



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월11일
(11) 등록번호 10-2819704
(24) 등록일자 2025년06월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/14 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/14 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7018258
- (22) 출원일자(국제) 2019년11월20일
심사청구일자 2022년10월04일
- (85) 번역문제출일자 2021년06월14일
- (65) 공개번호 10-2021-0093951
- (43) 공개일자 2021년07월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/062372
- (87) 국제공개번호 WO 2020/106816
국제공개일자 2020년05월28일
- (30) 우선권주장
62/770,428 2018년11월21일 미국(US)
62/884,486 2019년08월08일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
CN108530449 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
이난타 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 매사추세츠 워터타운 아르세날 스트리트 500
(우:02472)
- (72) 발명자
파나레세 조셉
미국 02148 메사추세츠주 몰든 스톤 레인 1
데이비스 텍스터
미국 02472 메사추세츠주 워터타운 헤르شم 스트리트 28
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

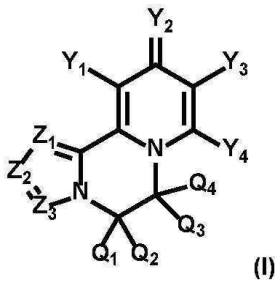
전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 윤은영

(54) 발명의 명칭 항바이러스제로서의 작용화된 헥테로사이클

(57) 요약

본 발명은 B형 간염 바이러스(HBV)에 의해 코딩된 단백질(들)을 억제하거나 또는 B형 간염 바이러스의 HBV 라이프 사이클의 작용을 간섭하며 또한 항바이러스제로도 유용한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 개시한다. 본 발명은 또한 HBV 감염을 앓는 대상에게 투여하기 위한 상술한 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여함으로써 대상에서 HBV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 31/20 (2018.01)

(72) 발명자

바르틀렛 사무엘

미국 02135 메사추세츠주 브라이튼 마켓 스트리트
410 아파트먼트 4

총 캐서린

미국 02478 메사추세츠주 벨몬트 어빙 스트리트 27
유닛 #2

켄튼 나다니엘

미국 02472 메사추세츠주 워터타운 마운트 오번 스트리트 764

오어 야트 썬

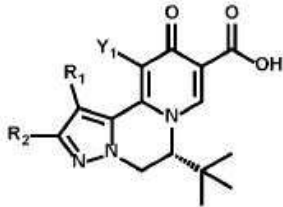
미국 02452 매사추세츠주 월썸 마이클크리스 드라이브 29

명세서

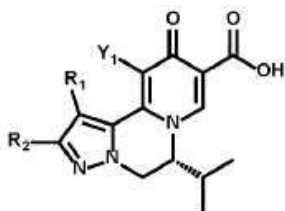
청구범위

청구항 1

하기 화학식 (XII-3) 또는 (XII-6)으로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(XII-3)



(XII-6)

식 중,

Y₁은 수소 또는 플루오로이고;

R₂는

- 1) 수소;
- 2) 할로젠;
- 3) 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬;
- 4) 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬;
- 5) 임의로 치환된 아릴;
- 6) 임의로 치환된 아릴알킬;
- 7) 임의로 치환된 헤테로아릴; 및
- 8) 임의로 치환된 헤테로아릴알킬

로부터 선택되며;

R₁은 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고,

여기서 각각의 임의로 치환된 기는 할로; C₁-C₄-알킬; 할로-C₁-C₄-알킬, C₂-C₄-알케닐; 할로-C₂-C₄-알케닐; C₃-C₆-시클로알킬, C₁-C₄-알콕시, 할로-C₁-C₄-알콕시, -CN, -OH, NH₂, C₁-C₄-알킬아미노, 디(C₁-C₄-알킬)아미노, 및 NO₂로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₂는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 각각의 임의로 치환된 기는 제1

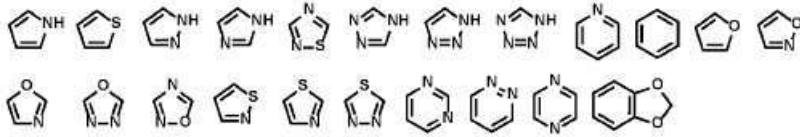
항에서 정의된 바와 같은 것인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R₂는 수소인 화합물.

청구항 4

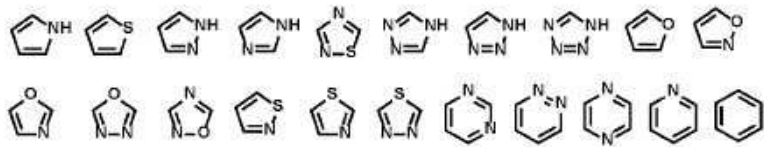
제1항에 있어서, R₁은 수소 원자의 제거에 의해 하기로부터 선택되는 것인 화합물:



여기서 각각의 기는 할로, CN, -OR₁₁, -NR₁₁R₁₂, 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고; R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 수소 및 -C₁-C₄ 알킬로부터 선택된다.

청구항 5

제1항에 있어서, R₁ 및 R₂는 수소 원자의 제거에 의해 하기로부터 각각 독립적으로 선택되는 것인 화합물:

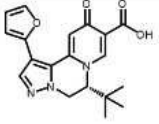
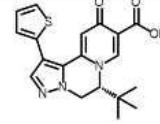
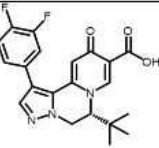
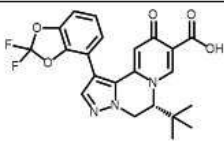
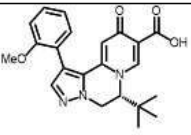
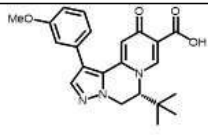
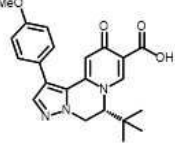
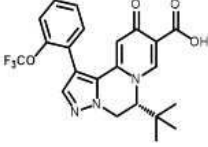
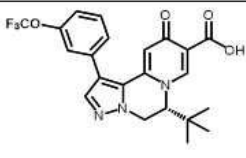
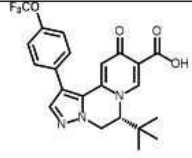
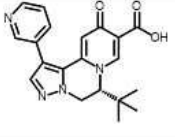
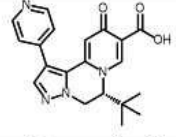
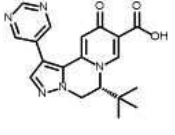
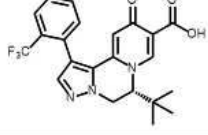


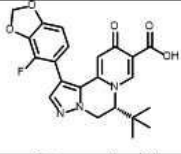
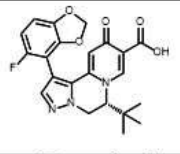
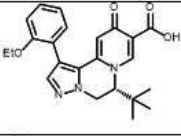
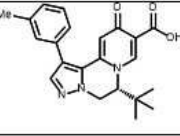
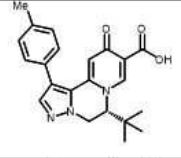
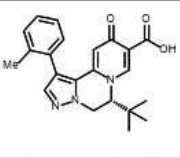
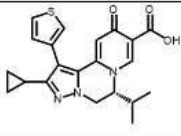
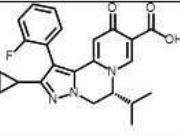
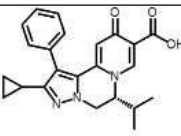
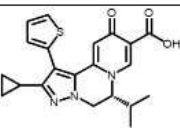
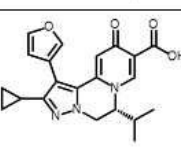
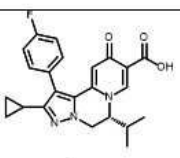
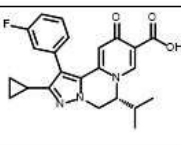
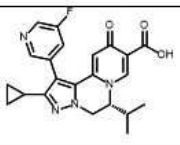
여기서 각각의 기는 임의로 치환되고, 각각의 임의로 치환된 기는 제1항에서 정의된 바와 같다.

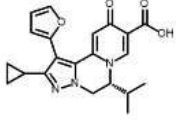
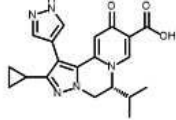
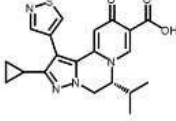
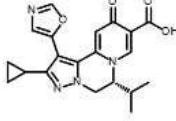
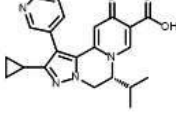
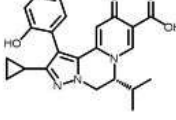
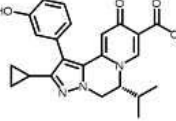
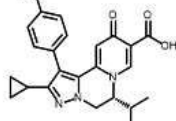
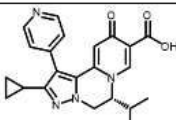
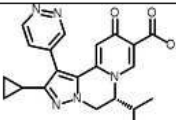
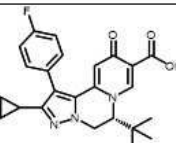
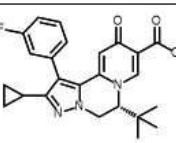
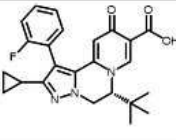
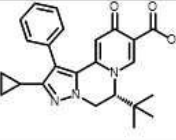
청구항 6

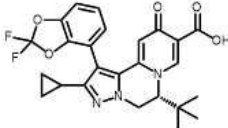
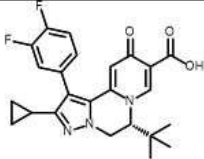
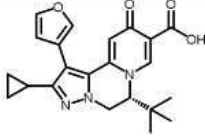
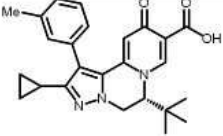
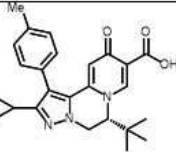
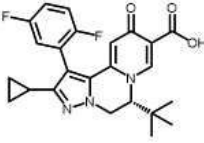
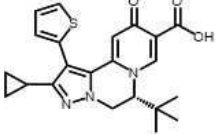
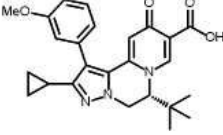
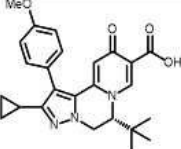
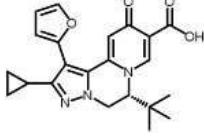
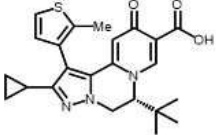
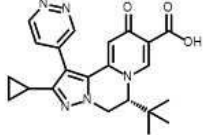
제1항에 있어서, 하기 제시된 화합물로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

화합물	구조	화합물	구조
91		94	
95		96	
97		98	
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	

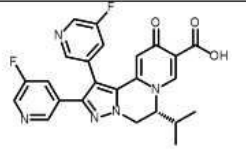
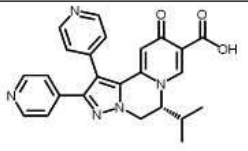
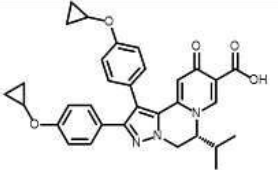
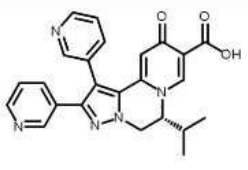
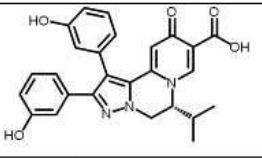
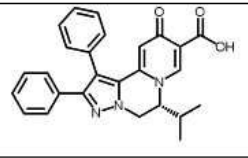
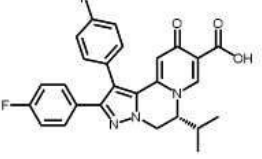
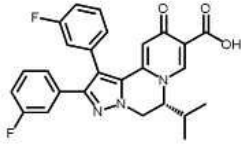
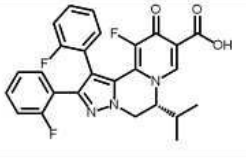
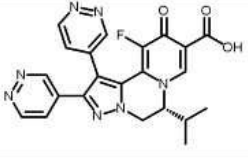
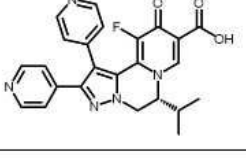
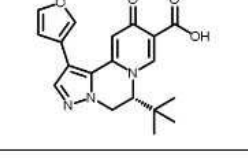
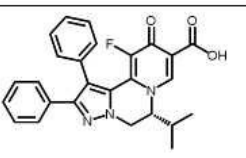
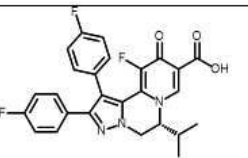
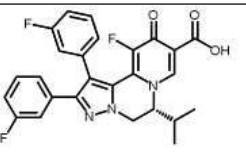
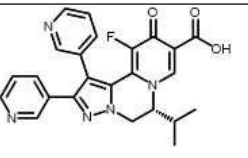
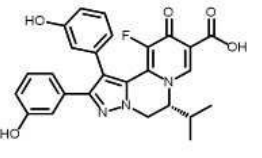
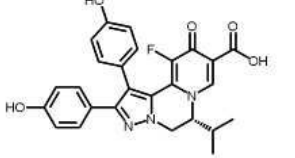
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	

122		123	
124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	
134		135	

136		137	
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	

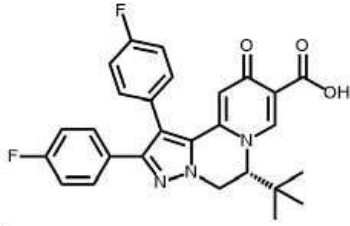
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	
160		161	

162		163	
164		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	

174		175	
176		177	
178		179	
180		181	
182		183	
184		185	
186		187	
188		189	
190		191	

청구항 7

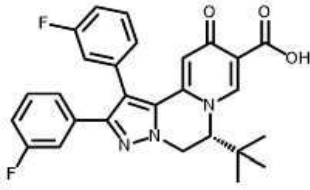
제6항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 8

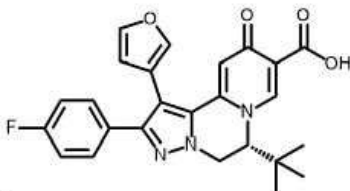
제6항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 9

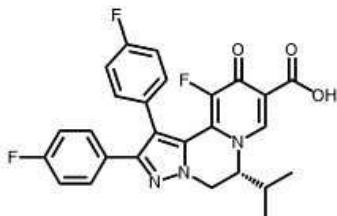
제6항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 10

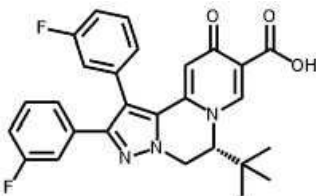
제6항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 11

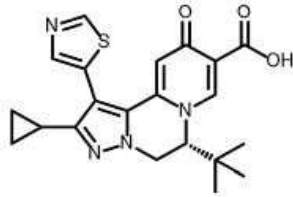
제6항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 12

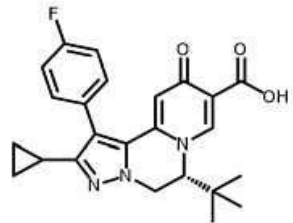
제6항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 13

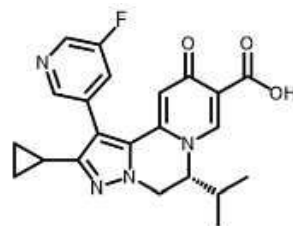
제6항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 14

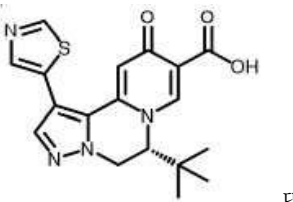
제6항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 15

제6항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 16

약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 조합된, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 HBV 감염의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물.

청구항 17

HBV 감염의 치료 또는 예방을 위한, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, HBV 폴리머라아제 억제제, 인터페론, 바이러스 침입 억제제, 바이러스 성숙 억제제, 문헌에 기술된 캡시드 어셈블리 조절제, 역 전사효소 억제제, TLR-작용제, 세포 바이러스 RNA 센서의 유도제 또는 치료 백신인 추가 치료제를 더 포함하는 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 2018년 11월 21일자 출원된 미국 가 출원 제62/770,428호 및 2019년 8월 8일자 출원된 제62/884,486호의 이익을 주장한다. 상기 출원의 전체 교시는 본원에서 참조로 포함된다.
- [0003] 기술 분야
- [0004] 본 발명은 일반적으로 간염 바이러스 복제 억제제로서 유용한 화합물 및 약학 조성물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 B형 간염 바이러스(HBV: hepatitis B virus)와 같은 바이러스 감염을 치료하는데 유용한 테트라시클릭 피리돈 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 본원에 개시된 바의 신규 테트라시클릭 피리돈 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 HBV 감염의 치료 및 예방에서 이들 화합물 및 조성물의 사용 방법을 제공한다.

배경 기술

- [0005] 전 세계적으로 2억 4천만 명이 넘는 사람들이 B형 간염 바이러스(HBV)에 만성적으로 감염된다. 이 환자 집단 중 적어도 2백만이 미국에 거주하고 있다. 만성 감염자의 경우, 많은 사람들이 경변증(cirrhosis) 또는 간세포 암종(HCC: hepatocellular carcinoma)으로 인한 간 질환의 합병증을 일으킬 것이다.
- [0006] HBV는 헤파드나바이러스 계열의 구성원이며, RNA 중간체의 역전사를 통해 복제될 수 있다. 3.2 kb HBV 게놈은 4개의 오버랩핑 오픈 리딩 프레임(ORF: open reading frame)이 있는 원형의 부분적으로 이중 가닥인 DNA 입체구조(rcDNA)로 존재한다. 이들은 바이러스의 핵, 폴리머라아제, 엔벨로프 및 X 단백질을 코딩한다. rcDNA는 바이러스 RNA의 전사 전에 세포에서 공유결합 폐환형 DNA(cccDNA: covalently closed circular DNA))로 변환되어야 한다. rcDNA는 전사적으로 불활성이기 때문에, cccDNA는 HBV 전사를 위한 유일한 템플레이트이며, 감염을 위해서는 그의 존재가 필요하다.
- [0007] HBV 바이러스 엔벨로프는 표면 항원 단백질(HBsAg)의 혼합물을 함유한다. HBsAg 코트는 3개의 단백질 중 가장 작은 것(SHBsAg)을 포함하는 공통 영역을 공유하는 3개의 단백질을 함유한다. 다른 2개의 단백질인 중간 HBsAg(MHBsAg) 및 대형 HBsAg(LHBsAg)는 둘 모두 추가의 폴리펩티드 세그먼트가 있는 SHBsAg의 세그먼트를 함유한다. SHBsAg, MHBsAg 및 LHBsAg는 또한 감염성 바이러스 입자 주위에서 발견되는 동일한 단백질을 함유하는 22 nm 입자로 알려진 비 감염성 서브바이러스 입자로 조립될 수 있다. 22 nm 입자는 감염성 HBV 비리온 주위에 존재하는 동일한 항원 표면 단백질을 함유하기 때문에, 이들은 중화 항체를 생산하는 백신으로 사용할 수 있다.
- [0008] 만성적으로 감염된 환자에서, 비감염성 22 nm 입자는 감염성 비리온보다 훨씬 더 많이 발견된다. 그 결과, 22 nm 입자는 감염된 숙주의 면역 반응으로부터 감염성 비리온을 보호할 수 있는 것으로 생각된다. 이들은 감염성 유혹물로 작용할 수 있을 뿐만 아니라, 면역 세포의 정상적인 기능도 억제하여 HBV에 대한 숙주의 면역 반응을 손상시킨다. 따라서 서브바이러스 입자의 수준을 감소시키는 것은 HBV 감염을 치료하기 위한 실현 가능한 치료 접근법이다.(WO2015/13990 참조).
- [0009] 임상 설정에서, 만성 HBV 감염의 진단 마커는 높은 HBsAg의 혈청 수준이다. 최근, 데이터는 지속적인 바이러스학적 반응(SVR: sustained virologic response)이 초기 치료 동안 HBsAg 감소에 상응하는 한편, HBsAg 및 기타 바이러스 항원에 대한 지속적인 노출은 부적절한 면역원성으로 이어질 수 있음을 시사하고 있다. 혈청 HBsAg의 더 높은 감소를 보이는 환자는 치료 후 상당히 더 높은 SVR에 도달하였다.
- [0010] 만성적으로 감염된 HBV 환자를 위한 현재의 치료 옵션은 수와 범위가 제한적이다. 이들은 인터페론 요법 및 HBV DNA 폴리머라아제의 뉴클레오시드 기제 억제제, 즉 엔테카비르 및 테노포비르를 포함한다. 현재의 표준 진료는 바이러스혈증 수준과 간 기능 장애의 허용을 감소시키는 데 전념하고 있지만 부정적인 부작용과 연관되어 있으며 약물 내성 HBV 돌연변이의 지속성을 증가시킨다. 현재 요법의 중요한 단점은 cccDNA의 간 저장소를 제거하거나, cccDNA에서 HBsAg의 전사를 방지하거나, 궁극적으로 면역 반응을 억제할 혈청으로의 HBsAg의 분비를 제한할 수 없다는 것이다. 화합물이 혈청 HBsAg 수준을 감소시키는 것으로 보고되어 있지만, HBV 요법으로 승인되어 있지 않다.(WO2015/113990, WO2015/173164, WO2016/023877, WO2016/071215, WO2016/128335, WO 2017/140821, WO2019097479, WO2019166951, WO2019123285, WO2018198079, WO2018073753, WO2018047109, WO2019110352, WO2019129681, WO2018087345, WO2018083136, WO2018083106, WO2018083081, WO2017216391, WO2018001952, WO2018001944, WO2016107832, WO2016177655, WO2017017042, WO2017017043, WO2017013046, WO2016128335,

WO2016071215, WO2015173164, WO2015113990, WO2018219356, WO2018130152, WO2018154466, WO2019069293, WO2017061466, WO2018181883, WO2018161960, WO2017205115, WO2018144605, WO2018085619, WO2018019297, 및 WO2018022282 참조).

[0011] 이러한 높은 충족되지 않은 임상적 요구로 인해 만성 HBV 감염에 대한 보다 효과적인 요법이 필요하다. 본 발명은 HBsAg를 함유하는 서브바이러스 입자의 분비를 억제하는 것으로 여겨지는 화합물의 제조 방법 및 사용 방법을 기술한다. 이러한 유형의 화합물은 HBV 감염을 치료하고 경변증 또는 HCC와 같은 간 질환 합병증의 발생을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

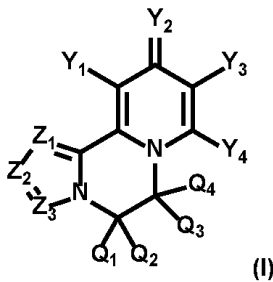
[0012] HBV 감염을 치료, 개선 또는 예방하는 신규 치료제가 당업계에 필요하다. 이들 치료제를 단일요법으로 또는 다른 HBV 치료 또는 보조 치료와의 조합으로 HBV 감염 환자에게 투여하면 예후가 유의하게 개선되고, 질환 진행이 감소하며 혈청 전환율이 향상될 것이다.

발명의 내용

[0013] 발명의 요약

[0014] 본 발명은 신규 항바이러스 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물, 뿐만 아니라 상기 화합물을 사용한 이러한 요법을 필요로 하는 대상에서의 바이러스(특히 HBV) 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 B형 간염 바이러스(HBV)에 의해 코딩된 단백질(들)을 억제하거나 HBV의 라이프 사이클을 방해하며 또한 항바이러스제로서도 유용하다. 또한, 본 발명은 상기 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0015] 본 발명은 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염, N-옥시드, 에스테르 및 프로드러그를 제공한다:



[0016]

[0017] 식 중,

[0018] Q₁, Q₂, Q₃, 및 Q₄는 수소, 할로, NR₁₁R₁₂, 임의로 치환된 -C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 -C₁-C₆ 알콕시, 임의로 치환된 -C₃-C₈ 시클로알킬; 임의로 치환된 -C₃-C₈ 시클로알케닐; 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬; 임의로 치환된 아릴; 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택되며;

[0019] 대안적으로, Q₁ 및 Q₂ 중 하나와 Q₃ 및 Q₄ 중 하나는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 0, 1, 2, 또는 3개의 이중 결합을 포함하는 임의로 치환된 3-8원 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭 고리를 형성하고;

[0020] 대안적으로, Q₁ 및 Q₂는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 0, 1, 2, 또는 3개의 이중 결합을 포함하는 임의로 치환된 3-8원 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭 고리를 형성하며;

[0021] 대안적으로, Q₃ 및 Q₄는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 0, 1, 2, 또는 3개의 이중 결합을 포함하는 임의로 치환된 3-8원 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭 고리를 형성하고;

[0022] Y₁은 수소, 할로, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이며;

[0023] Y₂는 O, NR₁₁, N(OR₁₁), 또는 N(NR₁₁)이고;

[0024] Y₃은 -COOR₁₁, -C(O)NHSO₂R₁₁, -C(O)NHSO₂NR₁₁R₁₂, 또는 1,2,4-옥사디아졸-3-일-5(4H)-온이거나, 또는 Y₃은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C₅-C₆ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로시클로알킬이며;

- [0025] Y_4 는 수소 또는 임의로 치환된 메틸이고;
- [0026] 대안적으로, Y_2 및 Y_3 은 함께 1, 2, 또는 3개의 이중 결합을 포함하는 임의로 치환된 5-12원 헤테로시클릭 고리를 형성하며;
- [0027] Z_1 은 N 또는 CR_1 이고, Z_2 는 N 또는 CR_2 이며, Z_3 은 N 또는 CR_3 이고, 단 Z_1 , Z_2 및 Z_3 중 적어도 하나는 N이고;
- [0028] R_1 , R_2 및 R_3 은 각각 독립적으로 하기로부터 선택되며:
- [0029] 1) 수소;
- [0030] 2) 할로젠;
- [0031] 3) $-NO_2$;
- [0032] 4) 시아노;
- [0033] 5) 임의로 치환된 $-C_1-C_8$ 알킬;
- [0034] 6) 임의로 치환된 $-C_2-C_8$ 알케닐;
- [0035] 7) 임의로 치환된 $-C_2-C_8$ 알키닐;
- [0036] 8) 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬;
- [0037] 9) 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클로알킬;
- [0038] 10) 임의로 치환된 아릴;
- [0039] 11) 임의로 치환된 아릴알킬;
- [0040] 12) 임의로 치환된 헤테로아릴;
- [0041] 13) 임의로 치환된 헤테로아릴알킬;
- [0042] 14) $-SR_{11}$;
- [0043] 15) $-S(O)_2R_{11}$;
- [0044] 16) $-S(O)_2N(R_{11})(R_{12})$;
- [0045] 17) $-C(O)R_{11}$;
- [0046] 18) $-C(O)OR_{11}$;
- [0047] 19) $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$;
- [0048] 20) $-C(O)N(R_{11})S(O)_2(R_{12})$;
- [0049] 21) $-N(R_{11})(R_{12})$;
- [0050] 22) $-N(R_{13})C(O)N(R_{11})(R_{12})$;
- [0051] 23) $-N(R_{11})C(O)(R_{12})$;
- [0052] 24) $-N(R_{11})C(O)_2(R_{12})$;
- [0053] 25) $-N(R_{13})S(O)_2N(R_{11})(R_{12})$;
- [0054] 26) $-N(R_{11})S(O)_2(R_{12})$;

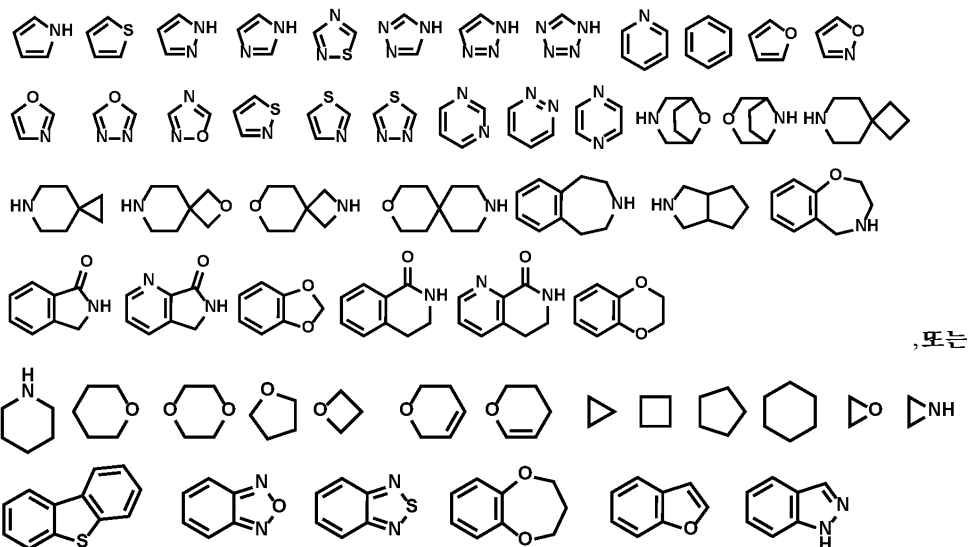
- [0055] 27) $-OR_{11}$;
- [0056] 28) $-OC(O)R_{11}$;
- [0057] 29) $-OC(O)OR_{11}$; 및
- [0058] 30) $-OC(O)N(R_{11})(R_{12})$;
- [0059] 식 중 R_{11} , R_{12} , 및 R_{13} 은 수소, 임의로 치환된 $-C_1-C_8$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_2-C_8$ 알케닐, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된다. 대안적으로, R_{11} 및 R_{12} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 0, 1, 2, 또는 3개의 이중 결합을 포함하는 임의로 치환된 3-8원 헤테로시클릭을 형성한다. 바람직하게는, R_2 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 비시클릭 헤테로시클로알킬이고, 더 바람직하게는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0060] 바람직하게는 R_1 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클로알킬이며; R_2 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클로알킬이다.
- [0061] 특정 실시양태에서, Z_3 은 N이고, Z_1 은 CR_1 이며 Z_2 는 CR_2 이고, R_2 는 수소; 할로젠; 시아노; 임의로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬; 임의로 치환된 $-C_3-C_7$ 시클로알킬; 임의로 치환된 3 내지 7원 헤테로시클로알킬; $-NH_2$; $-NHC_1-C_6$ 알킬; $-OH$; 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬이 아니다. 이 실시양태에서, R_2 는 바람직하게는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알킬이며, R_1 은 바람직하게는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 수소 또는 할로젠이다.
- [0062] 상기 언급된 각각의 바람직한 기는 하나의, 임의의 또는 모든 기타 바람직한 기와 조합하여 취할 수 있다.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0063] 발명의 상세한 설명
- [0064] 본 발명의 한 실시양태에서 상기 기술된 바의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 있다.
- [0065] 특정 실시양태에서, 본 발명은 Y_1 이 수소, F, Cl, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 인 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 바람직하게는 Y_1 은 H 또는 F이다.
- [0066] 특정 실시양태에서, 본 발명은 Y_2 가 0인 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0067] 특정 실시양태에서, 본 발명은 Y_3 가 $-COOH$, 또는 $-C(O)NHSO_2NR_{11}R_{12}$ 이거나, 또는 Y_3 가 트리아졸릴이고, 여기서 R_{11} 및 R_{12} 는 이전에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0068] 특정 실시양태에서, 본 발명은 Y_4 가 수소 또는 CH_3 인 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0069] 특정 실시양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 R_1 , R_2 및 R_3 , 바람직하게는 R_2 가 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 아릴알킬; 임의로 치환된 헤테로아릴; 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알킬인 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0070] 특정 실시양태에서, Z_3 은 N이며, Z_2 는 CR_2 이고, Z_1 은 CR_1 이며, 여기서 R_1 및 R_2 는 상기 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, R_1 은 수소 또는 할로젠이고, 바람직하게는 수소이다. 특정 실시양태에서, R_2 는 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 아릴알킬; 임의로 치환된 헤테로아릴; 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알킬이다.
- [0071] 특정 실시양태에서, Z_3 은 N이고, Z_1 은 CR_1 이며, Z_2 는 CR_2 이고, 여기서 R_1 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된

아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클로알킬이고; R_2 는 이전에 정의된 바와 같다. 바람직하게는, R_1 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬이며; R_2 는 이전에 정의된 바와 같다. 더 바람직하게는, R_1 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬이며; R_2 는 수소이다.

[0072] 특정 실시양태에서, Z_3 은 N이며, Z_1 은 CR_1 이고, Z_2 는 CR_2 이며, 여기서 R_2 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클로알킬이고; R_1 은 이전에 정의된 바와 같다. 바람직하게는, R_2 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬이며; R_1 은 이전에 정의된 바와 같다. 더 바람직하게는, R_2 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬이며; R_1 은 수소이다.

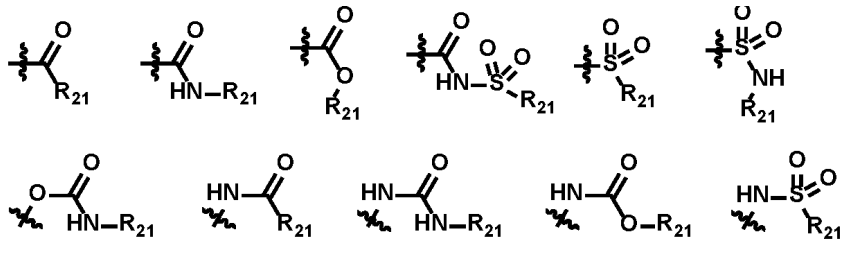
[0073] 특정 실시양태에서, Z_3 은 N이며, Z_1 은 CR_1 이고 Z_2 는 CR_2 이며, 여기서 R_1 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클로알킬이며; R_2 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클로알킬이다. 바람직하게는, R_1 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬이며; R_2 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬이다.

[0074] 특정 실시양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 R_1 , R_2 및 R_3 , 바람직하게는 적어도 하나의 R_1 및 R_2 가 수소 원자의 제거에 의해 하기 중 하나로부터 유도되는 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



[0075] 식 중 이들 기 각각은 할로, CN, $-OR_{11}$, $-NR_{11}R_{12}$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클릭으로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된다.

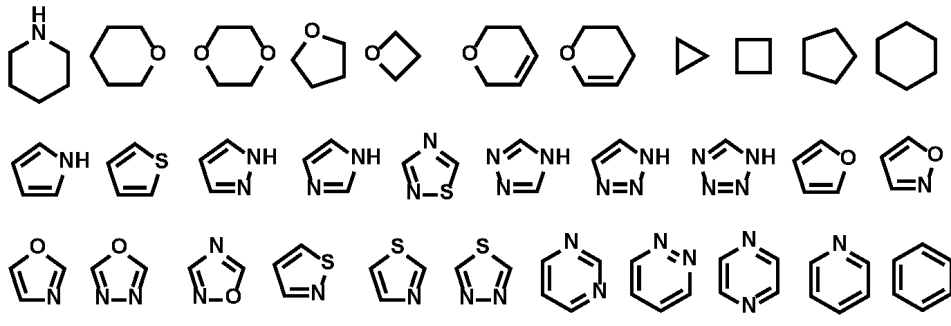
[0077] 특정 실시양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 R_1 , R_2 및 R_3 , 바람직하게는 적어도 하나의 R_1 및 R_2 가 하기 중 하나로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



[0078]

[0079]

식 중 각각의 R₂₁은 -CH₃, -이소프로필, -t-부틸, 또는 수소 원자의 제거에 의해 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택된다:



[0080]

[0081]

식 중 이들 기 각각은 할로, CN, -OR₁₁, -NR₁₁, R₁₂, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤 테로시클릭으로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된다.

[0082]

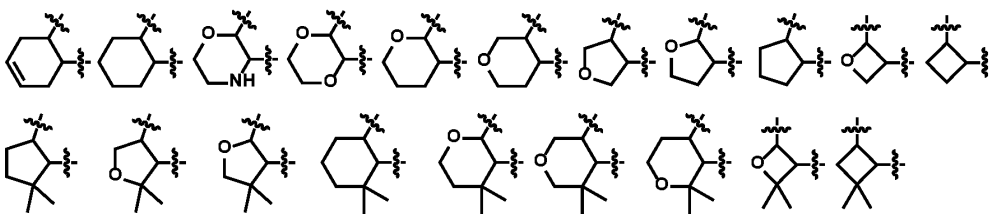
특정 실시양태에서, 본 발명은 Q₁이 수소, Cl 또는 F이고; Q₂는 수소, Cl 또는 F이며, Q₃은 수소, Cl 또는 F인 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0083]

특정 실시양태에서, 본 발명은 Q₄가 -t-부틸 또는 이소프로필인 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 되는 염에 관한 것이다.

[0084]

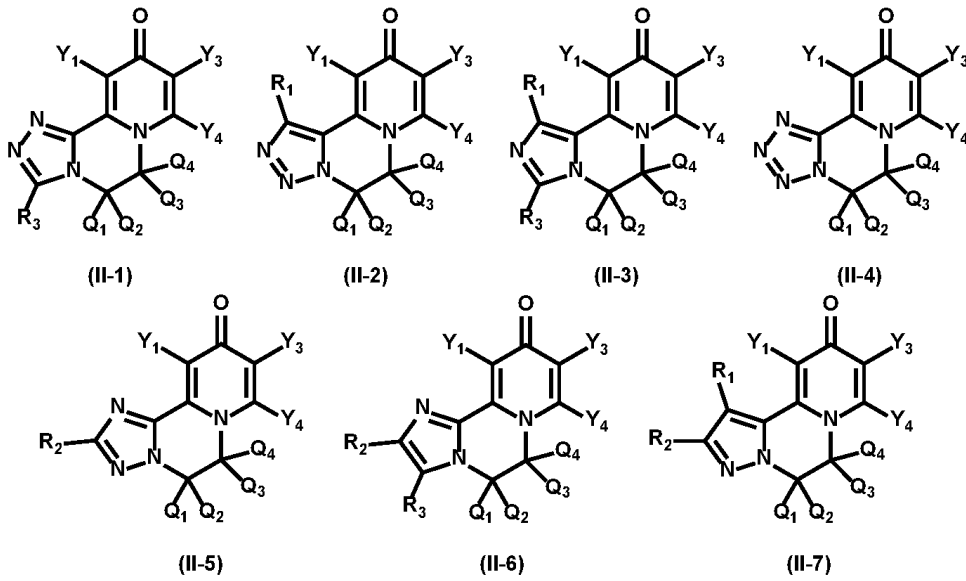
특정 실시양태에서, 본 발명은 Q₄가 Q₁ 또는 Q₂, 및 이들이 결합된 피페리딘 고리 상의 탄소 원자와 함께 하기 로부터 선택된 임의로 치환된 고리를 형성하는 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



[0085]

[0086]

특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II-1)~(II-7) 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되 는 염으로 표시된다:



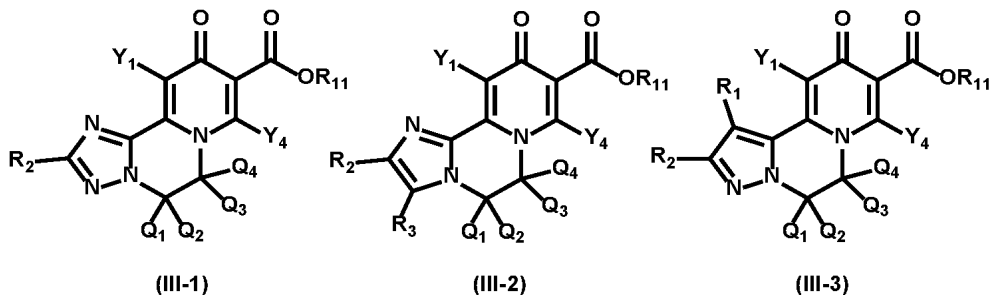
[0087]

[0088]

식 중 Y_1 , Y_3 , Y_4 , R_1 , R_2 , R_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , 및 Q_4 는 이전에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, Q_3 및 Q_4 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 스피로 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, Q_1 및 Q_3 은 둘 모두 수소이고, Q_2 및 Q_4 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 시스 융합 고리를 형성한다.

[0089]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (III-1) 또는 화학식 (III-2), 또는 화학식 (III-3), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



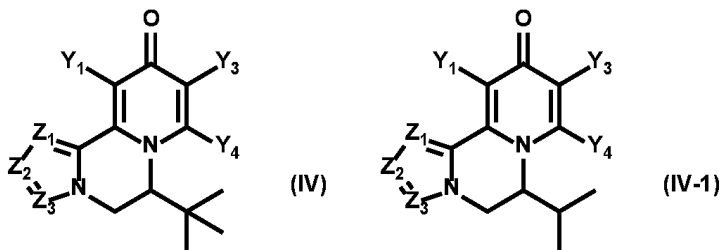
[0090]

[0091]

식 중 Y_1 , Y_4 , R_1 , R_2 , R_3 , R_{11} , Q_1 , Q_2 , Q_3 , 및 Q_4 는 이전에 정의된 바와 같다.

[0092]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IV) 또는 화학식 (IV-1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



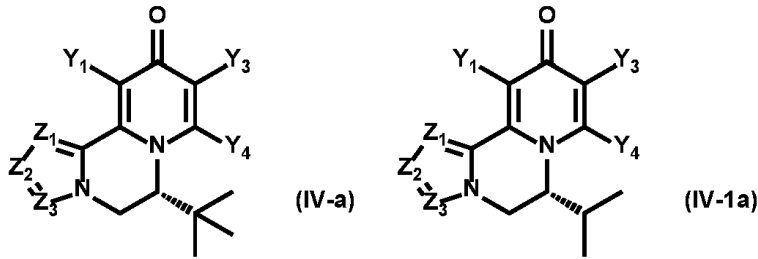
[0093]

[0094]

식 중 Y_1 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 , 및 Z_3 은 이전에 정의된 바와 같다.

[0095]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IV-a) 또는 화학식 (IV-1a), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



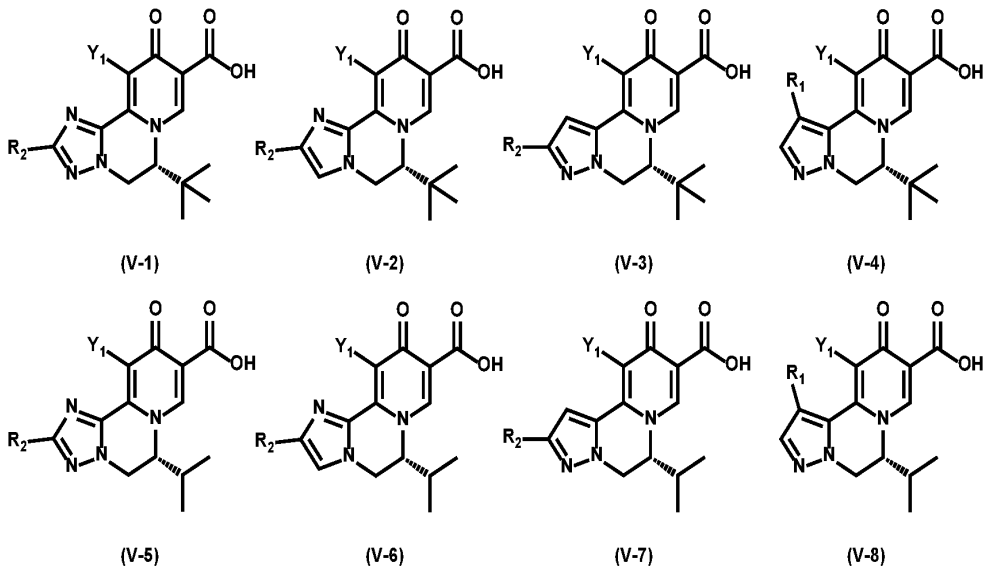
[0096]

[0097]

식 중 Y_1 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 , 및 Z_3 은 이전에 정의된 바와 같다.

[0098]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (V-1)~화학식 (V-8), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



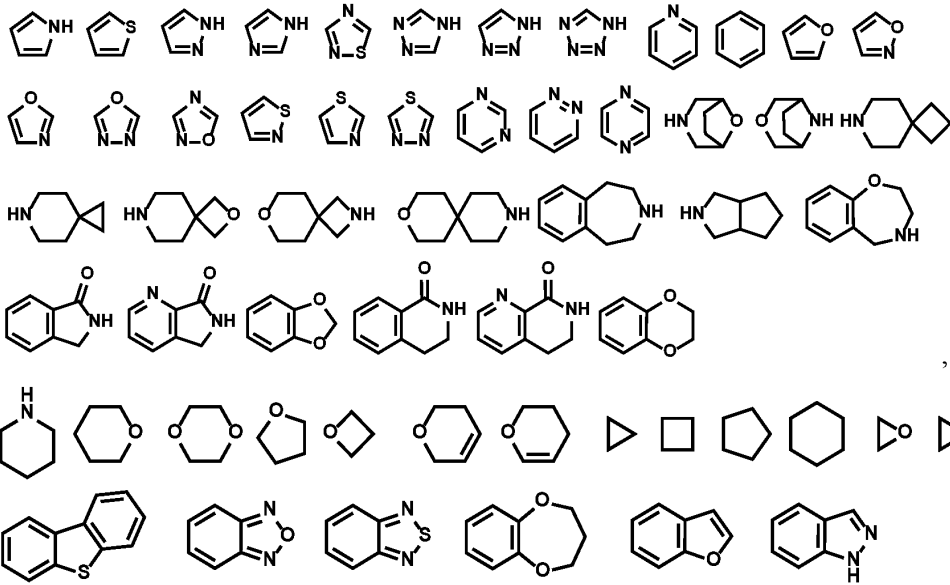
[0099]

[0100]

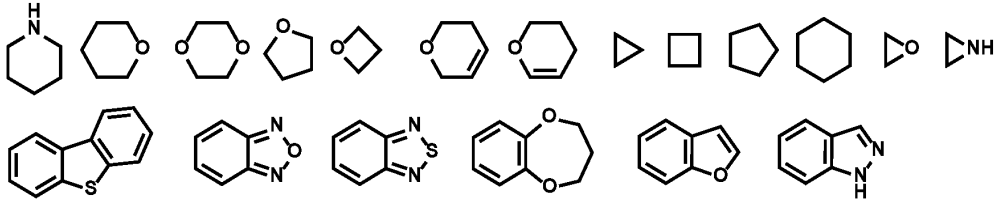
식 중 Y_1 , R_1 , 및 R_2 는 이전에 정의된 바와 같다. 바람직하게는, R_1 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬이고; R_2 는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 R_2 는 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬이다.

[0101]

특정 실시양태에서, 본 발명은 R_1 및 R_2 가 수소 원자의 제거에 의해 하기 중 하나로부터 유도된 것인 화학식 (V-1)~화학식 (V-8)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



, 또는



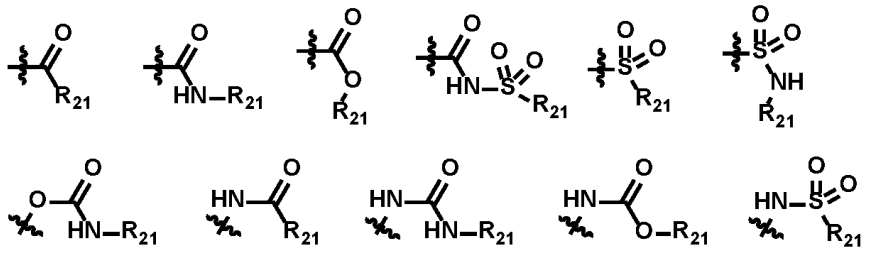
[0102]

[0103]

식 중 이들 기 각각은 할로, CN, -OR₁₁, -NR₁₁R₁₂, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클릭으로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된다.

