(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0093588
(43) 공개일자 2025년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/5025* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/5025 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7020196(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년12월27일
심사청구일자 2025년06월17일
(62) 원출원 특허 10-2021-7023828
원출원일자(국제) 2019년12월27일
심사청구일자 2022년08월10일
(85) 번역문제출일자 2025년06월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/068652
(87) 국제공개번호 WO 2020/139991
국제공개일자 2020년07월02일
(30) 우선권주장
62/785,519 2018년12월27일 미국(US)

(71) 출원인
르 라보레또레 쎄르비에르
프랑스 수레즈네스 세덱스 뤼 카노트 50 (우: 92284)
(72) 발명자
콘테아티스, 제논, 디.
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 시드니 스트리트 88
리, 밍종
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 시드니 스트리트 88
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이윤기

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **Mat2A의 AZA-헤테로이환 억제제 및 암 치료를 위한 사용 방법**

(57) 요 약

본 개시는 본 개시에 기술된 바와 같은 식 I에 따른 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 및/또는 동위이성질체를 제공한다. 화합물은 메티오닌 아데노실트랜스퍼라아제 이소형 2A(MAT2A)의 억제제이다. 약학적 조성물 및 메틸티오아데노신 포스포릴라아제(MTAP)를 암호화하는 유전자가 결실된 일부 암을 포함하여, 암을 치료하기 위해 화합물을 사용하는 방법이 또한 제공된다.

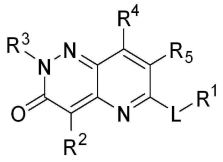
(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
레즈닉, 새뮤얼, 케이.
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 시드니 스트리트 88
수이, 즈후아
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 시드니 스트리트 88

명 세 서

청구범위

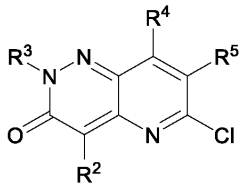
청구항 1

식 I의 화합물의 제조 방법으로서:



(I)

식 1.10의 화합물을 R^1-X와 반응시키는 단계를 포함하고:



(1.10)

여기서:

X는 OH, SH, 또는 NHR이고;

L은 O, S, 또는 NR이고;

R은 H 또는 C_1-C_6-알킬이고;

R^1은 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_3-C_6-카르보시클릴, -(C_1-C_6-알킬)(C_3-C_6-카르보시클릴), 또는 -(C_1-C_6-알킬)(C_3-C_6-시클로알케닐)이거나; L이 NR인 경우, R 및 R^1은 L과 조합하여, 하나 이상의 R^A에 의해 임의 치환되는 3-원 내지 6-원의 헤테로시클로알킬을 형성하고;

R^2 및 R^3은 독립적으로 (C_2-C_6)알키닐, C_6-C_{10}-아릴, C_3-C_6-카르보시클릴, 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴, 또는 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬이고,

R^4는 H, 하나 이상의 할로, 하이드록시 또는 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알콕시에 의해 임의 치환된 C_1-C_6-알킬, 하나 이상의 할로에 의해 임의 치환된 -O(C_1-C_6-알킬), -OH, 할로, -CN, -(C_1-C_6-알킬)NR^AR^B, 또는 -NR^AR^B이고;

R^5는 H, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, 할로, -CN, 또는 -NR^CR^D이고;

R^A 및 R^B는 독립적으로 H, -CN, -하이드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, $-NH_2$, $-S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6-알킬), $-S(O)_{0-2}$-(C_6-C_{10}-아릴), -C(O)(C_1-C_6-알킬), -C(O)(C_3-C_{14}-카르보시클릴), -C_3-C_{14}-카르보시클릴, -(C_1-C_6-알킬)(C_3-C_{14}-카르보시클릴), C_6-C_{10}-아릴, 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 및 -(C_1-C_6-알킬)-(3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬), 또는 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴이고;

여기서 각각의 헤테로시클로알킬의 1-4 고리 구성원은, 존재하는 경우, 독립적으로 N, O, 또는 S이고, 각각의 헤테로아릴의 1-4 헤테로아릴 고리 구성원은, 존재하는 경우, 독립적으로 N, O, 또는 S이고, 각각의 헤테로시클로알콕시의 1-4 고리 구성원은, 존재하는 경우, 독립적으로 N, O, 또는 S인 것인

식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 2

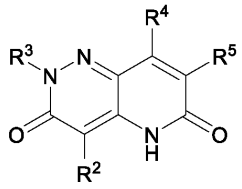
제1항에 있어서, 염기 또는 DIPEA의 존재 하에 수행되는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, CsF의 존재 하에 수행되는 방법.

