
33	0.027	3.2	> 50
34	0.010	2.2	> 50
35	0.71	16.8	> 25
36	0.059	4.7	> 25
37	0.057	11.7	> 25
38	0.056	2.6	11.8
39	0.672	n.d.	n.d.
40	0.098	n.d.	n.d.
41	0.236	4.9	> 16.7
42	0.346	n.d.	n.d.
43	0.079	6.2	2.7
44	0.096	0.64	1.2
45	0.068	0.75	n.d.
46	0.213	n.d.	n.d.
47	0.077	14.7	> 25
48	0.385	2.1	> 25
49	6.76	n.d.	n.d.
50	2.41	n.d.	n.d.

[0718]

51	0.044	n.d.	n.d.
52	0.202	n.d.	n.d.
53	0.021	> 50	> 50
54	0.042	4.6	> 50
55	2.81	5.7	> 50
56	0.270	18.5	13.2
57	0.046	6.0	7.5
58	0.107	8.2	17.8
59	0.772	12.9	17.2
60	0.064	5.4	4.6
61	0.109	3.1	0.86
62	0.105	n.d.	n.d.
63	0.146	n.d.	n.d.
64	0.0064	n.d.	n.d.
65	0.136	n.d.	n.d.
66	0.136	n.d.	n.d.
67	0.025	n.d.	n.d.
68	0.299	n.d.	n.d.
69	0.078	23.7	> 25
70	0.260	> 25	> 25
71	0.003	n.d.	n.d.
72	0.411	n.d.	n.d.
73	0.359	n.d.	n.d.
74	0.058	1.6	19.4
75	0.075	2.2	9.6
76	0.053	0.6	18.3
77	0.126	1.9	19.2
78	0.147	2.7	9.4
79	0.035	2.7	9.5
80	7.28	n.d.	n.d.

[0719]

81	0.670	n.d.	n.d.
82	0.329	6.4	> 50
83	2.30	n.d.	n.d.
84	0.626	n.d.	n.d.
85	2.40	n.d.	n.d.
86	1.07	n.d.	n.d.
87	0.073	2.2	4.0
88	0.114	6.5	10.5
89	0.226	> 50	> 50
90	0.141	7.8	22.1
91	0.735	30.8	1.3
92	0.109	7.0	> 50
93	1.43	9.9	> 50
94	0.143	3.6	2.5
95	0.537	3.2	2.7
96	0.162	2.9	4.1
97	0.202	3.8	5.3
98	0.212	0.7	> 50
99	0.250	1.5	6.0
100	0.184	7.1	1.3
101	0.116	5.7	5.1
102	0.127	5.5	1.0
103	0.296	n.d.	n.d.
104	0.161	2.2	2.1
105	0.052	1.1	0.2
106	0.047	1.5	0.7
107	0.018	2.1	2.7
108	0.204	1.7	1.5
109	0.188	1.3	1.1
110	0.058	n.d.	n.d.

[0720]

111	0.113	n.d.	n.d.
112	0.087	n.d.	n.d.
113	0.153	n.d.	n.d.
114	0.047	14.2	> 50
115	0.615	16.0	2.1
116	0.059	3.2	19.0
117	0.557	7.8	16.7
118	0.057	1.7	8.1
119	0.543	n.d.	n.d.
120	0.553	n.d.	n.d.
121	0.129	0.6	> 50
122	0.103	17.1	3.7
123	0.085	3.7	17.6
124	0.451	> 50	> 50
125	0.133	3.1	11.3
126	1.260	n.d.	n.d.
127	0.422	n.d.	n.d.
128	0.115	2.8	7.9
129	0.118	3.6	5.6
130	0.092	1.9	6.4

[0721]

[0722]

n.d.: 결정되지 않음