[0104]

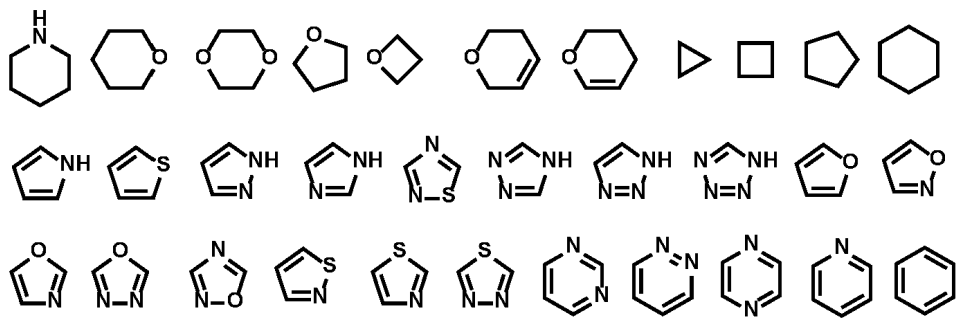
특정 실시양태에서, 본 발명은 R₁ 및 R₂가 하기 중 하나로부터 선택된 화학식 (V-1)~화학식 (V-8)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



[0105]

[0106]

식 중 각각의 R₂₁은 -CH₃, -이소프로필, -t-부틸, 또는 수소 원자의 제거에 의한 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택된다:

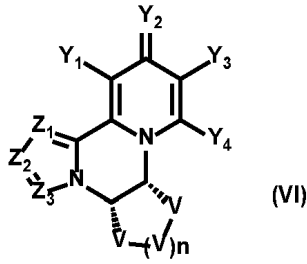


[0107]

[0108]

식 중 이들 기 각각은 할로, CN, -OR₁₁, -NR₁₁R₁₂, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클릭으로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된다.

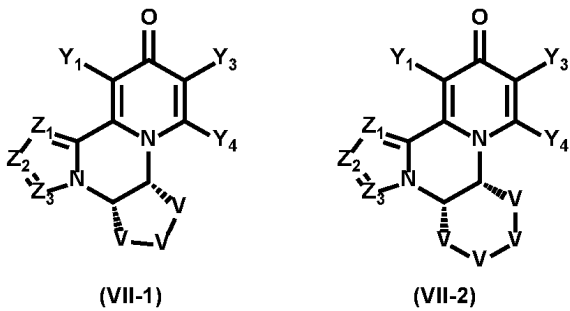
[0109] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (VI), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



[0110]

[0111] 식 중 Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 , 및 Z_3 은 이전에 정의된 바와 같으며, 하나의 V 는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-NR_{22}-$ 또는 $-C(R_{22})_2-$ 이고, 나머지 V 는 독립적으로 $-O-$, $-NR_{22}-$ 또는 $-C(R_{22})_2-$ 이며; 각각의 R_{22} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_2-C_6$ 알케닐, 임의로 치환된 $-C_2-C_6$ 알키닐, 임의로 치환된 C_1-C_6 알콕시; 임의로 치환된 $-C_3-C_7$ 시클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7원 헤테로시클릭, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고; n 은 0, 1, 2 또는 3이다. 특정 실시양태에서, 2개의 인접한 V 는 $-C(R_{22})_2-$ 이다. 대안적으로, 2개의 인접한 V 는 함께 $-C(R_{22})=C(R_{22})-$ 를 형성한다.

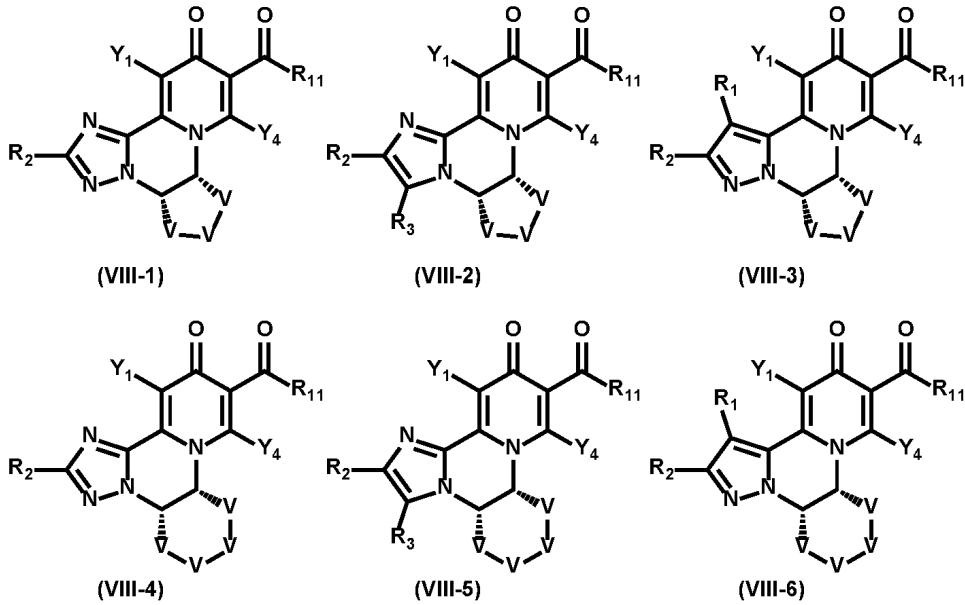
[0112] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (VII-1) 또는 화학식 (VII-2), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



[0113]

[0114] 식 중 Y_1 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , 및 V 는 이전에 정의된 바와 같다. 대안적으로, 2개의 인접한 V 는 함께 $-C(R_{22})=C(R_{22})-$ 를 형성하고, R_{22} 는 이전에 정의된 바와 같다.

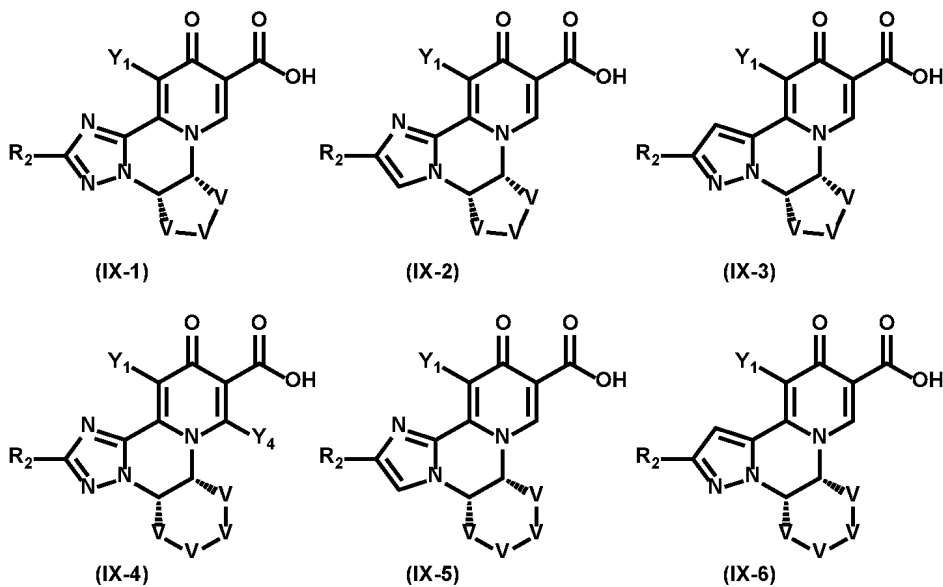
[0115] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (VIII-1)~(VIII-6) 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



[0116]

[0117] 식 중 Y_1 , Y_4 , R_1 , R_2 , R_3 , R_{11} , 및 V 는 이전에 정의된 바와 같다.

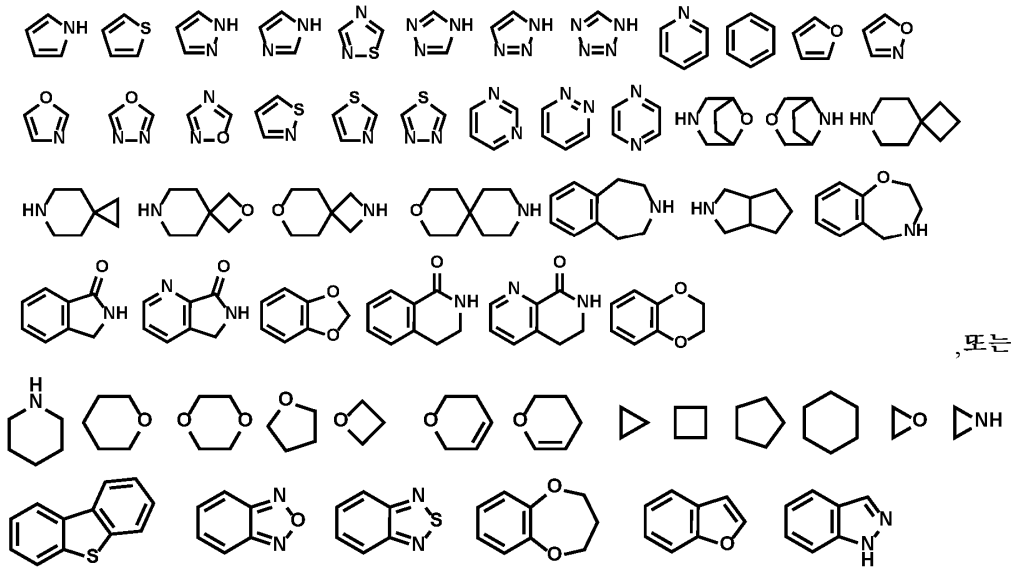
[0118] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IX-1)~(IX-6) 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



[0119]

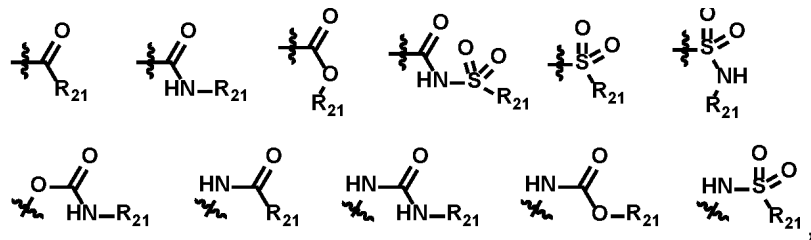
[0120] 식 중 Y_1 , R_2 및 V 는 이전에 정의된 바와 같다. 바람직하게는, R_2 는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 R_2 는 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬이다.

[0121] 또 다른 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IX-1)~(IX-6) 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시되며, 여기서 R_2 는 수소 원자의 제거에 의해 하기 중 하나로부터 유도된다:

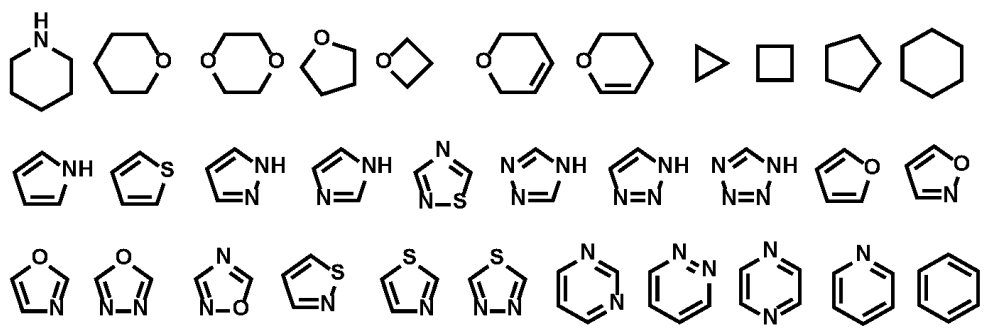


[0123] 식 중 이들 기 각각은 할로, CN, -OR₁₁, -NR₁₁R₁₂, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클릭으로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된다.

[0124] 또 다른 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IX-1)~(IX-6) 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시되며, 여기서 R₂는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택된다:

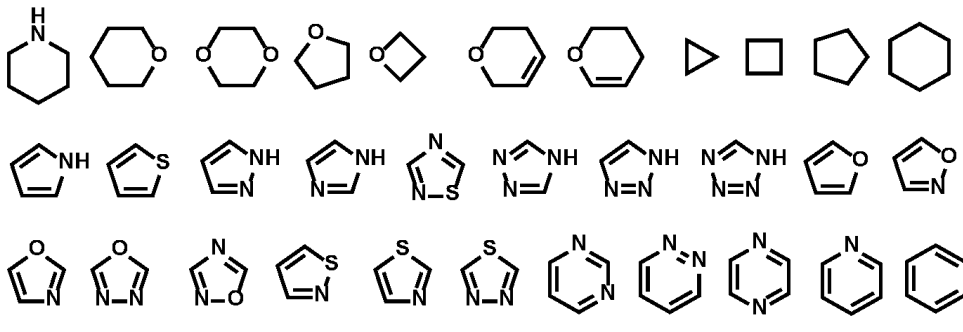


[0126] 식 중 각각의 R₂₁은 -CH₃, -이소프로필, -t-부틸, 또는 수소 원자의 제거에 의한 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택된다:



[0128] 식 중 이들 기 각각은 할로, CN, -OR₁₁, -NR₁₁R₁₂, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클릭으로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된다.

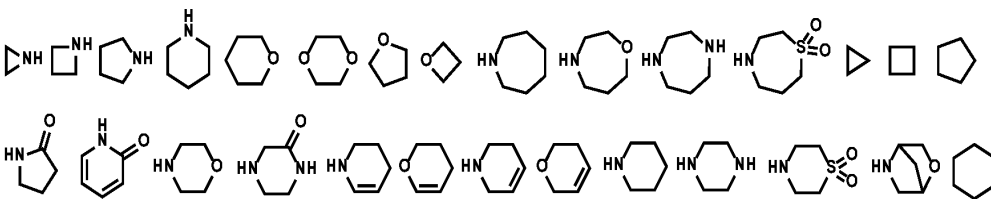
[0129] 또 다른 실시양태에서, 화합물은 화학식 (V-1), 화학식 (V-5), 화학식 (IX-1), 또는 화학식 (IX-4), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시되며, 여기서 R₂는 할로겐, -CN, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -C(O)CH₃, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OH, -OR₁₁, -NH₂, 및 -NHR₁₂로부터 선택되며, 상기 R₁₁ 및 R₁₂는 수소 원자의 제거에 의한 하기 중 하나로부터 각각 독립적으로 선택된다:



[0130]

[0131] 식 중 이들 기 각각은 할로, CN, -OR₁₁, -NR₁₁R₁₂, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클릭으로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된다.

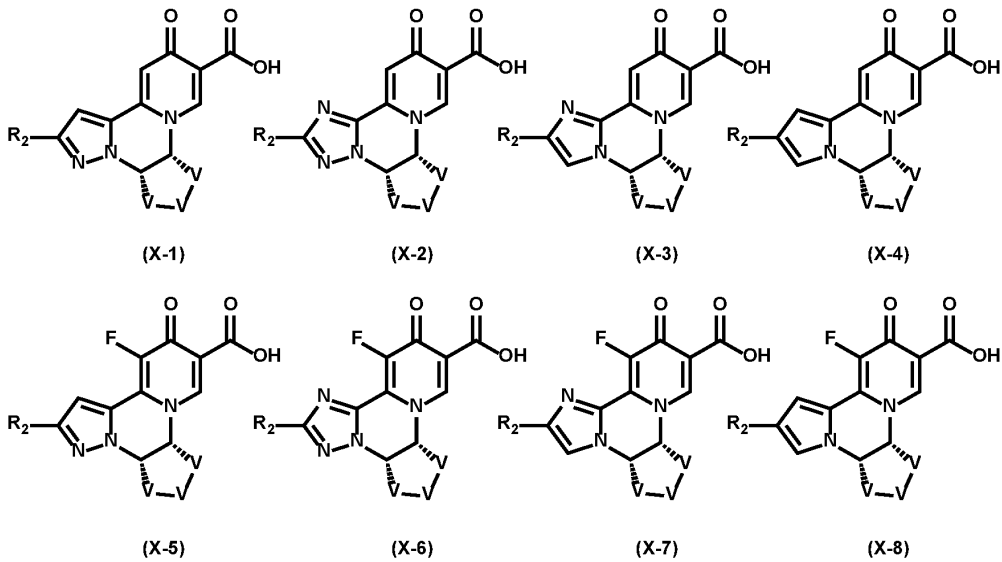
[0132] 또 다른 실시양태에서, 화합물은 화학식 (V-1), 화학식 (V-5), 화학식 (IX-1), 또는 화학식 (IX-4), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시되며, 여기서 R₂는 수소 원자의 제거에 의해 하기 중 하나로부터 유도된다:



[0133]

[0134] 식 중 이들 기 각각은 할로, CN, -OR₁₁, -NR₁₁R₁₂, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클릭으로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된다.

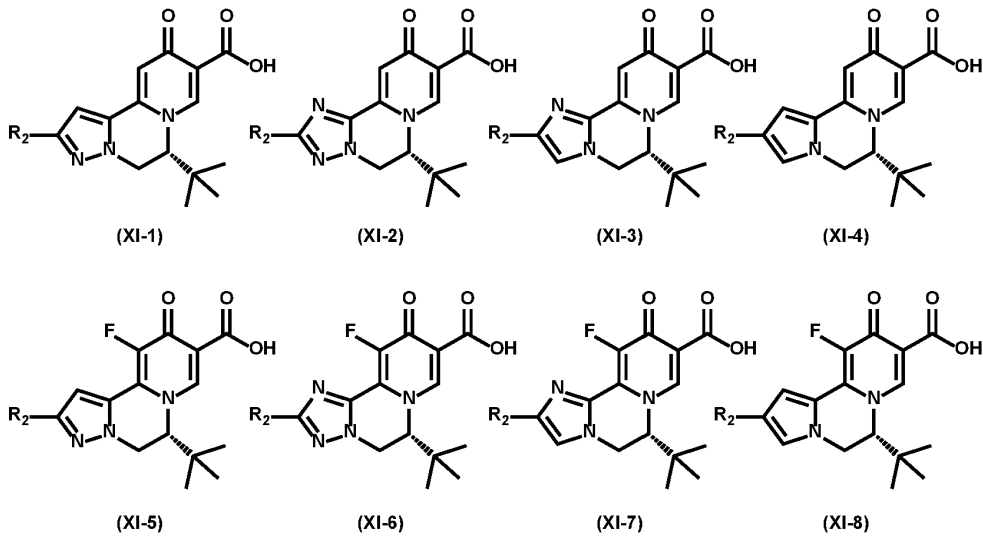
[0135] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (X-1)~(X-8) 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



[0136]

[0137] 식 중 R₂ 및 V는 이전에 정의된 바와 같다. 바람직하게는, R₂는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 -C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬이다.

[0138] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XI-1)~(XI-8) 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



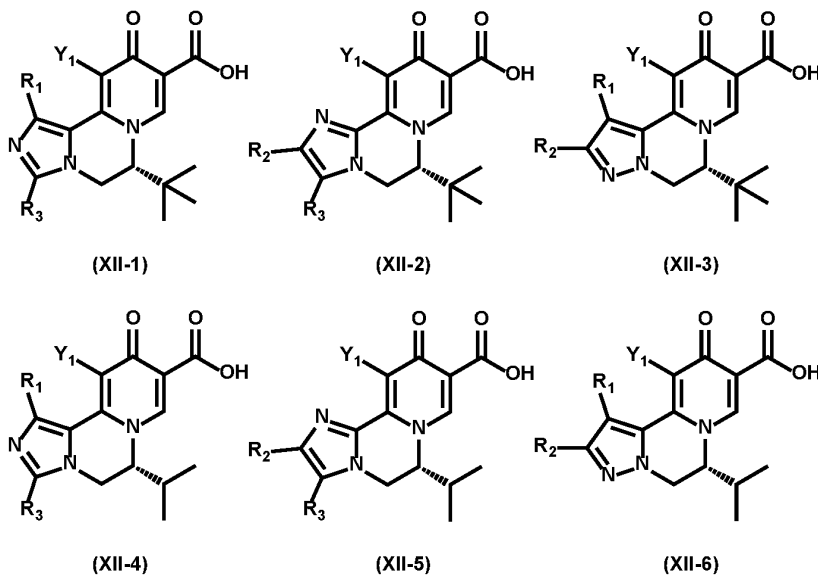
[0139]

[0140]

식 중 R_2 는 이전에 정의된 바와 같다. 바람직하게는, R_2 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬이다.

[0141]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XII-1)~(XII-6) 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



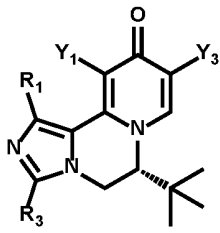
[0142]

[0143]

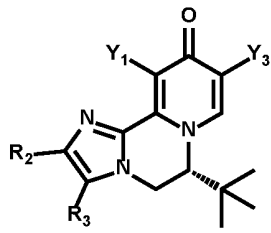
식 중 Y_1 , R_1 , R_2 , 및 R_3 은 이전에 정의된 바와 같다. 바람직하게는, Y_1 은 H 또는 F이고; R_1 , R_2 , 및 R_3 은 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다. 더 바람직하게는, Y_1 은 H이고; R_1 , R_2 , 및 R_3 은 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0144]

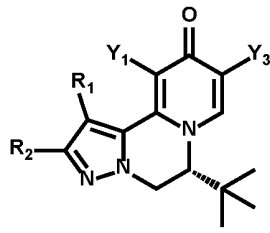
또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XIII-1)~(XIII-6) 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



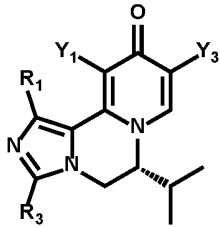
(XIII-1)



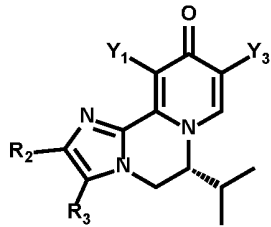
(XIII-2)



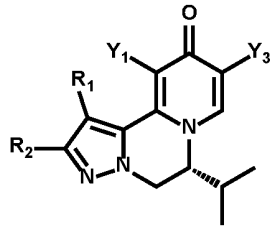
(XIII-3)



(XIII-4)



(XIII-5)



(XIII-6)

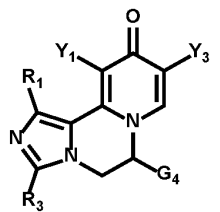
[0145]

[0146]

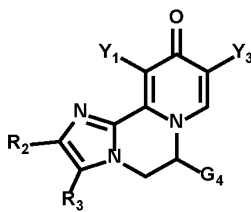
식 중 Y_1 , Y_3 , R_1 , R_2 , 및 R_3 은 이전에 정의된 바와 같다. 바람직하게는, Y_1 은 H 또는 F이고; Y_3 은 $-COOH$ 또는 트리아졸릴이며; R_1 , R_2 , 및 R_3 은 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다. 더 바람직하게는, Y_1 은 H이고; Y_3 은 $-COOH$ 이며, R_1 , R_2 , 및 R_3 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0147]

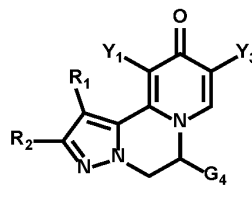
또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XIV-1)~(XIV-4) 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



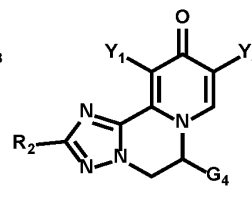
(XIV-1)



(XIV-2)



(XIV-3)



(XIV-4)

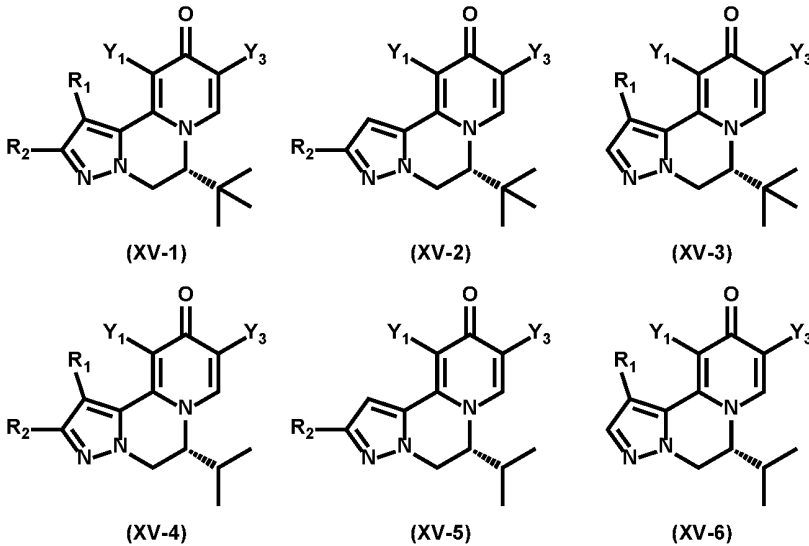
[0148]

[0149]

식 중 Y_1 , Y_3 , R_1 , R_2 , R_3 및 G_4 는 이전에 정의된 바와 같다. 바람직하게는, Y_1 은 H 또는 F이고; Y_3 은 $-COOH$ 또는 트리아졸릴이며; G_4 는 t-부틸 또는 이소프로필이고; R_1 , R_2 , 및 R_3 은 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다. 더 바람직하게는, Y_1 은 H이고; Y_3 은 $-COOH$ 또는 트리아졸릴이며; G_4 는 t-부틸 또는 이소프로필이고; R_1 , R_2 , 및 R_3 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0150]

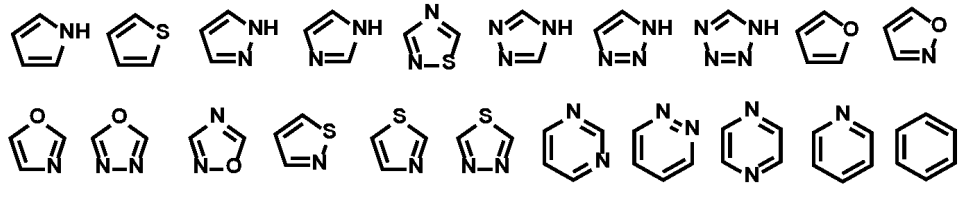
또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XV-1)~(XV-6) 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



[0151]

[0152] 식 중 Y_1 , Y_3 , R_1 , 및 R_2 는 이전에 정의된 바와 같다. 바람직하게는, Y_1 은 H 또는 F이고; Y_3 은 $-COOH$ 또는 트리아졸릴이며; R_1 , 및 R_2 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다. 더 바람직하게는, Y_1 은 H이고; Y_3 은 $-COOH$ 또는 트리아졸릴이며; R_1 및 R_2 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 및 임의로 치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다.

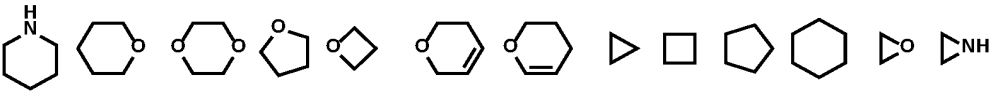
[0153] 또 다른 실시양태에서, 화합물은 화학식 (XII-1)~화학식 (XII-6), 또는 화학식 (XIII-1)~화학식 (XIII-6), 또는 화학식 (XIV-1)~화학식 (XIV-4), 또는 화학식 (XV-1)~화학식 (XV-6), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시되며, 여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 수소 원자의 제거에 의한 하기 중 하나로부터 각각 독립적으로 선택된다:



[0154]

[0155] 식 중 이들 기 각각은 임의로 치환된다.

[0156] 또 다른 실시양태에서, 화합물은 화학식 (XII-1)~화학식 (XII-6), 또는 화학식 (XIII-1)~화학식 (XIII-6), 또는 화학식 (XIV-1)~화학식 (XIV-4), 또는 화학식 (XV-1)~화학식 (XV-6), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시되며, 여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 수소 원자의 제거에 의한 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택된다:

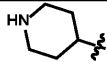




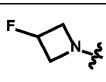
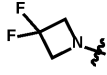
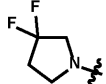




























[0157] 식 중 이들 기 각각은 임의로 치환된다.

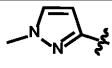








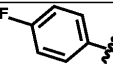
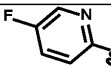










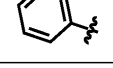
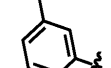

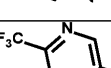
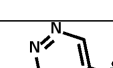
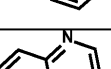

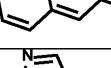
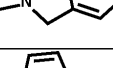
[0158] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (XII-1)~화학식 (XII-6), 또는 화학식 (XIII-1)~화학식 (XIII-6), 또는 화학식 (XIV-1)~(XIV-4), 또는 화학식 (XV-1)~화학식 (XV-6), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시되며, 여기서 적어도 하나의 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 하기 표의 기로부터 독립적으로 선택된다.

엔트리	R ₁ , R ₂ , 또는 R ₃	엔트리	R ₁ , R ₂ , 또는 R ₃
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

[0159]

19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

[0160]

53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

[0161]


83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	

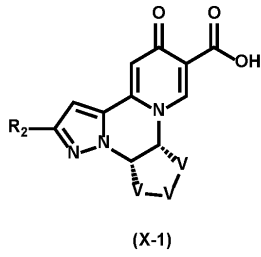
[0162]

103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

[0163]















[0164]

본 발명의 대표적인 화합물은 R₂ 및  가 표 1에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (X-1)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.



























































[0165]





























































표 1

화합물	R ₂		화합물	R ₂	
1-1			1-2		
1-3			1-4		
1-5			1-6		

[0166]

1-7			1-8		
1-9			1-10		
1-11			1-12		
1-13			1-14		
1-15			1-16		
1-17			1-18		
1-19			1-20		
1-21			1-22		
1-23			1-24		
1-25			1-26		
1-27			1-28		
1-29			1-30		
1-31			1-32		
1-33			1-34		

[0167]

1-35			1-36		
1-37			1-38		
1-39			1-40		
1-41			1-42		
1-43			1-44		
1-45			1-46		
1-47			1-48		
1-49			1-50		
1-51			1-52		
1-53			1-54		
1-55			1-56		
1-57			1-58		
1-59			1-60		
1-61			1-62		
1-63			1-64		

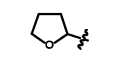
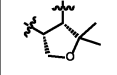
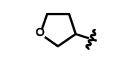
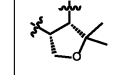
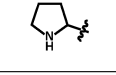
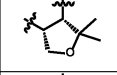
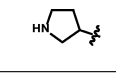
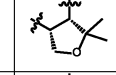
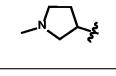
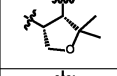
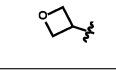
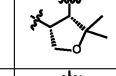
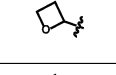
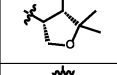
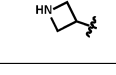
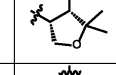
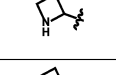
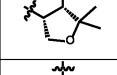
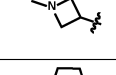
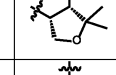
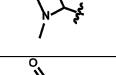
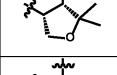
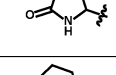
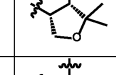
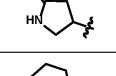
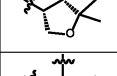
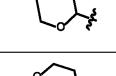
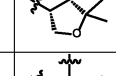
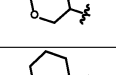
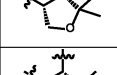
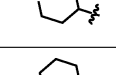
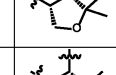
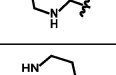
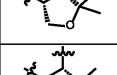
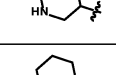
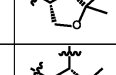
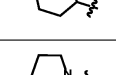
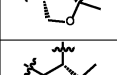

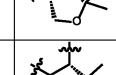
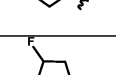
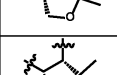
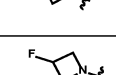
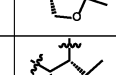
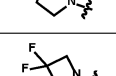
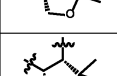
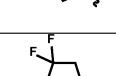
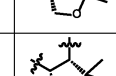
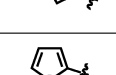
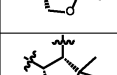
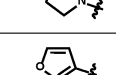
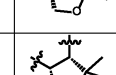
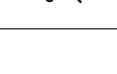
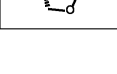
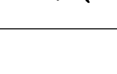
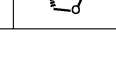
[0168]

1-65			1-66		
1-67			1-68		
1-69			1-70		
1-71			1-72		
1-73			1-74		
1-75			1-76		
1-77			1-78		
1-79			1-80		
1-81			1-82		
1-83			1-84		
1-85			1-86		
1-87			1-88		

























































[0169]

1-89			1-90		
1-91			1-92		
1-93			1-94		
1-95			1-96		
1-97			1-98		
1-99			1-100		
1-101			1-102		
1-103			1-104		
1-105			1-106		
1-107			1-108		


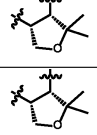

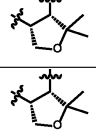

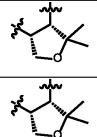

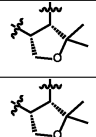

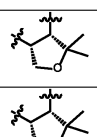
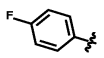
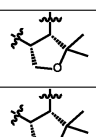
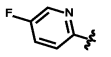
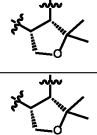

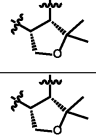

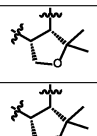

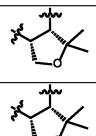

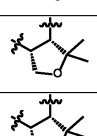

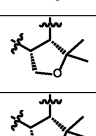

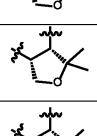

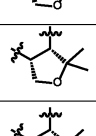

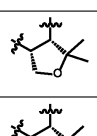

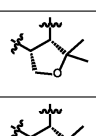

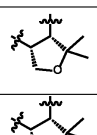
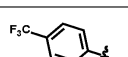
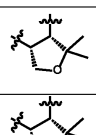
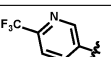
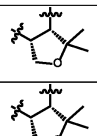

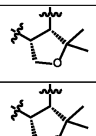
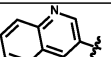
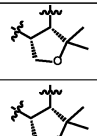
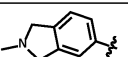
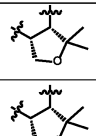
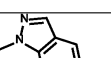
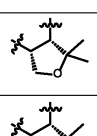
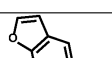
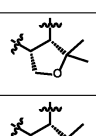
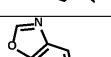
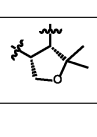
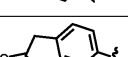
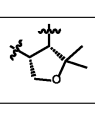
[0170]

1-109			1-110		
1-111			1-112		
1-113			1-114		
1-115			1-116		
1-117			1-118		
1-119			1-120		
1-121			1-122		
1-123			1-124		
1-125			1-126		
1-127			1-128		
1-129			1-130		
1-131			1-132		
1-133			1-134		
1-135			1-136		

[0171]

1-137			1-138		
1-139			1-140		
1-141			1-142		
1-143			1-144		
1-145			1-146		
1-147			1-148		
1-149			1-150		
1-151			1-152		
1-153			1-154		
1-155			1-156		
1-157			1-158		
1-159			1-160		
1-161			1-162		
1-163			1-164		

[0172]

1-165			1-166		
1-167			1-168		
1-169			1-170		
1-171			1-172		
1-173			1-174		
1-175			1-176		
1-177			1-178		
1-179			1-180		
1-181			1-182		
1-183			1-184		
1-185			1-186		
1-187			1-188		
1-189			1-190		

[0173]


1-191			1-192		
1-193			1-194		
1-195			1-196		
1-197			1-198		
1-199			1-200		
1-201			1-202		
1-203			1-204		
1-205			1-206		
1-207			1-208		
1-209			1-210		

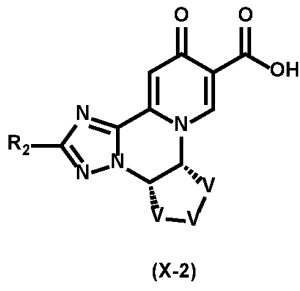
[0174]

1-211			1-212		
1-213			1-214		
1-215			1-216		
1-217			1-218		
1-219			1-220		

[0175]

[0176]

본 발명의 대표적인 화합물은 R₂ 및  가 표 2에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (X-2)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.



[0177]


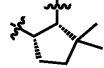

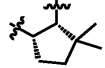

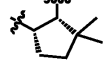

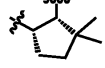

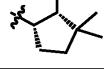

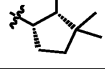

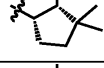

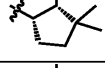

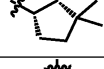

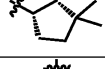

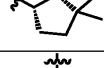

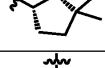





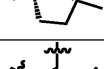



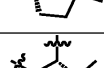

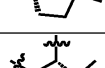

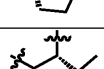

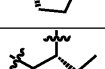

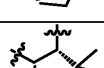

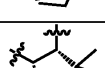

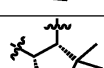

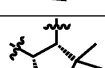

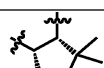

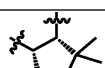

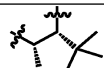

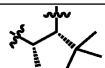




표 2

화합물	R ₂		화합물	R ₂	
2-1			2-2		

[0178]

2-3			2-4		
2-5			2-6		
2-7			2-8		
2-9			2-10		
2-11			2-12		
2-13			2-14		
2-15			2-16		
2-17			2-18		
2-19			2-20		
2-21			2-22		
2-23			2-24		
2-25			2-26		
2-27			2-28		
2-29			2-30		

[0179]

2-31			2-32		
2-33			2-34		
2-35			2-36		
2-37			2-38		
2-39			2-40		
2-41			2-42		
2-43			2-44		
2-45			2-46		
2-47			2-48		
2-49			2-50		
2-51			2-52		
2-53			2-54		
2-55			2-56		
2-57			2-58		
2-59			2-60		

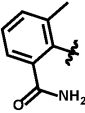
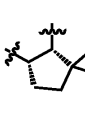
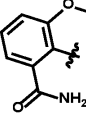
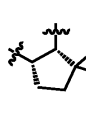
















































[0180]

2-61			2-62		
2-63			2-64		
2-65			2-66		
2-67			2-68		
2-69			2-70		
2-71			2-72		
2-73			2-74		
2-75			2-76		
2-77			2-78		
2-79			2-80		
2-81			2-82		
2-83			2-84		
2-85			2-86		

























































[0181]

2-87			2-88		
2-89			2-90		
2-91			2-92		
2-93			2-94		
2-95			2-96		
2-97			2-98		
2-99			2-100		
2-101			2-102		
2-103			2-104		
2-105			2-106		

[0182]

2-107			2-108		
2-109			2-110		
2-111			2-112		
2-113			2-114		
2-115			2-116		
2-117			2-118		
2-119			2-120		
2-121			2-122		
2-123			2-124		
2-125			2-126		
2-127			2-128		
2-129			2-130		
2-131			2-132		

[0183]

2-133			2-134		
2-135			2-136		
2-137			2-138		
2-139			2-140		
2-141			2-142		
2-143			2-144		
2-145			2-146		
2-147			2-148		
2-149			2-150		
2-151			2-152		
2-153			2-154		
2-155			2-156		
2-157			2-158		
2-159			2-160		

[0184]

2-161			2-162		
2-163			2-164		
2-165			2-166		
2-167			2-168		
2-169			2-170		
2-171			2-172		
2-173			2-174		
2-175			2-176		
2-177			2-178		
2-179			2-180		
2-181			2-182		
2-183			2-184		
2-185			2-186		

[0185]


2-187			2-188		
2-189			2-190		
2-191			2-192		
2-193			2-194		
2-195			2-196		
2-197			2-198		
2-199			2-200		
2-201			2-202		
2-203			2-204		
2-205			2-206		

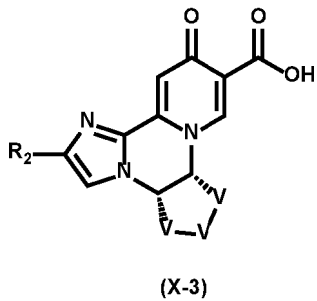
[0186]

2-207			2-208		
2-209			2-210		
2-211			2-212		
2-213			2-214		
2-215			2-216		
2-217			2-218		
2-219			2-220		

[0187]

[0188]

본 발명의 대표적인 화합물은 R₂ 및  가 표 3에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (X-3)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.



[0189]

표 3

화합물	R ₂		화합물	R ₂	
3-1			3-2		
3-3			3-4		
3-5			3-6		
3-7			3-8		
3-9			3-10		
3-11			3-12		
3-13			3-14		
3-15			3-16		
3-17			3-18		
3-19			3-20		
3-21			3-22		
3-23			3-24		
3-25			3-26		

[0190]

3-27			3-28		
3-29			3-30		
3-31			3-32		
3-33			3-34		
3-35			3-36		
3-37			3-38		
3-39			3-40		
3-41			3-42		
3-43			3-44		
3-45			3-46		
3-47			3-48		
3-49			3-50		
3-51			3-52		
3-53			3-54		
3-55			3-56		

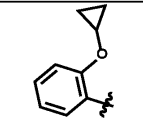
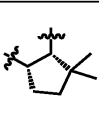
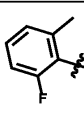
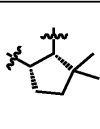
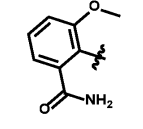
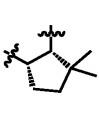
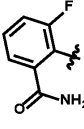
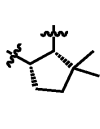
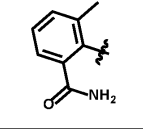
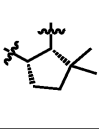
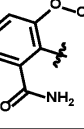
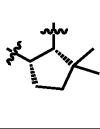
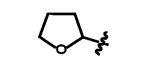


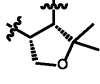
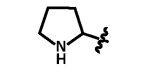


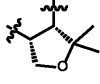
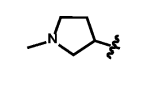


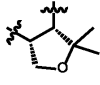



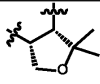
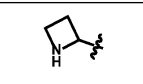


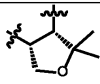
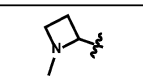


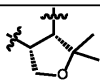
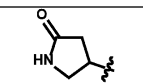


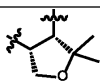
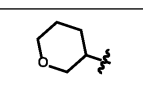


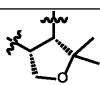
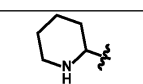


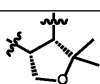
[0191]

3-57			3-58		
3-59			3-60		
3-61			3-62		
3-63			3-64		
3-65			3-66		
3-67			3-68		
3-69			3-70		
3-71			3-72		
3-73			3-74		
3-75			3-76		
3-77			3-78		
3-79			3-80		
3-81			3-82		

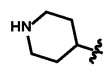
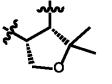
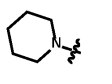
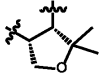
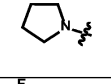
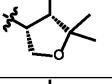

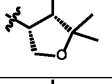
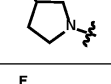
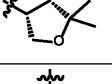
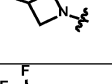
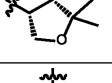
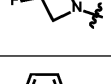
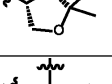
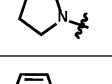
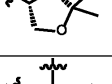
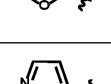
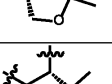
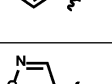
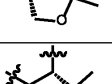
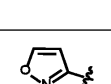
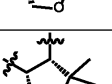
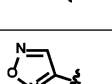
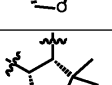
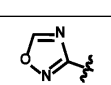
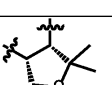
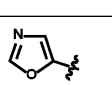
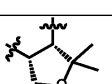
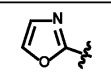
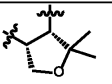
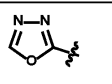
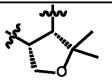
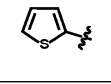
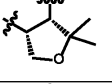
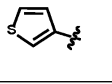
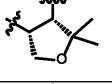
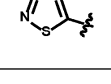
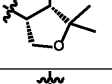
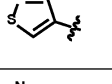
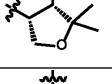
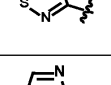
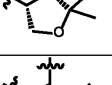
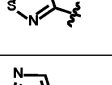
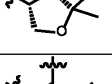
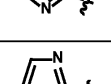
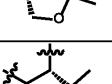
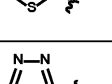
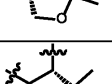
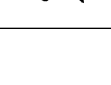
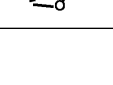
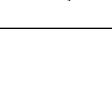
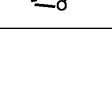




[0192]

3-83			3-84		
3-85			3-86		
3-87			3-88		
3-89			3-90		
3-91			3-92		
3-93			3-94		
3-95			3-96		
3-97			3-98		
3-99			3-100		
3-101			3-102		

[0193]

3-103			3-104		
3-105			3-106		
3-107			3-108		
3-109			3-110		
3-111			3-112		
3-113			3-114		
3-115			3-116		
3-117			3-118		
3-119			3-120		
3-121			3-122		
3-123			3-124		
3-125			3-126		



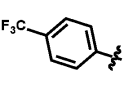

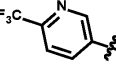



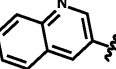

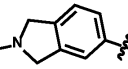

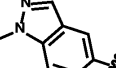



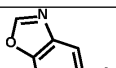

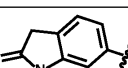















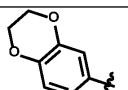



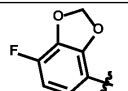





[0194]

3-127			3-128		
3-129			3-130		
3-131			3-132		
3-133			3-134		
3-135			3-136		
3-137			3-138		
3-139			3-140		
3-141			3-142		
3-143			3-144		
3-145			3-146		
3-147			3-148		
3-149			3-150		
3-151			3-152		
3-153			3-154		

[0195]

3-155			3-156		
3-157			3-158		
3-159			3-160		
3-161			3-162		
3-163			3-164		
3-165			3-166		
3-167			3-168		
3-169			3-170		
3-171			3-172		
3-173			3-174		
3-175			3-176		
3-177			3-178		
3-179			3-180		

[0196]


3-181			3-182		
3-183			3-184		
3-185			3-186		
3-187			3-188		
3-189			3-190		
3-191			3-192		
3-193			3-194		
3-195			3-196		
3-197			3-198		
3-199			3-200		
3-201			3-202		

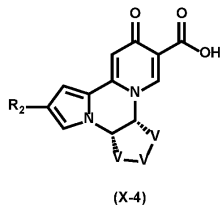
[0197]

3-203			3-204		
3-205			3-206		
3-207			3-208		
3-209			3-210		
3-211			3-212		
3-213			3-214		
3-215			3-216		
3-217			3-218		
3-219			3-220		

[0198]

[0199]

본 발명의 대표적인 화합물은 R₂ 및  가 표 4에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (X-4)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.