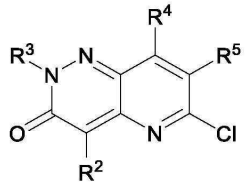
청구항 4

제1항에 있어서, 식 1.8의 화합물:



(1.8)

을 염소화 시약과 반응시켜 식 1.10의 화합물:



(1.10)

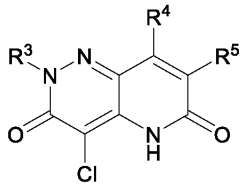
을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 염소화 시약이 $POCl_3$인 방법.

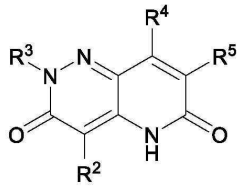
청구항 6

제4항에 있어서, 식 1.7의 화합물:



(1.7)

을 $R^2B(OH)_2$ 또는 R^2Bpin과 반응시켜 식 1.8의 화합물:



(1.8)

을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, $R^2B(OH)_2$를 사용하여 수행되는 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, R^2Bpin를 사용하여 수행되는 방법.

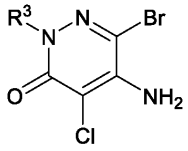
청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 염기 또는 K_2CO_3, 및 팔라듐 촉매 또는 $Pd(OAc)_2$의 존재 하에 수행되는 방법.

청구항 10

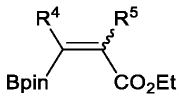
제6항에 있어서,

(a) 식 1.3의 화합물:

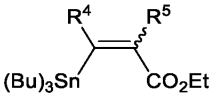


(1.3)

을 식 1.4 또는 1.5의 화합물:



(1.4)



(1.5)

과 반응시키는 단계; 및

(b) 단계 (a)의 생성물을 고리화하여 식 1.7의 화합물을 형성하는 단계

를 추가로 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 단계 (a)가 식 1.4의 화합물을 사용하여 수행되는 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 단계 (a)가 팔라듐 촉매 또는 $Pd(dppf)Cl_2$, 및 염기 또는 K_2CO_3의 존재 하에 수행되는 방법.

청구항 13

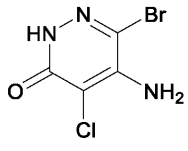
제10항에 있어서, 단계 (a)가 식 1.5의 화합물을 사용하여 수행되는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 단계 (b)가 팔라듐 촉매 또는 $Pd(PPh_3)_4$, 및 염기의 존재 하에 수행되는 방법.

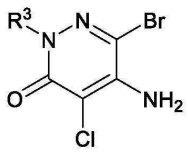
청구항 15

제10항에 있어서, 식 1.2의 화합물:



(1.2)

을 $R^3B(OH)_2$ 와 반응시켜 식 1.3의 화합물:



(1.3)

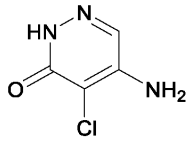
을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 식 1.2의 화합물을 염기 또는 피리딘, 및 구리 공급원 또는 $Cu(OAc)_2$의 존재 하에 반응시키는 방법.

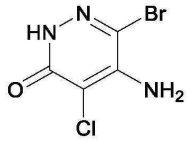
청구항 17

제15항에 있어서, 식 1.1의 화합물:



(1.1)

을 브롬화하여 식 1.2의 화합물:



(1.2)

을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 브롬화가 Br_2를 사용하여 수행되는 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 브롬화가 염기 또는 NaOAc의 존재 하에 수행되는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 12월 27일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/785,519에 대한 우선권을 주장하며, 그 개시내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

배 경 기 술

[0003] S-아데노실메티오닌 합성효소로도 알려진 메티오닌 아데노실전달효소(MAT)는 메티오닌 및 ATP로부터 S-아데노실메티오닌(SAM 또는 AdoMet)의 합성을 촉매하는 세포 효소이며; 촉매작용은 메티오닌 사이클의 속도 제한 단계로 간주된다. SAM은 DNA 메틸화를 위한 주요 메틸 공여자인 폴리아민 생합성에서의 폴리아미노 공여자이며, 유전자 전사와 세포 증식 뿐만 아니라 이차 대사산물의 생산에 관여한다.

[0004] MAT1A 및 MAT2A로 지정된 2개의 유전자가 2개의 구별되는 촉매 MAT 이소형을 각각 암호화한다. 제3 유전자인 MAT2B는 MAT2A 조절 서브유닛을 암호화한다. MAT1A는 성인의 간에서 특이적으로 발현되는 반면, MAT2A는 광범위

하게 분포한다. MAT 이소형은 촉매 동역학 및 조절 특성에 있어서 다르기 때문에, MAT1A-발현 세포는 MAT2A-발현 세포보다 상당히 높은 SAM 수준을 갖는다. MAT2A 프로모터의 저 메틸화 및 히스톤의 아세틸화는 MAT2A 발현의 상향조절을 야기한다는 것이 밝혀졌다. *예를 들어,* M. Vázquez-Chantada *등의*, *Gastroenterology* 138 (2010) 1943-53; M. Frau *등의*, *J. Hepatol.* 59 (2013) 830-41; M. Frau *등의*, *Hepatology* 56 (2012) 165-75; 및 R. M. Pascale *등의*, *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 3 (2018) 36 *참조*.