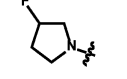
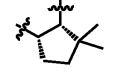
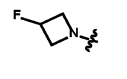
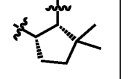
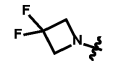
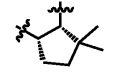
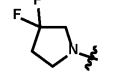
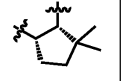
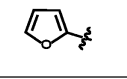
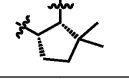
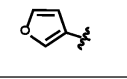
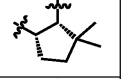
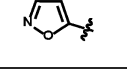
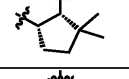
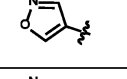
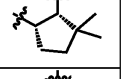
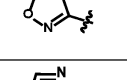
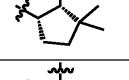
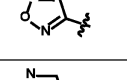
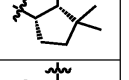
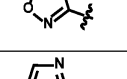
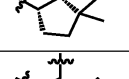
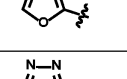
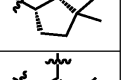
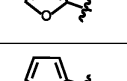
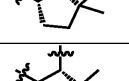
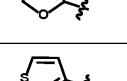
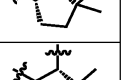
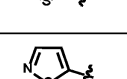
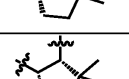
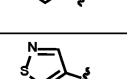
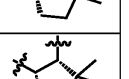
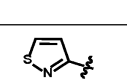
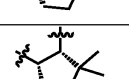
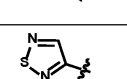
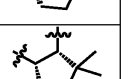
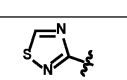
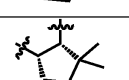
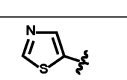
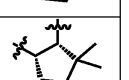
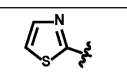
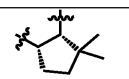
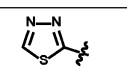
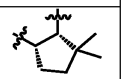
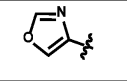
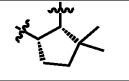
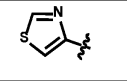
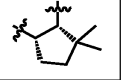
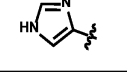
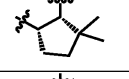
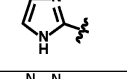
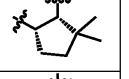
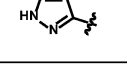
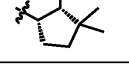
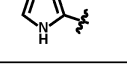
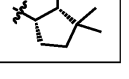






[0200]

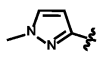
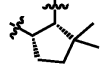
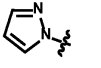
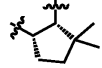
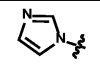
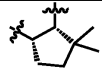
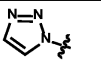
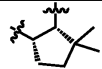
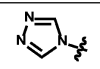
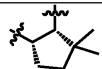
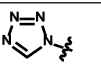
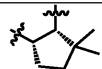
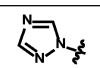
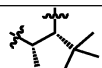
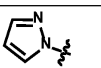
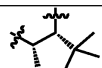
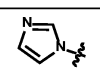
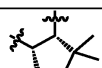
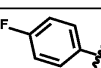
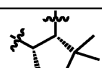
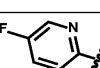
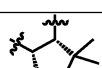
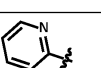
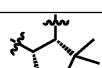
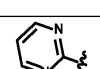
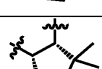
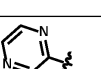
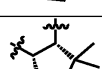
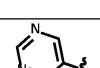
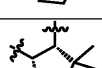
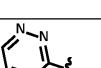
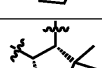
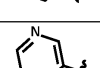
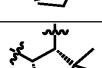
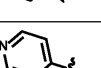
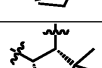
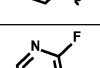
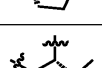
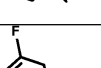
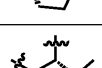
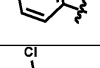

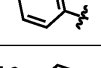

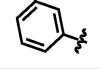
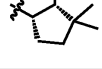
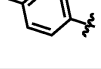
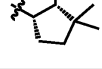
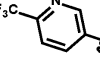
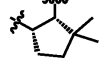
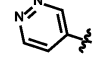
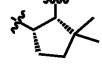
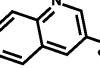
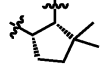
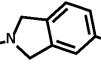
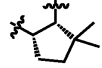
표 4

화합물	R ₂		화합물	R ₂	
4-1			4-2		
4-3			4-4		
4-5			4-6		
4-7			4-8		
4-9			4-10		
4-11			4-12		
4-13			4-14		
4-15			4-16		
4-17			4-18		
4-19			4-20		
4-21			4-22		

[0201]

4-23			4-24		
4-25			4-26		
4-27			4-28		
4-29			4-30		
4-31			4-32		
4-33			4-34		
4-35			4-36		
4-37			4-38		
4-39			4-40		
4-41			4-42		
4-43			4-44		
4-45			4-46		
4-47			4-48		
4-49			4-50		
4-51			4-52		

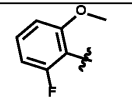
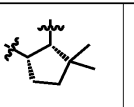
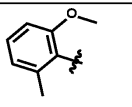
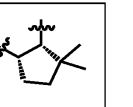
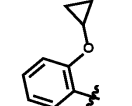
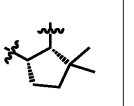
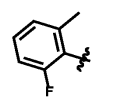
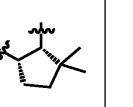
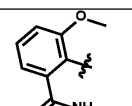
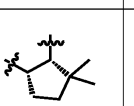
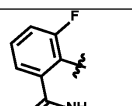
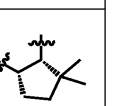
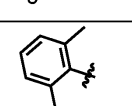
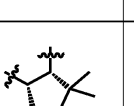
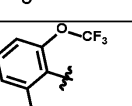
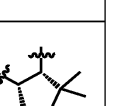
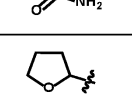
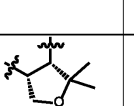
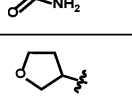
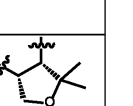
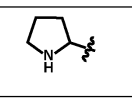
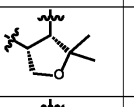
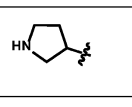
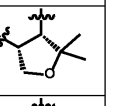
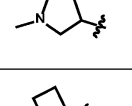
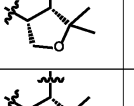
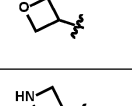
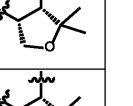
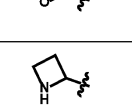
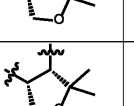
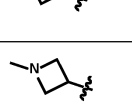
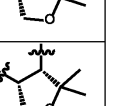
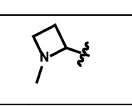
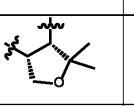
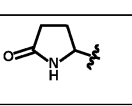
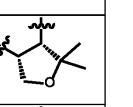
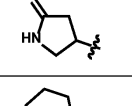
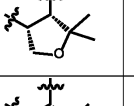
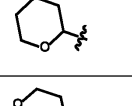
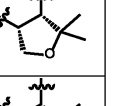
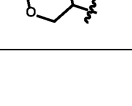
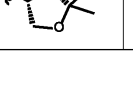
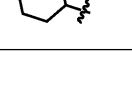
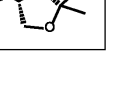




[0202]

4-53			4-54		
4-55			4-56		
4-57			4-58		
4-59			4-60		
4-61			4-62		
4-63			4-64		
4-65			4-66		
4-67			4-68		
4-69			4-70		
4-71			4-72		
4-73			4-74		
4-75			4-76		
4-77			4-78		
4-79			4-80		

[0203]

4-81			4-82		
4-83			4-84		
4-85			4-86		
4-87			4-88		
4-89			4-90		
4-91			4-92		
4-93			4-94		
4-95			4-96		
4-97			4-98		
4-99			4-100		



































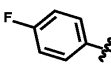





















[0204]

4-101			4-102		
4-103			4-104		
4-105			4-106		
4-107			4-108		
4-109			4-110		
4-111			4-112		
4-113			4-114		
4-115			4-116		
4-117			4-118		
4-119			4-120		
4-121			4-122		
4-123			4-124		













































[0205]

4-125			4-126		
4-127			4-128		
4-129			4-130		
4-131			4-132		
4-133			4-134		
4-135			4-136		
4-137			4-138		
4-139			4-140		
4-141			4-142		
4-143			4-144		
4-145			4-146		
4-147			4-148		
4-149			4-150		
4-151			4-152		

[0206]

4-153			4-154		
4-155			4-156		
4-157			4-158		
4-159			4-160		
4-161			4-162		
4-163			4-164		
4-165			4-166		
4-167			4-168		
4-169			4-170		
4-171			4-172		
4-173			4-174		
4-175			4-176		
4-177			4-178		
4-179			4-180		

[0207]


4-181			4-182		
4-183			4-184		
4-185			4-186		
4-187			4-188		
4-189			4-190		
4-191			4-192		
4-193			4-194		
4-195			4-196		
4-197			4-198		
4-199			4-200		
4-201			4-202		

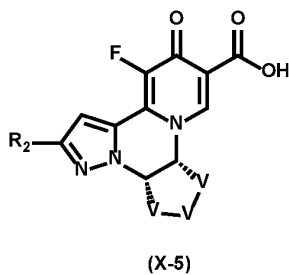
[0208]

4-203			4-204		
4-205			4-206		
4-207			4-208		
4-209			4-210		
4-211			4-212		
4-213			4-214		
4-215			4-216		
4-217			4-218		
4-219			4-220		

[0209]

[0210]

본 발명의 대표적인 화합물은 R_2 및  가 표 5에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (X-5)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.



[0211]

표 5

화합물	R ₂		화합물	R ₂	
5-1			5-2		
5-3			5-4		
5-5			5-6		
5-7			5-8		
5-9			5-10		
5-11			5-12		
5-13			5-14		
5-15			5-16		
5-17			5-18		
5-19			5-20		
5-21			5-22		

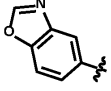
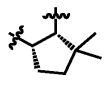
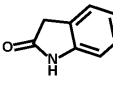
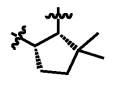
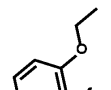
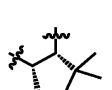
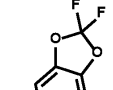
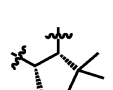
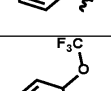
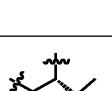
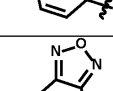
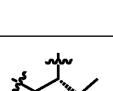
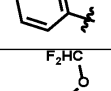
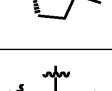
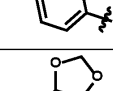
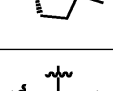
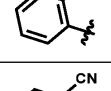
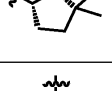
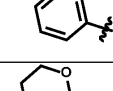
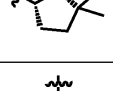
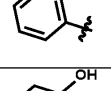
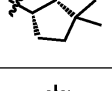
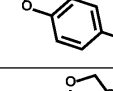
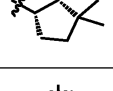
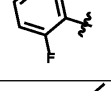
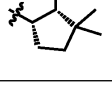
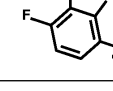
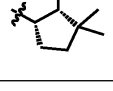
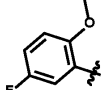
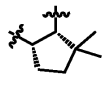
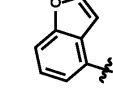
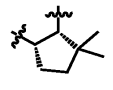
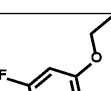
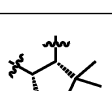
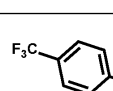
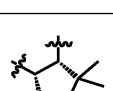
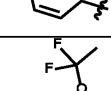
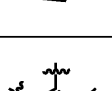
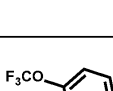
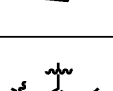
[0212]

5-23			5-24		
5-25			5-26		
5-27			5-28		
5-29			5-30		
5-31			5-32		
5-33			5-34		
5-35			5-36		
5-37			5-38		
5-39			5-40		
5-41			5-42		
5-43			5-44		
5-45			5-46		
5-47			5-48		
5-49			5-50		
5-51			5-52		

[0213]

5-53			5-54		
5-55			5-56		
5-57			5-58		
5-59			5-60		
5-61			5-62		
5-63			5-64		
5-65			5-66		
5-67			5-68		
5-69			5-70		
5-71			5-72		
5-73			5-74		
5-75			5-76		
5-77			5-78		
5-79			5-80		

[0214]

5-81			5-82		
5-83			5-84		
5-85			5-86		
5-87			5-88		
5-89			5-90		
5-91			5-92		
5-93			5-94		
5-95			5-96		
5-97			5-98		
5-99			5-100		


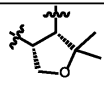

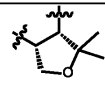

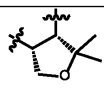

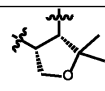

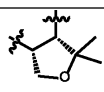

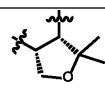

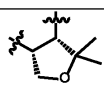

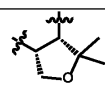

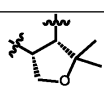

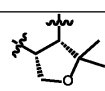

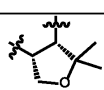

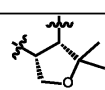

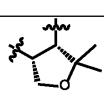

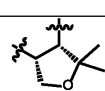

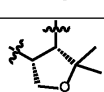

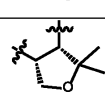

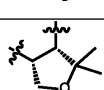
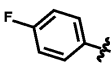
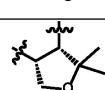
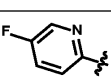
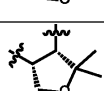

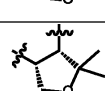

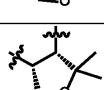

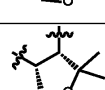

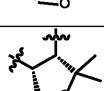

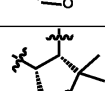

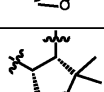

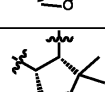

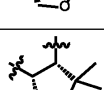

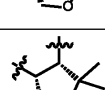
[0215]

5-101			5-102		
5-103			5-104		
5-105			5-106		
5-107			5-108		
5-109			5-110		
5-111			5-112		
5-113			5-114		
5-115			5-116		
5-117			5-118		
5-119			5-120		
5-121			5-122		
5-123			5-124		



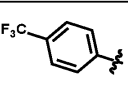

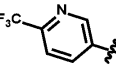



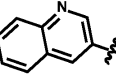

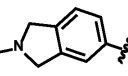

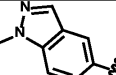

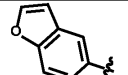

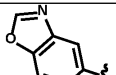

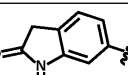















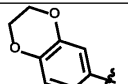



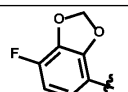



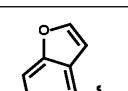

[0216]

5-125			5-126		
5-127			5-128		
5-129			5-130		
5-131			5-132		
5-133			5-134		
5-135			5-136		
5-137			5-138		
5-139			5-140		
5-141			5-142		
5-143			5-144		
5-145			5-146		
5-147			5-148		
5-149			5-150		
5-151			5-152		

[0217]

5-153			5-154		
5-155			5-156		
5-157			5-158		
5-159			5-160		
5-161			5-162		
5-163			5-164		
5-165			5-166		
5-167			5-168		
5-169			5-170		
5-171			5-172		
5-173			5-174		
5-175			5-176		
5-177			5-178		
5-179			5-180		

[0218]

5-181			5-182		
5-183			5-184		
5-185			5-186		
5-187			5-188		
5-189			5-190		
5-191			5-192		
5-193			5-194		
5-195			5-196		
5-197			5-198		
5-199			5-200		
5-201			5-202		

[0219]

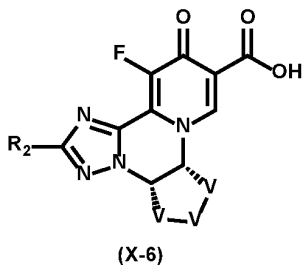
5-203			5-204		
5-205			5-206		
5-207			5-208		
5-209			5-210		
5-211			5-212		
5-213			5-214		
5-215			5-216		
5-217			5-218		
5-219			5-220		

[0220]



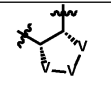
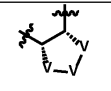

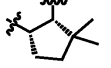

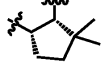

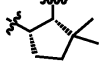

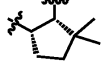
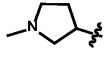
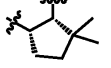

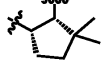

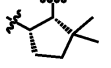

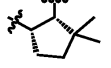

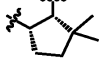

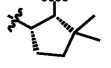

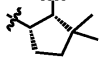

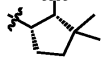

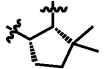

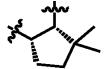

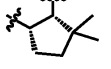

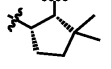

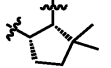

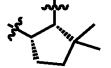
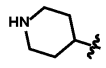
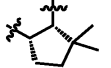

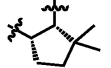

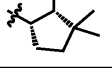

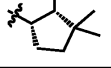
[0221]

본 발명의 대표적인 화합물은 R₂ 및 가 표 6에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (X-6)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.



[0222]

표 6

화합물	R ₂		화합물	R ₂	
6-1			6-2		
6-3			6-4		
6-5			6-6		
6-7			6-8		
6-9			6-10		
6-11			6-12		
6-13			6-14		
6-15			6-16		
6-17			6-18		
6-19			6-20		
6-21			6-22		

[0223]

6-23			6-24		
6-25			6-26		
6-27			6-28		
6-29			6-30		
6-31			6-32		
6-33			6-34		
6-35			6-36		
6-37			6-38		
6-39			6-40		
6-41			6-42		
6-43			6-44		
6-45			6-46		
6-47			6-48		
6-49			6-50		
6-51			6-52		

[0224]

6-53			6-54		
6-55			6-56		
6-57			6-58		
6-59			6-60		
6-61			6-62		
6-63			6-64		
6-65			6-66		
6-67			6-68		
6-69			6-70		
6-71			6-72		
6-73			6-74		
6-75			6-76		
6-77			6-78		
6-79			6-80		

[0225]

6-81			6-82		
6-83			6-84		
6-85			6-86		
6-87			6-88		
6-89			6-90		
6-91			6-92		
6-93			6-94		
6-95			6-96		
6-97			6-98		
6-99			6-100		

























































[0226]

6-101			6-102		
6-103			6-104		
6-105			6-106		
6-107			6-108		
6-109			6-110		
6-111			6-112		
6-113			6-114		
6-115			6-116		
6-117			6-118		
6-119			6-120		
6-121			6-122		
6-123			6-124		

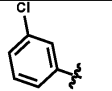
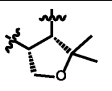
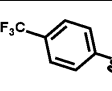
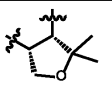
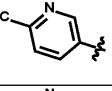
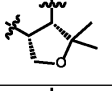
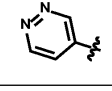
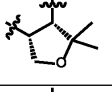
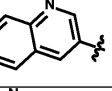
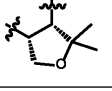
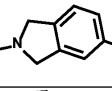
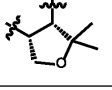
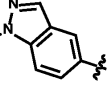
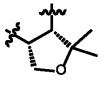
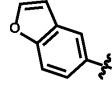
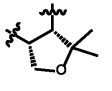
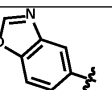
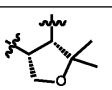
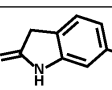
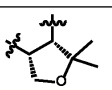
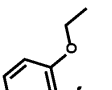
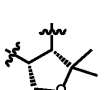
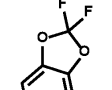
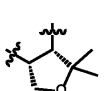
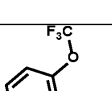
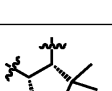
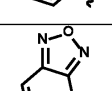
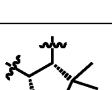
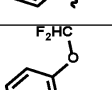
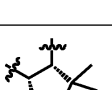
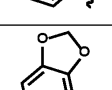
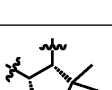
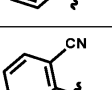
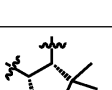
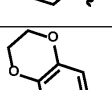
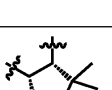
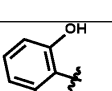
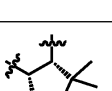
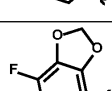
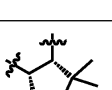
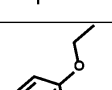
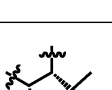
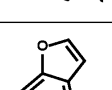
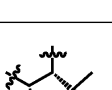
[0227]

6-125			6-126		
6-127			6-128		
6-129			6-130		
6-131			6-132		
6-133			6-134		
6-135			6-136		
6-137			6-138		
6-139			6-140		
6-141			6-142		
6-143			6-144		
6-145			6-146		
6-147			6-148		
6-149			6-150		
6-151			6-152		

[0228]

6-153			6-154		
6-155			6-156		
6-157			6-158		
6-159			6-160		
6-161			6-162		
6-163			6-164		
6-165			6-166		
6-167			6-168		
6-169			6-170		
6-171			6-172		
6-173			6-174		
6-175			6-176		
6-177			6-178		
6-179			6-180		

[0229]


6-181			6-182		
6-183			6-184		
6-185			6-186		
6-187			6-188		
6-189			6-190		
6-191			6-192		
6-193			6-194		
6-195			6-196		
6-197			6-198		
6-199			6-200		
6-201			6-202		

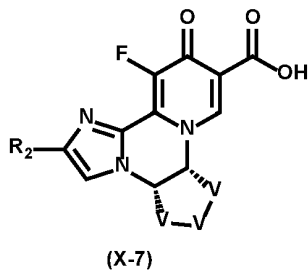
[0230]

6-203			6-204		
6-205			6-206		
6-207			6-208		
6-209			6-210		
6-211			6-212		
6-213			6-214		
6-215			6-216		
6-217			6-218		
6-219			6-220		

[0231]

[0232]

본 발명의 대표적인 화합물은 R_2 및  가 표 7에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (X-7)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.



[0233]

표 7

화합물	R ₂		화합물	R ₂	
7-1			7-2		
7-3			7-4		
7-5			7-6		
7-7			7-8		
7-9			7-10		
7-11			7-12		
7-13			7-14		
7-15			7-16		
7-17			7-18		
7-19			7-20		
7-21			7-22		

[0234]

7-23			7-24		
7-25			7-26		
7-27			7-28		
7-29			7-30		
7-31			7-32		
7-33			7-34		
7-35			7-36		
7-37			7-38		
7-39			7-40		
7-41			7-42		
7-43			7-44		
7-45			7-46		
7-47			7-48		
7-49			7-50		
7-51			7-52		

[0235]

7-53			7-54		
7-55			7-56		
7-57			7-58		
7-59			7-60		
7-61			7-62		
7-63			7-64		
7-65			7-66		
7-67			7-68		
7-69			7-70		
7-71			7-72		
7-73			7-74		
7-75			7-76		
7-77			7-78		
7-79			7-80		

























































[0236]

7-81			7-82		
7-83			7-84		
7-85			7-86		
7-87			7-88		
7-89			7-90		
7-91			7-92		
7-93			7-94		
7-95			7-96		
7-97			7-98		
7-99			7-100		

[0237]

7-101			7-102		
7-103			7-104		
7-105			7-106		
7-107			7-108		
7-109			7-110		
7-111			7-112		
7-113			7-114		
7-115			7-116		
7-117			7-118		
7-119			7-120		
7-121			7-122		
7-123			7-124		


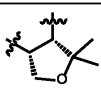
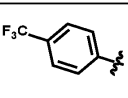
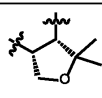
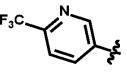
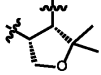

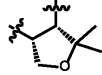
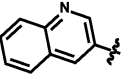
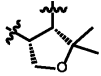
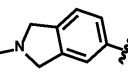
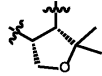
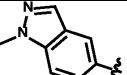
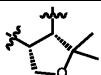
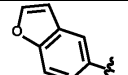
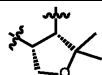
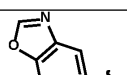
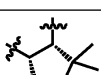
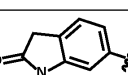
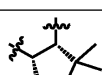

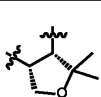

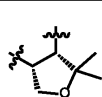

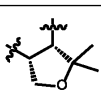

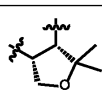

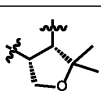

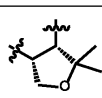

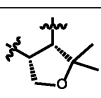
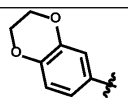
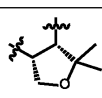

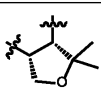
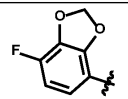
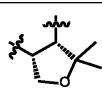

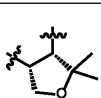

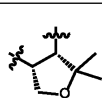
[0238]

7-125			7-126		
7-127			7-128		
7-129			7-130		
7-131			7-132		
7-133			7-134		
7-135			7-136		
7-137			7-138		
7-139			7-140		
7-141			7-142		
7-143			7-144		
7-145			7-146		
7-147			7-148		
7-149			7-150		
7-151			7-152		

[0239]

7-153			7-154		
7-155			7-156		
7-157			7-158		
7-159			7-160		
7-161			7-162		
7-163			7-164		
7-165			7-166		
7-167			7-168		
7-169			7-170		
7-171			7-172		
7-173			7-174		
7-175			7-176		
7-177			7-178		
7-179			7-180		

[0240]

7-181			7-182		
7-183			7-184		
7-185			7-186		
7-187			7-188		
7-189			7-190		
7-191			7-192		
7-193			7-194		
7-195			7-196		
7-197			7-198		
7-199			7-200		
7-201			7-202		

[0241]

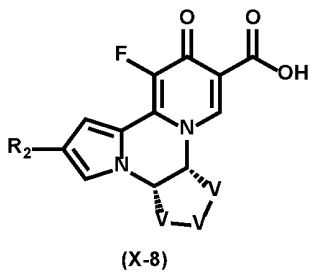
7-203			7-204		
7-205			7-206		
7-207			7-208		
7-209			7-210		
7-211			7-212		
7-213			7-214		
7-215			7-216		
7-217			7-218		
7-219			7-220		

[0242]



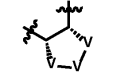
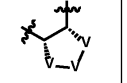

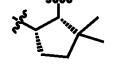

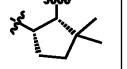

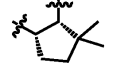

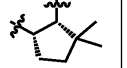

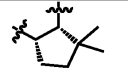

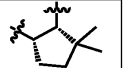

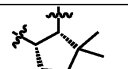

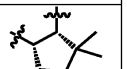

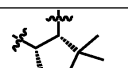

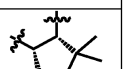

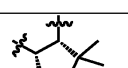

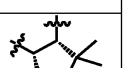

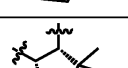

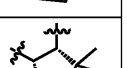

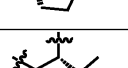

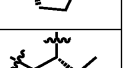

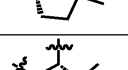

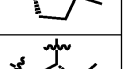

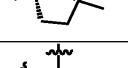






[0243]

본 발명의 대표적인 화합물은 R_2 및 가 표 8에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (X-8)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.



[0244]

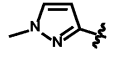
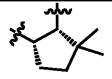
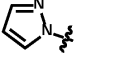
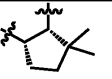
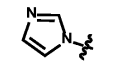
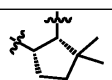
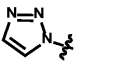
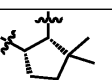
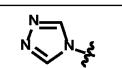
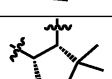
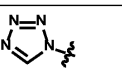
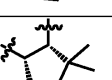
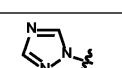
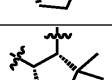
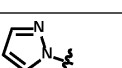
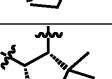
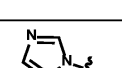
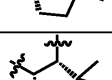
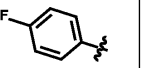
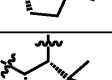
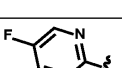
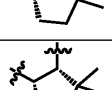
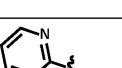
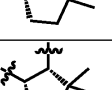
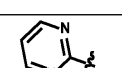
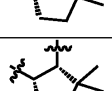
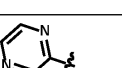
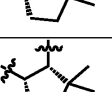
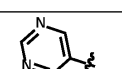
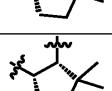
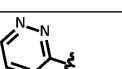
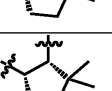
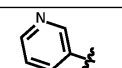
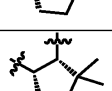
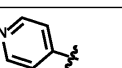
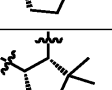
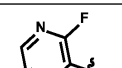
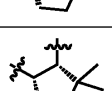
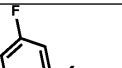
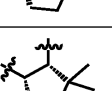
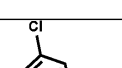
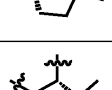
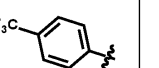
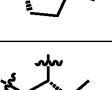
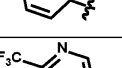
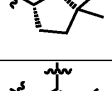
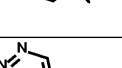
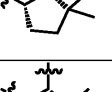
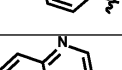
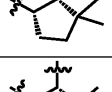
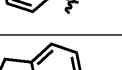
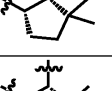
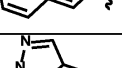
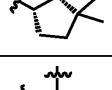
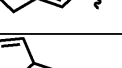
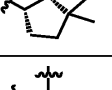
표 8

화합물	R ₂		화합물	R ₂	
8-1			8-2		
8-3			8-4		
8-5			8-6		
8-7			8-8		
8-9			8-10		
8-11			8-12		
8-13			8-14		
8-15			8-16		
8-17			8-18		
8-19			8-20		
8-21			8-22		

[0245]

8-23			8-24		
8-25			8-26		
8-27			8-28		
8-29			8-30		
8-31			8-32		
8-33			8-34		
8-35			8-36		
8-37			8-38		
8-39			8-40		
8-41			8-42		
8-43			8-44		
8-45			8-46		
8-47			8-48		
8-49			8-50		
8-51			8-52		

[0246]

8-53			8-54		
8-55			8-56		
8-57			8-58		
8-59			8-60		
8-61			8-62		
8-63			8-64		
8-65			8-66		
8-67			8-68		
8-69			8-70		
8-71			8-72		
8-73			8-74		
8-75			8-76		
8-77			8-78		
8-79			8-80		

[0247]

8-81			8-82		
8-83			8-84		
8-85			8-86		
8-87			8-88		
8-89			8-90		
8-91			8-92		
8-93			8-94		
8-95			8-96		
8-97			8-98		
8-99			8-100		



































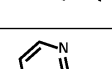

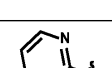



















[0248]

8-101			8-102		
8-103			8-104		
8-105			8-106		
8-107			8-108		
8-109			8-110		
8-111			8-112		
8-113			8-114		
8-115			8-116		
8-117			8-118		
8-119			8-120		
8-121			8-122		
8-123			8-124		

[0249]

8-125			8-126		
8-127			8-128		
8-129			8-130		
8-131			8-132		
8-133			8-134		
8-135			8-136		
8-137			8-138		
8-139			8-140		
8-141			8-142		
8-143			8-144		
8-145			8-146		
8-147			8-148		
8-149			8-150		
8-151			8-152		

[0250]

8-153			8-154		
8-155			8-156		
8-157			8-158		
8-159			8-160		
8-161			8-162		
8-163			8-164		
8-165			8-166		
8-167			8-168		
8-169			8-170		
8-171			8-172		
8-173			8-174		
8-175			8-176		
8-177			8-178		
8-179			8-180		

[0251]

8-181			8-182		
8-183			8-184		
8-185			8-186		
8-187			8-188		
8-189			8-190		
8-191			8-192		
8-193			8-194		
8-195			8-196		
8-197			8-198		
8-199			8-200		
8-201			8-202		

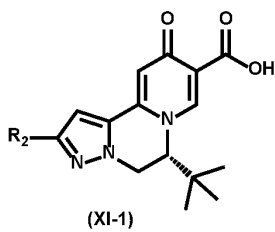
[0252]

8-203			8-204		
8-205			8-206		
8-207			8-208		
8-209			8-210		
8-211			8-212		
8-213			8-214		
8-215			8-216		
8-217			8-218		
8-219			8-220		

[0253]

[0254]

본 발명의 대표적인 화합물은 R₂가 표 9에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (XI-1)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.



[0255]

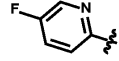











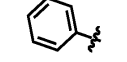

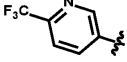
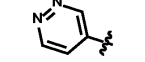
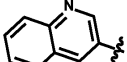
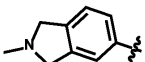
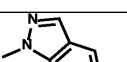
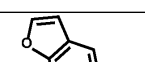






표 9

화합물	R ₂	화합물	R ₂
9-1		9-2	
9-3		9-4	
9-5		9-6	
9-7		9-8	
9-9		9-10	
9-11		9-12	
9-13		9-14	
9-15		9-16	
9-17		9-18	
9-19		9-20	
9-21		9-22	
9-23		9-24	
9-25		9-26	

[0256]

9-27		9-28	
9-29		9-30	
9-31		9-32	
9-33		9-34	
9-35		9-36	
9-37		9-38	
9-39		9-40	
9-41		9-42	
9-43		9-44	
9-45		9-46	
9-47		9-48	
9-49		9-50	
9-51		9-52	
9-53		9-54	
9-55		9-56	
9-57		9-58	
9-59		9-60	
9-61		9-62	

[0257]

9-63		9-64	
9-65		9-66	
9-67		9-68	
9-69		9-70	
9-71		9-72	
9-73		9-74	
9-75		9-76	
9-77		9-78	
9-79		9-80	
9-81		9-82	
9-83		9-84	
9-85		9-86	
9-87		9-88	

[0258]

9-89		9-90	
9-91		9-92	
9-93		9-94	
9-95		9-96	
9-97		9-98	
9-99		9-100	
9-101		9-102	
9-103		9-104	
9-105		9-106	

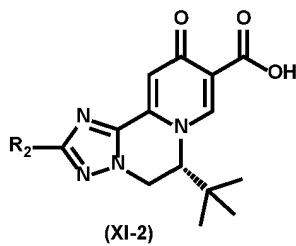
[0259]

9-107		9-108	
9-109		9-110	

[0260]



















[0261]

본 발명의 대표적인 화합물은 R₂가 표 10에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (XI-2)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.





































[0262]

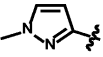








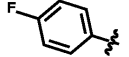
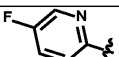










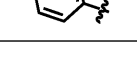
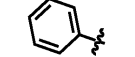

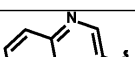
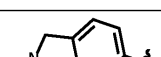
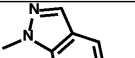
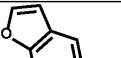
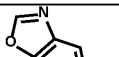
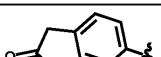
표 10

화합물	R ₂	화합물	R ₂
10-1		10-2	
10-3		10-4	
10-5		10-6	
10-7		10-8	
10-9		10-10	
10-11		10-12	
10-13		10-14	
10-15		10-16	
10-17		10-18	

[0263]

10-19		10-20	
10-21		10-22	
10-23		10-24	
10-25		10-26	
10-27		10-28	
10-29		10-30	
10-31		10-32	
10-33		10-34	
10-35		10-36	
10-37		10-38	
10-39		10-40	
10-41		10-42	
10-43		10-44	
10-45		10-46	
10-47		10-48	
10-49		10-50	
10-51		10-52	

[0264]

10-53		10-54	
10-55		10-56	
10-57		10-58	
10-59		10-60	
10-61		10-62	
10-63		10-64	
10-65		10-66	
10-67		10-68	
10-69		10-70	
10-71		10-72	
10-73		10-74	
10-75		10-76	
10-77		10-78	
10-79		10-80	
10-81		10-82	

[0265]

10-83		10-84	
10-85		10-86	
10-87		10-88	
10-89		10-90	
10-91		10-92	
10-93		10-94	
10-95		10-96	
10-97		10-98	
10-99		10-100	
10-101		10-102	

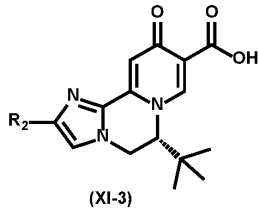
[0266]

10-103		10-104	
10-105		10-106	
10-107		10-108	
10-109		10-110	

[0267]

[0268]

본 발명의 대표적인 화합물은 R₂가 표 11에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (XI-3)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.



[0269]































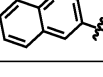
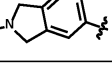
표 11

화합물	R ₂	화합물	R ₂
11-1		11-2	
11-3		11-4	
11-5		11-6	
11-7		11-8	
11-9		11-10	
11-11		11-12	

[0270]

11-13		11-14	
11-15		11-16	
11-17		11-18	
11-19		11-20	
11-21		11-22	
11-23		11-24	
11-25		11-26	
11-27		11-28	
11-29		11-30	
11-31		11-32	
11-33		11-34	
11-35		11-36	
11-37		11-38	
11-39		11-40	
11-41		11-42	
11-43		11-44	
11-45		11-46	

[0271]

11-47		11-48	
11-49		11-50	
11-51		11-52	
11-53		11-54	
11-55		11-56	
11-57		11-58	
11-59		11-60	
11-61		11-62	
11-63		11-64	
11-65		11-66	
11-67		11-68	
11-69		11-70	
11-71		11-72	
11-73		11-74	
11-75		11-76	
11-77		11-78	

[0272]

11-79		11-80	
11-81		11-82	
11-83		11-84	
11-85		11-86	
11-87		11-88	
11-89		11-90	
11-91		11-92	
11-93		11-94	
11-95		11-96	
11-97		11-98	

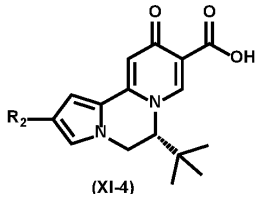
[0273]

11-99		11-100	
11-101		11-102	
11-103		11-104	
11-105		11-106	
11-107		11-108	
11-109		11-110	

[0274]

[0275]

본 발명의 대표적인 화합물은 R₂가 표 12에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (XI-4)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.



[0276]

































표 12

화합물	R ₂	화합물	R ₂
12-1		12-2	
12-3		12-4	





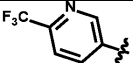

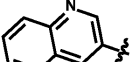
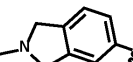
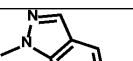
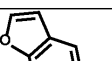
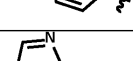
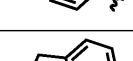







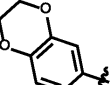

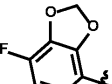
[0277]

12-5		12-6	
12-7		12-8	
12-9		12-10	
12-11		12-12	
12-13		12-14	
12-15		12-16	
12-17		12-18	
12-19		12-20	
12-21		12-22	
12-23		12-24	
12-25		12-26	
12-27		12-28	
12-29		12-30	
12-31		12-32	
12-33		12-34	
12-35		12-36	
12-37		12-38	

[0278]

12-39		12-40	
12-41		12-42	
12-43		12-44	
12-45		12-46	
12-47		12-48	
12-49		12-50	
12-51		12-52	
12-53		12-54	
12-55		12-56	
12-57		12-58	
12-59		12-60	
12-61		12-62	
12-63		12-64	
12-65		12-66	
12-67		12-68	
12-69		12-70	

[0279]

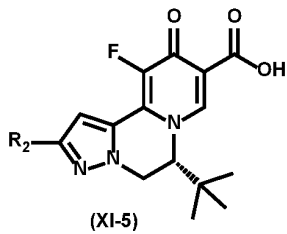
12-71		12-72	
12-73		12-74	
12-75		12-76	
12-77		12-78	
12-79		12-80	
12-81		12-82	
12-83		12-84	
12-85		12-86	
12-87		12-88	
12-89		12-90	
12-91		12-92	

[0280]

12-93		12-94	
12-95		12-96	
12-97		12-98	
12-99		12-100	
12-101		12-102	
12-103		12-104	
12-105		12-106	
12-107		12-108	
12-109		12-110	

[0281]

[0282] 본 발명의 대표적인 화합물은 R₂가 표 13에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (XI-5)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.





































[0283]

표 13

화합물	R ₂	화합물	R ₂
13-1		13-2	
13-3		13-4	
13-5		13-6	
13-7		13-8	
13-9		13-10	
13-11		13-12	
13-13		13-14	
13-15		13-16	
13-17		13-18	
13-19		13-20	
13-21		13-22	
13-23		13-24	
13-25		13-26	

[0284]

13-27		13-28	
13-29		13-30	
13-31		13-32	
13-33		13-34	
13-35		13-36	
13-37		13-38	
13-39		13-40	
13-41		13-42	
13-43		13-44	
13-45		13-46	
13-47		13-48	
13-49		13-50	
13-51		13-52	
13-53		13-54	
13-55		13-56	
13-57		13-58	
13-59		13-60	

[0285]

13-61		13-62	
13-63		13-64	
13-65		13-66	
13-67		13-68	
13-69		13-70	
13-71		13-72	
13-73		13-74	
13-75		13-76	
13-77		13-78	
13-79		13-80	
13-81		13-82	
13-83		13-84	
13-85		13-86	

[0286]

13-87		13-88	
13-89		13-90	
13-91		13-92	
13-93		13-94	
13-95		13-96	
13-97		13-98	
13-99		13-100	
13-101		13-102	
13-103		13-104	
13-105		13-106	

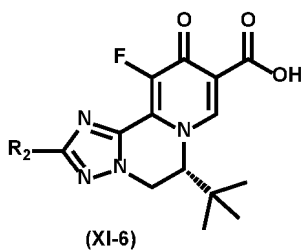
[0287]

13-107		13-108	
13-109		13-110	

[0288]

















[0289]

본 발명의 대표적인 화합물은 R₂가 표 14에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (XI-6)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.



[0290]

표 14

화합물	R ₂	화합물	R ₂
14-1		14-2	
14-3		14-4	
14-5		14-6	
14-7		14-8	
14-9		14-10	
14-11		14-12	
14-13		14-14	
14-15		14-16	

[0291]

14-17		14-18	
14-19		14-20	
14-21		14-22	
14-23		14-24	
14-25		14-26	
14-27		14-28	
14-29		14-30	
14-31		14-32	
14-33		14-34	
14-35		14-36	
14-37		14-38	
14-39		14-40	
14-41		14-42	
14-43		14-44	
14-45		14-46	
14-47		14-48	
14-49		14-50	

[0292]

14-51		14-52	
14-53		14-54	
14-55		14-56	
14-57		14-58	
14-59		14-60	
14-61		14-62	
14-63		14-64	
14-65		14-66	
14-67		14-68	
14-69		14-70	
14-71		14-72	
14-73		14-74	
14-75		14-76	
14-77		14-78	
14-79		14-80	

[0293]

14-81		14-82	
14-83		14-84	
14-85		14-86	
14-87		14-88	
14-89		14-90	
14-91		14-92	
14-93		14-94	
14-95		14-96	
14-97		14-98	
14-99		14-100	

[0294]

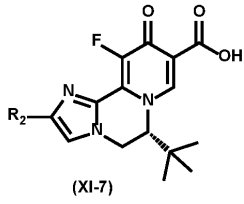
14-101		14-102	
14-103		14-104	
14-105		14-106	
14-107		14-108	
14-109		14-110	

[0295]

[0296]

본 발명의 대표적인 화합물은 R_n가 표 15에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (XI-7)에 따른 화합물,

및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.





































[0297]






















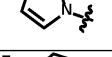
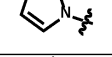









표 15

화합물	R ₂	화합물	R ₂
15-1		15-2	
15-3		15-4	
15-5		15-6	

[0298]

15-7		15-8	
15-9		15-10	
15-11		15-12	
15-13		15-14	
15-15		15-16	
15-17		15-18	
15-19		15-20	
15-21		15-22	
15-23		15-24	
15-25		15-26	
15-27		15-28	
15-29		15-30	
15-31		15-32	
15-33		15-34	
15-35		15-36	
15-37		15-38	
15-39		15-40	

[0299]

15-41		15-42	
15-43		15-44	
15-45		15-46	
15-47		15-48	
15-49		15-50	
15-51		15-52	
15-53		15-54	
15-55		15-56	
15-57		15-58	
15-59		15-60	
15-61		15-62	
15-63		15-64	
15-65		15-66	
15-67		15-68	
15-69		15-70	
15-71		15-72	

[0300]

15-73		15-74	
15-75		15-76	
15-77		15-78	
15-79		15-80	
15-81		15-82	
15-83		15-84	
15-85		15-86	
15-87		15-88	
15-89		15-90	
15-91		15-92	
15-93		15-94	

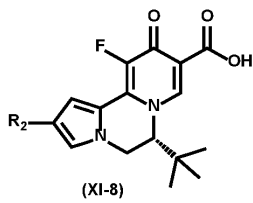
[0301]

15-95		15-96	
15-97		15-98	
15-99		15-100	
15-101		15-102	
15-103		15-104	
15-105		15-106	
15-107		15-108	
15-109		15-110	

[0302]

[0303]

본 발명의 대표적인 화합물은 R₂가 표 16에서 각각의 화합물에 대해 정의된 하기 화학식 (XI-8)에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.






























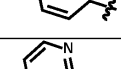
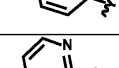





[0304]

























표 16

화합물	R ₂	화합물	R ₂
16-1		16-2	
16-3		16-4	
16-5		16-6	
16-7		16-8	
16-9		16-10	
16-11		16-12	
16-13		16-14	
16-15		16-16	
16-17		16-18	
16-19		16-20	
16-21		16-22	
16-23		16-24	
16-25		16-26	
16-27		16-28	
16-29		16-30	
16-31		16-32	

[0305]

16-33		16-34	
16-35		16-36	
16-37		16-38	
16-39		16-40	
16-41		16-42	
16-43		16-44	
16-45		16-46	
16-47		16-48	
16-49		16-50	
16-51		16-52	
16-53		16-54	
16-55		16-56	
16-57		16-58	
16-59		16-60	
16-61		16-62	
16-63		16-64	
16-65		16-66	

[0306]

16-67		16-68	
16-69		16-70	
16-71		16-72	
16-73		16-74	
16-75		16-76	
16-77		16-78	
16-79		16-80	
16-81		16-82	
16-83		16-84	
16-85		16-86	
16-87		16-88	
16-89		16-90	

[0307]

16-91		16-92	
16-93		16-94	
16-95		16-96	
16-97		16-98	
16-99		16-100	
16-101		16-102	
16-103		16-104	
16-105		16-106	
16-107		16-108	
16-109		16-110	

[0308]

[0309]

본원에서 본 발명의 기재는 화학 결합의 법칙 및 원리에 일치하도록 고려되어야 하는 것으로 이해될 것이다. 일부 경우에, 치환기를 임의의 주어진 위치에서 수용하기 위해 수소 원자를 제거할 필요가 있을 수 있다.

[0310]

본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있으며, 라세미, 부분입체 이성질체 및 광학 활성 형태로 존재할 수 있다는 것이 여전히 인식될 것이다. 본 발명의 특정 화합물은 상이한 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있다는 것이 여전히 인식될 것이다. 모든 호변 이성질체는 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0311]

한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 단일요법에 적합하며 자연 또는 천연 HBV 균주 및 현재 알려진 약물에 내성인 HBV 균주에 대하여 효과적이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 조합 요법에 사용하기에 적합하다.

[0312]

또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 HBV cccDNA의 활성을 조절(예컨대, 억제, 방해 또는 가속)시키는 방법에 사용될 수 있다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 HBV cccDNA의 형성을 감소시키거나 예방하는 방법에 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 추가적인 치료제는 GLS4, GLS4JHS, JNJ-379, ABI-H0731, ABI-H2158, AB-423, AB-506, WX-066, 및 QL-0A6A를 포함하는 코어 억제제; T 세포 반응 활성화제 AIC649 및 인터페론 부류에 속하는 생물학적 제제, 예컨대 인터페론 알파 2a 또는 2b 또는 변형된 인터페론 예

컨대 폐길화된 인터페론, 알파 2a, 알파 2b, 람다를 포함하는 면역 조절제 또는 면역 자극제 요법; 또는 STING (인터페론 유전자의 자극제) 조절제; 또는 TLR 조절제 예컨대 TLR-7 작용제, TLR-8 작용제 또는 TLR-9 작용제; 또는 HBV 특이적 면역 반응을 자극하는 치료 백신 예컨대 HBcAg 및 HBsAg로 구성된 바이러스 유사 입자, HBsAg 및 HBsAb의 면역 복합체, 또는 효모 벡터의 맥락에서 HBx, HBsAg 및 HBcAg를 포함하는 재조합 단백질; 또는 면역 활성화제 예컨대 특정한 세포 바이러스 RNA 센서 예컨대 RIG-I, NOD2, 및 MDA5 단백질의 SB-9200, 또는 RNA 간섭(RNAi) 또는 작은 간섭 RNA (siRNA) 예컨대 ARC-520, ARC-521, ARB-1467, 및 ALN-HBV RNAi, 또는 바이러스 침입 또는 성숙을 차단하거나 또는 HBV 폴리머라아제 예컨대 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 또는 비-뉴클레오시(티)드 폴리머라아제 억제제를 표적화하는 항바이러스제, 및 HBV 복제 또는 존속에 필요한 기타 필수 바이러스 단백질(들) 또는 숙주 단백질의 기능을 방해하는 제제를 포함하는 별개의 또는 미지의 기전의 제제 예컨대 REP 2139, RG7834, 및 AB-452로부터 선택된다. 조합 요법의 실시양태에서, 역 전사효소 억제제는 적어도 하나의 지도부딘(Zidovudine), 디다노신(Didanosine), 잘시타빈(Zalcitabine), ddA, 스타부딘(Stavudine), 라미부딘(Lamivudine), 아바카비르(Aba-cavir), 엠트리시타빈(Emtricitabine), 엔테카비르(Entecavir), 아프리시타빈(Apricitabine), 아테비라핀(Atevirapine), 리바비린(ribavirin), 아시클로버(acyclovir), 팜시클로버(famciclovir), 발라시클로버(valacyclovir), 간시클로버(ganciclovir), 발간시클로버(valganciclovir), 테노포비르(Tenofovir), 아데포비르(Adefovir), PMPA, 시도포비어(cidofovir), 에파비렌즈(Efavirenz), 네비라핀(Nevirapine), 델라비르딘(Delavirdine) 또는 에트라비린(Etravirine)이다.

[0313] 조합 요법의 또 다른 실시양태에서, TLR-7 작용제는 SM360320(12-벤질-8-히드록시-2-(2-메톡시-에톡시)아데닌), AZD 8848(메틸[3-({[3-(6-아미노-2-부톡시-8-옥소-7,8-디히드로-9H-푸린-12-일)프로필][3-(4-모르폴리닐)프로필]아미노 I메틸)페닐]아세테이트), GS-9620(4-아미노-2-부톡시-8-[3-(2-피롤리디닐메틸)벤질]-7,8-디히드로-6(5H)-프테리딘), AL-034(TQ-A3334), 및 R06864018로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0314] 조합 요법의 또 다른 실시양태에서, TLR-8 작용제는 GS-9688이다.

[0315] 이들 조합 요법의 실시양태에서, 화합물 및 추가적인 치료제는 동시 제제화된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 및 추가적인 치료제는 동시 투여된다.

[0316] 조합 요법의 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 투여는 이를 필요로 하는 개체에서 HBV 감염의 예방적 치료에서 유사한 결과를 달성하는데 필요한 적어도 하나의 추가적인 치료제 단독의 투여에 비하여 더 낮은 용량 또는 빈도로 추가적인 치료제의 투여를 허용한다.

[0317] 조합 요법의 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 치료적 유효량의 투여 전, 개체는 HBV 폴리머라아제 억제제, 인터페론, 바이러스 침입 억제제, 바이러스 성숙 억제제, 별개의 캡시드 어셈블리 조절제(distinct capsid assembly modulator), 별개의 또는 미지의 기전의 항바이러스 화합물, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물에 대하여 무반응성인 것으로 공지되어 있다.

[0318] 상기 방법의 여전히 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 투여는 HBV 폴리머라아제 억제제, 인터페론, 바이러스 침입 억제제, 바이러스 성숙 억제제, 별개의 캡시드 어셈블리 조절제, 별개의 또는 미지의 기전의 항바이러스 화합물, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물의 투여에 비하여 개체에서 바이러스 부하를 더 큰 정도로 감소시킨다.

[0319] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 투여는 HBV 폴리머라아제 억제제, 인터페론, 바이러스 침입 억제제, 바이러스 성숙 억제제, 별개의 캡시드 어셈블리 조절제, 별개의 또는 미지의 기전의 항바이러스 화합물, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물의 투여보다 더 낮은 바이러스 변이의 발생률 및/또는 바이러스 내성을 야기한다.

[0320] 본 발명에 포함되는 화합물은 약학적 제제로서 사용하기에 적합하게 안정한 것으로 이해되어야 한다.

[0321] 정의

[0322] 하기에는 본 발명을 기재하는데 사용된 다양한 용어의 정의가 열거된다. 이들 정의는 구체적인 경우에 개별적으로 또는 더 큰 군의 일부로서 달리 제한되지 않는한 본 명세서 및 청구항 전체에서 사용되는 바와 같은 용어에 적용된다.

[0323] 본원에서 사용된 바의 용어 "아릴"은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 및 인데닐을 포함하는 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 모노- 또는 폴리시클릭 카르보시클릭 고리 시스템을 의미한다. 폴리시클릭 아릴은 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 폴리시클릭 고리계이다. 폴리시

클릭 아릴은 융합된 고리, 공유결합된 고리 또는 이의 조합을 포함할 수 있다.

- [0324] 본원에서 사용된 바의 용어 "헤테로아릴"은 S, O 및 N로부터 선택된 하나 이상의 고리 원자를 가지고; 나머지 고리 원자는 탄소이며, 여기서 고리 내에 함유된 임의의 N 또는 S는 임의로 산화될 수 있는 모노- 또는 폴리시클릭 방향족 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티오펜닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀살리닐을 포함한다. 폴리시클릭 헤테로아릴은 융합된 고리, 공유결합된 고리 또는 이의 조합을 포함할 수 있다.
- [0325] 본 발명에 따르면, 방향족 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0326] 본원에 사용된 바의 용어 "알킬"은 포화, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. "C₂-C₄ 알킬," "C₂-C₆ 알킬," "C₂-C₈ 알킬," "C₂-C₁₂ 알킬," "C₂-C₄ 알킬," 또는 "C₃-C₆ 알킬"은 1 내지 4개, 1 내지 6개, 1 내지 8개, 1 내지 12개, 2 내지 4개 및 3 내지 6개의 탄소 원자를 각각 함유하는 알킬기를 의미한다. C₂-C₈ 알킬 라디칼의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *tert*-부틸, 네오펜틸, *n*-헥실, 헵틸 및 옥틸 라디칼을 포함한다.
- [0327] 본원에서 사용된 바의 용어 "알케닐"은 단일 수소 원자의 제거에 의해 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. "C₂-C₈ 알케닐," "C₂-C₁₂ 알케닐," "C₂-C₄ 알케닐," "C₃-C₄ 알케닐," 또는 "C₃-C₆ 알케닐"은 2 내지 8개, 2 내지 12개, 2 내지 4개, 3 내지 4개, 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 각각 함유하는 알케닐 기를 의미한다. 알케닐기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 2-메틸-2-부텐-2-일, 헵테닐, 옥테닐, 등을 포함한다.
- [0328] 본원에 사용된 바의 용어 "알키닐"은 단일 수소 원자의 제거에 의해 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. "C₂-C₈ 알키닐," "C₂-C₁₂ 알키닐," "C₂-C₄ 알키닐," "C₃-C₄ 알키닐," 또는 "C₃-C₆ 알키닐"은 2 내지 8개, 2 내지 12개, 2 내지 4개, 3 내지 4개 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 각각 함유하는 알키닐기를 의미한다. 대표적인 알키닐 기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 예를 들어 에티닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 헵티닐, 옥티닐 등을 포함한다.
- [0329] 본원에서 사용된 바의 용어 "시클로알킬"은 모노시클릭 또는 폴리시클릭 포화 카보시클릭 고리 또는 융합, 가교 또는 스피로 계의 비(bi)- 또는 트리- 시클릭기를 의미하며, 탄소 원자는 임의로 옥소 치환될 수 있거나 또는 엑소시클릭 올레핀 이중 결합으로 임의로 치환될 수 있다. 바람직한 시클로알킬기는 C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 및 C₄-C₇ 시클로알킬을 포함한다. C₃-C₁₂ 시클로알킬의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 4-메틸렌-시클로헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[3.1.0]헥실, 스피로[2.5]옥틸, 3-메틸렌비시클로[3.2.1]옥틸, 스피로[4.4]노나닐, 등을 포함한다.
- [0330] 본원에서 사용된 바의 용어 "시클로알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 카보시클릭 고리 또는 융합, 가교 또는 스피로 계의 비- 또는 트리- 시클릭기를 의미하며, 탄소 원자는 임의로 옥소 치환될 수 있거나 또는 엑소시클릭 올레핀 이중 결합으로 임의로 치환될 수 있다. 바람직한 시클로알케닐기는 C₃-C₁₂ 시클로알케닐, C₃-C₈ 시클로알케닐 또는 C₅-C₇ 시클로알케닐기를 포함한다. C₃-C₁₂ 시클로알케닐의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 비시클로[2.2.1]헵트-2-에닐, 비시클로[3.1.0]헥스-2-에닐, 스피로[2.5]옥트-4-에닐, 스피로[4.4]논-2-에닐, 비시클로[4.2.1]논-3-엔-12-일 등을 포함한다.
- [0331] 본원에서 사용된 바의 용어 "아릴알킬"은 알킬렌 쇠가 아릴기에 결합된 작용기, 예컨대 -CH₂CH₂-페닐을 의미한다. 용어 "치환된 아릴알킬"은 아릴기가 치환된 아릴알킬 작용기를 의미한다. 유사하게, 용어 "헤테로아릴알킬"은 알킬렌 쇠가 헤테로아릴기에 결합된 작용기를 의미한다. 용어 "치환된 헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴기가 치환된 헤테로아릴알킬 작용기를 의미한다.
- [0332] 본원에서 사용된 바의 용어 "알콕시"가 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되면 달리 언급되지 않는 한 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 연결된 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 2-프로폭시, 2-프로폭시(이소프로폭시) 및 고차 동족체 및 이성질체를 의미한다. 바람직한 알콕시는 (C₂-C₃)알콕

시이다.

[0333] 본원에 기재된 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릭 및 시클로알케닐 모이어티는 또한 지방족기 또는 알리시클릭기일 수 있는 것으로 이해된다.

[0334] "지방족" 기는 탄소 원자, 수소 원자, 할로겐 원자, 산소, 질소 또는 기타 원자의 임의의 조합으로 구성된 비방향족 모이어티이며, 하나 이상의 불포화 단위, 예컨대 이중 및/또는 삼중 결합을 임의로 함유한다. 지방족기의 예는 알킬, 알케닐, 알키닐, O, OH, NH, NH₂, C(O), S(O)₂, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, OC(O)NH₂, S(O)₂NH, S(O)₂NH₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)C(O)NH, NHS(O)₂NH, NHS(O)₂NH₂, C(O)NHS(O)₂, C(O)NHS(O)₂NH 또는 C(O)NHS(O)₂NH₂, 등과 같은 작용기, 하나 이상의 작용기를 포함하는 기, 비 방향족 탄화수소(임의로 치환된), 및 비 방향족 탄화수소(임의로 치환된)의 하나 이상의 탄소가 작용기에 의하여 대체된 기이다. 지방족 기의 탄소 원자는 임의로 옥소 치환될 수 있다. 지방족 기는 직쇄, 분지쇄, 시클릭 또는 이의 조합일 수 있으며, 바람직하게는 약 1 내지 약 24개의 탄소 원자, 보다 전형적으로는 약 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 함유한다. 지방족 탄화수소 기 이외에, 본원에서 사용된 바의 지방족기는 예를 들어 알콕시알킬, 폴리알콕시알킬, 예컨대 폴리알킬렌 글리콜, 폴리아민 및 폴리이민을 명백하게 포함한다. 지방족기는 임의로 치환될 수 있다.

[0335] 용어 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클로알킬"은 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 비 방향족 고리 또는 융합, 가교 또는 스피로 계의 비- 또는 트리-시클릭기를 의미하며, 여기서 (i) 각각의 고리 계는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하며, (ii) 각각의 고리 계는 포화 또는 불포화될 수 있고, (iii) 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있으며, (iv) 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있고, (v) 임의의 상기 고리는 방향족 고리에 융합될 수 있으며, (vi) 나머지 고리 원자는 임의로 옥소 치환될 수 있거나 또는 엑소시클릭 올레핀 이중 결합으로 임의로 치환될 수 있는 탄소 원자이다. 대표적인 헤테로시클로알킬기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 1,3-디옥솔란, 피롤리딘, 피라졸리딘, 피라졸리디닐, 이미다졸리딘, 이미다졸리디닐, 피페리딘, 피페라지닐, 옥사졸리딘, 이소옥사졸리딘, 모르폴리닐, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 퀴놀살리닐, 피리다지노닐, 2-아자비시클로[2.2.1]-헵탈, 8-아자비시클로[3.2.1]옥틸, 5-아자스피로[2.5]옥틸, 2-옥사-7-아자스피로[4.4]노나닐, 7-옥소옥세판-4-일 및 테트라히드로푸릴을 포함한다. 이러한 헤테로시클릭기는 더 치환될 수 있다. 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 기는 (가능하다면) C-결합 또는 N-결합될 수 있다.

[0336] 본원에 기재된 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알리시클릭, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 지방족 모이어티 등은 또한 동일하거나 상이한 원자(들)일 수 있는 2개 이상의 기 또는 치환기를 연결하는 결합체로서 사용시 2가 또는 다가 기일 수 있는 것으로 이해된다. 당업자라면 누구나 이것이 발생하는 맥락으로부터 이러한 임의의 기의 원자를 용이하게 결정할 수 있다.

[0337] 용어 "치환된"은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 -F, -Cl, -Br, -I, -OH, C₂-C₁₂-알킬; C₂-C₁₂-알케닐, C₂-C₁₂-알키닐, -C₃-C₁₂-시클로알킬, 보호된 히드록시, -NO₂, -N₃, -CN, -NH₂, 보호된 아미노, 옥소, 티옥소, -NH-C₂-C₁₂-알킬, -NH-C₂-C₈-알케닐, -NH-C₂-C₈-알키닐, -NH-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NH-아릴, -NH-헤테로아릴, -NH-헤테로시클로알킬, -디알킬아미노, -디아릴아미노, -디헤테로아릴아미노, -O-C₂-C₁₂-알킬, -O-C₂-C₈-알케닐, -O-C₂-C₈-알키닐, -O-C₃-C₁₂-시클로알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -O-헤테로시클로알킬, -C(O)-C₂-C₁₂-알킬, -C(O)-C₂-C₈-알케닐, -C(O)-C₂-C₈-알키닐, -C(O)-C₃-C₁₂-시클로알킬, -C(O)-아릴, -C(O)-헤테로아릴, -C(O)-헤테로시클로알킬, -CONH₂, -CONH-C₂-C₁₂-알킬, -CONH-C₂-C₈-알케닐, -CONH-C₂-C₈-알키닐, -CONH-C₃-C₁₂-시클로알킬, -CONH-아릴, -CONH-헤테로아릴, -CONH-헤테로시클로알킬, -OCO₂-C₂-C₁₂-알킬, -OCO₂-C₂-C₈-알케닐, -OCO₂-C₂-C₈-알키닐, -OCO₂-C₃-C₁₂-시클로알킬, -OCO₂-아릴, -OCO₂-헤테로아릴, -OCO₂-헤테로시클로알킬, -CO₂-C₂-C₁₂ 알킬, -CO₂-C₂-C₈ 알케닐, -CO₂-C₂-C₈ 알키닐, CO₂-C₃-C₁₂-시클로알킬, -CO₂- 아릴, CO₂-헤테로아릴, CO₂-헤테로시클로알킬, -OCONH₂, -OCONH-C₂-C₁₂-알킬, -OCONH-C₂-C₈-알케닐, -OCONH-C₂-C₈-알키닐, -OCONH-C₃-C₁₂-시클로알킬, -OCONH-아릴, -OCONH-헤테로아릴, -OCONH-헤테로시클로-알킬, -NHC(O)H, -NHC(O)-C₂-C₁₂-알킬, -NHC(O)-C₂-C₈-알케닐, -NHC(O)-C₂-C₈-알키닐, -NHC(O)-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NHC(O)-아릴, -NHC(O)-헤테로아릴, -NHC(O)-헤테로시클로-알킬, -NHC(O)-C₂-C₁₂-알킬, -NHC(O)-C₂-C₈-알케닐, -NHC(O)-C₂-C₈-알키닐, -NHC(O)-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NHC(O)-아릴, -NHC(O)-헤테로아릴, -NHC(O)-헤테로시클로알킬, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-알킬, -NHC(O)NH-C₂-C₈-알케닐,

-NHC(O)NH-C₂-C₈-알킬닐, -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NHC(O)NH-아릴, -NHC(O)NH-헤테로아릴, -NHC(O)NH-헤테로시클로알킬, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-알킬, -NHC(S)NH-C₂-C₈-알케닐, -NHC(S)NH-C₂-C₈-알키닐, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NHC(S)NH-아릴, -NHC(S)NH-헤테로아릴, -NHC(S)NH-헤테로시클로알킬, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-알킬, -NHC(NH)NH-C₂-C₈-알케닐, -NHC(NH)NH-C₂-C₈-알키닐, -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NHC(NH)NH-아릴, -NHC(NH)NH-헤테로아릴, -NHC(NH)NH-헤테로시클로알킬, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-알킬, -NHC(NH)-C₂-C₈-알케닐, -NHC(NH)-C₂-C₈-알키닐, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NHC(NH)-아릴, -NHC(NH)-헤테로아릴, -NHC(NH)-헤테로시클로알킬, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-알킬, -C(NH)NH-C₂-C₈-알케닐, -C(NH)NH-C₂-C₈-알키닐, -C(NH)NH-C₃-C₁₂-시클로알킬, -C(NH)NH-아릴, -C(NH)NH-헤테로아릴, -C(NH)NH-헤테로시클로알킬, -S(O)-C₂-C₁₂-알킬, -S(O)-C₂-C₈-알케닐, -S(O)-C₂-C₈-알키닐, -S(O)-C₃-C₁₂-시클로알킬, -S(O)-아릴, -S(O)-헤테로아릴, -S(O)-헤테로시클로알킬, -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₂-C₁₂-알킬, -SO₂NH-C₂-C₈-알케닐, -SO₂NH-C₂-C₈-알키닐, -SO₂NH-C₃-C₁₂-시클로알킬, -SO₂NH-아릴, -SO₂NH-헤테로아릴, -SO₂NH-헤테로시클로알킬, -NHSO₂-C₂-C₁₂-알킬, -NHSO₂-C₂-C₈-알케닐, -NHSO₂-C₂-C₈-알키닐, -NHSO₂-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NHSO₂-아릴, -NHSO₂-헤테로아릴, -NHSO₂-헤테로시클로알킬, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -아릴, -아릴알킬, -헤테로아릴, -헤테로아릴알킬, -헤테로시클로알킬, -C₃-C₁₂-시클로알킬, 폴리알콕시알킬, 폴리알콕시, -메톡시메톡시, -메톡시에톡시, -SH, -S-C₂-C₁₂-알킬, -S-C₂-C₈-알케닐, -S-C₂-C₈-알키닐, -S-C₃-C₁₂-시클로알킬, -S-아릴, -S-헤테로아릴, -S-헤테로시클로알킬, 또는 메틸티오-메틸을 포함하는 치환기로 1, 2, 또는 3개 이상의 수소 원자의 독립적인 대체에 의한 치환을 의미한다. 특정 실시양태에서, 치환기는 할로, 바람직하게는 Cl 및 F; C₁-C₄-알킬, 바람직하게는 메틸 및 에틸; 할로-C₁-C₄ 알킬, 예컨대 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸; C₂-C₄-알케닐; 할로-C₂-C₄-알케닐; C₃-C₆-시클로알킬, 예컨대 시클로프로필; C₁-C₄-알콕시, 예컨대 메톡시 및 에톡시; 할로-C₁-C₄-알콕시, 예컨대 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 및 트리플루오로메톡시, -CN; -OH; NH₂; C₁-C₄-알킬아미노; 디(C₁-C₄-알킬)아미노; 및 NO₂로부터 독립적으로 선택된다. 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 등은 더 치환될 수 있음이 이해된다. 일부 경우에, 치환된 모이어티에서 각각의 치환기는 추가로 하나 이상의 기로 임의로 치환되며, 각각의 기는 C₁-C₄-알킬; -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN, 및 -NH₂로부터 독립적으로 선택된다. 바람직하게는, 치환된 알킬기는 하나 이상의 할로젠 원자, 더 바람직하게는 하나 이상의 불소 또는 염소 원자로 치환된다.

- [0338] 본원에서 사용된 바의, 단독으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 용어 "할로" 또는 할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다.
- [0339] 본원에서 사용된 바의 용어 "임의로 치환된"은 언급된 기가 치환되거나 비치환될 수 있음을 의미한다. 한 실시양태에서, 언급된 기는 0개의 치환기로 임의로 치환된다, 즉 언급된 기는 비치환된다. 또 다른 실시양태에서, 언급된 기는 본원에 기재된 기로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가적인 기(들)로 임의로 치환된다.
- [0340] 용어 "수소"는 수소 및 중수소를 포함한다. 또한, 원자의 언급은 생성된 화합물이 약학적으로 허용되는 한 그 원자의 다른 동위 원소를 포함한다.
- [0341] 본원에서 사용된 바의 용어 "히드록시 활성화기"는 합성 절차 동안 예컨대 치환 또는 제거 반응에서 이탈하도록 히드록실 기를 활성화시키는 당업계에 공지된 불안정한 화학 모이어티를 의미한다. 히드록실 활성화 기의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트, p-니트로벤조에이트, 포스포네이트 등을 포함한다.
- [0342] 본원에서 사용된 바의 용어 "활성화된 히드록실"은 예를 들어 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트, p-니트로벤조에이트, 포스포네이트기를 포함하는 상기 정의된 바의 히드록실 활성화 기로 활성화된 히드록시기를 의미한다.
- [0343] 본원에서 사용된 바의 용어 "히드록시 보호기"는 합성 절차 동안 원치않는 반응에 대하여 히드록실기를 보호하는 당업계에 공지된 불안정한 화학 모이어티를 의미한다. 상기 합성 절차(들) 후, 본원에 기재된 바의 히드록시 보호기는 선택적으로 제거될 수 있다. 당업계에 공지된 바의 히드록시 보호기는 일반적으로 문헌[T.H. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York

(1999)]에 기재되어 있다. 히드록실 보호기의 예는 벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 디페닐메톡시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 아세틸, 포르밀, 클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 메톡시아세틸, 펜옥시아세틸, 벤조일, 메틸, t-부틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴 에틸, 알릴, 벤질, 트리페닐-메틸(트리틸), 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 벤질옥시메틸, 2-(트리메틸실릴)-에톡시메틸, 메탄술폰닐, 트리메틸실릴, 트리이소프로필실릴, 등을 포함한다.

[0344] 본원에서 사용된 바의 용어 "보호된 히드록시"는 예를 들면 벤조일, 아세틸, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 메톡시메틸기를 포함하는 상기 정의된 바의 히드록시 보호기로 보호된 히드록시 기를 의미한다.

[0345] 본원에서 사용된 바의 용어 "히드록시 프로드러그 기"는 히드록시기를 커버 또는 차폐시켜 모체 약물의 물리화학적 및 이에 따른 생물학적 성질을 일시적인 방식으로 변화시키기 위한 당업계에 공지된 프로모이어티 기를 의미한다. 상기 합성 절차(들) 후, 본원에 기재된 바의 히드록시 프로드러그 기는 생체 내에서 히드록시기로 다시 복귀될 수 있어야 한다. 당업계에 공지된 바의 히드록시 프로드러그 기는 일반적으로 문헌[Kenneth B. Sloan, Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53), Marcel Dekker, Inc., New York (1992)]에 기재되어 있다.

[0346] 본원에서 사용된 바의 용어 "아미노 보호기"는 합성 절차 동안 원치않는 반응에 대하여 아미노기를 보호하기 위한 당업계에 공지된 불안정한 화학 모이어티를 의미한다. 상기 합성 절차(들) 후, 본원에 기재된 바의 아미노 보호기는 선택적으로 제거될 수 있다. 당업계에 공지된 바의 아미노 보호기는 일반적으로 문헌[T.H. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999)]에 기재되어 있다. 아미노 보호기의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 메톡시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 12-플루오레닐-메톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 등을 포함한다.

[0347] 본원에서 사용된 바의 용어 "보호된 아미노"는 상기 정의된 바의 아미노 보호기로 보호된 아미노기를 의미한다.

[0348] 용어 "이탈기"는 치환 반응, 예컨대 친핵성 치환 반응에서 또 다른 작용기 또는 원자에 의하여 대체될 수 있는 작용기 또는 원자를 의미한다. 예를 들면, 대표적인 이탈기는 클로로, 브로모 및 요오도 기; 술폰산 에스테르 기, 예컨대 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 노실레이트 등; 및 아실옥시기, 예컨대 아세톡시, 트리플루오로아세톡시 등을 포함한다.

[0349] 본원에서 사용된 바의 용어 "비양성자성 용매(aprotic solvent)"는 양성자 활성화에 대하여 비교적 불활성인, 즉 양성자 공여체로서 작용하지 않는 용매를 의미한다. 그 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 탄화수소, 예컨대 헥산 및 톨루엔, 예를 들어 할로젠화 탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드, 클로로포름 등, 헤테로시클릭 화합물, 예컨대 테트라히드로푸란 및 N-메틸피롤리딘, 및 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 비스-메톡시메틸 에테르를 포함한다. 이러한 화합물은 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 개별 용매 또는 이의 혼합물은 시약의 용해도, 시약의 반응도 및 바람직한 온도 범위와 같은 요인에 의존하여 특정 화합물 및 반응 조건에 대하여 바람직할 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 비양성자성 용매의 추가 논의는 유기 화학 교과서에서 또는 전문적인 논문, 예를 들어 문헌[Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4th ed., edited by John A. Riddick *et al.*, Vol. II, in the Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986]에서 찾아볼 수 있다.

[0350] 본원에서 사용된 바의 용어 "양성자성 용매"는 양성자를 제공하는 경향이 있는 용매 예컨대 알코올, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, t-부탄올 등을 의미한다. 이러한 용매는 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 개별 용매 또는 이의 혼합물은 예를 들어 시약의 용해도, 시약의 반응도 및 바람직한 온도 범위와 같은 요인에 의존하여 특정 화합물 및 반응 조건에 대하여 바람직할 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 양성자성 용매의 추가 논의는 유기 화학 교과서에서 또는 전문적인 논문, 예를 들어 문헌[Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4th ed., edited by John A. Riddick *et al.*, Vol. II, in the Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986]에서 찾아볼 수 있다.

[0351] 본 발명에 의해 고려되는 치환기 및 변수의 조합은 오직 안정한 화합물의 형성을 초래하는 것들이다. 본원에서 사용된 바의 용어 "안정한"은 제조를 허용하기에 충분한 안정성을 가지며 본원에서 상세하게 설명된 목적(예컨대 대상에게 치료적 또는 예방적 투여)에 대하여 유용한 충분한 시간 기간 동안 화합물의 완전성을 유지하는 화합물을 의미한다.

[0352] 합성된 화합물은 반응 혼합물로부터 분리되고, 컬럼 크로마토그래피, 고압 액체 크로마토그래피 또는 재결정화와 같은 방법에 의해 더 정제될 수 있다. 당업자에 의하여 이해될 수 있는 바와 같이, 본원의 화학식의 화합물

을 합성하기 위한 추가의 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 추가로, 다양한 합성 단계는 원하는 화합물을 얻기 위하여 대체 시퀀스 또는 순서로 수행될 수 있다. 본원에 기재된 화합물을 합성하는데 유용한 합성 화학 변환 및 보호기 방법론(보호 및 탈보호)은 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌[R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed. Wiley-VCH (1999); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)] 및 이의 후속 판에 기재된 것들을 포함한다.

[0353] 본원에서 사용된 바의 용어 "대상"은 동물을 의미한다. 바람직하게는, 동물은 포유동물이다. 더 바람직하게는, 포유동물은 인간이다. 대상은 또한 예를 들어 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 기니 피그, 어류, 조류 등을 의미한다.

[0354] 본 발명의 화합물은 선택적 생물학적 성질을 향상시키기 위해 적절한 작용기를 부가하여 변형시킬 수 있다. 이러한 변형은 당업계에 공지되어 있으며, 주어진 생물학적 계(예컨대, 혈액, 림프계, 중추 신경계)로의 생물학적 침투를 증가시키고, 경구 이용가능성을 증가시키며, 주사에 의한 투여를 허용하도록 용해도를 증가시키며, 대사를 변경시키고, 배출 속도를 변경시키는 것을 포함할 수 있다.

[0355] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하며 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)- 또는 아미노산의 경우 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 기타 입체이성질체 형태를 발생시킨다. 본 발명은 이러한 모든 가능한 이성질체뿐 아니라, 이들의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것을 의미한다. 광학 이성질체는 상기 기재된 절차에 의하여 또는 라세미 혼합물을 분할하여 이들 각각의 광학 활성 전구체로부터 제조될 수 있다. 분할은 분할제의 존재하에, 크로마토그래피에 의하여 또는 반복된 결정화에 의하여 또는 당업자에게 공지된 이들 기술의 몇몇 조합에 의하여 수행될 수 있다. 분할에 관한 추가의 상세한 설명은 문헌[*Jacques, et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions*(John Wiley & Sons, 1981)]에서 찾아볼 수 있다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합, 다른 불포화, 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 함유할 때, 그리고 달리 명시되지 않는 한 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체 또는 시스- 및 트랜스- 이성질체 둘 모두를 포함시키고자 한다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태도 또한 포함시키고자 한다. 호변이성질체는 시클릭이거나 또는 시클릭이 아닐 수 있다. 본원에서 나타나는 임의의 탄소-탄소 이중 결합의 배치는 단지 편의상 선택되며, 본문에서 이와 같이 명시되지 않는 한 특정한 배치를 지정하고자 하는 것은 아니며; 따라서 본원에서 트랜스로서 임의로 나타낸 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-헤테로원자 이중 결합은 시스, 트랜스 또는 임의의 비율의 이들 둘의 혼합물일 수 있다.

[0356] 본 발명의 특정한 화합물은 또한 분리 가능할 수 있는 상이한 안정한 입체구조 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어 입체 장애 또는 고리 변형으로 인한, 비대칭 단일 결합에 대한 제한된 회전으로 인해 비틀림 비대칭은 상이한 이형태체의 분리를 허용할 수 있다. 본 발명은 이들 화합물 및 이의 혼합물의 각각의 입체구조 이성질체를 포함한다.

[0357] 본원에서 사용되는 바의 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 지나친 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며 합리적인 이익/위험비에 상응하는 염을 의미한다. 약학적으로 허용되는 염은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어 S. M. Berge 등은 약학적으로 허용되는 염을 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 66: 2-19(1977)]에서 상세하게 기술하고 있다. 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계 내에서, 또는 유리 염기 작용기를 적합한 유기산과 반응시켜 별도로 제조될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염의 예는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산을 사용하여 형성되거나 또는 이온 교환과 같은 당업계에서 사용된 기타 방법에 의한 아미노기의 염인 비독성 산부가 염을 포함한다. 기타 약학적으로 허용되는 염은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄-프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피슬페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레

이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술페이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토 금속염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약학적으로 허용되는 염은 적절할 경우 비독성 암모늄, 사차 암모늄 및, 반대이온, 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0358] 본원에서 사용된 바의 용어 "약학적으로 허용되는 에스테르"는 생체 내에서 가수분해되는 에스테르를 의미하며, 인간 체내에서 용이하게 분해되어 모체 화합물 또는 이의 염을 남기는 것을 포함한다. 적합한 에스테르 기는 예를 들어 약학적으로 허용되는 지방족 카르복실산, 특히 알칸산, 알켄산, 시클로알칸산 및 알칸2산으로부터 유도된 것을 포함하며, 여기서 각각의 알킬 또는 알케닐 모이어티는 유리하게는 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 특정 에스테르의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트 및 에틸숙시네이트를 포함한다.

[0359] 약학 조성물

[0360] 본 발명의 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 제제화된 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.

[0361] 본원에서 사용되는 바의 용어 "약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제"는 임의의 유형의 비독성, 불활성 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 제제화 보조제를 의미한다. 약학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 분말 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 에스테르 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 무발열원 수(pyrogen-free water); 등장성 염수; 링거액; 에틸알콜 및 포스페이트 완충액뿐 아니라, 기타 비독성의 상용성 윤활제, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘이며, 뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 풍미 및 방향제, 방부제 및 산화방지제도 또한 배합자의 판단에 따라 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0362] 본 발명의 약학 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의하여, 국소, 직장, 코, 협측, 질 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있으며, 바람직하게는 경구 투여 또는 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 임의의 통상적인 비 독성의 약학적으로 허용되는 담체, 애주버트 또는 비히클을 함유할 수 있다. 일부 경우에, 제제의 pH는 제제화된 화합물 또는 그의 전달 형태의 안정성을 향상시키기 위하여 약학적으로 허용되는 산, 염기 또는 완충제로 조정될 수 있다. 본원에서 사용된 바의 용어 비경구는 피하, 피내(intracutaneous), 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 활액내(intrasynovial), 흉골내(intrasternal), 척수강내(intrathecal), 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

[0363] 경구 투여를 위한 액체 제형은 약학적으로 허용되는 에멀션, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물 이외에, 액체 제형은 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제 예컨대, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 에멀션화제 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 애주버트, 예컨대 습윤제, 에멀션화제 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 방향제를 포함할 수 있다.

[0364] 주사 가능한 제제, 예를 들어, 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액은 공지 기술에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 제제화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는 또한 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서, 비 독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액, 현탁액 또는 에멀션일 수 있다. 허용 가능한 비히클 및 용매 중에서 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액을 사용할 수 있다. 또한, 멸균, 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이를 위하여, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산은 주사 가능한 제제에 사용된다.

- [0365] 주사 가능한 제제는 예를 들어 박테리아 보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전 멸균 수 또는 기타 멸균 주사 가능한 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입하여 멸균시킬 수 있다.
- [0366] 약물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 불량한 수 용해도를 갖는 결정형 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의하여 달성될 수 있다. 그 후, 약물의 흡수 속도는 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있는 그의 용해 속도에 의존한다. 대안적으로, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시켜 달성된다. 주사 가능한 데포 형태는 약물의 마이크로캡슐 매트릭스를 생분해성 중합체, 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중에 형성하여 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용된 특정 중합체의 성질에 의존하여 약물 방출 속도를 제어할 수 있다. 기타 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사 가능한 제제는 또한 신체 조직과의 상용성이 있는 리포솜 또는 마이크로에멀션 중에 약물을 포획하여 제조된다.
- [0367] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 본 발명의 화합물을 주위 온도에서는 고체이지만, 체온에서는 액체가 되어 직장 또는 질 강 내에서 용융되고 활성 화합물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합하여 제조될 수 있는 좌제가 바람직하다.
- [0368] 경구 투여를 위한 고체 제형은 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 제형에서 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는: a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스 및 아카시아, c) 보습제, 예컨대 글리세롤, d) 봉해제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리카이트 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예컨대 사차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대 세틸알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예컨대 탈크, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트 및 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0369] 유사한 유형의 고체 조성물은 락토오스 또는 유당뿐 아니라, 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 또는 경질 충전된 젤라틴 캡슐 에서 충전제로서도 또한 사용될 수 있다.
- [0370] 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 제형은 코팅 및 셸, 예컨대 장용코팅 및 기타 약학적 조제 분야에서 널리 공지된 기타 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이는 불투명화제를 임의로 함유할 수 있으며, 또한 활성 성분(들)을 단독으로 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0371] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 제형은 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건하에서 필요에 따라 약학적으로 허용되는 담체 및 임의의 요구되는 방부제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제제, 점이제(ear drop), 안연고, 분말 및 용액도 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려한다.
- [0372] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은 본 발명의 활성 화합물 이외에 부형제, 예컨대 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라카간트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화아연 또는 이의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0373] 분말 및 스프레이는 본 발명의 화합물 이외에 부형제, 예컨대 락토오스, 탈크, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말 및 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 통상의 추진제, 예컨대 클로로플루오로탄화수소를 추가로 함유할 수 있다.
- [0374] 경피 패치는 신체로의 화합물의 제어된 전달을 제공하는 추가의 잇점을 갖는다. 이러한 제형은 화합물을 적절한 매질 중에 용해 또는 분배시켜 제조될 수 있다. 흡수 향상제는 또한 피부를 통한 화합물의 흐름(flux)을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 그 속도는 속도 제어 멤브레인을 제공하거나 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 중에 분산시켜 제어될 수 있다.
- [0375] 폐 전달의 경우, 본 발명의 치료용 조성물을 제제화하고, 환자에게 고체 또는 액체 미립자 형태로 직접 투여, 예컨대 흡입에 의하여 호흡계로 투여한다. 본 발명을 실시하기 위하여 제조된 활성 화합물의 고체 또는 액체 미립자 형태는 호흡 가능한 크기의 입자; 즉 흡입 시 입 및 후두를 통하여 폐의 기관지 및 폐포로 통과하기에 충

분히 작은 크기의 입자를 포함한다. 에어로졸화된 치료제, 특히 에어로졸화된 항생제의 전달은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어 미국 특허 제5,767,068호(Van Devanter 등), 미국 특허 제5,508,269호(Smith 등), 및 WO 98/43650(Montgomery)를 참조하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다).

[0376] 조합 및 대체 요법

[0377] HIV, HBV 및 HCV의 약물 내성 변이체는 항바이러스제를 사용한 연장된 치료 후 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. 약물 내성은 가장 전형적으로는 단백질, 예컨대 바이러스 복제에 사용되는 효소 및 가장 전형적으로는 HIV의 경우, 역 전사효소, 프로테아제, 또는 DNA 폴리머라아제, 및 HBV의 경우, DNA 폴리머라아제, 또는 HCV의 경우 RNA 폴리머라아제, 프로테아제 또는 헬리카아제를 코딩하는 유전자의 돌연변이에 의하여 발생된다. 최근, 주요 약물에 의하여 야기되는 상이한 돌연변이를 유도하는 제2 및 아마도 제3의 항바이러스 화합물과의 조합 또는 교대로 화합물을 투여하여 HIV 감염에 대한 약물의 효능을 연장, 증강 또는 회복시킬 수 있음이 입증되었다. 조합에 사용될 수 있는 화합물은 HBV 폴리머라아제 억제제, 인터페론, TLR 조절제 예컨대 TLR-7 작용제 또는 TLR-9 작용제, 치료 백신, 특정한 세포 바이러스 RNA 센서의 면역 활성화제, 바이러스 침입 억제제, 바이러스 성숙 억제제, 별개의 캡시드 어셈블리 조절제, 별개의 또는 미지의 기전의 항바이러스 화합물, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 약물의 약물동태학, 생물학적 분배(biodistribution) 또는 기타 파라미터는 이러한 조합 또는 대체 요법에 의하여 변경될 수 있다. 일반적으로, 조합 요법은 바이러스에 대한 복수의 동시 스트레스를 유도하므로 전형적으로 대체 요법보다 선호된다.

[0378] HBV의 치료를 위한 조합 또는 대체 요법에 바람직한 화합물은 3TC, FTC, L-FMAU, 인터페론, 아데포비르, 디피복실, 엔테카비르, 텔비부딘(L-dT), 발토르시타빈(3'-발리닐 L-dC), β-D-디옥솔라닐-구아닌(DXG), β-D-디옥솔라닐-2,6-디아미노푸린(DAPD) 및 β-D-디옥솔라닐-6-클로로푸린(ACP), 팜시클로버, 펜시클로버, 로부카버(lobucavir), 간시클로버 및 리바비린을 포함한다.

[0379] 본 발명이 다양한 바람직한 실시양태에 관하여 기재되었지만, 이것으로 제한하고자 하는 것은 아니며, 오히려 당업자는 본 발명의 정신 및 첨부한 청구항의 범위 내에서 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것을 알 것이다.

[0380] 항바이러스 활성

[0381] 본 발명의 화합물의 억제량 또는 용량은 약 0.01 mg/Kg 내지 약 500 mg/Kg, 대안적으로 약 1 내지 약 50 mg/Kg 범위일 수 있다. 억제량 또는 용량은 또한 투여 경로뿐만 아니라 기타 제제와의 동시 사용 가능성에 의존하여 변경될 것이다.

[0382] 본 발명의 치료 방법에 따르면, 바이러스 감염, 상태는 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 원하는 결과를 달성하기에 필요한 바의 양 및 시간 동안 환자에게 투여하여 환자, 예컨대 인간 또는 또 다른 동물에서 치료 또는 예방된다.

[0383] 본 발명의 화합물의 "치료적 유효량"은 임의의 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 이익/위험 비로 치료되는 대상에게 치료 효과를 부여하는 화합물의 양을 의미한다. 치료적 효과는 객관적(즉, 일부 테스트 또는 마커에 의하여 측정 가능함) 또는 주관적(즉, 대상이 효과에 대한 암시 또는 느낌을 제공함)일 수 있다. 상기 기재된 화합물의 유효량은 약 0.1 mg/Kg 내지 약 500 mg/Kg, 바람직하게는 약 1 내지 약 50 mg/Kg 범위일 수 있다. 유효 용량은 또한 투여 경로뿐만 아니라 다른 제제와의 병용 가능성에 의존하여 변경될 것이다. 그러나 본 발명의 화합물 및 조성물의 1일 총 사용량은 주치의에 의하여 건전한 의학적 판단의 범위내에서 결정될 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정한 환자에 대한 특정한 치료적 유효 용량은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용된 특정한 화합물의 활성; 사용된 특정한 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로 및 사용된 특정한 화합물의 배출 속도; 치료의 기간; 사용된 특정한 화합물과 조합하여 또는 동시사용되는 약물; 의학 분야에서 널리 공지된 유사 요인을 포함하는 다양한 요인에 의존할 것이다.

[0384] 인간 또는 다른 동물에게 일회 또는 분할된 용량으로 투여되는 본 발명의 화합물의 일일 총 용량은 예를 들어 0.01 내지 50 mg/kg 체중 또는 보다 일반적으로 0.1 내지 25 mg/kg 체중의 양일 수 있다. 일회 용량 조성물은 이러한 양을 함유하거나 또는 일일 용량이 되도록 이의 약수로 함유할 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 따른 치료 요법은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 하루에 약 10 mg 내지 약 1,000 mg의 본 발명의 화합물(들)을 일회 또는 복수 용량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0385] 본원에 기재된 본 발명의 화합물은 예를 들어 주사, 정맥내, 동맥내, 진피(subdermally), 복강내, 근육내, 또는 피하(subcutaneously); 또는 경구, 흡입, 코, 경점막, 국소, 안과용 제제로, 또는 흡입에 의하여, 약 0.1 내지

약 500 mg/kg 체중의 투여량 범위로, 대안적으로 1 mg 내지 1,000 mg/용량의 투여량으로, 4 내지 120 시간마다, 또는 특정 약물의 요건에 따라 투여될 수 있다. 본원의 방법은 원하는 또는 명시된 효과를 달성하기 위하여 유효량의 화합물 또는 화합물 조성물의 투여를 고려한다. 전형적으로, 본 발명의 약학 조성물은 하루에 약 1 내지 약 6 회 또는 대안적으로 연속 주입으로서 투여될 것이다. 이러한 투여는 만성 또는 급성 요법으로서 사용될 수 있다. 단일 제형을 제조하기 위해 약학적 부형제 또는 담체와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 투여의 특정한 방식에 의존하여 변경될 것이다. 전형적인 제제는 약 5 % 내지 약 95 % 활성 화합물(w/w)을 함유할 것이다. 대안적으로, 이러한 제제는 약 20 % 내지 약 80 % 활성 화합물을 함유할 수 있다.

[0386] 상기 언급된 것보다 더 낮거나 더 높은 용량이 필요할 수 있다. 임의의 특정한 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합, 질환, 상태 또는 증상의 중증도 및 경과, 질환, 상태 또는 증상에 대한 환자의 성향 및 치료하는 의사의 판단을 포함하는 다양한 요인에 의존할 것이다.

[0387] 환자의 상태가 개선되면, 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합의 유지 용량을 필요한 경우 투여할 수 있다. 후속하여, 투여량 또는 투여 빈도 또는 둘 모두는 증상이 원하는 수준으로 완화될 때 개선된 상태를 유지하는 수준으로 증상의 기능으로서 감소시킬 수 있다. 그러나 환자는 질환 증상의 임의의 재발시 장기적인 기준으로 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.

[0388] 본 발명의 조성물이 본원에서 기재된 화학식의 화합물 및 하나 이상의 추가적인 치료제 또는 예방제의 조합을 포함하는 경우, 상기 화합물 및 추가적인 제제 둘 모두는 단일요법 섭생으로 일반적으로 투여되는 투여량의 약 1 내지 100 %, 더 바람직하게는 약 5 내지 95% 의 투여량 수준으로 존재하여야 한다. 추가 제제는 다중 용량 섭생의 일부로서 본 발명의 화합물과 별도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이러한 제제는 단일 조성물 중에 본 발명의 화합물과 함께 혼합된 단일 제형의 일부일 수 있다.

[0389] "추가적인 치료제 또는 예방제"는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 면역 요법(예컨대, 인터페론), 치료 백신, 항섬유화제, 항염증제 예컨대 코르티코스테로이드 또는 NSAID, 기관지확장제 예컨대 베타-2 아드레날린 작용제 및 크산틴(예컨대 테오필린), 점액용해제, 항무스카린제, 항류코트리엔, 세포 부착의 억제제(예컨대 ICAM 길항제), 항산화제(예컨대 N-아세틸시스테인), 시토킨 작용제, 시토킨 길항제, 폐 계면활성제 및/또는 항미생물제 및 항바이러스제(예컨대 리바비린 및 아만티딘)를 포함한다. 본 발명에 따른 조성물은 또한 유전자 대체 요법과 조합하여 사용될 수 있다.

[0390] 약어

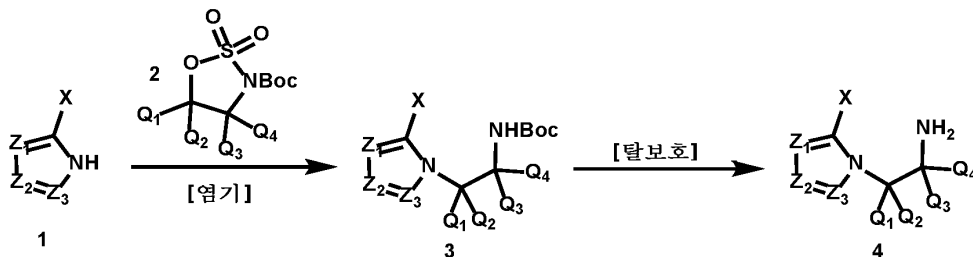
[0391] 도식 및 실시예의 설명에 사용될 수 있는 약어는 하기와 같다: Ac: 아세틸; AcOH: 아세트산; Boc₂O: 디-*tert*-부틸-디카르보네이트; Boc: *t*-부톡시카르보닐; Bz: 벤조일; Bn: 벤질; *t*-BuOK: 포타슘 *tert*-부톡시드; 염수: 물 중의 염화나트륨 용액; CDI: 카르보닐디이미다졸; DCM 또는 CH₂Cl₂: 디클로로메탄; CH₃: 메틸; CH₃CN: 아세토니트릴; Cs₂CO₃: 탄산세슘; CuCl: 염화구리(I); CuI: 요오드화구리(I); dba: 디벤질리덴 아세톤; DBU: 1,8-디아자 비시클로[5.4.0]-운데크-7-엔; DEAD: 디에틸아조디카르복실레이트; DIAD: 디이소프로필 아조디카르복실레이트; DIPEA 또는 (i-Pr)₂EtN: N,N,-디이소프로필에틸 아민; DMP 또는 데스-마틴 퍼요오디난(Dess-Martin Dess-Martin periodinane): 1,1,2-트리스(아세틸옥시)-1,2-디히드로-1,2-벤즈요오독솔-3-(1H)-온; DMAP: 4-디메틸아미노-피리딘; DME: 1,2-디메톡시에탄; DMF: N,N-디메틸포름아미드; DMSO: 디메틸 술폰; EtOAc: 에틸 아세테이트; EtOH: 에탄올; Et₂O: 디에틸 에테르; HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-2-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로-포스페이트; HCl: 염화수소; K₂CO₃: 탄산칼륨; *n*-BuLi: *n*-부틸 리튬; DDQ: 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논; LDA: 리튬 디이소프로필아미드; LiTMP: 리튬 2,2,6,6-테트라메틸-피페리디네이트; MeOH: 메탄올; Mg: 마그네슘; MOM: 메톡시메틸; Ms: 메실 또는 -SO₂-CH₃; NaHMS: 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드; NaCl: 염화나트륨; NaH: 수소화나트륨; NaHCO₃: 중탄산나트륨 또는 탄산 수소 나트륨; Na₂CO₃: 탄산나트륨; NaOH: 수산화나트륨; Na₂SO₄: 황산나트륨; NaHSO₃: 중아황산 나트륨 또는 아황산 수소 나트륨; Na₂S₂O₃: 티오황산나트륨; NH₂NH₂: 히드라진; NH₄Cl: 염화암모늄; Ni: 니켈; OH: 히드록실; OsO₄: 사산화오스뮴; OTf: 트리플레이트; PPA: 폴리인산; PTSA: *p*-톨루엔술폰산; PPTS: 피리디늄 *p*-톨루엔술포네이트; TBAF: 테트라부틸암모늄 플루오라이드; TEA 또는 Et₃N: 트리에틸아민; TES: 트리에틸실릴; TESCl: 트리에틸실릴 클로라이드; TESOTf: 트리에틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트; TFA: 트리플루오로아세트산; THF: 테트라히드로푸란; TMEDA: N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌-

디아민; TPP 또는 PPh₃; 트리페닐-포스핀; Tos 또는 Ts: 토실 또는 -SO₂-C₆H₄CH₃; Ts₂O: 톨릴술폰산 무수물 또는 토실-무수물; TsOH: p-톨릴술폰산; Pd: 팔라듐; Ph: 페닐; Pd₂(dba)₃: 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0); Pd(PPh₃)₄: 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0); PdCl₂(PPh₃)₂: trans-디클로로비스-(트리페닐포스핀)팔라듐(II); Pt: 백금; Rh: 로듐; rt: 실온; Ru: 루테튬; TBS: *tert*-부틸 디메틸실릴; TMS: 트리메틸실릴; 또는 TMSCl: 트리메틸실릴 클로라이드.