[0005] 간세포 암종(HCC)에서, MAT1A의 하향조절과 MAT2A의 상향조절이 발생하는데, 이는 MAT1A:MAT2A 스위치로서 알려져 있다. MAT2B의 상향조절을 동반하는 스위치는 SAM 함량을 낮추는데, 이는 간종양 세포가 성장하는 데 이점을 제공한다. MAT2A는 간종양 세포의 성장을 촉진하는 데 중요한 역할을 하기 때문에, 항종양 치료의 표적이 된다. 최근의 연구에 따르면, RNA를 사용한 침묵화는 간종양 세포의 성장을 실질적으로 억제하고 간종양 세포에서 세포자멸사를 유도하는 것으로 나타났다. *예를 들어,* T. Li *등의*, *J. Cancer* 7(10) (2016) 1317-1327 *참조*.

[0006] MTAP가 결핍된 일부 암 세포주는 MAT2A의 억제에 특히 민감하다. Marjon *등의* (Cell Reports 15(3) (2016) 574-587) 참조. MTAP(메틸티오아데노신 포스포릴라아제)는 정상 조직에서 광범하게 발현되는 효소로서, 메틸티오아데노신(MTA)의 아데닌 및 5-메틸티오리보오스-1-포스페이트로의 전환을 촉매한다. 아데닌은 회수되어 아데노신 모노포스페이트를 생성하고, 5-메틸티오리보오스-1-포스페이트는 메티오닌과 포름산염으로 전환된다. 이러한 회수 경로로 인해, MTA는, 예를 들어 L-알라노신과 같은 대사 길항 물질(antimetabolite)로 드 노보 퓨린 합성이 차단될 때, 대안적인 퓨린 공급원의 역할을 할 수 있다.

[0007] MAT2A는, 간세포 암종 및 백혈병을 포함하여, MTAP-결실이 결여된 추가의 암에서는 조절에 이상이 생긴다. J. Cai *등의*, *Cancer Res.* 58 (1998) 1444-1450; T. S. Jani *등의*, *Cell. Res.* 19 (2009) 358-369 참조. RNA-간섭을 통한 MAT2A 발현의 침묵화의 결과, 몇몇 암 모델에서는 항증식 효과가 나타난다. H. Chen *등의*, *Gastroenterology* 133 (2007) 207-218; Q. Liu *등의 Hepatol. Res.* 37 (2007) 376-388 참조.

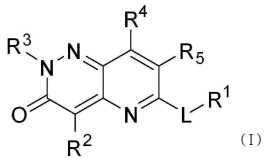
[0008] 많은 인간 및 쥣과 악성 세포에는 MTAP 활성이 결여되어 있다. MTAP 결핍은 조직 배양 세포에서 발견될 뿐만 아니라, 원발성 백혈병, 신경교종, 흑색종, 췌장암, 비소세포 폐암(NSCLC), 방광암, 성상세포종, 골육종, 두경부암, 점액성 연골육종, 난소암, 자궁내막암, 유방암, 연조직 육종, 비호지킨 림프종, 및 중피종에도 존재한다. 인간 MTAP를 암호화하는 유전자는 인간 염색체 9p 상의 영역 9p21에 맵핑된다. 이 영역은 또한 종양 억제 유전자 p16INK4A(CDKN2A로도 알려짐) 및 p15INK4B를 포함한다. 이들 유전자는, 각각 사이클린 D-의존성 키나아제 cdk4 및 cdk6의 억제제인 p16 및 p15를 코딩한다.

[0009] p16INK4A 전사물은 대안적으로 p14ARF를 암호화하는 전사물로 스플라이싱된 대체 판독 프레임(ARF)일 수 있다. p14ARF는 MDM2에 결합하여 p53의 분해를 방지한다(Pomerantz 등 (1998) Cell 92:713-723). 9p21 염색체 영역은 관심 영역인데, 이는 백혈병, NSLC, 췌장암, 신경교종, 흑색종 및 중피종을 포함하는 다양한 다양한 암에서 종종 동형접합적으로 결실되기 때문이다. 결실은 종종 둘 이상의 유전자를 불활성화시킨다. 예를 들어, Cairns *등의* ((1995) *Nat. Gen.* 11:210-212)은 500종이 넘는 원발성 종양을 연구한 후, 이러한 종양에서 식별된 거의 모든 결실에는 MTAP, p14ARF 및 P16INK4A를 함유하는 170 kb 영역이 포함되었음을 보고하였다. Carson *등의* (WO 99/67634)은 종양 발생 단계와 MTAP을 암호화하는 유전자 및 p16을 암호화하는 유전자의 동형접합성 상실 간에 상관관계가 존재함을 보고하였다. 예를 들어, p16INK4A는 결실되지 않고 MTAP 유전자가 결실된 것은 암이 발생 초기 단계에 있음을 나타내는 반면, 반면 p16 및 MTAP를 암호화하는 유전자가 결실된 것은 암이 종양 발달의 더 진행된 단계에 있음을 나타내는 것으로 보고되었다. 일부 골육종 환자에서, MTAP 유전자가 진단 시 존재하였지만, 나중 시점에는 결실되었다(Garcia-Castellano *등의*, *Clin. Cancer Res.* 8(3) 2002 782-787).