[0392] 합성 방법

[0393] 본 발명의 화합물 및 방법은 본 발명의 화합물이 제조될 수 있는 방법을 예시하는 하기 합성 도식과 관련하여 더 잘 이해될 것이다. 이들 도식은 예시 목적이며 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 등가의, 유사한 또는 적합한 용매, 시약 또는 반응 조건은 합성 방법의 일반적인 범위로부터 벗어남이 없이 본원에 기재된 특정한 용매, 시약 또는 반응 조건으로 대체될 수 있다.

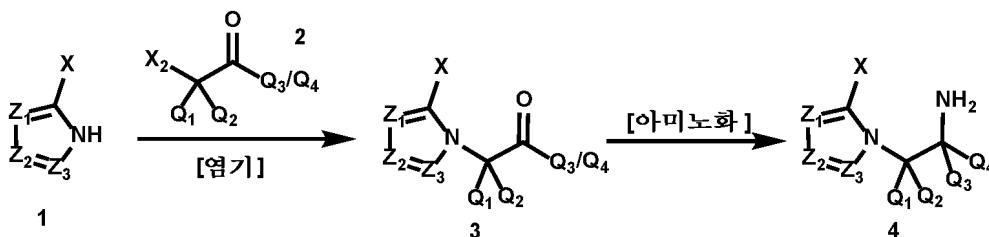
[0394] 도식 1:



[0395]

[0396] 도식 1에서 예시된 4(Z₁, Z₂, Z₃, Q₁, Q₂, Q₃, 및 Q₄는 이전에 정의된 바와 같고; X는 할로젠으로 정의됨)와 같은 화합물은 본원에 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 중간체 1은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 K₂CO₃, Cs₂CO₃, KOAc, NaOtBu, NaOH, KOH, NaH, Et₃N, 또는 DBU를 포함하는 염기([염기]로 표시됨)에 의해 전형적으로 매개되는 술포미데이트 2와의 탄소-질소 결합 형성 반응에서 반응할 수 있다. 카르바메이트 3은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 TFA, HCl 또는 H₂SO₄를 포함하는 시약을 사용하여 탈보호 단계([탈보호]로 표시됨)에서 반응하여 아민 4를 생성할 수 있다.

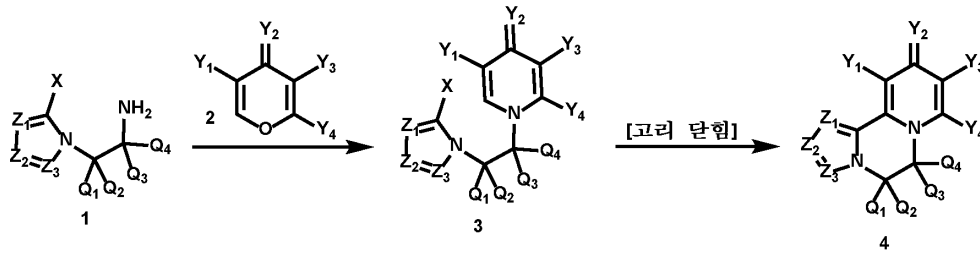
[0397] 도식 2:



[0398]

[0399] 도식 2에서 예시된 4(Z₁, Z₂, Z₃, Q₁, Q₂, Q₃, 및 Q₄는 이전에 정의된 바와 같고; X는 할로젠으로 정의됨)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 중간체 1은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 K₂CO₃, Cs₂CO₃, KOAc, NaOtBu, NaOH, KOH, Et₃N, 또는 DBU를 포함하는 염기([염기]로 표시됨)에 의해 전형적으로 매개되는 케톤 2(X₂는 할로젠, -OTf, -OMs, -OAc 또는 -OTs로 정의됨)와의 탄소-질소 결합 형성 반응에서 반응할 수 있다. 중간체 3은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 NaBH₃CN 및 NH₄OAc를 포함하는 시약을 사용하여 아민화 단계([아미노화]로 표시됨)에서 반응하여 아민 4를 생성할 수 있다.

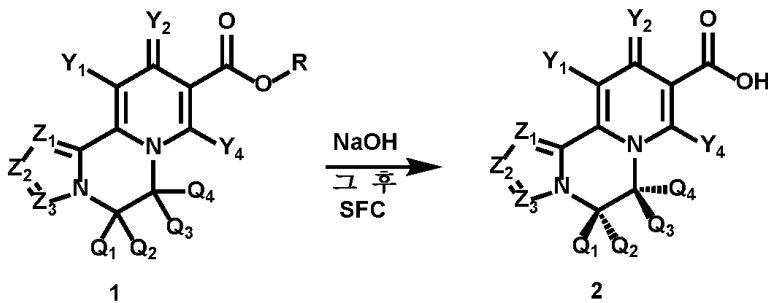
[0400] 도식 3:



[0401]

[0402] 도식 3에서 예시된, 4($Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2, Y_3,$ 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같음)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아민 1(X 는 할로겐으로 정의됨)은 피란 2와 축합반응으로 반응하여 중간체 3을 생성할 수 있다. 중간체 3은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 $Pd(OAc)_2, PdBr_2,$ 또는 $Pd-SPhos\ G3$ 를 포함하는 금속 함유 시약 및 이것으로 제한되는 것은 아니지만 $KOAc, K_2CO_3, Cs_2CO_3, Et_3N,$ 또는 K_3PO_4 를 포함하는 염기에 의해 전형적으로 매개되는 고리 닫힘 단계([고리 닫힘]으로 표시됨)에서 반응하여 헤테로사이클 4를 생성할 수 있다.

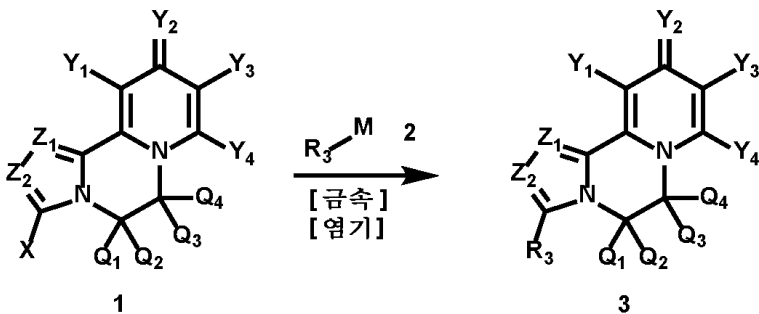
[0403] 도식 4:



[0404]

[0405] 도식 4에서 예시된, 2($Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2,$ 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같음)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 중간체 1(R 은 수소, 임의로 치환된 C_2-C_6 알킬, 또는 임의로 치환된 아릴로 정의됨)은 $NaOH$ 에 의해 매개된 가수 분해 조건하에 반응할 수 있고, 이어서 SFC를 사용한 정제로 2와 같은 화합물을 높은 광학 순도로 수득할 수 있다.

[0406] 도식 5:

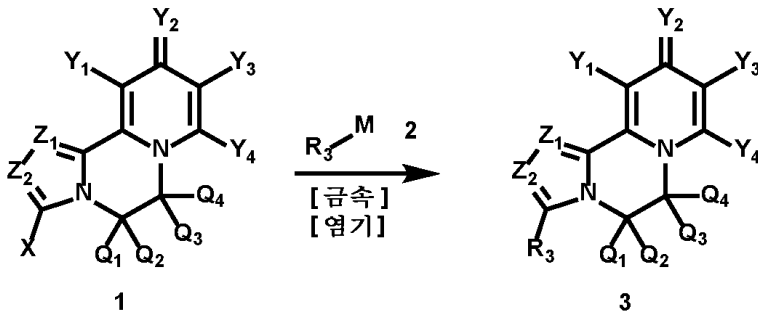


[0407]

[0408] 도식 5에서 예시된, 3($Z_1, Z_3, R_2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2, Y_3,$ 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같음)과 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 화합물 1(X 는 할로겐, $-B(OH)_2, -BF_3K, -B(pin), -OTf,$ 또는 $-OMs$ 로 정의됨)은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 $Pd, Cu, Zn, Fe, Ir, Ru, Rh,$ 또는 Ni 를 함유하는 시약을 포함하는 금속 함유 시약 ([금속]으로 표시됨), 및 이것으로 제한되는 것은 아니지만 $KOAc, K_2CO_3, Cs_2CO_3, Et_3N,$ 또는 K_3PO_4 를 포함하는 염기([염기]로 표시됨)에 의해 매

개되는 2(M은 할로젠, -B(OH)₂, -BF₃K, -B(pin), -OTf, 또는 -OMs로 정의됨)와의 커플링 반응에서 반응하여 3을 생성할 수 있다.

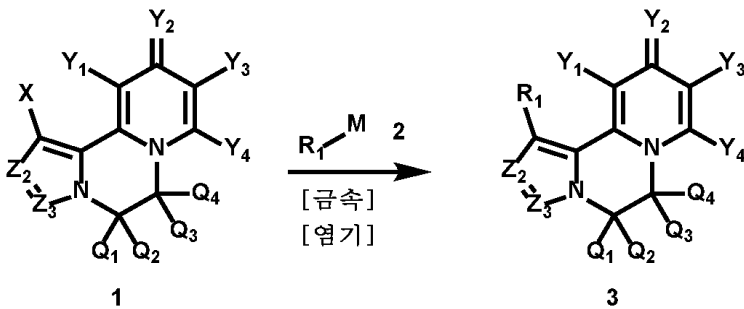
[0409] 도식 6:



[0410]

[0411] 도식 6에서 예시된, 3(Z₁, Z₂, R₃, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Y₁, Y₂, Y₃, 및 Y₄는 이전에 정의된 바와 같음)과 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 화합물 1(X는 할로젠, -B(OH)₂, -BF₃K, -B(pin), -OTf, 또는 -OMs로 정의됨)은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 Pd, Cu, Zn, Fe, Ir, Ru, Rh, 또는 Ni를 함유하는 시약을 포함하는 금속 함유 시약([금속]으로 표시됨), 및 이것으로 제한되는 것은 아니지만 KOAc, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Et₃N, 또는 K₃PO₄를 포함하는 염기([염기]로 표시됨)에 의해 매개되는 2(M은 할로젠, -B(OH)₂, -BF₃K, -B(pin), -OTf, 또는 -OMs로 정의됨)와의 커플링 반응에서 반응하여 3을 생성할 수 있다.

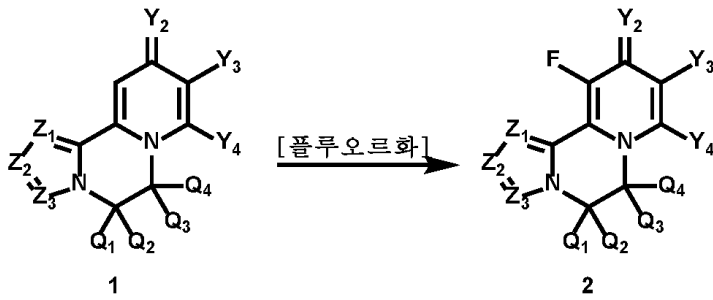
[0412] 도식 7:



[0413]

[0414] 도식 7에서 예시된, 3(Z₂, Z₃, R₁, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Y₁, Y₂, Y₃, 및 Y₄는 이전에 정의된 바와 같음)과 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 화합물 1(X는 할로젠, -B(OH)₂, -BF₃K, -B(pin), -OTf, 또는 -OMs로 정의됨)은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 Pd, Cu, Zn, Fe, Ir, Ru, Rh, 또는 Ni를 함유하는 시약을 포함하는 금속 함유 시약([금속]으로 표시됨), 및 이것으로 제한되는 것은 아니지만 KOAc, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Et₃N, 또는 K₃PO₄를 포함하는 염기([염기]로 표시됨)에 의해 매개되는 2(M은 할로젠, -B(OH)₂, -BF₃K, -B(pin), -OTf, 또는 -OMs로 정의됨)와의 커플링 반응에서 반응하여 3을 생성할 수 있다.

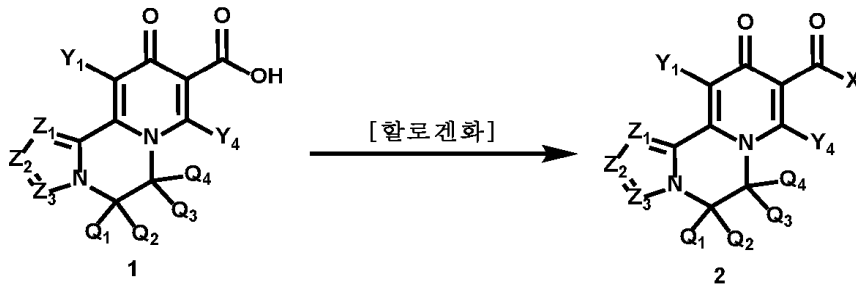
[0415] 도식 8:



[0416]

[0417] 도식 8에서 예시된, 2(Z₁, Z₂, Z₃, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Y₂, Y₃, 및 Y₄는 이전에 정의된 바와 같음)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 1은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 NFSI 또는 SelectFluor를 포함하는 친전자성 시약과 함께 플루오르화 반응([플루오르화]로 표시됨)에서 반응하여 플루오르화된 화합물 2를 생성할 수 있다.

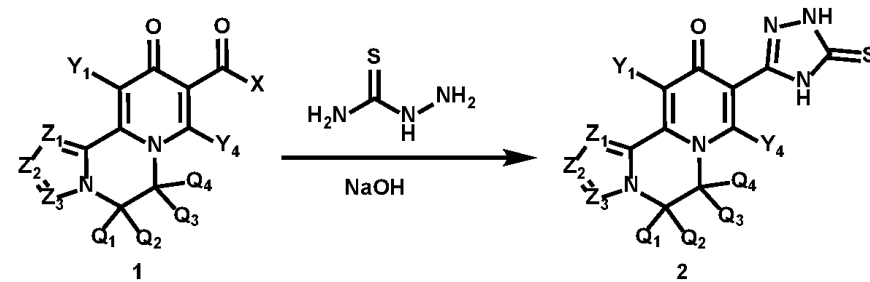
[0418] 도식 9:



[0419]

[0420] 도식 9에서 예시된, 2(Z₁, Z₂, Z₃, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Y₁, 및 Y₄는 이전에 정의된 바와 같고; X는 할로겐으로 정의됨)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 산 1은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 SOCl₂, 옥살릴 클로라이드, 고세즈 시약(Ghosez' Reagent), 또는 POBr₃를 포함하는 친전자성 시약과 함께 할로젠화 반응([할로젠화]로 표시됨)에서 반응하여 아실 할라이드 2를 생성할 수 있다.

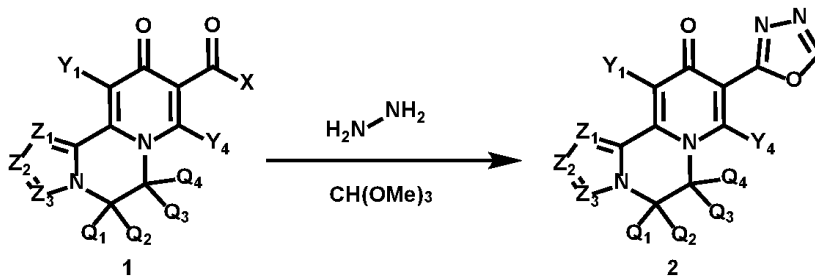
[0421] 도식 10:



[0422]

[0423] 도식 10에서 예시된, 2와 같은 화합물(Z₁, Z₂, Z₃, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Y₁, 및 Y₄는 이전에 정의된 바와 같음)은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아실 할라이드 1(X는 할로겐으로 정의됨)은 히드라진카르보티오아미드 및 NaOH와 고리화 반응에서 반응하여 2를 생성할 수 있다.

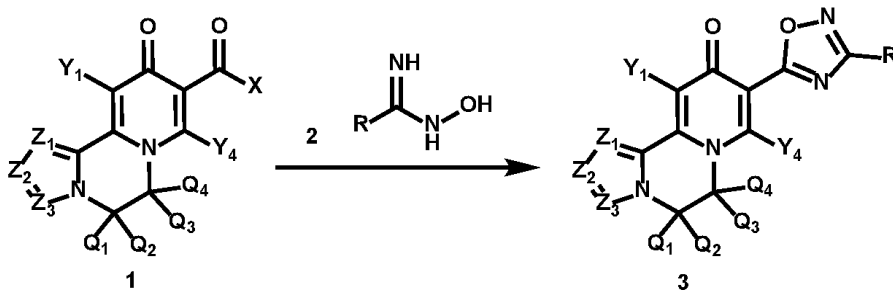
[0424] 도식 11:



[0425]

[0426] 도식 11에서 예시된, 2와 같은 화합물(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같음)은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아실 할라이드 1(X 는 할로겐으로 정의됨)은 히드라진 및 트리메틸오르토포르메이트와의 고리화 반응에서 반응하여 2를 생성할 수 있다.

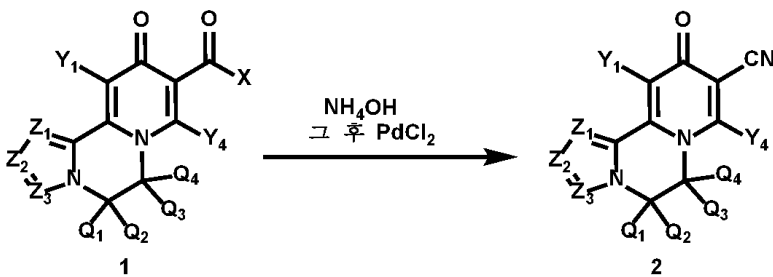
[0427] 도식 12:



[0428]

[0429] 도식 12에서 예시된, 3(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같고; R 은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 정의됨)과 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아실 할라이드 1(X 는 할로겐으로 정의됨)은 2와의 고리화 반응에서 반응하여 3을 생성할 수 있다.

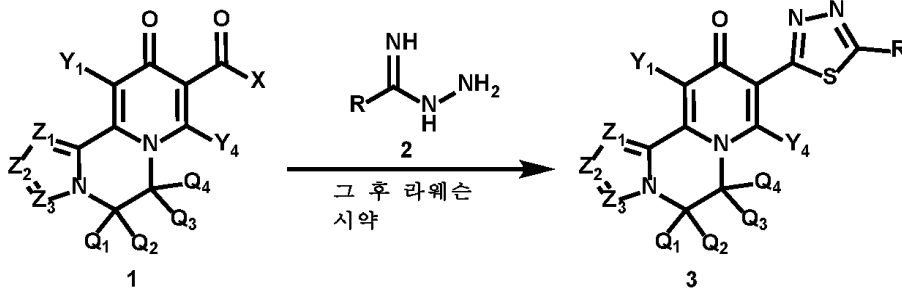
[0430] 도식 13:



[0431]

[0432] 도식 13에서 예시된, 2와 같은 화합물(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같음)은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아실 할라이드 1(X 는 할로겐으로 정의됨)은 수산화암모늄 및 염화팔라듐(II)과의 작용화 반응에서 반응하여 2를 생성할 수 있다.

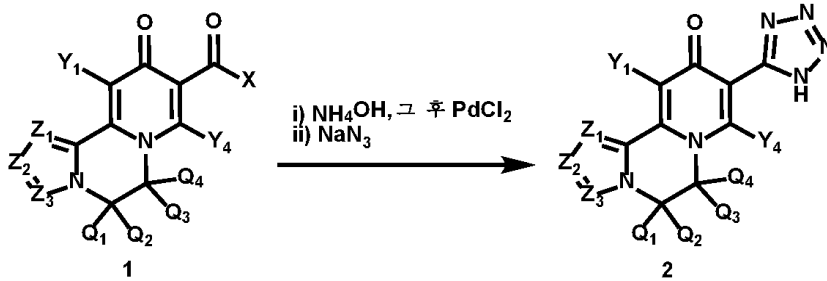
[0433] 도식 14:



[0434]

[0435] 도식 14에서 예시된, 3($Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1$, 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같고; R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 정의됨)과 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아실 할라이드 1(X는 할로겐으로 정의됨)은 2와의 고리화 반응에서 반응할 수 있고 이어서 라웨슨 시약(Lawesson's 시약)으로 처리하여, 3과 같은 화합물이 생성된다.

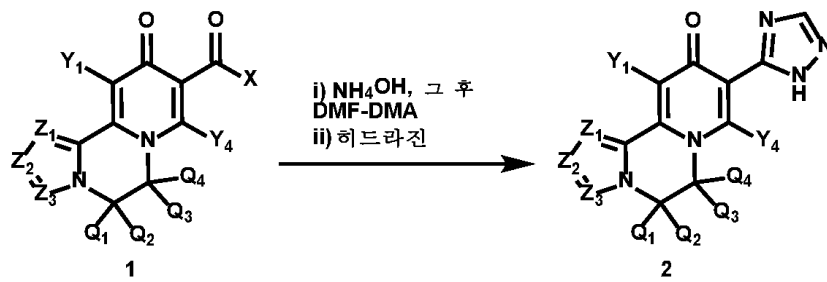
[0436] 도식 15:



[0437]

[0438] 도식 15에서 예시된, 2($Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1$, 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같음)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아실 할라이드 1(X는 할로겐으로 정의됨)은 수산화암모늄 및 염화팔라듐(II)과의 고리화 반응에서 반응한 후, 아지드화나트륨과 반응하여 2를 생성할 수 있다.

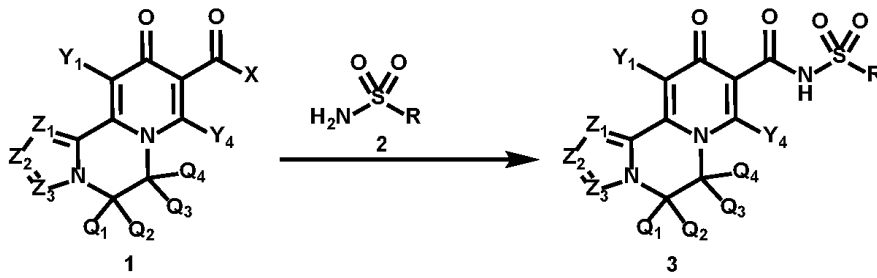
[0439] 도식 16:



[0440]

[0441] 도식 16에서 예시된, 2($Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1$, 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같음)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아실 할라이드 1(X는 할로겐으로 정의됨)은 수산화암모늄 및 DMF-DMA와의 고리화 반응에서 반응한 후, 히드라진과 반응하여 2를 생성할 수 있다.

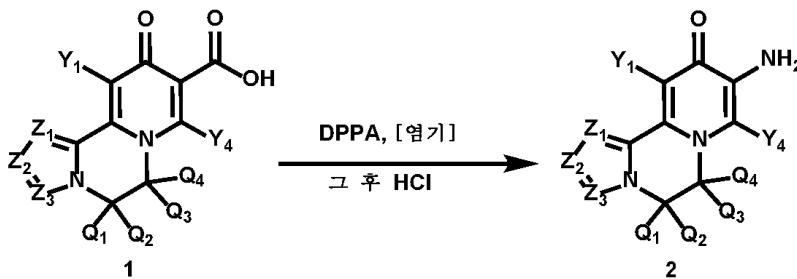
[0442] 도식 17:



[0443]

[0444] 도식 17에서 예시된, 3(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같고; R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 정의됨)과 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아실 할라이드 1(X는 할로겐으로 정의됨)은 술폰 2와의 반응에서 반응하여 3을 생성할 수 있다.

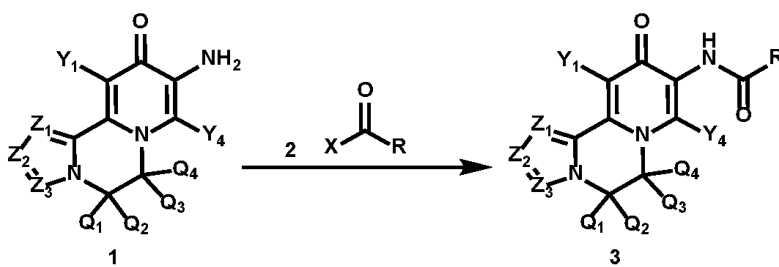
[0445] 도식 18:



[0446]

[0447] 도식 18에서 예시된, 2(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같음)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 산 1은 DPPA, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 Et_3N 또는 후니그 염기(Hunig's Base)를 포함하는 적합한 염기([염기]로 표시됨)와 전위 반응(rearrangement reaction)에서 반응할 수 있고, 이어서 HCl과 반응하여 2와 같은 화합물을 생성한다.

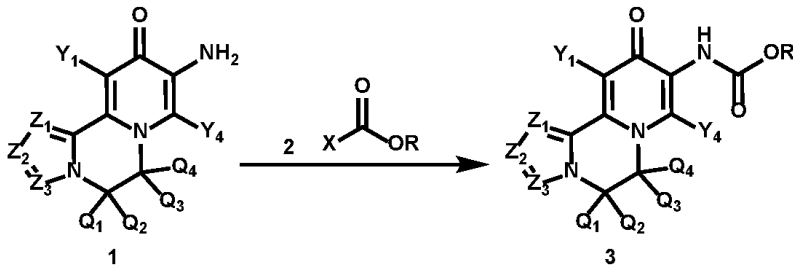
[0448] 도식 19:



[0449]

[0450] 도식 19에서 예시된, 예컨대 화합물(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같고; R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 정의됨)은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아민 1은 아실 할라이드 2(X는 할로겐으로 정의됨)와의 반응에서 반응하여 3을 생성할 수 있다.

[0451] 도식 20:



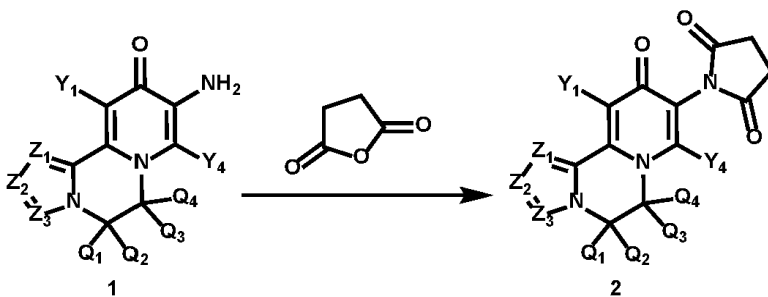
[0452]

[0453]

도식 20에서 예시된, 3(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같고; R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 정의됨)과 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아민 1은 아실 할라이드 2(X는 할로겐으로 정의됨)와의 반응에서 반응하여 3을 생성할 수 있다.

[0454]

도식 21:



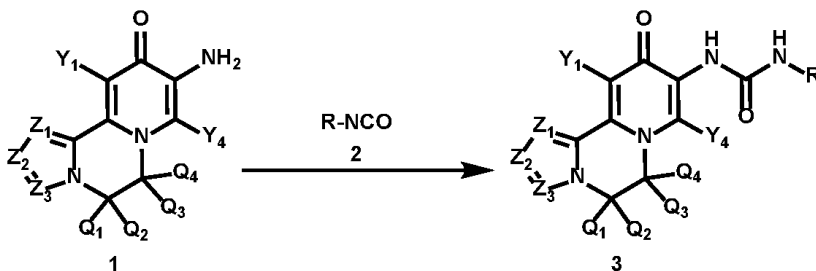
[0455]

[0456]

도식 21에서 예시된, 예컨대 2(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같음)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아민 1은 디히드로푸란-2,5-디온과 고리화 반응에서 반응하여 2를 생성할 수 있다.

[0457]

도식 22:

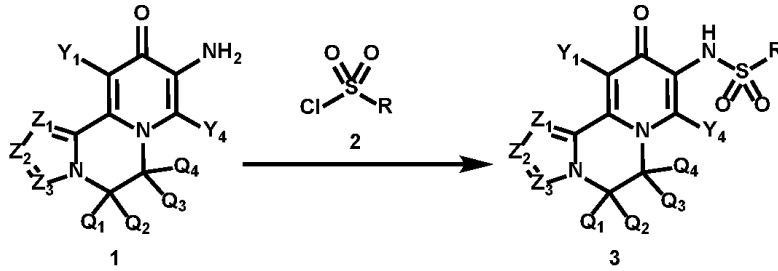


[0458]

[0459]

도식 22에서 예시된, 예컨대 화합물(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같고; R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 정의됨)은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아민 1은 이소시아네이트 2와의 반응에서 반응하여 3을 생성할 수 있다.

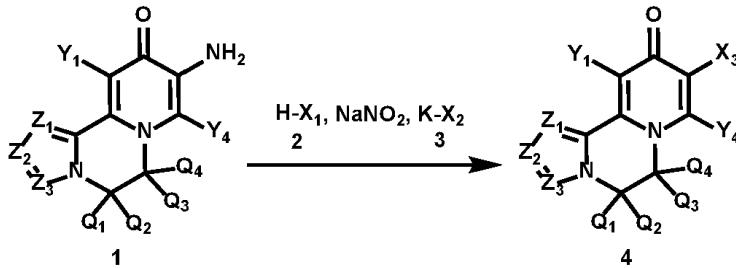
[0460] 도식 23:



[0461]

[0462] 도식 23에서 예시된, 3(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같고; R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 정의됨)과 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아민 1은 술폰닐클로라이드 2와의 반응에서 반응하여 3을 생성할 수 있다.

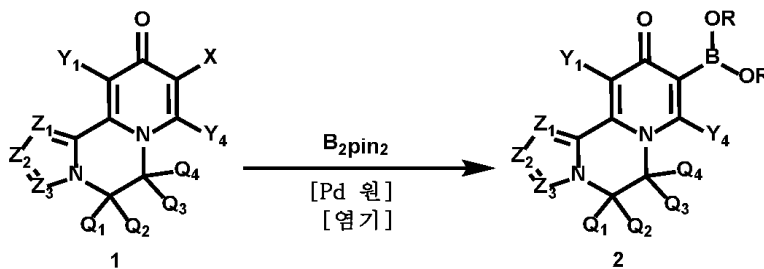
[0463] 도식 24:



[0464]

[0465] 도식 24에서 예시된, 4(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같고; X_3 는 할로겐으로 정의됨)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아민 1은 양성자 화합물 2(X_1 는 할로겐으로 정의됨), 아질산나트륨, 및 칼륨염(X_2 는 할로겐으로 정의됨)과 샌드메이어 형(Sandmeyer-type) 반응으로 반응하여 4를 생성할 수 있다.

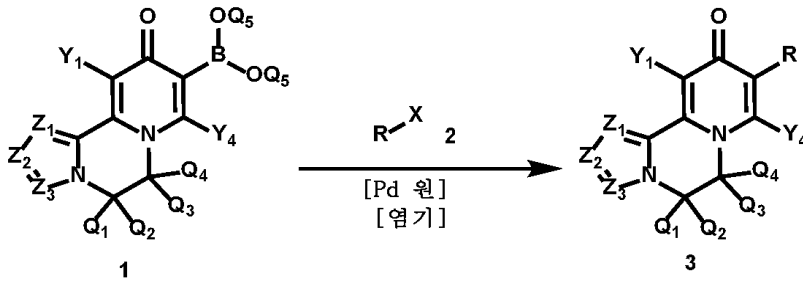
[0466] 도식 25:



[0467]

[0468] 도식 25에서 예시된, 2(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 로 이전에 정의된 바와 같고; 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 알킬로 정의되며; 대안적으로, R기는 조합되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있음)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 할라이드 1은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(dppf)$, 또는 $Pd(PPh_3)_4$ 를 포함하는 Pd 함유 시약([Pd 원]으로 표시됨), 및 이것으로 제한되는 것은 아니지만 KOAc, K_2CO_3 , 또는 Et_3N 을 포함하는 염기([염기]로 표시됨)에 의해 전형적으로 매개되는 보릴화 반응에서 반응하여 2를 생성할 수 있다.

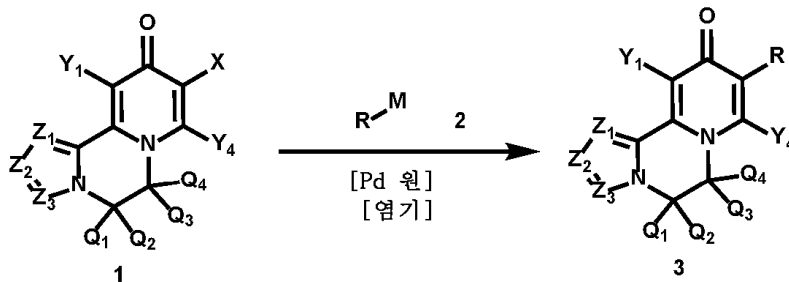
[0469] 도식 26:



[0470]

[0471] 도식 26에서 예시된, 3(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같고; R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 정의됨)과 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 붕소 함유 중간체 1(각각의 Q_5 는 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 알킬로 정의되고; 대안적으로, R기는 조합하여 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다)은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(dppf)$, 또는 $Pd(PPh_3)_4$ 를 포함하는 Pd 함유 시약([Pd 원]으로 표시됨) 및 이것으로 제한되는 것은 아니지만 $KOAc$, K_2CO_3 , 또는 Et_3N 을 포함하는 염기([염기]로 표시됨)에 의해 전형적으로 매개된 할라이드 2(X는 할로겐으로 정의됨)와의 커플링 반응에서 반응하여 3을 생성할 수 있다.

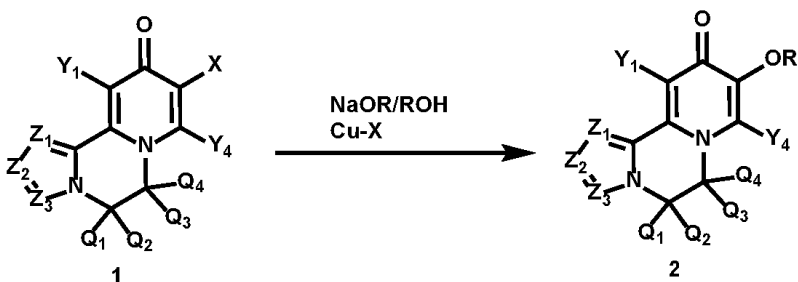
[0472] 도식 27:



[0473]

[0474] 도식 27에서 예시된, 3(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같고; R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 정의됨)과 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 할라이드 1(X는 할로겐으로 정의됨)은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(dppf)$, 또는 $Pd(PPh_3)_4$ 를 포함하는 Pd 함유 시약 ([Pd 원]으로 표시됨) 및 이것으로 제한되는 것은 아니지만 $KOAc$, K_2CO_3 , 또는 Et_3N 을 포함하는 염기([염기]로 표시됨)에 의해 전형적으로 매개되는 2(M은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 B, Sn, Al, Si, Zn, 또는 Mg를 포함하는 원소를 함유하는 작용기로 정의됨)와의 커플링 반응에서 반응하여 3을 생성할 수 있다.

[0475] 도식 28:

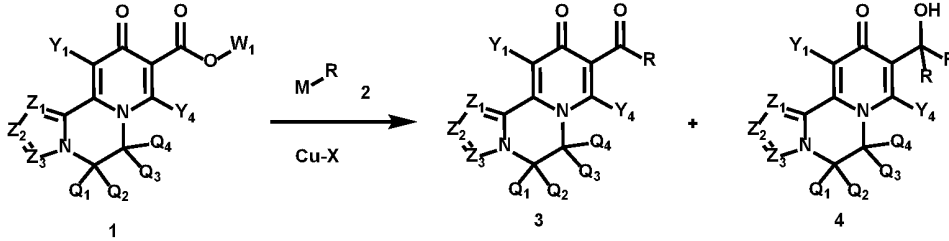


[0476]

[0477] 도식 28에서 예시된, 3(Z_1 , Z_2 , Z_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , 및 Y_4 ;는 이전에 정의된 바와 같고; R은 임의로 치환된

알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 정의됨)과 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 할라이드 1(X는 할로젠으로 정의됨)은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 CuBr 또는 CuI를 포함하는 Cu 함유 시약과 알코올 및 그의 콘주게이트 염기, 즉 NaOR/ROH의 커플링 반응에서 반응하여 3을 생성할 수 있다.

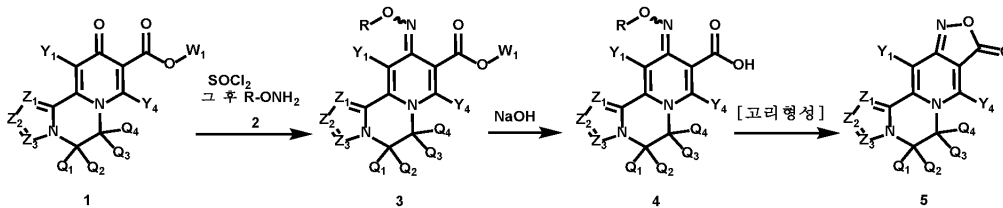
[0478] 도식 29:



[0479]

[0480] 도식 29에서 예시된, 3 및/또는 4(Z₁, Z₂, Z₃, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Y₁, 및 Y₄는 이전에 정의된 바와 같고; 각각의 R은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 정의됨)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 에스테르 1(W₁은 임의로 치환된 알킬로 정의됨)은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 CuI 또는 CuBr을 포함하는 Cu 함유 시약으로 전형적으로 매개되는 2(M은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 B, Sn, Al, Si, Zn, 또는 Mg를 포함하는 원자를 함유하는 작용기로 정의됨)와의 치환 반응에서 반응하여 3 및/또는 4를 생성할 수 있다.

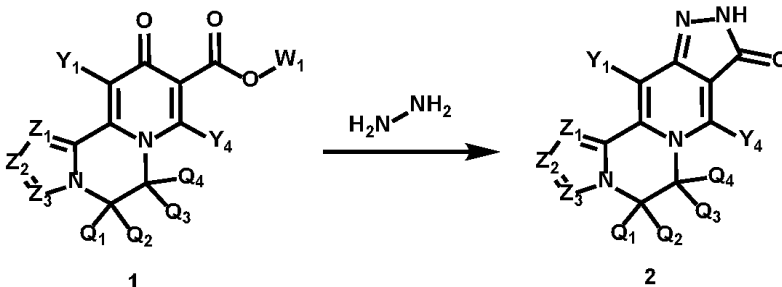
[0481] 도식 30:



[0482]

[0483] 도식 30에서 예시된, 5(Z₁, Z₂, Z₃, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Y₁, 및 Y₄는 이전에 정의된 바와 같음)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 에스테르 1(W₁은 임의로 치환된 알킬로 정의됨)은 티오닐 클로라이드로 활성화된 다음 아민 2(R은 수소 또는 임의로 치환된 알킬로 정의됨)와 반응하여 옥심 3을 생성할 수 있다. 이는 NaOH와 비누화하여 산 4를 생성할 수 있다. 이 중간체는 고리화 반응([고리형성]으로 표시됨)에서 반응하여 5를 생성할 수 있다.

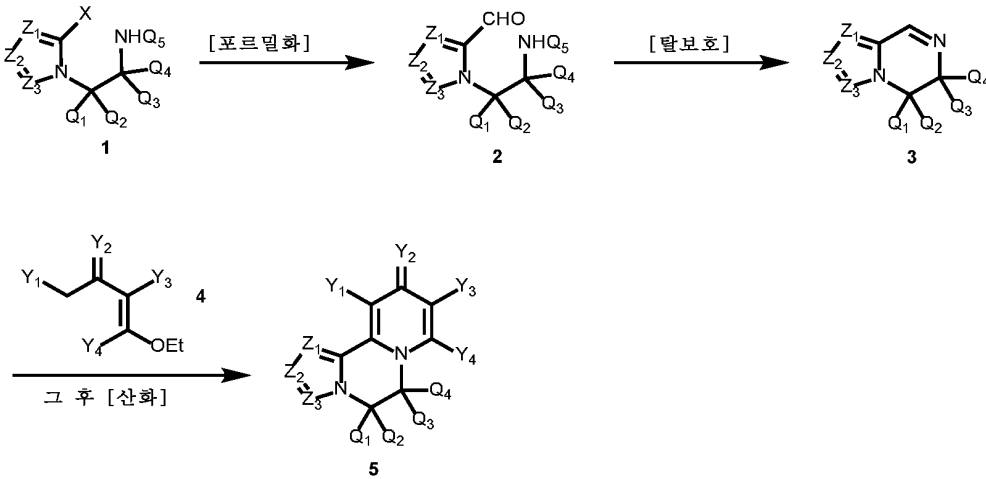
[0484] 도식 31:



[0485]

[0486] 도식 31에서 예시된, 2(Z₁, Z₂, Z₃, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Y₁, 및 Y₄는 이전에 정의된 바와 같음)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 에스테르 1(W₁은 임의로 치환된 알킬로 정의됨)은 히드라진과의 고리화 반응에서 반응하여 2를 생성할 수 있다.

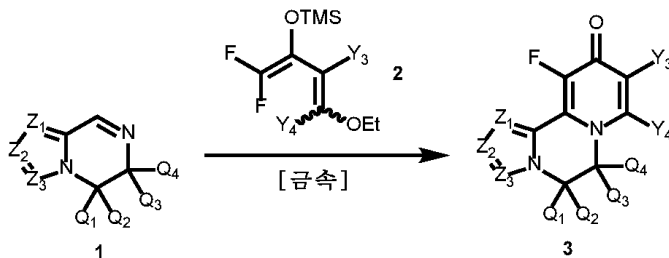
[0487] 도식 32:



[0488]

[0489] 도식 32에서 예시된, 5($Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2, Y_3$, 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같음)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아졸 1(X 는 할로젠으로 정의되고, Q_5 는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 Boc 또는 트리틸을 포함하는 탄소 기재 보호기로 정의됨)은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 이소프로필마그네슘 클로라이드 또는 LDA를 포함하는 강 염기에 의해 매개되는 포르밀화 반응(도식 32에서 [포르밀화]로 표시됨)에서 반응하여 알데히드 2를 생성할 수 있다. 이는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 TFA 또는 HCl을 포함하는 산성 시약으로 매개되는 탈보호 반응(도식 32에서 [탈보호]로 표시됨)에서 반응하여 중간체 3을 생성할 수 있다. 이것은 화합물 4와 반응하여 중간체 시클로부타놀을 생성할 수 있고, 그 후 산화되어(도식 32에서 [산화]로 표시됨) 피리돈 5를 생성할 수 있다.

[0490] 도식 33:



[0491]

[0492] 도식 33에서 예시된, 3($Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_3$, 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같음)과 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아졸 1은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 $ZnI_2, ZnBr_2$, 또는 $ZnCl_2$ 를 포함하는 금속 기재 시약(도식 33에서 [금속]으로 표시됨)으로 매개되는 중간체 2와의 고리형성 반응으로 피리돈 3을 생성할 수 있다.

[0493] 도식 34:

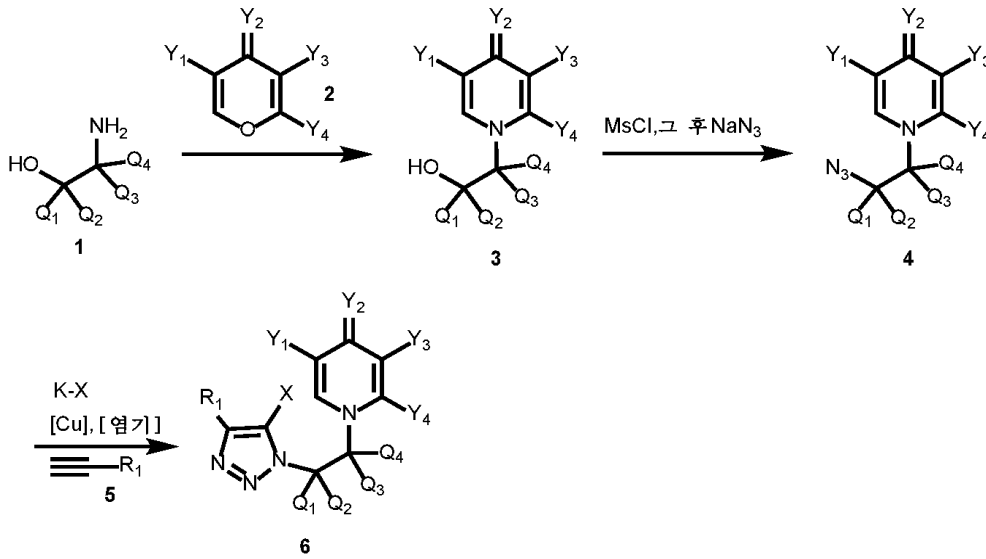


[0494]

[0495] 도식 34에서 예시된, 2($Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2$, 및 Y_4 는 이전에 정의된 바와 같음)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 에스테르 1(R

은 임의로 치환된 알킬로 정의됨)은 암모니아와 반응한 다음 DMF-DMA와 반응할 수 있다. 후속하는 히드라진과의 반응으로 트리아졸 2를 생성할 수 있다.

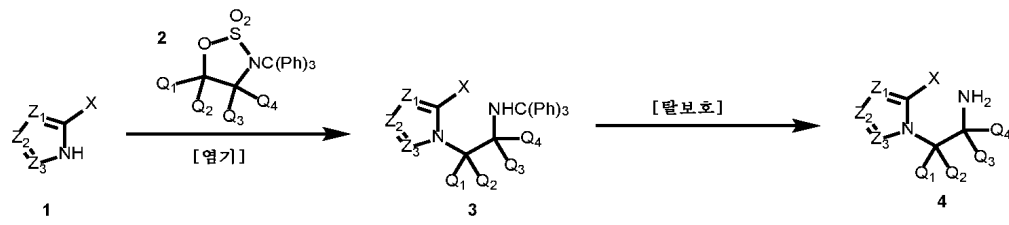
[0496] 도식 35:



[0497]

[0498] 도식 35에서 예시된 6(R₁, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Y₁, Y₂, Y₃, 및 Y₄는 이전에 정의된 바와 같고; X는 할로젠으로 정의됨)과 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 아미노 알코올 1은 피란 2와 축합하여 중간체 3을 생성할 수 있다. 알코올 작용기는 MsCl로 활성화된 다음 NaN₃로 치환되어 아지드 4를 생성할 수 있다. 이것은 칼륨염, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 CuCl₂, Cu(OAc)₂, 또는 Cu(ClO₄)₂ 핵사히드레이트를 포함하는 구리 시약(도식 35에서 [Cu]로 표시됨), 및 이것으로 제한되는 것은 아니지만 Et₃N, DBU, 또는 DIPEA를 포함하는 염기(도식 35에서 [염기]로 표시됨)로 매개되는 알킨 5와의 시클로부가 반응이 진행되어 트리아졸 6을 생성할 수 있다.

[0499] 도식 36:



[0500]

[0501] 도식 36에서 예시된 4(Z₁, Z₂, Z₃, Q₁, Q₂, Q₃, 및 Q₄는 이전에 정의된 바와 같고; X는 할로젠으로 정의됨)와 같은 화합물은 본원에서 예시된 합성 방법에 따라, 또는 당업자에게 공지된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. 중간체 1은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 K₂CO₃, Cs₂CO₃, KOAc, NaOtBu, NaOH, KOH, NaH, Et₃N, 또는 DBU를 포함하는 염기([염기]로 표시됨)에 의해 전형적으로 매개되는 술폰아미데이트 2와의 탄소-질소 결합 형성 반응에서 반응할 수 있다. 아민 3은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 TFA, HCl, 또는 H₂SO₄를 포함하는 시약을 사용하여 탈보호 단계([탈보호]로 표시됨)에서 반응하여 아민 4를 생성할 수 있다.

[0502] 이것으로 제한되는 것은 아니지만 초록, 기사, 저널, 간행물, 교재, 논문, 인터넷 웹 사이트, 데이터베이스, 특허 및 특허 공보를 포함하는 인쇄물, 전자, 컴퓨터 판독 가능한 저장 매체 또는 기타 형태에 관계없이 본원에서 인용된 모든 참조 문헌은 명백하게 그의 전체가 참조로 포함된다.

[0503] 개시된 실시 양태에 대한 다양한 변경 및 변형은 당업자에게 명백할 것이며, 본 발명의 화학 구조, 치환기, 유도체, 제제 및/또는 방법과 관련된 것들을 포함 하나 이에 제한되지 않는 이러한 변경 및 변형은 본 발명의 정신 및 첨부된 청구항의 범위에서 벗어남이 없이 이루어질 것이다.

[0504] 본 발명이 다양한 바람직한 실시양태에 관하여 기재되기는 하였으나, 이것으로 제한하고자 하는 것은 아니며,

오히려 당업자는 그러한 변화 및 변형이 본 발명의 정신 및 첨부된 청구항의 범위 내에서 이루어질 수 있음을 인식할 것이다.

[0505] 실시예

[0506] 본 발명의 화합물 및 방법은 하기 실시예와 관련하여 더 잘 이해될 것이며, 이는 단지 예시하고자 하는 것이며, 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다. 출발 물질은 상업적 벤더로부터 입수하거나 또는 당업자에게 널리 공지된 방법으로 제조하였다.

[0507] 일반 조건:

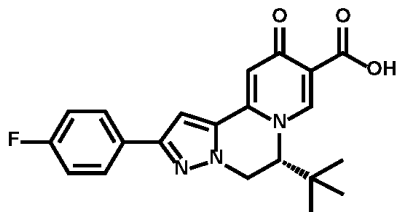
[0508] 질량 스펙트럼은 전기분무 이온화를 사용하여 LC-MS 시스템에서 실행되었다. 이들은 애질런트(Agilent) 6120 쿼드러폴(Quadrupole) 검출기를 갖춘 애질런트 1290 인피니티(Infinity) II 시스템이었다. 스펙트럼은 ZORBAX 이클립스(Eclipse) XDB-C18 컬럼(4.6 x 30 mm, 1.8 마이크로론)을 사용하여 얻었다. 스펙트럼은 물 중의 0.1 % 포름산(A) 및 아세트니트릴 중의 0.1 % 포름산(B)의 이동상을 사용하여 298K에서 얻었다. 스펙트럼은 하기의 용매 구배로 얻었다: 0-1.5 min에서 5 % (B), 1.5-4.5 min에서 5-95 % (B), 및 4.5-6 min에서 95 % (B). 용매 유속은 1.2 mL/min이었다. 화합물은 210 nm 및 254 nm 파장에서 검출되었다. $[M+H]^+$ 는 단일 동위원소 분자량을 의미한다.

[0509] NMR 스펙트럼은 브루커(Bruker) 400MHz 분광계에서 실행하였다. 스펙트럼은 298K에서 측정하였으며 용매 피크를 사용하여 참조되었다. 1H NMR에 대한 화학적 이동은 ppm(parts per million)으로 보고된다.

[0510] 화합물은 길슨(Gilson) GX-281 자동 액체 처리 시스템을 사용하여 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RPHPLC: reverse-phase high-performance liquid chromatography)를 통해 정제하였다. 화합물은 달리 명시되지 않는 한 페노메넥스 킨텍스(Phenomenex Kinetex) EVO C18 컬럼(250 x 21.2 mm, 5 마이크로론)에서 정제하였다. 화합물은 달리 명시되지 않는 한 0 %와 100 % 사이의 구배 용리(B)를 사용하는 물(A) 및 아세트니트릴(B)의 이동상을 사용하여 298K에서 정제하였다. 용매 유속은 20 mL/min이었고 화합물은 254 nm 파장에서 검출하였다.

[0511] 대안적으로, 화합물은 텔레다인 ISCO 콤비플래쉬(Teledyne ISCO Combiflash) 정제 시스템을 사용하여 순상 액체 크로마토그래피(NPLC: normal-phase liquid chromatography)를 통해 정제하였다. 화합물은 REDISEP 실리카겔 카트리지에서 정제하였다. 화합물은 298K에서 정제하였고 254 nm 파장에서 검출하였다.

[0512] 실시예 1: (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0513]

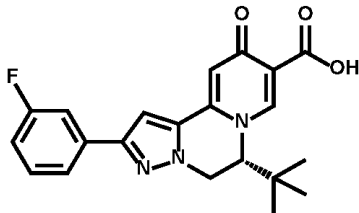
[0514] 단계 1: 오븐 건조된 플라스크에 3,5-디브로모-1H-피라졸(3 g, 13.28 mmol) 및 THF(30 mL)를 충전하였다. 반응 혼합물을 아이스 배스에서 냉각시키고 이것에 수소화나트륨(584 mg, 14.61 mmol)을 첨가하였다. 이 온도에서 20 분 동안 교반한 후, tert-부틸(R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드(4.45 g, 15.94 mmol)의 용액을 THF(20 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 rt로 가온하였다. 6 h 후, MeOH(1 mL)를 첨가하고, 그 후 휘발성분을 제거하였다. 잔류물을 DCM(50 mL)에서 용해시킨 다음 TFA(10 mL)를 첨가하였다. rt에서 14 h 동안 교반한 후, 휘발성분을 제거하고 조 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계로 가져갔다. ESI MS $m/z = 326.1 [M+H]^+$.

[0515] 단계 2: 이전 단계의 물질을 2:1 EtOH:AcOH(25 mL)에서 용해시켰다. 여기에 EtOH(10mL) 중의 용액으로서 에틸 4-옥소-4H-피란-3-카르복실레이트(3.34 g, 19.84 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 h 동안 가열 환류 시킨 다음 rt에 도달하도록 하였다. 휘발성분을 제거하고, 잔류물은 0-15% MeOH:EtOAc를 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 에틸 (R)-2-(2-(3,5-디브로모-1H-피라졸-2-일)-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(3.5 g, 3 단계에 걸쳐 57% 수율)를 수득하였다. ESI MS $m/z = 476.1 [M+H]^+$.

[0516] 단계 3: 오븐 건조된 바이알에 에틸 (R)-2-(2-(3,5-디브로모-1H-피라졸-2-일)-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(3 g, 6.31 mmol), PdBr₂(168 mg, 0.631 mmol), KOAc(929 mg, 9.47 mmol), 및 DMF(25 mL)를 충전하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 14 h 동안 교반하였다. 그 후, DMF를 제거하고 잔류물을 0-15 % MeOH:EtOAc를 사용한 실리카겔 상에서 정제하여 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실레이트(1.3 g, 52% 수율)를 수득하였다. ESI MS $m/z = 395.1 [M+H]^+$.

[0517] 단계 4: 오븐 건조된 바이알에 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실레이트(25 mg, 0.063 mmol), (4-플루오로페닐)보론산(9 mg, 0.063 mmol), Cs₂CO₃(62 mg, 0.19 mmol), 및 Pd-XPhos-G3(7 mg, 0.006 mmol)를 충전하였다. 바이알을 질소 가스로 퍼징한 다음 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16 h 동안 가열한 다음 실온에 도달하도록 하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고 pH를 1M Aq. HCl을 사용하여 3으로 조정하였다. 생성물을 DCM(3x5 mL)으로 추출하고 조합된 유기층을 농축하였다. 잔류물을 RP-HPLC로 정제하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(2 mg, 12% 수율)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 382.1 [M+H]^+$.

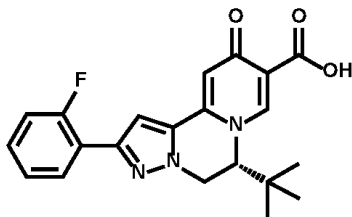
[0518] 실시예 2: (R)-6-(tert-부틸)-2-(3-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0519]

[0520] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (3-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(3-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 382.1 [M+H]^+$.

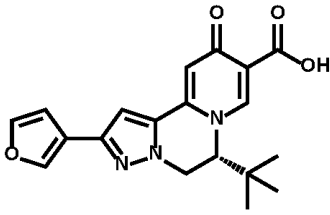
[0521] 실시예 3: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0522]

[0523] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(2.6 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 382.1 [M+H]^+$.

[0524] 실시예 4: (R)-6-(tert-부틸)-2-(푸란-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



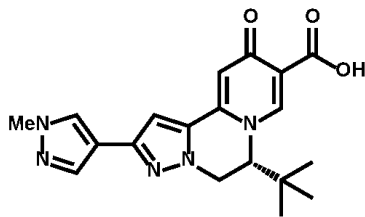
[0525]

[0526]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 푸란-3-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(푸란-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 354.1 [M+H]^+$.

[0527]

실시예 5: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-메틸-1H-피라졸-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



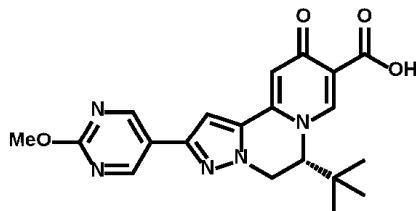
[0528]

[0529]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-메틸-1H-피라졸-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.9 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 368.1 [M+H]^+$.

[0530]

실시예 6: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-메톡시피리미딘-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



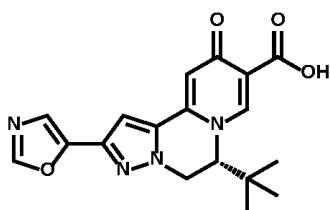
[0531]

[0532]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-메톡시피리미딘-5-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-메톡시피리미딘-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 396.1 [M+H]^+$.

[0533]

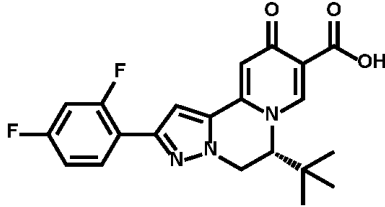
실시예 7: (R)-6-(tert-부틸)-2-(옥사졸-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0534]

[0535] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)옥사졸을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로 [1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(옥사졸-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.4 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 355.1 [M+H]⁺.

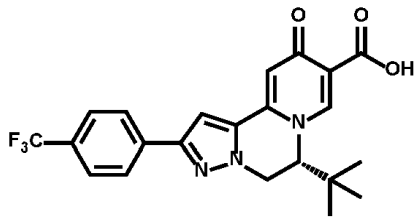
[0536] 실시예 8: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0537]

[0538] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2,4-디플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.4 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 400.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 15.46(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.00(td, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 7.10(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 7.01 - 6.89(m, 2H), 4.94(d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.69(dd, *J* = 13.8, 3.8 Hz, 1H), 4.29(d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 0.91(s, 9H).

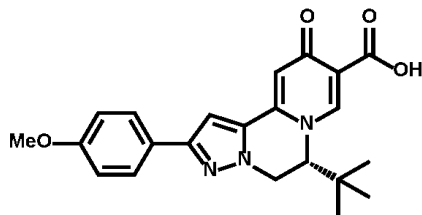
[0539] 실시예 9: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0540]

[0541] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (4-(트리플루오로메틸)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.5 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 432.1 [M+H]⁺.

[0542] 실시예 10: (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.

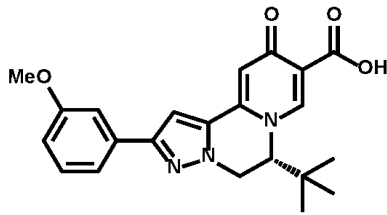


[0543]

[0544] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (4-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-

10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.7 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 394.1 [M+H]^+$.

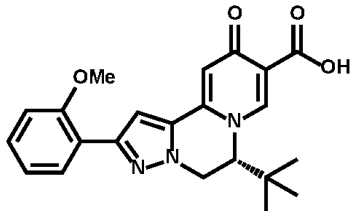
[0545] 실시예 11: (R)-6-(tert-부틸)-2-(3-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0546]

[0547] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (3-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(3-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.7 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 394.1 [M+H]^+$.

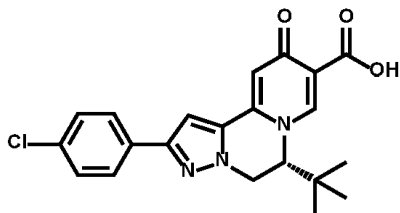
[0548] 실시예 12: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0549]

[0550] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.7 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 394.1 [M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.59(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.99(dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.35(ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.07 - 6.98(m, 3H), 4.92(d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.68(dd, $J = 14.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.27(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 0.89(s, 9H).

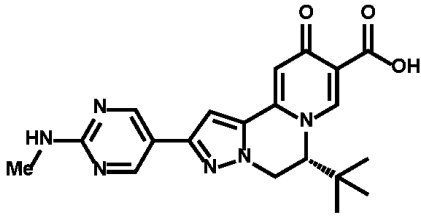
[0551] 실시예 13: (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-클로로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0552]

[0553] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (4-클로로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-클로로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 398.1 [M+H]^+$.

[0554] 실시예 14: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(메틸아미노)피리미딘-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



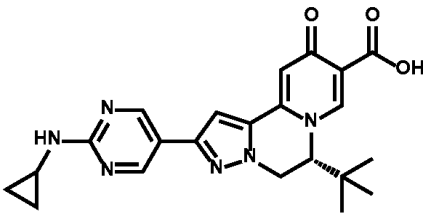
[0555]

[0556]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-(메틸아미노)피리미딘-5-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(메틸아미노)피리미딘-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 395.1 [M+H]^+$.

[0557]

실시예 15: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성



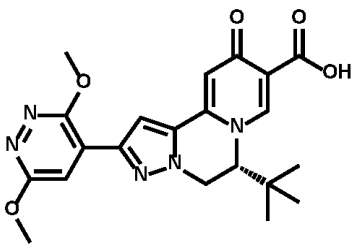
[0558]

[0559]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 421.1 [M+H]^+$.

[0560]

실시예 16: (R)-6-(tert-부틸)-2-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



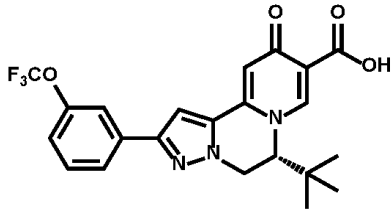
[0561]

[0562]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (3,6-디메톡시피리다진-4-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 426.1 [M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.32(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.05(s, 1H), 4.95(d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.69(d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.27 - 4.23(m, 1H), 4.22(s, 3H), 4.10(s, 3H), 0.90(s, 9H).

[0563]

실시예 17: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



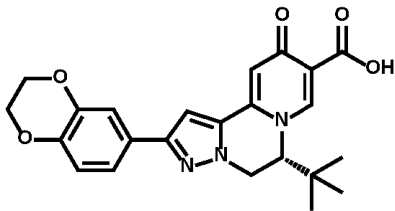
[0564]

[0565]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (3-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.9 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 448.1 [M+H]^+$.

[0566]

실시예 18: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



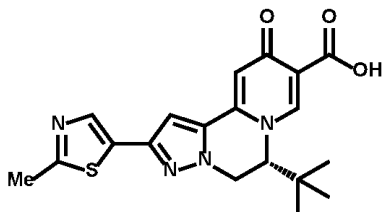
[0567]

[0568]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 422.1 [M+H]^+$.

[0569]

실시예 19: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



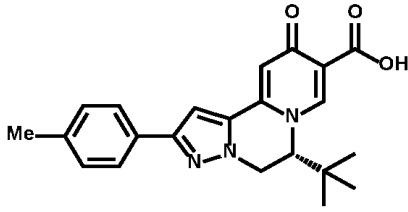
[0570]

[0571]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-메틸티아졸-5-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 385.1 [M+H]^+$.

[0572]

실시예 20: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(p-톨릴)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



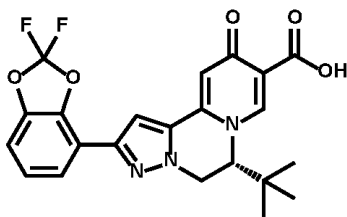
[0573]

[0574]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 p-톨릴보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(p-톨릴)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.7 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 378.1 [M+H]⁺.

[0575]

실시예 21: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



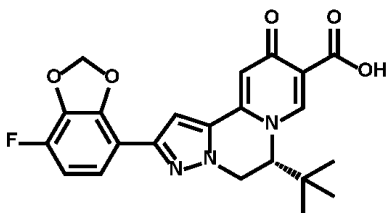
[0576]

[0577]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.9 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 444.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 15.44(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.71(dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.13(m, 2H), 7.09 - 7.05(m, 2H), 4.97(d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.72(dd, J = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 4.32(d, J = 4.9 Hz, 1H), 0.91(s, 9H).

[0578]

실시예 22: (R)-6-(tert-부틸)-2-(7-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



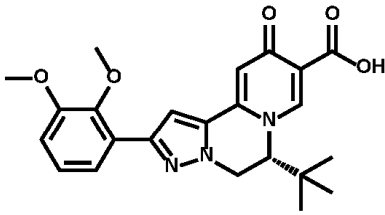
[0579]

[0580]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (7-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(7-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.5 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 426.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 15.40(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.42(dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.01(s, 1H), 6.77 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.22 - 6.15(m, 2H), 4.94(d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.67(dd, J = 14.4, 5.1 Hz, 1H), 4.22(d, J = 5.0 Hz, 1H), 0.90(s, 9H).

[0581]

실시예 23: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,3-디메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



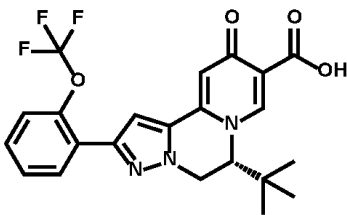
[0582]

[0583]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2,3-디메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,3-디메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.9 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 424.1$ $[M+H]^+$.

[0584]

실시예 24: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



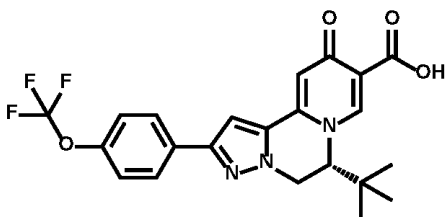
[0585]

[0586]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 448.1$ $[M+H]^+$.

[0587]

실시예 25: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



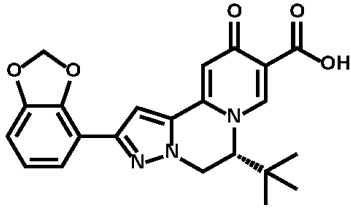
[0588]

[0589]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (4-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 448.1$ $[M+H]^+$.

[0590]

실시예 26: (R)-2-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



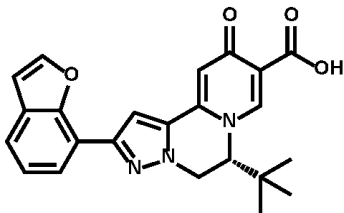
[0591]

[0592]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 벤조[d][1,3]디옥솔-4-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.5 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 408.1 [M+H]⁺.

[0593]

실시예 27: (R)-2-(벤조푸란-7-일)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



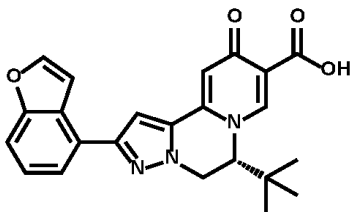
[0594]

[0595]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 벤조푸란-7-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-(벤조푸란-7-일)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.2 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 404.1 [M+H]⁺.

[0596]

실시예 28: (R)-2-(벤조푸란-4-일)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



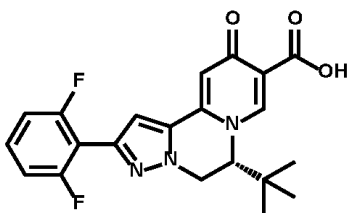
[0597]

[0598]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 벤조푸란-4-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-(벤조푸란-4-일)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.7 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 404.1 [M+H]⁺.

[0599]

실시예 29: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,6-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



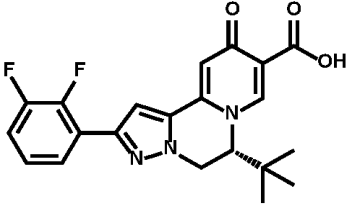
[0600]

[0601]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2,6-디플루오로페닐)보론산을 사용하였다

는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,6-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.4 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 400.1 [M+H]⁺.

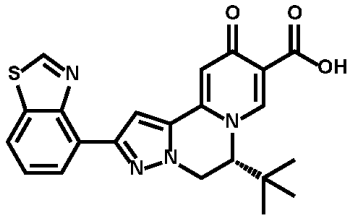
[0602] 실시예 30: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,3-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0603]

[0604] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2,3-디플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,3-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.4 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 400.1 [M+H]⁺.

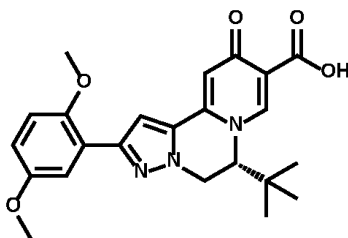
[0605] 실시예 31: (R)-2-(벤조[d]티아졸-4-일)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0606]

[0607] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 벤조[d]티아졸-4-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-(벤조[d]티아졸-4-일)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.7 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 421.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 15.50(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.22(dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.00(dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 5.00(d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.73(dd, *J* = 14.4, 4.9 Hz, 1H), 4.23(d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 0.93(s, 9H).

[0608] 실시예 32: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,5-디메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.

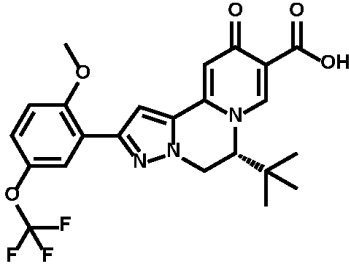


[0609]

[0610] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2,5-디메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,5-디메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드

로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.4 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 424.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.47(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.58(d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.03(s, 1H), 6.97 - 6.87(m, 2H), 4.94(d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.65(dd, $J = 14.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.17(d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.85(s, 3H), 0.91(s, 9H).

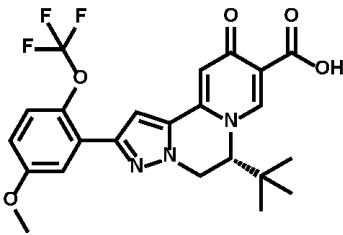
[0611] 실시예 33: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0612]

[0613] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.7 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 478.1$ $[M+H]^+$.

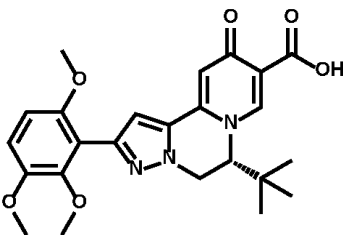
[0614] 실시예 34: (R)-6-(tert-부틸)-2-(5-메톡시-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0615]

[0616] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-에톡시-5-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(5-메톡시-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.7 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 478.1$ $[M+H]^+$.

[0617] 실시예 35: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(2,3,6-트리메톡시페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.

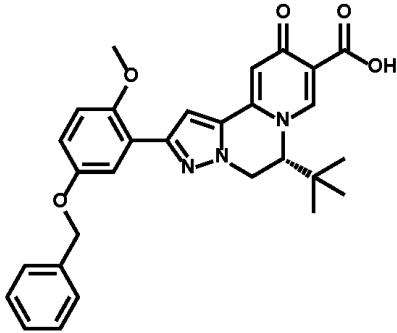


[0618]

[0619] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2,3,6-트리메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(2,3,6-트리메톡시페닐)-

5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.7 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 454.1 $[M+H]^+$.

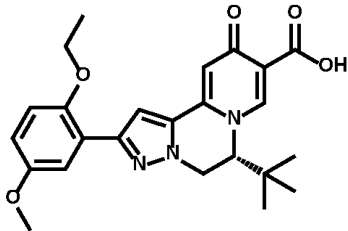
[0620] 실시예 36: (R)-2-(5-(벤질옥시)-2-메톡시페닐)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0621]

[0622] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (5-(벤질옥시)-2-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-(5-(벤질옥시)-2-메톡시페닐)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.7 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 500.1 $[M+H]^+$.

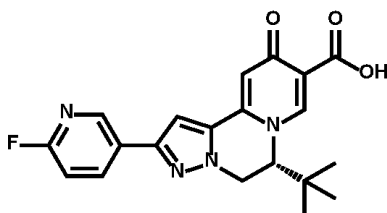
[0623] 실시예 37: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시-5-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0624]

[0625] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-에톡시-5-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시-5-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.3 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 438.1 $[M+H]^+$.

[0626] 실시예 38: (R)-6-(tert-부틸)-2-(6-플루오로피리딘-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.

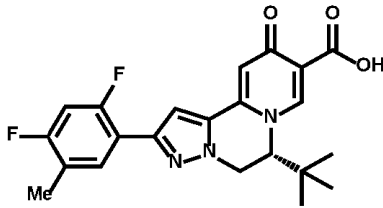


[0627]

[0628] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (6-플루오로피리딘-3-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(6-플루오로피리딘-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.5 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z =

383.1 [M+H]⁺.

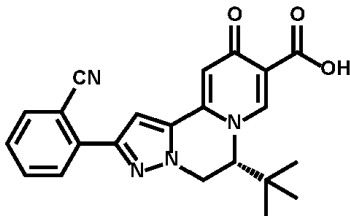
[0629] 실시예 39: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,4-디플루오로-5-메틸페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0630]

[0631] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2,4-디플루오로-5-메틸페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,4-디플루오로-5-메틸페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 414.1$ [M+H]⁺.

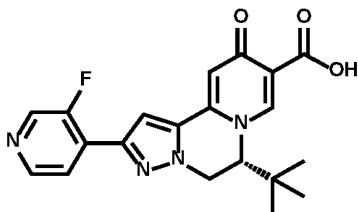
[0632] 실시예 40: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-시아노페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0633]

[0634] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-시아노페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-시아노페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 389.1$ [M+H]⁺.

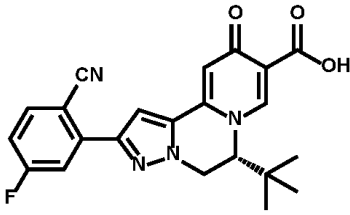
[0635] 실시예 41: (R)-6-(tert-부틸)-2-(3-플루오로피리딘-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0636]

[0637] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (3-플루오로피리딘-4-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(3-플루오로피리딘-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 383.1$ [M+H]⁺.

[0638] 실시예 42: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-시아노-5-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



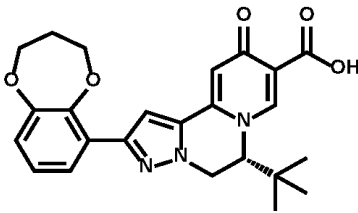
[0639]

[0640]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-시아노-5-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-시아노-5-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(0.8 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 407.1 [M+H]^+$.

[0641]

실시예 43: (R)-6-(tert-부틸)-2-(3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산 의 합성.



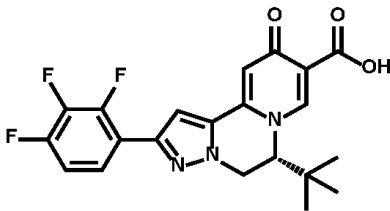
[0642]

[0643]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 436.1 [M+H]^+$.

[0644]

실시예 44: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(2,3,4-트리플루오로페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



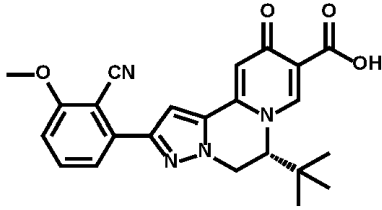
[0645]

[0646]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2,3,4-트리플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(2,3,4-트리플루오로페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.4 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 418.1 [M+H]^+$.

[0647]

실시예 45: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-시아노-3-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



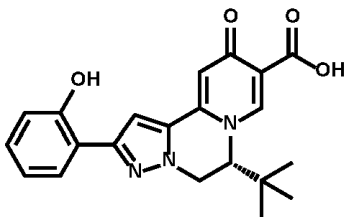
[0648]

[0649]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-시아노-3-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-시아노-3-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.7 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 419.1 $[M+H]^+$.

[0650]

실시예 46: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-히드록시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



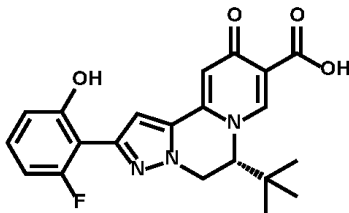
[0651]

[0652]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-히드록시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-히드록시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.1 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 380.1 $[M+H]^+$.

[0653]

실시예 47: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



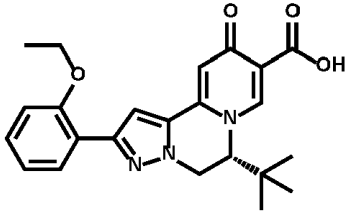
[0654]

[0655]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-플루오로-6-히드록시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.2 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 398.1 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.29(s, 1H), 10.59(s, 1H), 8.59(s, 1H), 7.28(d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.19(m, 1H), 7.09(s, 1H), 6.87(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73(ddd, J = 11.5, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.93(d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.73(dd, J = 14.5, 5.2 Hz, 1H), 4.29(d, J = 5.0 Hz, 1H), 0.91(s, 9H).

[0656]

실시예 48: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



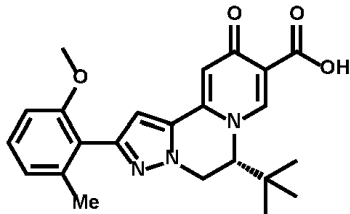
[0657]

[0658]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-에톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.5 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 408.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 15.50(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.02(dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.29(m, 2H), 7.06 - 6.95(m, 3H), 4.93(d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.66(dd, J = 14.4, 5.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.13(m, 3H), 1.52(t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91(s, 9H).

[0659]

실시예 49: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



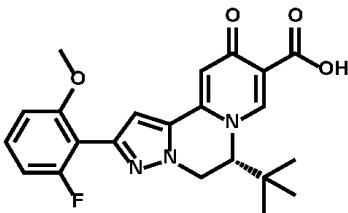
[0660]

[0661]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-메톡시-6-메틸페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.3 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 408.1 [M+H]⁺.

[0662]

실시예 50: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



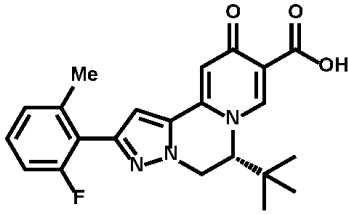
[0663]

[0664]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-플루오로-6-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 412.1 [M+H]⁺.

[0665]

실시예 51: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-플루오로-6-메틸페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



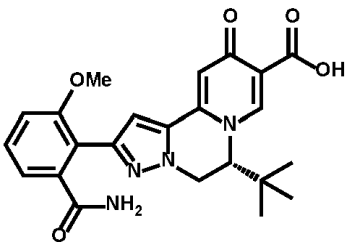
[0666]

[0667]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-플루오로-6-메틸페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-플루오로-6-메틸페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 396.1 [M+H]^+$.

[0668]

실시예 52: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-카르바모일-6-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



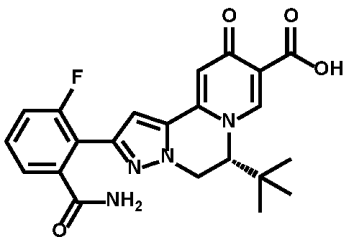
[0669]

[0670]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-시아노-6-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-카르바모일-6-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 437.1 [M+H]^+$.

[0671]

실시예 53: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-카르바모일-6-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



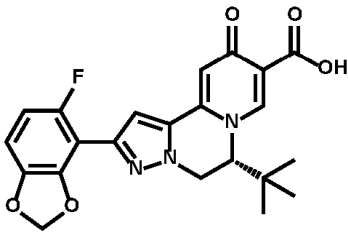
[0672]

[0673]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-시아노-6-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-카르바모일-6-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 425.1 [M+H]^+$.

[0674]

실시예 54: (R)-6-(tert-부틸)-2-(5-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



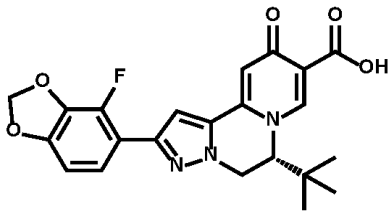
[0675]

[0676]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (5-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(5-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 426.1 [M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.36(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.18(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.79 - 6.63(m, 2H), 6.16(d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.11(d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.02(d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.70(dd, $J = 14.5, 5.2$ Hz, 1H), 4.19(d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 0.91(s, 9H).

[0677]

실시예 55: (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



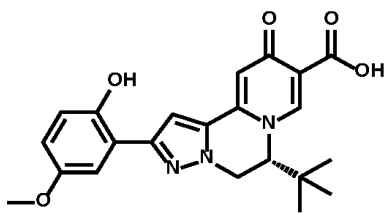
[0678]

[0679]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (5-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 426.1 [M+H]^+$.

[0680]

실시예 56: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-히드록시-5-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



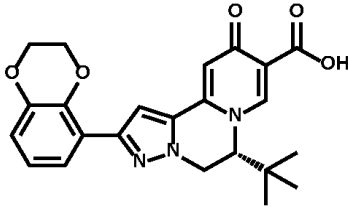
[0681]

[0682]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-히드록시-5-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-히드록시-5-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 410.1 [M+H]^+$.

[0683]

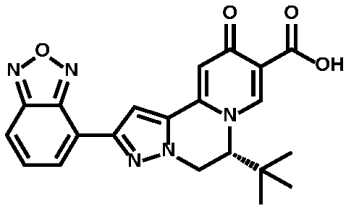
실시예 57: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0684]

[0685] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 422.1 [M+H]^+$.

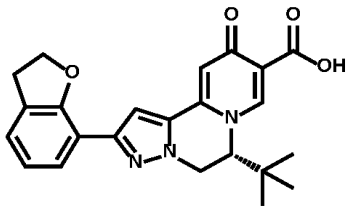
[0686] 실시예 58: (R)-2-(벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4-일)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0687]

[0688] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-(벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4-일)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 406.1 [M+H]^+$.

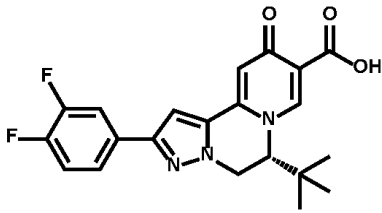
[0689] 실시예 59: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,3-디히드로벤조푸란-7-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0690]

[0691] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2,3-디히드로벤조푸란-7-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,3-디히드로벤조푸란-7-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 406.1 [M+H]^+$.

[0692] 실시예 60: (R)-6-(tert-부틸)-2-(3,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



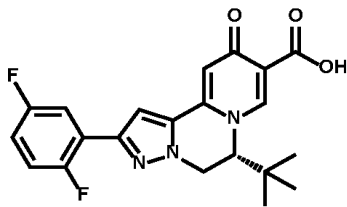
[0693]

[0694]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (3,4-디플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(3,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.1 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 400.1 $[M+H]^+$.

[0695]

실시예 61: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,5-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



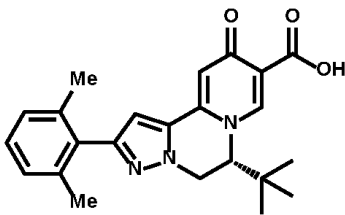
[0696]

[0697]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2,5-디플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,5-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.4 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 400.1 $[M+H]^+$.

[0698]

실시예 62: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,6-디메틸페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



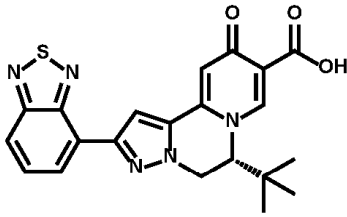
[0699]

[0700]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2,6-디메틸페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2,6-디메틸페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.5 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 412.1 $[M+H]^+$.

[0701]

실시예 63: (R)-2-(벤조[c][1,2,5]티아디아졸-4-일)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



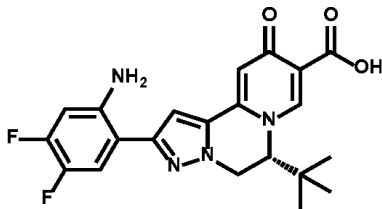
[0702]

[0703]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 벤조[c][1,2,5]티아디아졸-4-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-(벤조[c][1,2,5]티아디아졸-4-일)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 422.1 [M+H]^+$.

[0704]

실시예 64: (R)-2-(2-아미노-4,5-디플루오로페닐)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



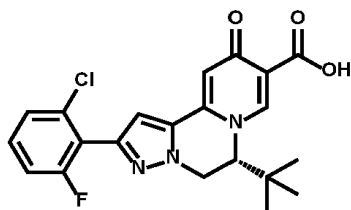
[0705]

[0706]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-아미노-4,5-디플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-(2-아미노-4,5-디플루오로페닐)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 415.1 [M+H]^+$.

[0707]

실시예 65: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



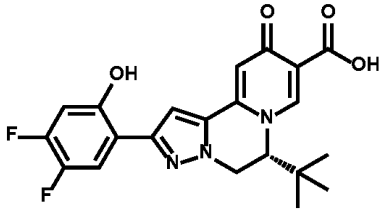
[0708]

[0709]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-클로로-6-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 416.1 [M+H]^+$.

[0710]

실시예 66: (R)-6-(tert-부틸)-2-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



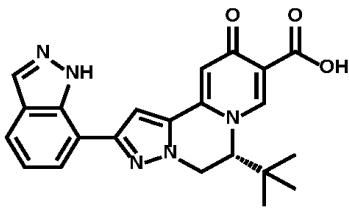
[0711]

[0712]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.6 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 416.1 [M+H]^+$.

[0713]

실시예 67: (R)-6-(tert-부틸)-2-(1H-인다졸-7-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



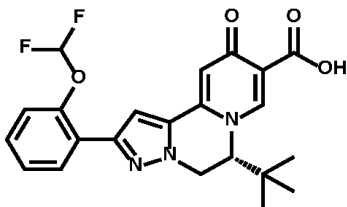
[0714]

[0715]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (1H-인다졸-7-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(1H-인다졸-7-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 404.1 [M+H]^+$.

[0716]

실시예 68: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



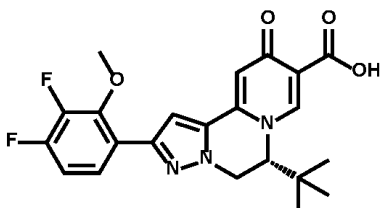
[0717]

[0718]

표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-(디플루오로메톡시)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(2.1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 430.1 [M+H]^+$.

[0719]

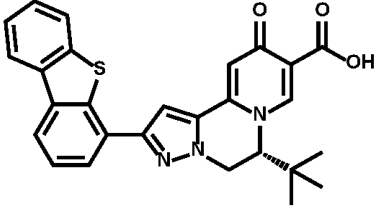
실시예 69: (R)-6-(tert-부틸)-2-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0720]

[0721] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 430.1 [M+H]^+$.

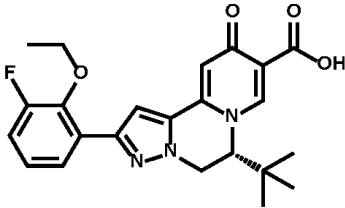
[0722] 실시예 70: (R)-6-(tert-부틸)-2-(디벤조[b,d]티오펜-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0723]

[0724] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 디벤조[b,d]티오펜-4-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(디벤조[b,d]티오펜-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 470.1 [M+H]^+$.

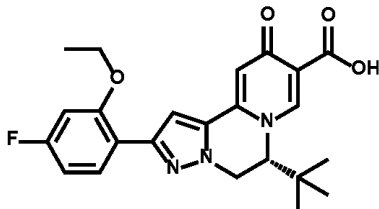
[0725] 실시예 71: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시-3-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0726]

[0727] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-에톡시-3-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시-3-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.4 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 426.1 [M+H]^+$.

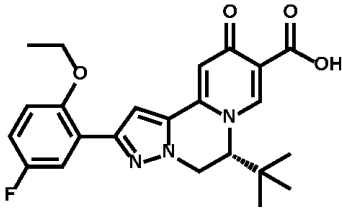
[0728] 실시예 72: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0729]

[0730] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-에톡시-4-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.8 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 426.1 [M+H]^+$.

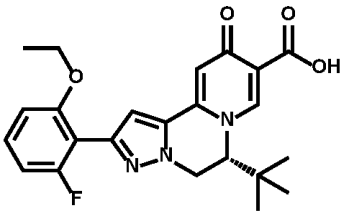
[0731] 실시예 73: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0732]

[0733] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-에톡시-5-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.4 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 426.1 [M+H]^+$.

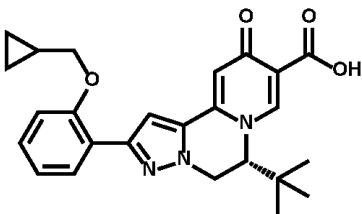
[0734] 실시예 74: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0735]

[0736] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-에톡시-6-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.4 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 426.1 [M+H]^+$.

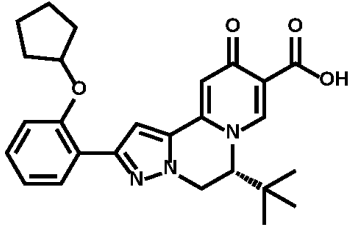
[0737] 실시예 75: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(시클로프로필메톡시)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0738]

[0739] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-(시클로프로필메톡시)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(시클로프로필메톡시)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 434.1 [M+H]^+$.

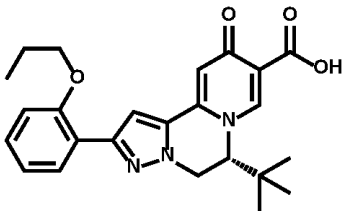
[0740] 실시예 76: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(시클로펜틸옥시)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0741]

[0742] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-(시클로펜틸옥시)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(시클로펜틸옥시)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.2 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 448.1 [M+H]⁺.

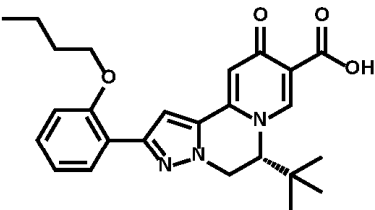
[0743] 실시예 77: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(2-프로폭시페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0744]

[0745] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-프로폭시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-2-(2-프로폭시페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.6 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 422.1 [M+H]⁺.

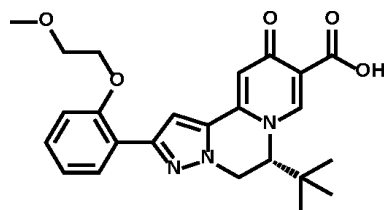
[0746] 실시예 78: (R)-2-(2-부톡시페닐)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0747]

[0748] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-부톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-(2-부톡시페닐)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.3 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 436.1 [M+H]⁺.

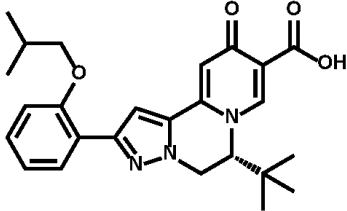
[0749] 실시예 79: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0750]

[0751] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-(2-메톡시에톡시)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.1 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 438.1 $[M+H]^+$.

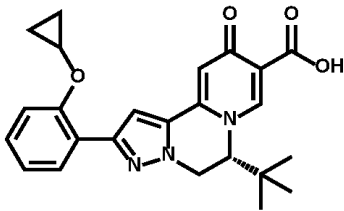
[0752] 실시예 80: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-이소부톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0753]

[0754] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-이소부톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-이소부톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.7 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 436.1 $[M+H]^+$.

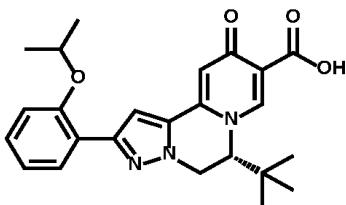
[0755] 실시예 81: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-시클로프로폭시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0756]

[0757] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-시클로프로폭시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-시클로프로폭시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.3 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 420.1 $[M+H]^+$.

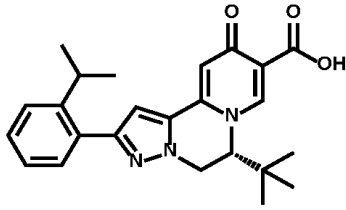
[0758] 실시예 82: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-이소프로폭시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0759]

[0760] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-이소프로폭시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-이소프로폭시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.2 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 422.1 $[M+H]^+$.

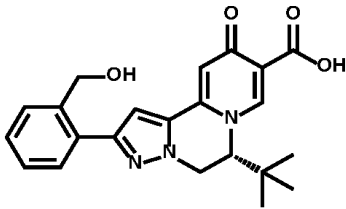
[0761] 실시예 83: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-이소프로필페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0762]

[0763] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-이소프로필페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-이소프로필페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 406.1$ $[M+H]^+$.

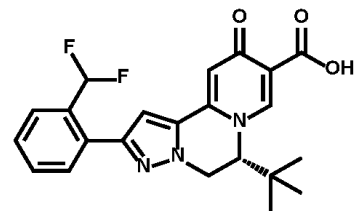
[0764] 실시예 84: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(히드록시메틸)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0765]

[0766] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-(히드록시메틸)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(히드록시메틸)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 394.1$ $[M+H]^+$.

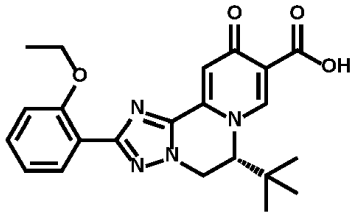
[0767] 실시예 85: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(디플루오로메틸)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0768]

[0769] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-(디플루오로메틸)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-(디플루오로메틸)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,2-c]피라진-12-카르복실산(1.7 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 414.1$ $[M+H]^+$.

[0770] 실시예 86: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피리도[1,2-a][1,2,4]트리아졸로[5,2-c]피라진-12-카르복실산의 합성.



[0771]

[0772]

단계 1: 오븐 건조된 플라스크에 3,5-디브로모-1H-1,2,4-트리아졸(5 g, 22.04 mmol) 및 THF(100 mL)를 충전하였다. 반응 혼합물을 아이스 배스에서 냉각시키고 이것에 수소화나트륨(582 mg, 24.24 mmol)을 첨가하였다. 이 온도에서 20분 동안 교반한 후, tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드(7.39 g, 26.4 mmol)의 용액을 THF(50 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 후 rt로 가온하였다. 6 h 후, MeOH(2 mL)를 첨가한 다음 휘발성분을 제거하였다. 잔류물을 DCM(100 mL)에 용해시킨다음 TFA(20 mL)를 첨가하였다. rt에서 14 h 동안 교반한 후, 휘발성분을 제거하고 조 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계로 가져갔다. ESI MS m/z = 327.1 [M+H]⁺.

[0773]

단계 2: 이전 단계의 물질을 2:1 EtOH:AcOH(25 mL)에서 용해시켰다. 여기에 EtOH(10mL) 중의 용액으로서 에틸 4-옥소-4H-피란-3-카르복실레이트(3.09 g, 18.4 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 h 동안 가열 환류시킨 다음 rt에 도달하도록 하였다. 휘발성분을 제거하고, 잔류물은 0-15% MeOH:EtOAc로 실리카 겔 상에서 정제하여 에틸 (R)-2-(2-(3,5-디브로모-1H-1,2,4-트리아졸-2-일)-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(1.5 g, 3 단계에 걸쳐 21% 수율)를 수득하였다. ESI MS m/z = 477.1 [M+H]⁺.

[0774]

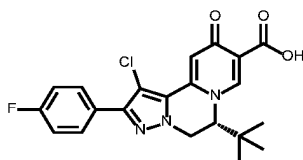
단계 3: 오븐 건조된 바이알에 에틸 (R)-2-(2-(3,5-디브로모-1H-1,2,4-트리아졸-2-일)-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(530 mg, 1.11 mmol), PdBr₂ (59 mg, 0.223 mmol), KOAc(328 mg, 3.34 mmol), 및 DMF(25 mL)를 충전하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 14 h 동안 교반하였다. 그 후, DMF를 제거하고 잔류물을 0-15 % MeOH:EtOAc로 실리카겔 상에서 정제하여 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피리도[1,2-a][1,2,4]트리아졸로[5,2-c]피라진-12-카르복실레이트(6 mg, 1% 수율)를 수득하였다. ESI MS m/z = 396.1 [M+H]⁺.

[0775]

단계 4: 오븐 건조된 바이알에 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피리도[1,2-a][1,2,4]트리아졸로[5,2-c]피라진-12-카르복실레이트(6 mg, 0.015 mmol), (2-에톡시페닐)보론산(4 mg, 0.023 mmol), Cs₂CO₃(15 mg, 0.046 mmol), 및 Pd-XPhos-G3(1.2 mg, 0.002 mmol)을 충전하였다. 바이알을 질소 가스로 퍼징한 다음 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16 h 동안 가열한 다음, 실온에 도달하도록 하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고 pH를 1M Aq. HCl을 사용하여 3으로 조정하였다. 생성물을 DCM(3x5 mL)으로 추출하고 조합된 유기층을 농축하였다. 잔류물을 RP-HPLC로 정제하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피리도[1,2-a][1,2,4]트리아졸로[5,2-c]피라진-12-카르복실산(1.7 mg, 29% 수율)을 수득하였다. ESI MS m/z = 409.1 [M+H]⁺.

[0776]

실시예 87: (R)-6-(tert-부틸)-1-클로로-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0777]

[0778]

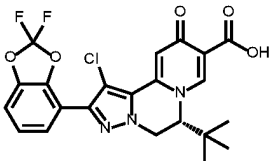
단계 1: 물(1.5 L) 중의 4-클로로-1H-피라졸(80.0 g) 및 NaOH(125.5 g)의 용액에 Br₂(100.0 mL)를 0°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 2N aq. HCl로 산성이 되게 하였다. 고체를 여과하고 물(500 mL x 3)로 세척하였다. 여과 케이크를 PE/EA(10:1)로 수회 분쇄 및 여과하였다. 백색 고체를 진공에서 건조시켜 3,5-디브로모-4-클로로-1H-피라졸(101 g, 50% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.14(s, 1H). ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) δ 119.70, 110.95.

[0779] 단계 2: THF(100 mL) 중의 3,5-디브로모-4-클로로-1H-피라졸(5.0 g)의 용액을 질소 하에 0°C로 냉각하였다. 60 중량% 수소화나트륨(0.845 g)을 소량씩 첨가하였다. 혼합물은 버블링이 정지될 때까지 0°C에서 교반시켰다. tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드(6.44 g)를 0°C에서 소량씩 첨가하였다. 혼합물을 5 min 동안 교반한 다음 실온에 도달하도록 하였다. 반응 혼합물을 30 min 동안 더 교반한 다음, 공기에 개방하고 소량의 메탄올로 켄칭하였다. 휘발성분을 제거하고 잔류물을 DCM(100 mL) 중에 용해시켰다. 그 후 트리플루오로아세트산(37 mL)을 첨가하고 생성된 용액을 15 min 동안 교반하였다. 휘발성분을 제거하고 잔류물을 에탄올(48 mL) 및 아세트산(24 mL)에 용해시켰다. 그 후 에틸 4-옥소-4H-피란-3-카르복실레이트(4.84 g)를 에탄올(24 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. 혼합물을 5 h 동안 가열 환류하였다. 휘발성분을 제거하고, 생성물을 실리카 겔(MeOH:EtOAc 0-15%) 상에서 정제하여 에틸 (R)-1-(1-(3,5-디브로모-4-클로로-1H-피라졸-1-일)-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(2100 mg, 21% 수율)를 수득하였다.

[0780] 단계 3: 마이크로파 바이알에 에틸 (R)-1-(1-(3,5-디브로모-4-클로로-1H-피라졸-1-일)-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(500 mg), 세슘 피발레이트(690 mg), 브롬화팔라듐(II)(250 mg) 및 DMF(20 mL)를 질소 하에 충전하였다. 생성된 용액을 통해 질소를 10 min 동안 버블링시켰다. 생성된 용액을 마이크로파에서 60 min 동안 120°C에서 가열하였다. 생성된 용액을 여과, 농축, 및 실리카 겔(MeOH:EtOAc 0-15%) 상에서 정제하여 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-1-클로로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(313 mg, 74% 수율)를 수득하였다.

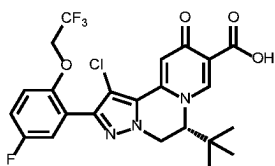
[0781] 단계 4: 1,4-디옥산(1.4 mL) 및 물(0.7 mL) 중의 2-(4-플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(16 mg), 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-1-클로로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(27 mg), 탄산세슘(61 mg) 및 Pd(PPh₃)₄(7 mg)의 용액을 16 h 동안 밀폐된 바이알에서 교반하면서 100°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 염화 메틸렌 및 1 N HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 염화 메틸렌으로 추출하고 유기층을 농축하였다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-클로로-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(4.4 mg, 17% 수율)을 수득하였다. ESI MS *m/z* = 416.1 [M+H]⁺.

[0782] 실시예 88: (R)-6-(tert-부틸)-1-클로로-2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0783] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 2-(4-플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 대신에 2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-클로로-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 87)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-클로로-2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2.2 mg)을 수득하였다. ESI MS *m/z* = 478.1 [M+H]⁺.

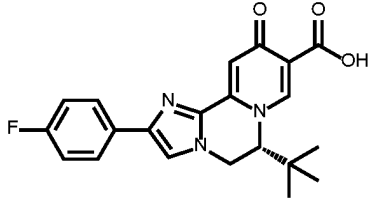
[0785] 실시예 89: (R)-6-(tert-부틸)-1-클로로-2-(5-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0786] 표제 분자의 합성 절차는 단계 4에서 2-(4-플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 대신에 2-(5-

플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-클로로-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 87)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-클로로-2-(5-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(1.1mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 514.1 [M+H]^+$.

[0788] 실시예 90: (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-이미다조[1,2-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.

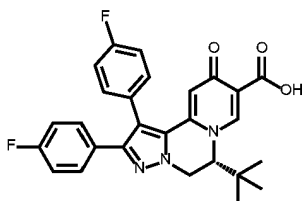


[0789] 단계 1: THF(100 mL) 중의 2,4-디브로모-1H-이미다졸(5.0 g)의 용액을 질소 하에 0°C로 냉각시켰다. 60 중량% 수소화나트륨(0.975g)을 소량씩 첨가하였다. 혼합물은 버블링이 정지될 때까지 0°C에서 교반시켰다. tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드(7.42 g)를 0°C에서 소량씩 첨가하였다. 혼합물을 5 min 동안 교반한 다음 실온에 도달하도록 하였다. 반응 혼합물을 30 min 동안 더 교반한 다음, 공기에 개방하고 소량의 메탄올로 켄칭하였다. 휘발성분을 제거하고 잔류물을 DCM(100 mL) 중에 용해시켰다. 그 후 트리플루오로아세트산(43 mL)을 첨가하고 생성된 용액을 15 min 동안 교반하였다. 휘발성분을 제거하고 잔류물을 에탄올(55 mL) 및 아세트산(28 mL)에 용해시켰다. 그 후 에틸 4-옥소-4H-피란-3-카르복실레이트(5.6 g)를 에탄올(55 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. 혼합물을 5 h 동안 가열 환류하였다. 휘발성분을 제거하고, 생성물을 실리카 겔(MeOH:EtOAc 0-15%) 상에서 정제하여 에틸 (R)-1-(1-(3,5-디브로모-4-클로로-1H-피라졸-1-일)-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(2 g, 19% 수율)를 수득하였다.

[0791] 단계 2: 마이크로파 바이알에 에틸 (R)-1-(1-(2,4-디브로모-1H-이미다졸-1-일)-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(60 mg), 세슘 피발레이트(89 mg), PCy₃-Pd G4(9 mg) 및 DMF(5 mL)를 질소 하에 충전하였다. 생성된 용액을 통해 질소를 10 min 동안 버블링시켰다. 생성된 용액을 마이크로파에서 10 min 동안 130°C에서 가열하였다. 생성된 용액을 여과, 농축, 및 실리카 겔(MeOH:EtOAc 0-15%) 상에서 정제하여 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-이미다조[1,2-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(10 mg, 16% 수율)를 수득하였다.

[0792] 단계 3: 1,4-디옥산(1.4 mL) 및 물(0.7 mL) 중의 2-(4-플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(15 mg), 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-이미다조[1,2-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(22 mg), 탄산세슘(55 mg) 및 XPhos-Pd G3(5 mg)의 용액을 16 h 동안 밀폐된 바이알에서 교반하면서 100°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 염화 메틸렌 및 1 N HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 염화 메틸렌으로 추출하고 유기층을 농축하였다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-이미다조[1,2-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(7.4 mg, 35% 수율)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 382.1 [M+H]^+$.

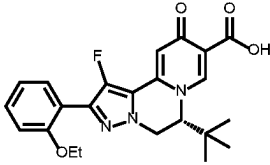
[0793] 실시예 91: (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0794] 1,4-디옥산(1.4 mL) 및 물(0.7 mL) 중의 (4-플루오로페닐)보론산(41 mg), 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-1-클로로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(27 mg), 탄산세슘(42

mg) 및 XPhos-Pd G3(2 mg)의 용액을 16 h 동안 밀폐된 바이알에서 교반하면서 100℃에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 염화 메틸렌 및 1 N HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 염화 메틸렌으로 추출하고 유기층을 농축하였다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하여 (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3.9 mg, 8% 수율)을 수득하였다. ESI MS m/z = 476.1 [M+H]⁺.

[0796] 실시예 92: (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시페닐)-1-플루오로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



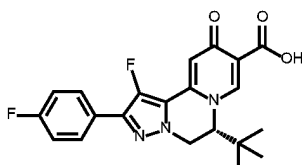
[0797] 단계 1: MeCN(110mL) 중의 3,5-디브로모-1H-피라졸(5.0 g) 및 셀렉트플루오르(Selectfluor)(23.5 g)의 용액을 16 h 동안 100℃로 가열하였다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조, 여과 및 농축하여 3,5-디브로모-4-플루오로-1H-피라졸(5.4 g, 99% 수율)을 수득하였으며, 이것은 임의의 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[0799] 단계 2: THF(11 mL) 중의 3,5-디브로모-4-플루오로-1H-피라졸(540 mg)의 용액을 질소 하에 0℃로 냉각하였다. 60 중량% 수소화나트륨(97 mg)을 첨가하였다. 혼합물은 버블링이 정지될 때까지 0℃에서 교반시켰다. tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(740 mg)를 0℃에서 소량씩 첨가하였다. 혼합물을 5 min 동안 교반한 다음 실온에 도달하도록 하였다. 반응 혼합물을 30 min 동안 더 교반한 다음, 공기에 개방하고 소량의 메탄올로 켄칭하였다. 휘발성분을 제거하고 잔류물을 DCM(100 mL) 중에 용해시켰다. 그 후 트리플루오로아세트산(4 mL)을 첨가하고 생성된 용액을 15 min 동안 교반하였다. 휘발성분을 제거하고 잔류물을 에탄올(5 mL) 및 아세트산(3 mL)에 용해시켰다. 그 후 에틸 4-옥소-4H-피란-3-카르복실레이트(559 mg)를 에탄올(5 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. 혼합물을 5 h 동안 가열 환류하였다. 휘발성분을 제거하고, 생성물을 실리카 겔(MeOH:EtOAc 0-15%) 상에서 정제하여 에틸 (R)-1-(1-(3,5-디브로모-4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(183 mg, 17% 수율)를 수득하였다.

[0800] 단계 3: 마이크로파 바이알에 에틸 (R)-1-(1-(3,5-디브로모-4-플루오로-1H-피라졸-1-일)-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(30 mg), 세슘 피발레이트(40 mg), PCy₃-Pd G4(3 mg) 및 DMF(2 mL)를 질소 하에 충전하였다. 생성된 용액을 통해 질소를 10 min 동안 버블링시켰다. 생성된 용액을 마이크로파에서 30 min 동안 120℃에서 가열하였다. 생성된 용액을 여과, 농축, 및 실리카 겔(MeOH:EtOAc 0-15%) 상에서 정제하여 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-1-플루오로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(5 mg, 22% 수율)를 수득하였다.

[0801] 단계 4: 1,4-디옥산(3 mL) 및 물(1.5 mL) 중의 (2-에톡시페닐)보론산(24 mg), 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-1-플루오로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(50 mg), 탄산세슘(120 mg) 및 Pd(Ph₃P)₄(14 mg)의 용액을 16 h 동안 밀폐된 바이알에서 교반하면서 100℃에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 염화 메틸렌 및 1 N HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 염화 메틸렌으로 추출하고 유기층을 농축하였다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시페닐)-1-플루오로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3.2 mg, 6% 수율)을 수득하였다. ESI MS m/z = 426.1 [M+H]⁺.

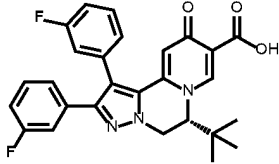
[0802] 실시예 93: (R)-6-(tert-부틸)-1-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0803] 표제 분자의 합성 절차는 단계 3에서 (2-에톡시페닐)보론산 대신에 (4-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것

만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(2-에톡시페닐)-1-플루오로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 92)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(11 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 400.1 [M+H]^+$.

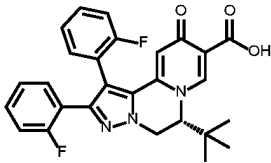
[0805] 실시예 94: (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(3-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0806]

[0807] 표제 분자의 합성 절차는 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (3-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 91)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(3-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(1.5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 476.1 [M+H]^+$.

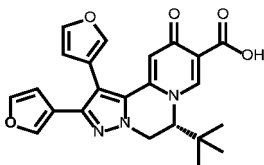
[0808] 실시예 95: (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0809]

[0810] 표제 분자의 합성 절차는 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (2-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 91)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2.1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 476.1 [M+H]^+$.

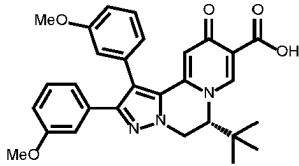
[0811] 실시예 96: (R)-6-(tert-부틸)-1,2-디(푸란-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0812]

[0813] 표제 분자의 합성 절차는 (4-플루오로페닐)보론산(4-플루오로페닐)보론산 대신에 2-(푸란-3-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 91)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1,2-디(푸란-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(1.2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 420.1 [M+H]^+$.

[0814] 실시예 97: (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(3-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



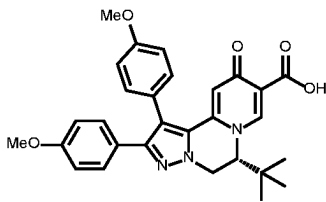
[0815]

[0816]

표제 분자의 합성 절차는 (4-플루오로페닐)보론산(4-플루오로페닐)보론산 대신에 (3-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 91)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(3-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2.1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 500.1 [M+H]^+$.

[0817]

실시예 98: (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(4-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



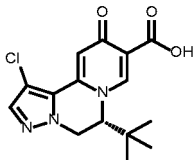
[0818]

[0819]

표제 분자의 합성 절차는 (4-플루오로페닐)보론산 대신에 (4-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 91)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(4-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(22 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 500.1 [M+H]^+$.

[0820]

실시예 99: (R)-6-(tert-부틸)-1-클로로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



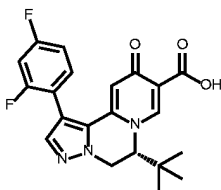
[0821]

[0822]

단계 1: 1,4-디옥산(3 mL) 및 물(1 mL) 중의 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-1-클로로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(50 mg), 탄산세슘(120 mg) 및 Pd(PPh₃)₄(15 mg)의 용액을 8 h 동안 밀폐된 바이알에서 교반하면서 80°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 염화 메틸렌 및 1 N HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 염화 메틸렌으로 추출하고 유기층을 농축하였다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-클로로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(12 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 322.1 [M+H]^+$.

[0823]

실시예 100: (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



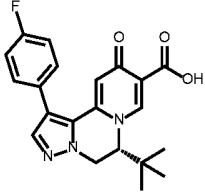
[0824]

[0825]

단계 1: DMF(3 mL) 및 물(1 mL) 중의 (R)-6-(tert-부틸)-1-클로로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-

a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(50 mg), (2,4-디플루오로페닐)보론산(62 mg), 탄산세슘(120 mg) 및 Pd-XPhos-G3(12 mg)의 용액을 11 h 동안 밀폐된 바이알에서 교반하면서 120°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 1 N HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물은 상 분리를 통해 여과 및 농축하였다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 400.1 [M+H]^+$.

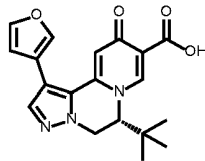
[0826] 실시예 101: (R)-6-(tert-부틸)-1-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0827]

[0828] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (4-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 382.1 [M+H]^+$.

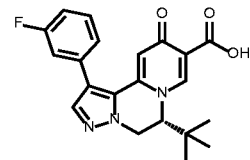
[0829] 실시예 102: (R)-6-(tert-부틸)-1-(푸란-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0830]

[0831] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 3-푸라닐-보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(푸란-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 354.1 [M+H]^+$.

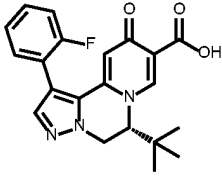
[0832] 실시예 103: (R)-6-(tert-부틸)-1-(3-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0833]

[0834] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (3-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(3-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(4 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 382.1 [M+H]^+$.

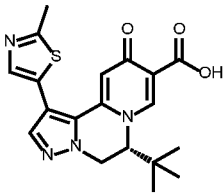
[0835] 실시예 104: (R)-6-(tert-부틸)-1-(2-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0836]

[0837] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (2-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 382.1$ $[M+H]^+$.

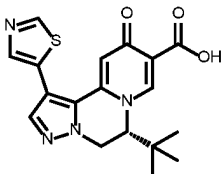
[0838] 실시예 105: (R)-6-(tert-부틸)-1-(2-메틸티아졸-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0839]

[0840] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (2-메틸티아졸-5-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2-메틸티아졸-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 385.1$ $[M+H]^+$.

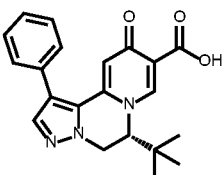
[0841] 실시예 106: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(티아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0842]

[0843] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 티아졸-5-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(티아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 371.1$ $[M+H]^+$.

[0844] 실시예 107: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.

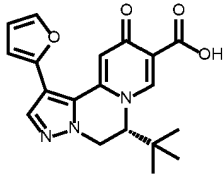


[0845]

[0846] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 페닐보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로

[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 364.1 [M+H]^+$.

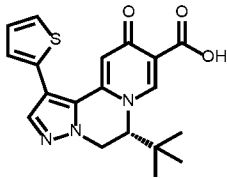
[0847] 실시예 108: (R)-6-(tert-부틸)-1-(푸란-2-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0848]

[0849] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 푸란-2-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(푸란-2-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 354.1 [M+H]^+$.

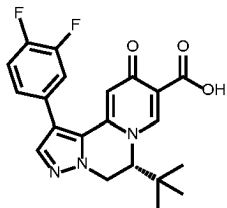
[0850] 실시예 109: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(티오펜-2-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0851]

[0852] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 티오펜-2-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(티오펜-2-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(8 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 370.1 [M+H]^+$.

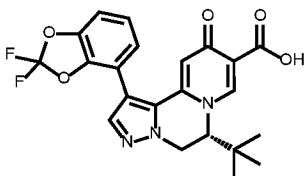
[0853] 실시예 110: (R)-6-(tert-부틸)-1-(3,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0854]

[0855] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (3,4-디플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(3,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 400.1 [M+H]^+$.

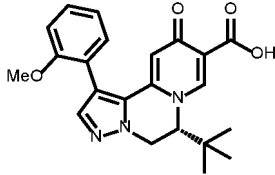
[0856] 실시예 111: (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0857]

[0858] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(6 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 444.1 [M+H]^+$.

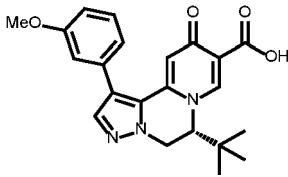
[0859] 실시예 112: (R)-6-(tert-부틸)-1-(2-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0860]

[0861] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (2-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(7 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 394.1 [M+H]^+$.

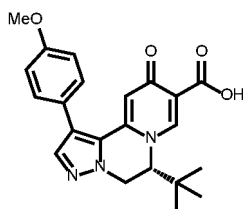
[0862] 실시예 113: (R)-6-(tert-부틸)-1-(3-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0863]

[0864] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (3-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(3-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(10 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 394.1 [M+H]^+$.

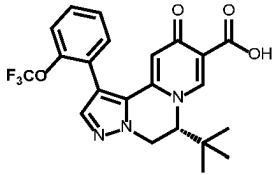
[0865] 실시예 114: (R)-6-(tert-부틸)-1-(4-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0866]

[0867] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (4-메톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(4-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(11 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 394.1 [M+H]^+$.

[0868] 실시예 115: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



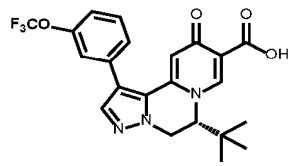
[0869]

[0870]

표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (2-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 448.1 [M+H]^+$.

[0871]

실시예 116: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



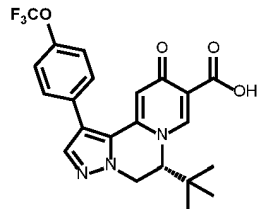
[0872]

[0873]

표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (3-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(12 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 448.1 [M+H]^+$.

[0874]

실시예 117: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



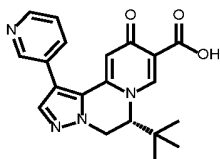
[0875]

[0876]

표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (4-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 448.1 [M+H]^+$.

[0877]

실시예 118: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(피리딘-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



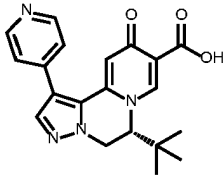
[0878]

[0879]

표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 피리딘-3-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-

9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(피리딘-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 365.1 [M+H]⁺.

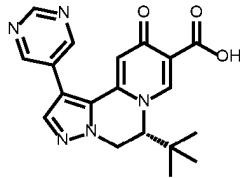
[0880] 실시예 119: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(피리딘-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0881]

[0882] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 피리딘-4-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(피리딘-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 365.1 [M+H]⁺.

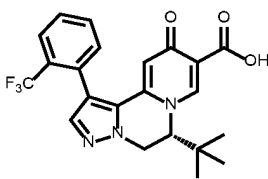
[0883] 실시예 120: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0884]

[0885] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 피리미딘-5-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 366.1 [M+H]⁺.

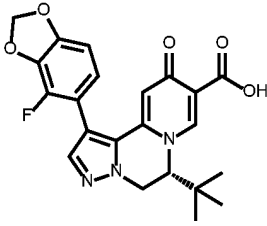
[0886] 실시예 121: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0887]

[0888] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (2-(트리플루오로메틸)페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 432.1 [M+H]⁺.

[0889] 실시예 122: (R)-6-(tert-부틸)-1-(4-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



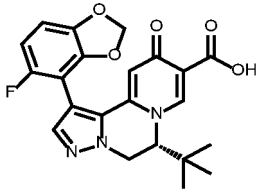
[0890]

[0891]

표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (4-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(4-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(10 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 426.1 [M+H]^+$.

[0892]

실시예 123: (R)-6-(tert-부틸)-1-(5-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



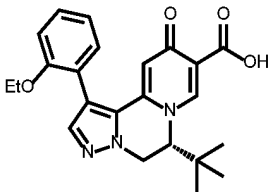
[0893]

[0894]

표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (5-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(5-플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(13 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 426.1 [M+H]^+$.

[0895]

실시예 124: (R)-6-(tert-부틸)-1-(2-에톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



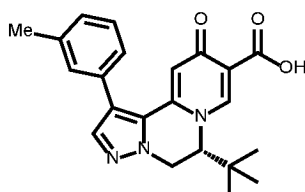
[0896]

[0897]

표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 (2-에톡시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2-에톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(4 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 408.1 [M+H]^+$.

[0898]

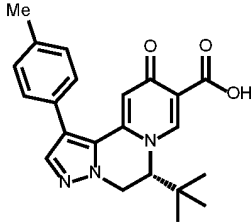
실시예 125: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(m-톨릴)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0899]

[0900] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 m-톨릴보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(m-톨릴)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(7 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 378.1 [M+H]^+$.

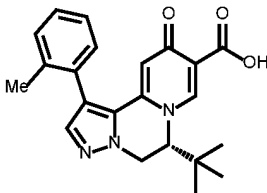
[0901] 실시예 126: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(p-톨릴)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0902]

[0903] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 p-톨릴보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(p-톨릴)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(4 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 378.1 [M+H]^+$.

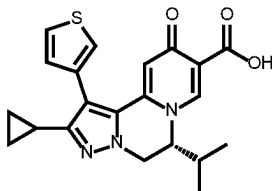
[0904] 실시예 127: (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(o-톨릴)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0905]

[0906] 표제 분자의 합성 절차는 (2,4-디플루오로페닐)보론산 대신에 o-톨릴보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 100)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-10-옥소-1-(o-톨릴)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(8 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 378.1 [M+H]^+$.

[0907] 실시예 128: (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0908]

[0909] 단계 1: THF 중의 3,5-디브로모-4-클로로-1H-피라졸(48 g, 184.62 mmol, 1.00 equiv)의 교반 용액에 0°C에서 소량씩 NaH(14.8 g, 369.24 mmol, 2.00 equiv, 60%)를 첨가하였다. 상기 혼합물에 0°C에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(48.9 g, 184.62 mmol, 1.00 equiv)를 첨가 하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 h 동안 더 교반하였다. 반응물을 실온에서 물로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 1L)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압하에 농축하여 tert-부틸 N-[(2R)-1-(3,5-디브로모-4-클로로피라졸-1-일)-3-메틸부탄-2-일]카르바메이트(85 g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0910] 단계 2: THF 중의 tert-부틸 N-[(2R)-1-(3,5-디브로모-4-클로로피라졸-1-일)-3-메틸부탄-2-일]카르바메이트(85

g, 188.34 mmol, 1.00 equiv)의 교반 용액에 클로로(이소프로필)마그네슘(565 mL, 565 mmol, 3.00 equiv, 1M)을 질소 대기 하에 -40℃에서 적가하였다. 상기 혼합물에 DMF(137.5 g, 1883.4 mmol, 10.00 equiv)를 -40℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -40℃에서 1 h 동안 더 교반하였다. 반응물을 실온에서 sat.NH₄Cl(aq.)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 1 L)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축하여 tert-부틸 (R)-(1-(5-브로모-4-클로로-3-포르밀-1H-피라졸-1-일)-3-메틸부탄-2-일)카르바메이트(80 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0911] 단계 3: TFA(100.00 mL) 및 DCM(100.00 mL) 중의 tert-부틸 N-[(2R)-1-(5-브로모-4-클로로-3-포르밀피라졸-1-일)-3-메틸부탄-2-일)카르바메이트(80 g, 조 물질)의 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축하고 실리카겔(PE/EtOAc=10/1)로 정제하여 (R)-2-브로모-3-클로로-6-이소프로필-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진(20 g)을 황색 오일로서 수득하였다.

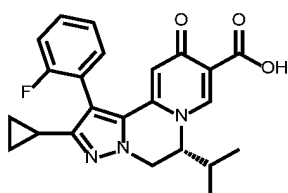
[0912] 단계 4: EtOH 중의 (R)-2-브로모-3-클로로-6-이소프로필-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진(5.5 g, 19.78 mmol, 1.00 equiv) 및 에틸 (Z)-2-(에톡시메틸렌)-3-옥소부타노에이트(11.0 g, 59.35 mmol, 3.00 equiv)의 용액을 환류에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고 RPHPLC로 정제하여 에틸 (6R)-2-브로모-1-클로로-6-이소프로필-10-옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(3.5 g, 43%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0913] 단계 5: DME 중의 에틸 (6R)-2-브로모-1-클로로-6-이소프로필-10-옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(3.5 g, 8.39 mmol, 1.00 equiv) 및 p-클로라닐(4.10 g)의 용액을 3 h 동안 70℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축하고 RPHPLC로 정제하여 에틸 (R)-2-브로모-1-클로로-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(2.6 g, 74%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0914] 단계 6: 디옥산(10 ml) 및 H₂O(2 ml) 중의 (R)-에틸 2-브로모-1-클로로-6-이소프로필-10-옥소-6,10-디히드로-5H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(500 mg, 1.20 mmol, 1.00 equiv.), 시클로프로필보론산(258 mg, 3.00 mmol, 2.5 equiv.), Pd(PPh₃)₄(139 mg, 0.12 mmol, 0.1 equiv.) 및 Cs₂CO₃(782 mg, 2.40 mmol, 2.00 equiv.)의 혼합물을 질소 대기하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 H₂O(10ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 20ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조 및 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 RPHPLC(H₂O/MeCN, 20 min 내에 0% 내지 100%)로 정제하여 (R)-1-클로로-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-6,10-디히드로-5H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(350 mg, 88.3%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0915] 단계 7: DMF(2.00 mL) 및 H₂O(0.20 mL) 중의 (R)-1-클로로-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(50.00 mg, 0.144 mmol, 1.00 equiv) 및 티오펜-3-일보론산(91.97 mg, 0.719 mmol, 5.00 equiv)의 용액에 Cs₂CO₃(140.52 mg, 0.431 mmol, 3.00 equiv) 및 Xphos Pd G3(24.34 mg, 0.029 mmol, 0.20 equiv)을 첨가하였다. 질소 대기 하에 120℃에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 H₂O(10ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 20ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 RPHPLC로 정제하여 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(21 mg, 37%)을 황색 고체로서 수득하였다. ESI MS m/z =396.1 [M+H]⁺.

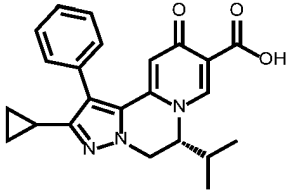
[0916] 실시예 129: (R)-2-시클로프로필-1-(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0917] 표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 (2-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고

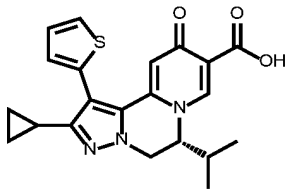
(R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-1-(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(4 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 408.1 [M+H]^+$.

[0919] 실시예 130: (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



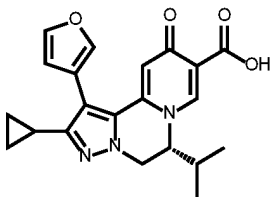
[0920] 표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 페닐보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(22 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 390.1 [M+H]^+$.

[0922] 실시예 131: (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-2-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



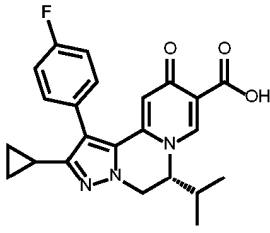
[0923] 표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 티오펜-2-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-2-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(12 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 396.1 [M+H]^+$.

[0925] 실시예 132: (R)-2-시클로프로필-1-(푸란-3-일)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0926] 표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 푸란-3-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-1-(푸란-3-일)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 380.1 [M+H]^+$.

[0928] 실시예 133: (R)-2-시클로프로필-1-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



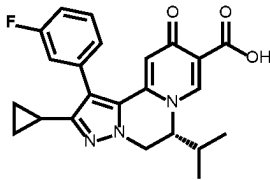
[0929]

[0930]

표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 (4-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-1-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(16 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 408.1 [M+H]^+$.

[0931]

실시예 134: (R)-2-시클로프로필-1-(3-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



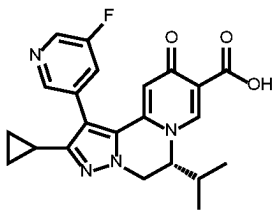
[0932]

[0933]

표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 (3-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-1-(3-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 408.1 [M+H]^+$.

[0934]

실시예 135: (R)-2-시클로프로필-1-(5-플루오로피리딘-3-일)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



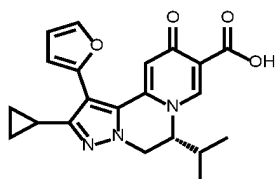
[0935]

[0936]

표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 (5-플루오로피리딘-3-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-1-(5-플루오로피리딘-3-일)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 409.1 [M+H]^+$.

[0937]

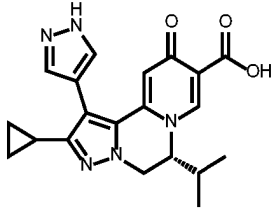
실시예 136: (R)-2-시클로프로필-1-(푸란-2-일)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0938]

[0939] 표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 푸란-2-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-1-(푸란-2-일)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(7 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 380.1 [M+H]⁺.

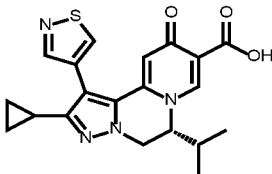
[0940] 실시예 137: (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(1H-피라졸-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0941]

[0942] 표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 (1H-피라졸-4-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(1H-피라졸-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(13 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 380.1 [M+H]⁺.

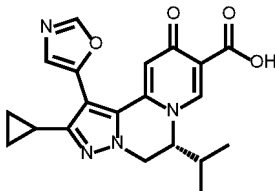
[0943] 실시예 138: (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-1-(이소티아졸-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0944]

[0945] 표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 이소티아졸-4-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-1-(이소티아졸-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 397.1 [M+H]⁺.

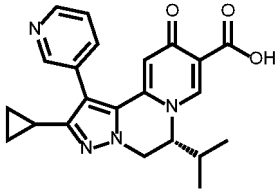
[0946] 실시예 139: (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-1-(옥사졸-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0947]

[0948] 표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 옥사졸-5-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-1-(옥사졸-5-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 381.1 [M+H]⁺.

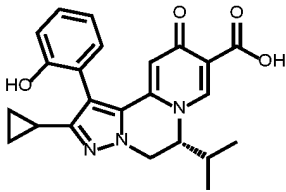
[0949] 실시예 140: (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(피리딘-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0950]

[0951] 표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 피리딘-3-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(피리딘-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(8 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 391.1$ $[M+H]^+$.

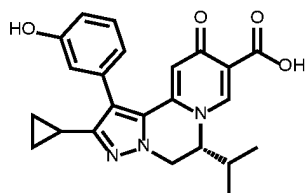
[0952] 실시예 141: (R)-2-시클로프로필-1-(2-히드록시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0953]

[0954] 표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 (2-히드록시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-1-(2-히드록시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(14 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 406.1$ $[M+H]^+$.

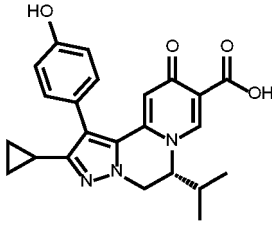
[0955] 실시예 142: (R)-2-시클로프로필-1-(3-히드록시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0956]

[0957] 표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 (3-히드록시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-1-(3-히드록시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 406.1$ $[M+H]^+$.

[0958] 실시예 143: (R)-2-시클로프로필-1-(4-히드록시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



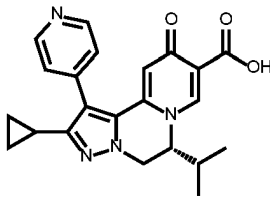
[0959]

[0960]

표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 (4-히드록시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-1-(4-히드록시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 406.1 [M+H]^+$.

[0961]

실시예 144: (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(피리딘-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



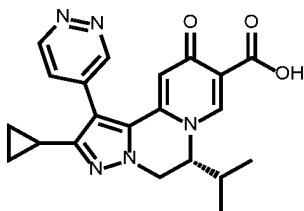
[0962]

[0963]

표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 피리딘-4-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(피리딘-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(17 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 391.1 [M+H]^+$.

[0964]

실시예 145: (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(피리다진-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0965]

[0966]

표제 분자의 합성 절차는 티오펜-3-일보론산 대신에 피리다진-4-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(피리다진-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 392.1 [M+H]^+$.

[0967]

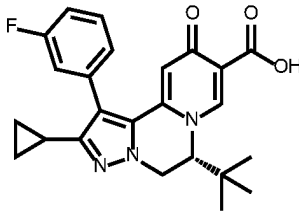
실시예 146: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0968]

[0969] 표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 (4-플루오로페닐)보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(9 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 422.1 [M+H]⁺.

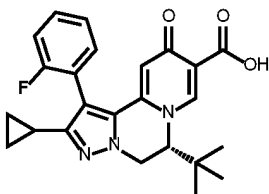
[0970] 실시예 147: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(3-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0971]

[0972] 표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 (3-플루오로페닐)보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(3-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(13 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 422.1 [M+H]⁺.

[0973] 실시예 148: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(2-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.

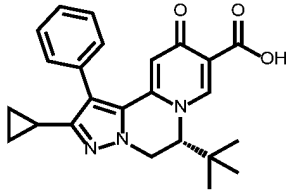


[0974]

[0975] 표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 (2-플루오로페닐)보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(2-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(10 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 422.1 [M+H]⁺.

[0976] 실시예 149: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-10-옥소-1-페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-

c] 피라진-9-카르복실산의 합성.



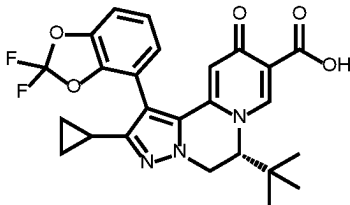
[0977]

[0978]

표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 페닐보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-10-옥소-1-페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(9 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 404.1 [M+H]^+$.

[0979]

실시예 150: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



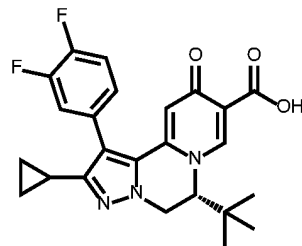
[0980]

[0981]

표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 (2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(14 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 484.1 [M+H]^+$.

[0982]

실시예 151: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(3,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[0983]

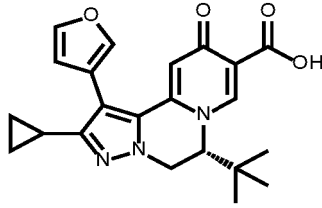
[0984]

표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 (3,4-디플루오로페닐)보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(3,4-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 440.1 [M+H]^+$.

[0985]

실시예 152: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(푸란-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리

도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



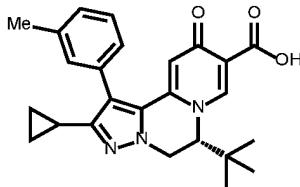
[0986]

[0987]

표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 푸란-3-일보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(푸란-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(12 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 394.1 [M+H]^+$.

[0988]

실시예 153: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-10-옥소-1-(m-톨릴)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



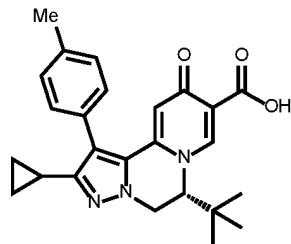
[0989]

[0990]

표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 m-톨릴보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-10-옥소-1-(m-톨릴)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 418.1 [M+H]^+$.

[0991]

실시예 154: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-10-옥소-1-(p-톨릴)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



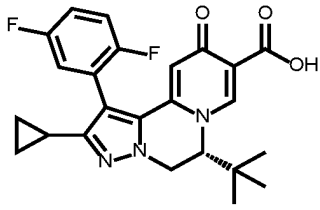
[0992]

[0993]

표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 p-톨릴보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-10-옥소-1-(p-톨릴)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(7 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 418.1 [M+H]^+$.

[0994]

실시예 155: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(2,5-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



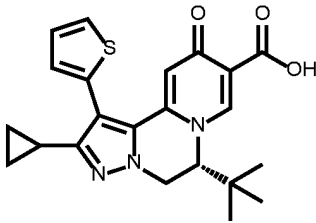
[0995]

[0996]

표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 (2,5-디플루오로페닐)보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(2,5-디플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 440.1 $[M+H]^+$.

[0997]

실시예 156: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-10-옥소-1-(티오펜-2-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



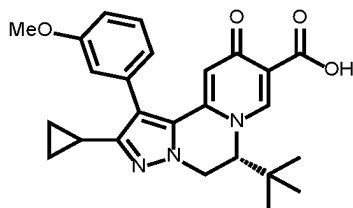
[0998]

[0999]

표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 티오펜-2-일보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-10-옥소-1-(티오펜-2-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(6 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 410.1 $[M+H]^+$.

[1000]

실시예 157: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(3-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



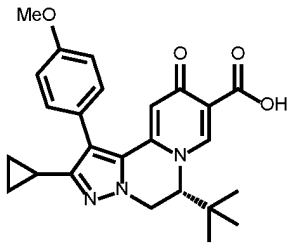
[1001]

[1002]

표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 3-메톡시페닐보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(3-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(7 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 434.1 $[M+H]^+$.

[1003]

실시예 158: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(4-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



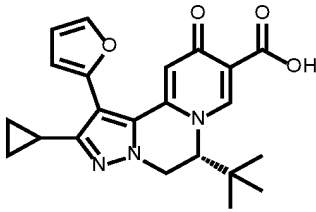
[1004]

[1005]

표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 (4-메톡시페닐)보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(4-메톡시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(4 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 434.1$ $[M+H]^+$.

[1006]

실시예 159: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(푸란-2-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



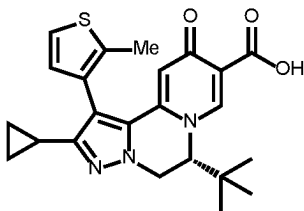
[1007]

[1008]

표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 푸란-2-일보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(푸란-2-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(15 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 394.1$ $[M+H]^+$.

[1009]

실시예 160: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(2-메틸티오펜-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1010]

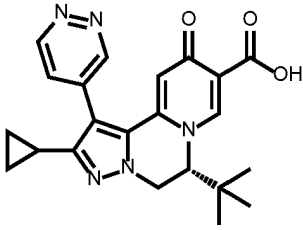
[1011]

표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 (2-메틸티오펜-3-일)보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(2-메틸티오펜-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 424.1$ $[M+H]^+$.

[1012]

실시예 161: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-10-옥소-1-(피리다진-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-

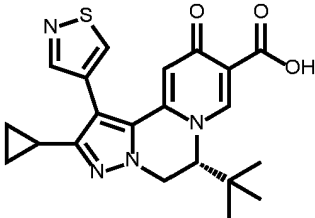
a) 피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1013]

[1014] 표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 피리다진-4-일보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-10-옥소-1-(피리다진-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 406.1$ $[M+H]^+$.

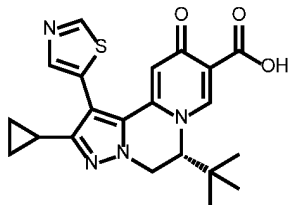
[1015] 실시예 162: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(이소티아졸-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1016]

[1017] 표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 이소티아졸-4-일보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(이소티아졸-4-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(8 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 411.1$ $[M+H]^+$.

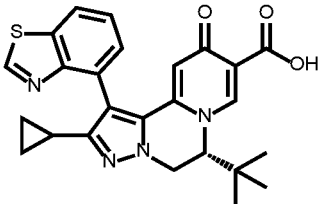
[1018] 실시예 163: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-10-옥소-1-(티아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1019]

[1020] 표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 티아졸-5-일보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-10-옥소-1-(티아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 411.1$ $[M+H]^+$.

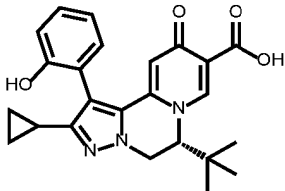
[1021] 실시예 164: (R)-1-(벤조[d]티아졸-4-일)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1022]

[1023] 표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 벤조[d]티아졸-4-일보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-1-(벤조[d]티아졸-4-일)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 461.1 [M+H]⁺.

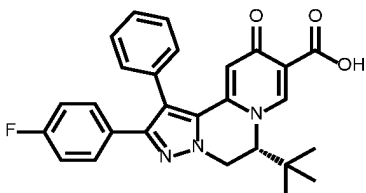
[1024] 실시예 165: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(2-히드록시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1025]

[1026] 표제 분자의 합성 절차는 단계 7에서 티오펜-3-일보론산 대신에 (2-히드록시페닐)보론산을 사용하고, 단계 1에서 tert-부틸 (R)-4-이소프로필-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-2-시클로프로필-6-이소프로필-10-옥소-1-(티오펜-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 128)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(2-히드록시페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(6 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 420.1 [M+H]⁺.

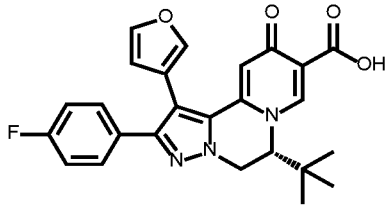
[1027] 실시예 166: (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-1-페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1028]

[1029] 단계 1: DMF(5 mL) 중의 페닐보론산(16 mg), (R)-6-(tert-부틸)-1-클로로-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 87, 27 mg), 탄산세슘(61 mg) 및 Pd-tBuXPhos G3(7 mg)의 용액을 18 h 동안 밀폐된 바이알에서 교반하면서 100°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고 RPHPLC로 정제하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-1-페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(10 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 458.1 [M+H]⁺.

[1030] 실시예 167: (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-1-(푸란-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



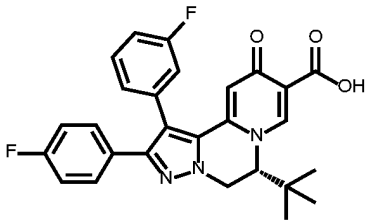
[1031]

[1032]

표제 분자의 합성 절차는 페닐보론산 대신에 푸란-3-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-1-페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 166)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-1-(푸란-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 448.1 [M+H]⁺.

[1033]

실시예 168: (R)-6-(tert-부틸)-1-(3-플루오로페닐)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



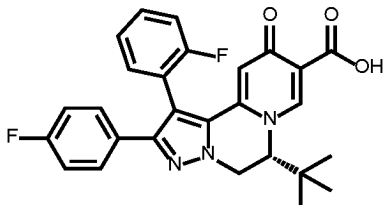
[1034]

[1035]

표제 분자의 합성 절차는 페닐보론산 대신에 (3-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-1-페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 166)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(3-플루오로페닐)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(8 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 476.1 [M+H]⁺.

[1036]

실시예 169: (R)-6-(tert-부틸)-1-(2-플루오로페닐)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



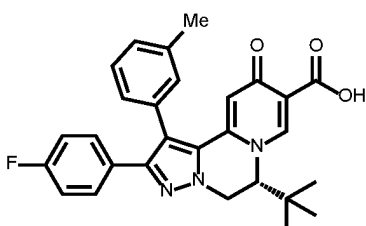
[1037]

[1038]

표제 분자의 합성 절차는 페닐보론산 대신에 (2-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-1-페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 166)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(2-플루오로페닐)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(9 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 476.1 [M+H]⁺.

[1039]

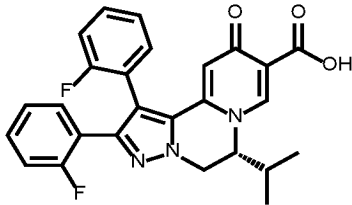
실시예 170: (R)-6-(tert-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-1-(m-톨릴)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1040]

[1041] 표제 분자의 합성 절차는 페닐보론산 대신에 *m*-톨릴보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(*tert*-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-1-페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-*a*]피리도[2,1-*c*]피라진-9-카르복실산(실시예 166)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(*tert*-부틸)-2-(4-플루오로페닐)-10-옥소-1-(*m*-톨릴)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-*a*]피리도[2,1-*c*]피라진-9-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 472.1$ [M+H]⁺.

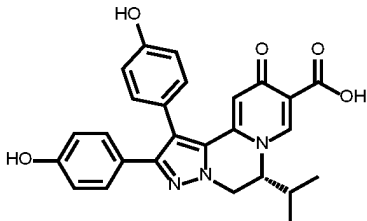
[1042] 실시예 171: (R)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-*a*]피리도[2,1-*c*]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1043]

[1044] 단계 1: 바이알에 에틸 (R)-2-브로모-1-클로로-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-*a*]피리도[2,1-*c*]피라진-9-카르복실레이트(실시예 128, 단계 5, 50.00 mg, 0.121 mmol, 1.00 equiv), DMF(1.00 mL), 2-플루오로페닐보론산(84.35 mg, 0.603 mmol, 5.00 equiv), H₂O (0.25 mL), Cs₂CO₃(112.96 mg, 0.347 mmol, 3.00 equiv) 및 XPhos Pd G3(19.56 mg, 0.023 mmol, 0.20 equiv)을 충전하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 120°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 H₂O로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 RPHPLC로 정제하여 (R)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-*a*]피리도[2,1-*c*]피라진-9-카르복실산(10.4 mg, 18.69%)을 밝은 황색(light yellow) 고체로서 수득하였다. ESI MS $m/z = 462.1$ [M+H]⁺.

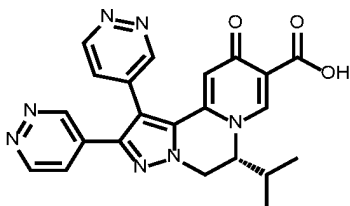
[1045] 실시예 172: (R)-1,2-비스(4-히드록시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-*a*]피리도[2,1-*c*]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1046]

[1047] 표제 분자의 합성 절차는 2-플루오로페닐보론산 대신에 (4-히드록시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-*a*]피리도[2,1-*c*]피라진-9-카르복실산(실시예 171)의 합성과 동일하게 하여 (R)-1,2-비스(4-히드록시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-*a*]피리도[2,1-*c*]피라진-9-카르복실산(4 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 458.1$ [M+H]⁺.

[1048] 실시예 173: (R)-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디(피리다진-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-*a*]피리도[2,1-*c*]피라진-9-카르복실산의 합성.

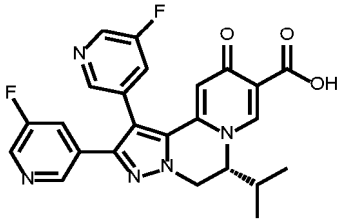


[1049]

[1050] 표제 분자의 합성 절차는 2-플루오로페닐보론산 대신에 피리다진-4-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-*a*]피리도[2,1-*c*]피라진-9-카르복실산(실시예 171)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디(피리다진-4-일)-5,6-디히

드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 430.1 [M+H]^+$.

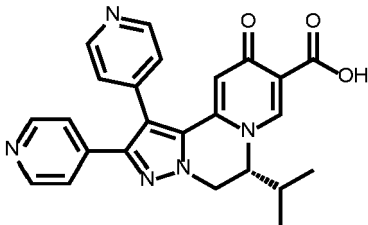
[1051] 실시예 174: (R)-1,2-비스(5-플루오로피리딘-3-일)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1052]

[1053] 표제 분자의 합성 절차는 2-플루오로페닐보론산 대신에 (5-플루오로피리딘-3-일)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 171)의 합성과 동일하게 하여 (R)-1,2-비스(5-플루오로피리딘-3-일)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(1 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 464.1 [M+H]^+$.

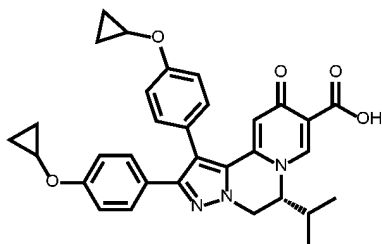
[1054] 실시예 175: (R)-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디(피리딘-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1055]

[1056] 표제 분자의 합성 절차는 2-플루오로페닐보론산 대신에 피리딘-4-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 171)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디(피리딘-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 428.1 [M+H]^+$.

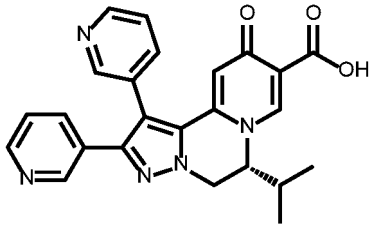
[1057] 실시예 176: (R)-1,2-비스(4-시클로프로폭시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1058]

[1059] 표제 분자의 합성 절차는 2-플루오로페닐보론산 대신에 (4-시클로프로폭시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 171)의 합성과 동일하게 하여 (R)-1,2-비스(4-시클로프로폭시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 538.1 [M+H]^+$.

[1060] 실시예 177: (R)-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디(피리딘-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



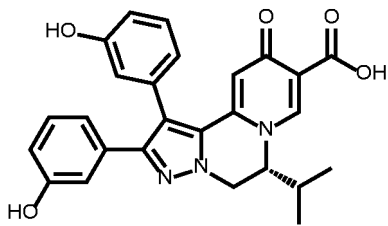
[1061]

[1062]

표제 분자의 합성 절차는 2-플루오로페닐보론산 대신에 피리딘-3-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 171)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디(피리딘-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 428.1 [M+H]^+$.

[1063]

실시예 178: (R)-1,2-비스(3-히드록시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



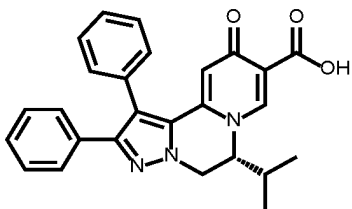
[1064]

[1065]

표제 분자의 합성 절차는 2-플루오로페닐보론산 대신에 (3-히드록시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 171)의 합성과 동일하게 하여 (R)-1,2-비스(3-히드록시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 458.1 [M+H]^+$.

[1066]

실시예 179: (R)-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



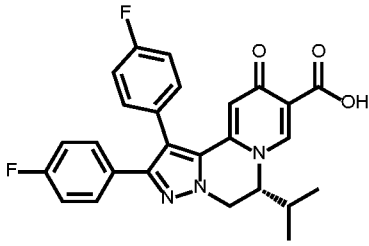
[1067]

[1068]

표제 분자의 합성 절차는 2-플루오로페닐보론산 대신에 페닐보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 171)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(8 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 426.1 [M+H]^+$.

[1069]

실시예 180: (R)-1,2-비스(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



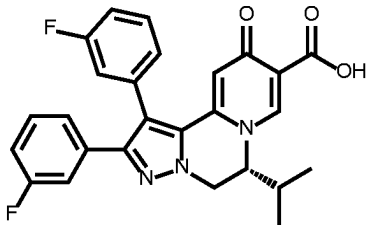
[1070]

[1071]

표제 분자의 합성 절차는 2-플루오로페닐보론산 대신에 (4-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 171)의 합성과 동일하게 하여 (R)-1,2-비스(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(12 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 462.1 $[M+H]^+$.

[1072]

실시예 181: (R)-1,2-비스(3-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



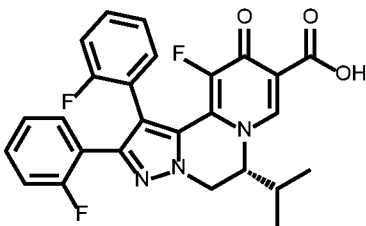
[1073]

[1074]

표제 분자의 합성 절차는 2-플루오로페닐보론산 대신에 (3-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 171)의 합성과 동일하게 하여 (R)-1,2-비스(3-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3 mg)을 수득하였다. ESI MS m/z = 462.1 $[M+H]^+$.

[1075]

실시예 182: (R)-11-플루오로-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1076]

[1077]

단계 1: 아르곤 대기하에 Mg(7.83 g, 322.094 mmol, 8.00 equiv) 및 TMSCl(34.99 g, 322.094 mmol, 8.00 equiv)의 혼합물을 초음파 조사로 20 min 동안 처리하였다. DMF(64.00 mL) 및 에틸 (Z)-2-(에톡시메틸렌)-4,4,4-트리플루오로-3-옥소부타노에이트(9.67 g, 40.262 mmol, 1.00 equiv)를 아르곤 대기하에 15°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 50°C에서 5 h 동안 교반하였다. 과량의 TMSCl을 진공에서 제거한 후, 조 혼합물을 여과하고 여액(DMF 및 에틸 (Z)-2-(에톡시메틸렌)-4,4-디플루오로-3-((트리메틸실릴)옥시)부트-3-에노에이트)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

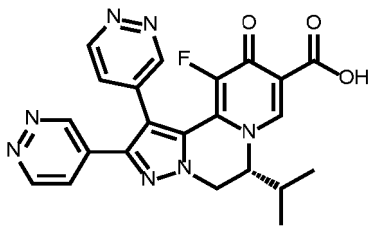
[1078]

단계 2: 무수 MeCN(34.00 mL) 중의 ZnI_2 (4.25 g, 13.314 mmol, 1.00 equiv) 및 (R)-2-브로모-3-클로로-6-이소프로필-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진(실시예 128, 단계 3, 3.68 g, 13.306 mmol, 1.00 equiv)의 현탁액에, 무수 DMF(64.00 mL) 중의 조 에틸 (Z)-2-(에톡시메틸렌)-4,4-디플루오로-3-((트리메틸실릴)옥시)부트-3-에노에이트(11.75 g, 39.919 mmol, 3.00 equiv)의 용액을 20°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 H_2O (100 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 100 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고

Na₂SO₄로 건조 및 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하여 에틸 (R)-2-브로모-1-클로로-11-플루오로-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(3.4 g, 59.06%)를 암 갈색(dark brown) 고체로서 수득하였다.

[1079] 단계 3: 바이알에 에틸 (R)-2-브로모-1-클로로-11-플루오로-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(50.00 mg, 0.116 mmol, 1.00 equiv), DMF(1.00 mL), (2-플루오로페닐)보론산(80.85 mg, 0.578 mmol, 5.00 equiv), H₂O(0.25 mL), Cs₂CO₃(112.96 mg, 0.347 mmol, 3.00 equiv) 및 XPhos Pd G₃(19.56 mg, 0.023 mmol, 0.20 equiv)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 120 °C에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하여 (R)-11-플루오로-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(9.6 mg, 17.33%)을 황색 고체로서 수득하였다. ESI MS *m/z* = 480.1 [M+H]⁺.

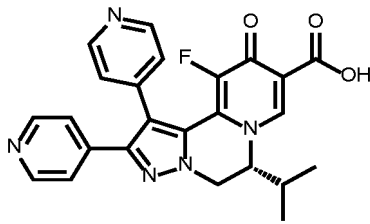
[1080] 실시예 183: (R)-11-플루오로-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디(피리다진-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1081]

[1082] 표제 분자의 합성 절차는 (2-플루오로페닐)보론산 대신에 피리다진-4-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-11-플루오로-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 182)의 합성과 동일하게 하여 (R)-11-플루오로-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디(피리다진-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS *m/z* = 448.1 [M+H]⁺.

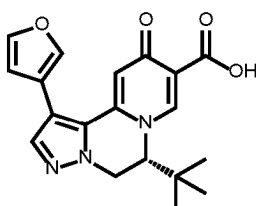
[1083] 실시예 184: (R)-11-플루오로-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디(피리딘-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1084]

[1085] 표제 분자의 합성 절차는 (2-플루오로페닐)보론산 대신에 피리딘-4-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-11-플루오로-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 182)의 합성과 동일하게 하여 (R)-11-플루오로-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디(피리딘-4-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS *m/z* = 446.1 [M+H]⁺.

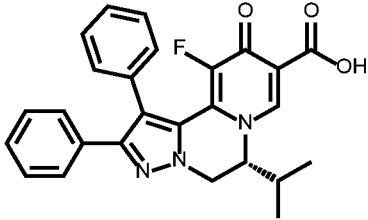
[1086] 실시예 185: (R)-1,2-비스(3-클로로페닐)-11-플루오로-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1087]

[1088] 표제 분자의 합성 절차는 (2-플루오로페닐)보론산 대신에 (3-클로로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-11-플루오로-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 182)의 합성과 동일하게 하여 (R)-1,2-비스(3-클로로페닐)-11-플루오로-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 512.1 [M+H]^+$.

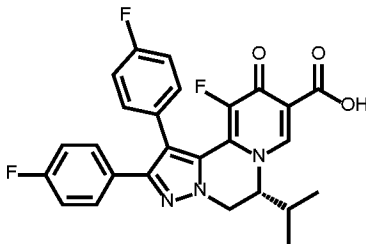
[1089] 실시예 186: (R)-11-플루오로-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1090]

[1091] 표제 분자의 합성 절차는 (2-플루오로페닐)보론산 대신에 페닐보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-11-플루오로-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 182)의 합성과 동일하게 하여 (R)-11-플루오로-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 444.1 [M+H]^+$.

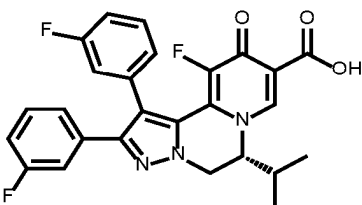
[1092] 실시예 187: (R)-11-플루오로-1,2-비스(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1093]

[1094] 표제 분자의 합성 절차는 (2-플루오로페닐)보론산 대신에 (4-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-11-플루오로-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 182)의 합성과 동일하게 하여 (R)-11-플루오로-1,2-비스(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(9 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 480.1 [M+H]^+$.

[1095] 실시예 188: (R)-11-플루오로-1,2-비스(3-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.

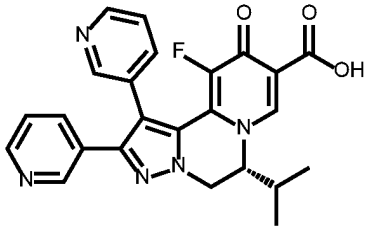


[1096]

[1097] 표제 분자의 합성 절차는 (2-플루오로페닐)보론산 대신에 (3-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-11-플루오로-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 182)의 합성과 동일하게 하여 (R)-11-플루오로-1,2-비스(3-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(7 mg)을

수득하였다. ESI MS $m/z = 480.1 [M+H]^+$.

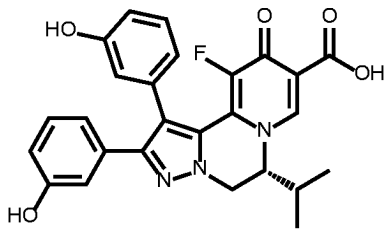
[1098] 실시예 189: (R)-11-플루오로-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디(피리딘-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1099]

[1100] 표제 분자의 합성 절차는 (2-플루오로페닐)보론산 대신에 피리딘-3-일보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-11-플루오로-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 182)의 합성과 동일하게 하여 (R)-11-플루오로-6-이소프로필-10-옥소-1,2-디(피리딘-3-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(4 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 446.1 [M+H]^+$.

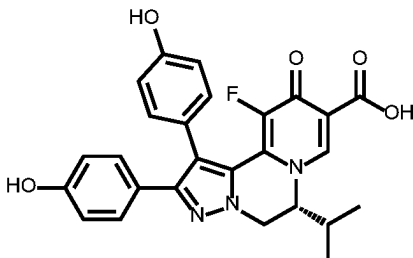
[1101] 실시예 190: (R)-11-플루오로-1,2-비스(3-히드록시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1102]

[1103] 표제 분자의 합성 절차는 (2-플루오로페닐)보론산 대신에 (3-히드록시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-11-플루오로-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 182)의 합성과 동일하게 하여 (R)-11-플루오로-1,2-비스(3-히드록시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 476.1 [M+H]^+$.

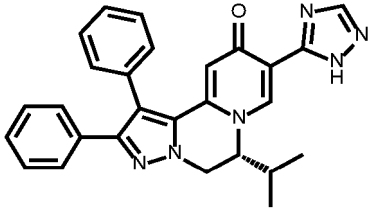
[1104] 실시예 191: (R)-11-플루오로-1,2-비스(4-히드록시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1105]

[1106] 표제 분자의 합성 절차는 (2-플루오로페닐)보론산 대신에 (4-히드록시페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-11-플루오로-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 182)의 합성과 동일하게 하여 (R)-11-플루오로-1,2-비스(4-히드록시페닐)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(6 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 476.1 [M+H]^+$.

[1107] 실시예 192: (R)-6-이소프로필-1,2-디페닐-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온의 합성.



[1108]

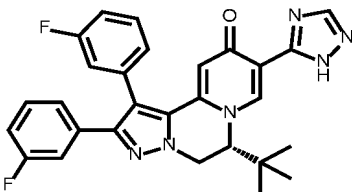
[1109] 단계 1: NH₃/MeOH(20 mL, 7M) 중의 에틸 (R)-2-브로모-1-클로로-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(실시예 128, 단계 5, 1.10 g, 2.653 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 60°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 농축하여 (R)-2-브로모-1-클로로-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복사미드(1.02 g, 99.7 %)를 황갈색(brown-yellow) 고체로서 수득하였다.

[1110] 단계 2: MeCN(10.00 mL) 내의 DMF-DMA(14.31 g, 120 mmol, 50.00 equiv) 중의 (R)-2-브로모-1-클로로-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복사미드(927.50 mg, 2.4 mmol, 1.00 equiv)의 용액을 2 h 동안 60°C에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 제거하여 (R,E)-2-브로모-1-클로로-N-((디메틸아미노)메틸렌)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복사미드 및 (R)-2-브로모-1-클로로-N-포르밀-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복사미드(1:3 비율, 1.48 g)를 갈색 반고체로서 수득하였다.

[1111] 단계 3: AcOH 중의 (R,E)-2-브로모-1-클로로-N-((디메틸아미노)메틸렌)-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복사미드 및 (R)-2-브로모-1-클로로-N-포르밀-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복사미드(1:3 비율, 1.48 g, 3.578 mmol, 1.00 equiv) 및 히드라진 히드레이트(895.55 mg, 17.889 mmol, 5.00 equiv)의 용액을 95°C에서 0.5 h 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하여 (R)-2-브로모-1-클로로-6-이소프로필-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(800 mg, 54.58 %)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1112] 단계 4: 디옥산(2.00 mL) 및 H₂O (0.40 mL) 중의 (R)-2-브로모-1-클로로-6-이소프로필-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(50.00 mg, 0.122 mmol, 1.00 equiv), 페닐보론산(74.41 mg, 0.610 mmol, 5.00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (28.21 mg, 0.024 mmol, 0.20 equiv) 및 Cs₂CO₃ (19.88 mg, 0.061 mmol, 5.00 equiv)의 용액을 120°C에서 질소 대기 하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 H₂O(10ml)로 희석하고 EtOAc(3 x 20ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하여 (R)-6-이소프로필-1,2-디페닐-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(23.3 mg, 40.3%)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI MS m/z = 449.1 [M+H]⁺.

[1113] 실시예 193: (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(3-플루오로페닐)-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온의 합성.

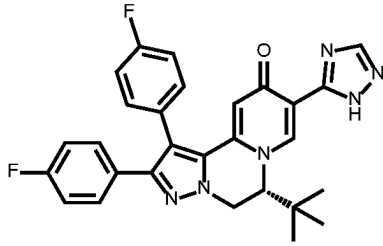


[1114]

[1115] 표제 분자의 합성 절차는 단계 1의 에틸 (R)-2-브로모-1-클로로-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트 대신에 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-1-클로로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(실시예 87, 단계 3)를 사용하고 단계 4의 페닐보론산 대신에 (3-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-이소프로필-1,2-디페닐-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(실시예 192)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(3-플루오로페닐)-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피

라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 499.1 [M+H]^+$.

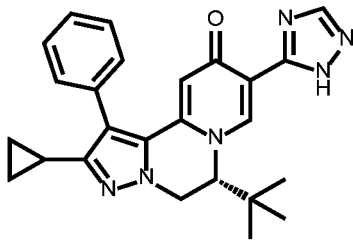
- [1116] 실시예 194: (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(4-플루오로페닐)-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온의 합성.



[1117]

- [1118] 표제 분자의 합성 절차는 단계 1의 에틸 (R)-2-브로모-1-클로로-6-이소프로필-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트 대신에 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-1-클로로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(실시예 87, 단계 3)를 사용하고, 단계 4의 페닐보론산 대신에 (4-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-이소프로필-1,2-디페닐-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(실시예 192)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-1,2-비스(4-플루오로페닐)-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(9 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 499.1 [M+H]^+$.

- [1119] 실시예 195: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-페닐-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온의 합성.



[1120]

- [1121] 단계 1: $NH_3/MeOH$ (10 mL, 7M) 중의 에틸 (R)-2-브로모-6-(tert-부틸)-1-클로로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(실시예 87, 단계 3, 500 mg)의 용액을 60°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 농축하여 (R)-2-브로모-1-클로로-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복사미드(490 mg)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

- [1122] 단계 2: DMF-DMA(7 g) 및 MeCN(5 mL) 중의 (R)-2-브로모-1-클로로-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복사미드(450 mg)의 용액을 2 h 동안 60°C에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 제거하여 (R,E)-2-브로모-1-클로로-N-((디메틸아미노)메틸렌)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복사미드 및 (R)-2-브로모-1-클로로-N-포르밀-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복사미드(1:3 비율, 750 mg)를 갈색 반고체로서 수득하였다.

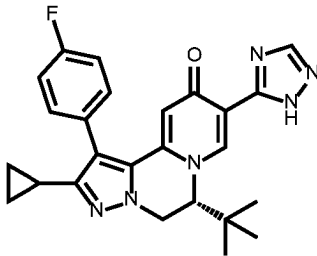
- [1123] 단계 3: AcOH 중의 (R,E)-2-브로모-1-클로로-N-((디메틸아미노)메틸렌)-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복사미드 및 (R)-2-브로모-1-클로로-N-포르밀-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복사미드(1:3 비율, 750 mg) 및 히드라진 히드레이트(400 mg)의 용액을 0.5 h 동안 95°C에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하여 (R)-2-브로모-1-클로로-6-(tert-부틸)-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(403 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다.

- [1124] 단계 4: 디옥산(5 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (R)-2-브로모-1-클로로-6-(tert-부틸)-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(50 mg), 시클로프로필보론산(25 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg) 및 Cs_2CO_3 (78 mg)의 혼합물을 100°C에서 질소 대기하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 H_2O (10 mL)

1)로 희석하고 EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조 및 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 RPHPLC(H₂O/MeCN, 20 min 내에 0% 내지 100%)로 정제하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-클로로-2-시클로프로필-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(35 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1125] 단계 5: DMF(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL) 중의 (R)-6-(tert-부틸)-1-클로로-2-시클로프로필-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(50 mg) 및 페닐보론산(10 mg)의 용액에 Cs₂CO₃(14 mg) 및 Xphos Pd G3(4 mg)를 첨가하였다. 질소 대기 하에 120°C에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 H₂O(10 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 RPHPLC로 정제하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-페닐-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(2 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. ESI MS *m/z* = 427.1 [M+H]⁺.

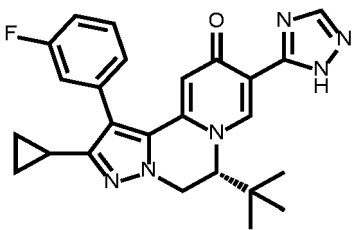
[1126] 실시예 196: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(4-플루오로페닐)-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온의 합성.



[1127]

[1128] 표제 분자의 합성 절차는 페닐보론산 대신에 4-플루오로페닐보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-페닐-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(실시예 195)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(4-플루오로페닐)-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(5 mg)을 수득하였다. ESI MS *m/z* = 445.1 [M+H]⁺.

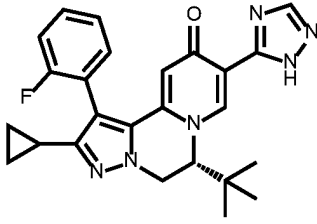
[1129] 실시예 197: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(3-플루오로페닐)-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온의 합성.



[1130]

[1131] 표제 분자의 합성 절차는 페닐보론산 대신에 3-플루오로페닐보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-페닐-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(실시예 195)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(3-플루오로페닐)-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(2 mg)을 수득하였다. ESI MS *m/z* = 445.1 [M+H]⁺.

[1132] 실시예 198: (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(2-플루오로페닐)-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온의 합성.



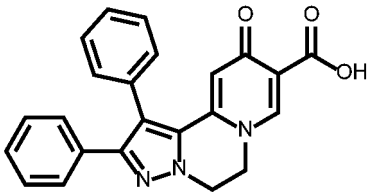
[1133]

[1134]

표제 분자의 합성 절차는 페닐보론산 대신에 2-플루오로페닐보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-페닐-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(실시에 195)의 합성과 동일하게 하여 (R)-6-(tert-부틸)-2-시클로프로필-1-(2-플루오로페닐)-9-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-10-온(6 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 445.1 [M+H]^+$.

[1135]

실시에 199: 10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1136]

[1137]

단계 1: THF(10 mL) 중의 3,5-디브로모-4-클로로-1H-피라졸(1 g)의 용액을 0°C로 질소 대가하에 냉각시켰다. 60 중량% 수소화나트륨(0.169 g)을 소량씩 첨가하였다. 혼합물은 버블링이 정지될 때까지 0°C에서 교반시켰다. tert-부틸 1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드(1.3 g)를 0°C에서 소량씩 첨가하였다. 혼합물을 5 min 동안 교반한 다음 실온에 도달하도록 하였다. 반응 혼합물을 30 min 동안 더 교반한 다음, 공기에 개방하고 소량의 메탄올로 켄칭하였다. 휘발성분을 제거하고 잔류물을 DCM(25 mL) 중에 용해시켰다. 그 후 트리플루오로아세트산(10 mL)을 첨가하고 생성된 용액을 15 min 동안 교반하였다. 휘발성분을 제거하고 잔류물을 에탄올(10 mL) 및 아세트산(5 mL)에 용해시켰다. 그 후 에틸 4-옥소-4H-피란-3-카르복실레이트(1 g)를 에탄올(8 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. 혼합물을 5 h 동안 가열 환류하였다. 휘발성분을 제거하고, 생성물을 실리카 겔(MeOH:EtOAc 0-15%) 상에서 정제하여 에틸 1-(2-(3,5-디브로모-4-클로로-1H-피라졸-1-일)에틸)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(410 mg)를 수득하였다.

[1138]

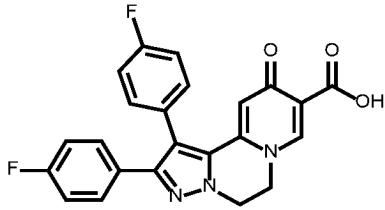
단계 2: 마이크로파 바이알에 에틸 1-(2-(3,5-디브로모-4-클로로-1H-피라졸-1-일)에틸)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(100 mg), 세슘 피발레이트(120 mg), 브롬화팔라듐(II)(50 mg) 및 DMF(10 mL)를 질소 하에 충전하였다. 생성된 용액을 통해 질소를 10 min 동안 버블링시켰다. 생성된 용액을 마이크로파에서 60 min 동안 120°C에서 가열하였다. 생성된 용액을 여과, 농축, 및 실리카 겔(MeOH:EtOAc 0-15%) 상에서 정제하여 에틸 2-브로모-1-클로로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(55 mg)를 수득하였다.

[1139]

단계 3: 1,4-디옥산(5 mL) 및 물(1 mL) 중의 에틸 2-브로모-1-클로로-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(25 mg), 페닐보론산(100 mg), 탄산세슘(60 mg) 및 Pd-tBuXPhos G3(5 mg)의 용액을 18 h 동안 밀폐된 바이알에서 교반하면서 100°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 염화 메틸렌 및 1 N HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 염화 메틸렌으로 추출하고 유기층을 농축하였다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하여 10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 384.1 [M+H]^+$.

[1140]

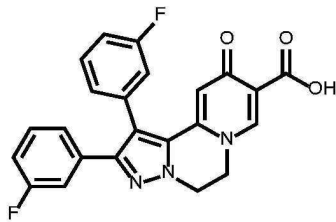
실시에 200: 1,2-비스(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1141]

[1142] 표제 분자의 합성 절차는 페닐보론산 대신에 (4-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 199)의 합성과 동일하게 하여 1,2-비스(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(4 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 420.1 [M+H]^+$.

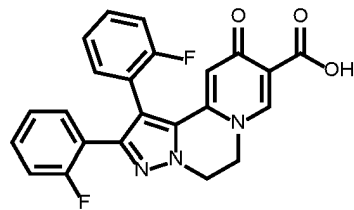
[1143] 실시예 201: 1,2-비스(3-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1144]

[1145] 표제 분자의 합성 절차는 페닐보론산 대신에 (4-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 199)의 합성과 동일하게 하여 1,2-비스(3-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 420.1 [M+H]^+$.

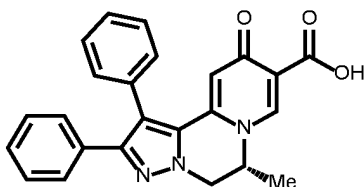
[1146] 실시예 202: 1,2-비스(2-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1147]

[1148] 표제 분자의 합성 절차는 페닐보론산 대신에 (2-플루오로페닐)보론산을 사용하였다는 것만 제외하고 10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 199)의 합성과 동일하게 하여 1,2-비스(2-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(3 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 420.1 [M+H]^+$.

[1149] 실시예 203: (R)-6-메틸-10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.

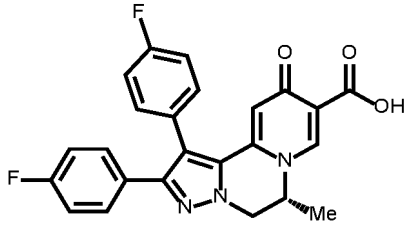


[1150]

[1151] 표제 분자의 합성 절차는 단계 1의 tert-부틸 1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-메틸-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 199)의 합성과 동

일하게 하여 (R)-6-메틸-10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(5 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 398.1 [M+H]^+$.

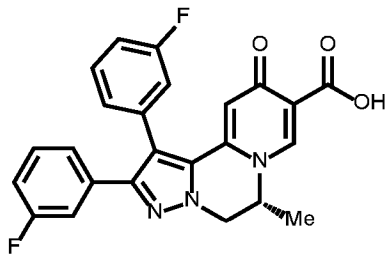
- [1152] 실시예 204: (R)-1,2-비스(4-플루오로페닐)-6-메틸-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1153]

- [1154] 표제 분자의 합성 절차는 단계 3의 페닐보론산 대신에 (4-플루오로페닐)보론산을 사용하고, 단계 1의 tert-부틸 1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-메틸-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 199)의 합성과 동일하게 하여 (R)-1,2-비스(4-플루오로페닐)-6-메틸-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 434.1 [M+H]^+$.

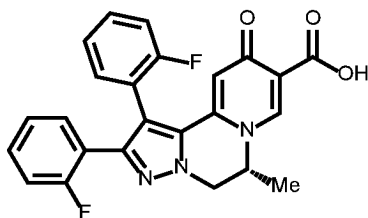
- [1155] 실시예 205: (R)-1,2-비스(3-플루오로페닐)-6-메틸-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1156]

- [1157] 표제 분자의 합성 절차는 단계 3의 페닐보론산 대신에 (3-플루오로페닐)보론산을 사용하고, 단계 1의 tert-부틸 1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-메틸-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 199)의 합성과 동일하게 하여 (R)-1,2-비스(3-플루오로페닐)-6-메틸-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(2 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 434.1 [M+H]^+$.

- [1158] 실시예 206: (R)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-메틸-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.

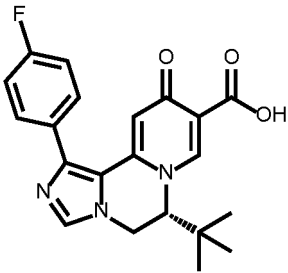


[1159]

- [1160] 표제 분자의 합성 절차는 단계 3의 페닐보론산 대신에 (2-플루오로페닐)보론산을 사용하고, 단계 1의 tert-부틸 1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드 대신에 tert-부틸 (R)-4-메틸-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드를 사용하였다는 것만 제외하고 10-옥소-1,2-디페닐-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(실시예 199)의 합성과 동일하게 하여 (R)-1,2-비스(2-플루오로페닐)-6-메틸-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(4 mg)을 수득하였다. ESI MS

$m/z = 434.1 [M+H]^+$.

[1161] 실시예 207: (R)-6-(tert-부틸)-1-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-이미다조[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1162]

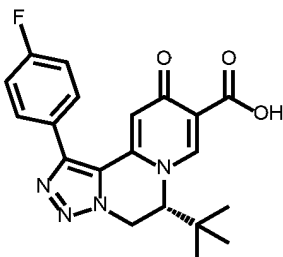
[1163] 단계 1: 플라스크에 탄산세슘(670 mg), 4-브로모-1H-이미다졸-5-카르보알데히드(300 mg), 및 DMA(10 mL)를 충전하였다. 그 후, tert-부틸 (R)-4-(tert-부틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥시드(480 mg)를 첨가하고 반응 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 그 후, 6M Aq. HCl(20 mL)을 첨가하고 혼합물을 2 h 동안 교반한 다음 여과하였다. 여액을 농축하고 RPHPLC로 정제하여 (R)-1-브로모-6-(tert-부틸)-5,6-디히드로 이미다조[1,5-a]피리딘(190 mg)을 수득하였다.

[1164] 단계 2: 바이알에 (R)-1-브로모-6-(tert-부틸)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피리딘(188 mg), 에틸 (E)-2-(에톡시메틸렌)-3-옥소부타노에이트(410 mg), 및 EtOH(5 mL)를 충전하였다. 반응 혼합물을 95°C로 18 h 동안 가열하였다. rt로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1165] 단계 3: DME 중의 에틸 (6R)-1-브로모-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-10H-이미다조[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(166 mg) 및 *p*-클로라닐(180 mg)의 용액을 3 h 동안 70°C에서 교반하였다. 혼합물을 농축하고 RPHPLC로 정제하여 에틸 (R)-1-브로모-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-이미다조[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(120 mg)를 수득하였다.

[1166] 단계 4: 바이알에 (4-플루오로페닐)보론산(64 mg), 에틸 (R)-1-브로모-6-(tert-부틸)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-이미다조[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(120 mg), XPhos-Pd-G3(50 mg), 및 탄산세슘(300 mg)을 충전하였다. 바이알을 질소 가스로 5 min 동안 퍼징한 다음, 1,4-디옥산(5 mL) 및 물(1 mL)을 첨가하였다. 바이알을 90°C로 2 h 동안 가열하였다. 그 후, 반응물이 rt에 도달하도록 하였다. MeOH(5 mL) 및 5M aq. NaOH(1.5 mL)를 첨가하였다. 1 h 후, pH는 1M aq. HCl을 사용하여 3으로 조정하고, 생성물은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 분획을 농축하고 잔류물은 RPHPLC로 정제하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-이미다조[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(60 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 382.1 [M+H]^+$.

[1167] 실시예 208: (R)-6-(tert-부틸)-1-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피리도[1,2-a][1,2,3]트리아졸로[5,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1168]

[1169] 단계 1: 플라스크에 (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄-1-올(3 g), 에틸 4-옥소-4H-피란-3-카르복실레이트(4.5 g), EtOH(25 mL), 및 AcOH(12.5 mL)를 충전하였다. 반응 혼합물을 5 h 동안 75°C로 가열하였다. rt로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔(0-30 % MeOH/EtOAc) 상에서 정제하여 에틸 (R)-1-(1-히드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(3.8 g)을 수득하였다.

[1170] 단계 2: 플라스크에 DIPEA(950 mg), 에틸 (R)-1-(1-히드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘

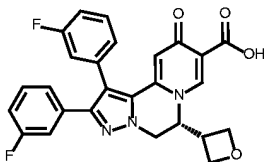
-3-카르복실레이트(655 mg), DMAP(45 mg), 및 DCM(15 mL)을 첨가하였다. 그 후, 메탄술포닐 클로라이드(340 mg)를 0°C에서 첨가하였다. 30 min 후, 물(10 mL)을 첨가하였다. 유기층은 DCM으로 추출 및 농축하였다. 잔류물을 DMSO(10 mL)에 용해시켰다. 그 후 아지드화나트륨(480 mg)을 rt에서 첨가하였다. 혼합물을 72 h 동안 80°C로 가온하였다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(10 mL) 및 sat. NaHCO₃(10 mL)로 희석하였다. 생성물을 DCM으로 추출, 염수로 세척, 농축 및 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1171] 단계 3: 플라스크에 에틸 (R)-1-(1-아지도-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(150 mg) 및 THF(5 mL)를 충전하였다. 그 후, 트리스[(1-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸]아민(25 mg), 요오드화칼륨(340 mg), 및 과염소산구리(II) 헥사히드레이트(380 mg)를 첨가하였다. 그 후, 트리에틸아민(58 mg) 및 1-에틸-4-플루오로벤젠(125 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 공기에 개방하여 16 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc(2 mL), 물(2 mL) 및 sat. Aq. 염화 암모늄(2 mL)으로 희석하였다. 반응 혼합물은 셀라이트를 통해 여과 한 다음 유기층을 분리 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔(50% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 에틸 (R)-1-(1-(4-(4-플루오로페닐)-5-요오도-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(65 mg)를 수득하였다.

[1172] 단계 4: 바이알에 세슘 피발레이트(75 mg), 브롬화팔라듐(II)(30 mg), 에틸 (R)-1-(1-(4-(4-플루오로페닐)-5-요오도-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(60 mg), 및 DMF(1.5 mL)를 충전하였다. 혼합물을 마이크로파에서 1 h 동안 120°C에서 가열하였다. 혼합물을 여과 및 농축한 다음 RPHPLC로 정제하여 에틸 (R)-6-(tert-부틸)-1-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피리도[1,2-a][1,2,3]트리아졸로[5,1-c]피라진-9-카르복실레이트(20 mg)를 수득하였다.

[1173] 단계 5: 바이알에 에틸 (R)-6-(tert-부틸)-1-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피리도[1,2-a][1,2,3]트리아졸로[5,1-c]피라진-9-카르복실레이트(20 mg), THF(2 mL), MeOH(2 mL), 및 3M Aq. NaOH(1 mL)를 충전하였다. 반응 혼합물을 1 h 동안 교반한 다음 3M Aq. HCl을 사용하여 pH를 3으로 조정하였다. 생성물을 EtOAc로 추출 및 농축하였다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하여 (R)-6-(tert-부틸)-1-(4-플루오로페닐)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피리도[1,2-a][1,2,3]트리아졸로[5,1-c]피라진-9-카르복실산(9 mg)을 수득하였다. ESI MS $m/z = 383.1 [M+H]^+$.

[1174] 실시예 209: (R)-1,2-비스(3-플루오로페닐)-6-(옥세탄-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산의 합성.



[1175]

[1176] 단계 1: THF 중의 3,5-디브로모-4-클로로-1H-피라졸(2.49 g, 9.57 mmol, 1.10 equiv)의 교반된 용액에 NaH(0.70 g, 17.40 mmol, 2.0 equiv, 60%)를 소량씩 0°C에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 4-(옥세탄-3-일)-3-트리틸-1,2,3-옥사티아졸리딘 2,2-디옥시드(3.67 g, 8.70 mmol, 1.00 equiv)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온에서 물로 쉐킷하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축하여 2-(3,5-디브로모-4-클로로-1H-피라졸-1-일)-1-(옥세탄-3-일)-N-트리틸에탄-1-아민(6.0 g, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1177] 단계 2: THF 중의 2-(3,5-디브로모-4-클로로-1H-피라졸-1-일)-1-(옥세탄-3-일)-N-트리틸에탄-1-아민(6.0 g, 10.00 mmol, 1.00 equiv)의 교반된 용액에 클로로(이소프로필)마그네슘(30 mL, 30.00 mmol, 3.00 equiv, 1M)을 -40°C에서 질소 대기 하에 적가하였다. 상기 혼합물에 DMF(8.7 g, 100.00 mmol, 10.00 equiv)를 -40°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -40°C에서 1 h 동안 더 교반하였다. 반응물을 실온에서 sat. NH₄Cl(aq.)로 쉐킷하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축하여 3-브로모-4-클로로-1-(2-(옥세탄-3-일)-2-(트리틸아미노)에틸)-1H-피라졸-5-카르브알데히드(6.30 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1178] 단계 3: TFA(5.00 mL) 및 DCM(25.00 mL) 중의 3-브로모-4-클로로-1-(2-(옥세탄-3-일)-2-(트리틸아미노)에틸)-

1H-피라졸-5-카르보알데히드(6.30 g, 11.43 mmol, 1.00 equiv.)의 용액을 1 h 동안 0°C에서 교반하였다. 혼합물은 sat. Na₂CO₃을 사용하여 pH를 8로 조정하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하여 2-브로모-3-클로로-6-(옥세탄-3-일)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진(550 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1179] 단계 4: EtOH 중의 2-브로모-3-클로로-6-(옥세탄-3-일)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진(550 mg, 1.89 mmol, 1.00 equiv) 및 에틸 (Z)-2-(에톡시메틸렌)-3-옥소부타노에이트(1.05 g, 5.67 mmol, 3.00 equiv)의 용액을 환류에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고 RPHPLC로 정제하여 에틸 2-브로모-1-클로로-6-(옥세탄-3-일)-10-옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(370 mg, 45%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1180] 단계 5: DME 중의 에틸 2-브로모-1-클로로-6-(옥세탄-3-일)-10-옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(370 mg, 0.86 mmol, 1.00 equiv) 및 *p*-클로라닐(432 mg, 1.72 mmol, 2.00 equiv)의 용액을 2 h 동안 70°C에서 교반하였다. 혼합물을 농축하고 RPHPLC로 정제하여 에틸 2-브로모-1-클로로-6-(옥세탄-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(170 mg, 46%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1181] 단계 6: 바이알에 디옥산(1.50 mL), 에틸 2-브로모-1-클로로-6-(옥세탄-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실레이트(75.00 mg, 0.175 mmol, 1.00 equiv), (3-플루오로페닐)보론산(122.40 mg, 0.875 mmol, 5.00 equiv), Cs₂CO₃(171.02 mg, 0.525 mmol, 3 equiv), H₂O(0.15 mL) 및 Pd(PPh₃)₄(40.44 mg, 0.035 mmol, 0.2 equiv)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120°C에서 질소 대기 하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 H₂O(10 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척, Na₂SO₄로 건조 및 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 SFC로 정제하여 (R)-1,2-비스(3-플루오로페닐)-6-(옥세탄-3-일)-10-옥소-5,6-디히드로-10H-피라졸로[1,5-a]피리도[2,1-c]피라진-9-카르복실산(25 mg, 30.05%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ESI MS *m/z* = 476.1 [M+H]⁺.

[1182] 생물학적 활성

[1183] 방법:

[1184] 2.2.15 세포는 10 % FBS, Penn/Strep, 및 250 ug/mL G418의 존재하에 DMEM/F12 배지 중에서 전면성장률 (confluency) 달성시 계대접종 시킨다. 새로운 화합물은 DMSO에서 연속적으로 5배 희석하고 DMSO의 최종 농도가 0.5 %가 되도록 1:200 희석으로 35,000개 세포/웰을 함유하는 96 웰 플레이트에 첨가한다. 5일 차에, 처리 후 세포 용해물 및 상청액은 분석을 위해 수확한다.

[1185] 세포는 애질런트 사이드스텝 라이시스(Agilent Sidestep Lysis) 완충액을 사용하여 용해, 1:100으로 희석 및 정량적인 실시간 PCR을 통해 정량화한다. 시판의 ELISA 키트는 이들 각각의 어세이의 선형 범위와 일치하도록 샘플을 희석한 후 제조업체의 권장 프로토콜에 따라 바이러스 단백질 HBsAg(Alpco) 또는 HBeAg(US Biological)를 정량화하기 위해 사용된다. 관독 값과 상관없이, 무 약물 대조에 대하여 세포 용해물 또는 상청액에서 바이러스 생성물 축적을 50 % 감소시키는 화합물 농도(EC₅₀)를 기록한다; EC₅₀ 범위는 하기이다: A < 0.1 μM; B 0.2-1 μM; C > 1 μM.

[1186] 또한, 화합물 유도된 세포 독성은 5,000개 세포/웰로 파종된 HepG2 세포를 최종 DMSO 농도가 0.5 %인 연속 희석된 화합물에 3일 동안 노출시켜 평가한다. 3일 차에, 파종 후 세포는 제조업체의 지침에 따라 ATPlite 1단계로 처리한다. 무 약물 대조에 대하여 웰에서 총 ATP 수준을 50% 감소시키는 화합물 농도(CC₅₀)를 기록한다; CC₅₀ 범위는 하기이다: A > 25 μM; B 10-25 μM; C < 10 μM.

[1187] [표 2]

활성의 요약

실시예 번호	2.2.15 세포 EC ₅₀ (μM)	HepG2 세포 CC ₅₀ (μM)	실시예 번호	2.2.15 세포 EC ₅₀ (μM)	HepG2 세포 CC ₅₀ (μM)
1	A	A	2	A	A
3	A	A	4	B	A
5	A	A	6	A	A
7	B	A	8	A	A
9	A	A	10	A	A
11	A	A	12	A	A
13	A	A	14	B	A
15	A	A	16	A	A
17	A	A	18	A	A
19	A	A	20	A	A
21	A	A	22	A	A
23	B	A	24	A	A
25	B	A	26	A	A
27	A	A	28	A	A
29	A	A	30	A	A
31	A	A	32	A	A
33	A	A	34	A	A
35	B	A	36	A	A
37	A	A	38	A	A
39	A	A	40	A	A
41	A	A	42	A	A
43	A	A	44	A	A
45	A	A	46	A	A
47	A	A	48	A	A
49	B	A	50	B	A
51	B	A	52	B	A
53	B	A	54	A	A
55	A	A	56	A	A
57	A	A	58	A	A
59	A	A	60	A	A
61	A	A	62	B	A
63	A	A	64	A	A
65	A	A	66	A	A
67	A	A	68	A	A
69	A	A	70	B	A
71	A	A	72	A	A
73	A	A	74	A	A
75	A	A	76	A	A
77	A	A	78	A	A
79	A	A	80	A	A
81	A	A	82	A	A
83	B	A	84	B	A

[1188]

85	B	A	86	A	A
87	A		88	A	A
89	A		90	B	
91	A	A	92	A	
93	A	A	94	A	A
95	A	A	96	A	A
97	A	A	98	A	A
99	B		100	A	A
101	A	A	102	A	A
103	A	A	104	A	B
105	B		106	A	
107	A	C	108	A	B
109	A	A	110	A	C
111	A	A	112	A	A
113	A	A	114	A	A
115	A	A	116	A	A
117	C		118	A	
119	A		120	C	
121	C		122	A	A
123	A	A	124	A	
125	A	A	126	A	A
127	A	A	128	A	A
129	A	A	130	A	A
131	A	A	132	A	A
133	A	A	134	A	A
135	A		136	A	A
137	B		138	A	
139	B		140	A	A
141	A		142	A	A
143	A	A	144	A	
145	B		146	A	A
147	A	A	148	A	A
149	A	A	150	A	A
151	A	A	152	A	A
153	A	B	154	A	A
155	A	A	156	A	A
157	A	A	158	A	A
159	A	A	160	A	A
161	B		162	A	A
163	A	A	164	A	A
165	A	A	166	A	A
167	A		168	A	B
169	A	B	170	A	B
171	A	A	172	A	A
173	B		174	B	
175	B		176	B	
177	B		178	A	
179	A	A	180	A	B

[1189]

181	A	B	182	A	A
183	B		184	B	
185	B		186	A	A
187	A	B	188	A	A
189	B		190	B	
191	A	A	192	A	A
193	A	A	194	A	B
195	A	A	196	A	A
197	A	A	198	A	A
199	A	A	200	A	
201	A	A	202	A	
203	A	A	204	A	A
205	A	B	206	A	B
207	A	A	208	A	A
209	A	A			

[1190]

[1191]

본 발명을 이의 바람직한 실시양태를 참조로 특별히 나타내고 설명하였지만, 당업자는 첨부된 청구항에 의해 포함된 본 발명의 범위를 벗어남이 없이 형태 및 세부 사항의 다양한 변화가 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.