발명의 내용

[0010] 본 개시는 MAT2A를 억제하는 화합물을 제공한다. 화합물 및 이의 약학적 조성물은 수술, 방사선 요법, 화학요법, 및 호르몬 요법과 같은 표준 치료에 불응성인 것들을 포함하는, 다양한 암을 치료하기 위한 방법에 유용하다.

[0011] 따라서, 일부 구현예에 따르면, 본 개시는 식 I에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 및/또는 동위이성질체를 제공한다:

[0012] 
(I)

[0013] 식 I에서, L은 O, S, NR, 또는 결합이다. R은 H 또는 C_1-C_6-알킬이다.

[0014] R^1은 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_3-C_6-카르보시클릴, -(C_1-C_6-알킬)(C_3-C_6-카르보시클릴), 및 -(C_1-C_6-알킬)(C_3-C_6-시클로알케닐)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R^1 내의 임의의 알킬은 직쇄이거나 분지쇄이다. 일 구현예에서, R^1은 1-6 할로 또는 1-6 중수소로 임의 치환된다.

[0015] 대안적으로, 일부 구현예에서, L이 NR인 경우, R 및 R^1은 L과 조합하여, 하나 이상의 R^A에 의해 임의 치환되는 3-원 내지 6-원의 헤테로시클로알킬(여기서 1-4개의 고리 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)을 나타낸다.

[0016] R^2 및 R^3은 C_2-C_6-알키닐, C_6-C_{10}-아릴, C_3-C_6-카르보시클릴, 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴(여기서, 1-4 헤테로아릴 구성원은 N, O, 및 S 로부터 독립적으로 선택됨), 및 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬(여기서 1-4 헤테로시클로알킬 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. R^2 및 R^3은 R^A, OR^A, 할로, -N=N-R^A, -NR^AR^B, -(C_1-C_6-알킬)NR^AR^B, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, -OC(O)R^A, -Si(C_1-C_6-알킬)$_3$ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 독립적으로 및 임의로 치환된다.

[0017] R^4는 H, C_1-C_6-알킬(하나 이상의 할로, 하이드록시 또는 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알콕시(1-4 헤테로시클로알콕시 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)에 의해 임의 치환됨), -O(C_1-C_6-알킬)(하나 이상의 할로에 의해 임의 치환됨), -OH, 할로, -CN, -(C_1-C_6-알킬)NR^AR^B, 및 -NR^AR^B로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0018] R^5는 H, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, 할로, -CN, 및 -NR^CR^D로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0019] R^A 및 R^B는 H, -CN, -하이드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, -NH_2, -S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6-알킬), -S(O)$_{0-2}$-(C_6-C_{10}-아릴), -C(O)(C_1-C_6-알킬), -C(O)(C_3-C_{14}-카르보시클릴), -C_3-C_{14}-카르보시클릴, -(C_1-C_6-알킬)(C_3-C_{14}-카르보시클릴), C_6-C_{10}-아릴, 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 및 -(C_1-C_6-알킬)-(3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬)(여기서 1-4 헤테로시클로알킬 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), 및 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴(여기서 1-4 헤테로아릴 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0020] R^A 및 R^B의 각각의 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보시클릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴 모이어티는 중수소, 하이드록시, 할로, -NR'_2 (여기서 각각의 R'은 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_6-C_{10}-아릴, 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 및 -(C_1-C_6-알킬)-(3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬) (여기서 1-4 고리 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), 및 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴(여기서 1-4 헤테로아릴 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨), -NHC(O)(OC_1-C_6-알킬), -NO_2, -CN, 옥소, -C(O)OH, -C(O)O(C_1-C_6-알킬), -C_1-C_6-알킬(C_1-C_6-알콕시), -C(O)NH_2, C_1-C_6-알킬, -C(O)C_1-C_6-알킬, -OC_1-C_6-알킬, -Si(C_1-C_6-알킬)$_3$, -S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6-알킬), C_6-C_{10}-아릴, -(C_1-C_6-알킬)(C_6-C_{10}-아릴), 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 및 -(C_1-C_6-알킬)-(3-원 내지 14-원의 헤테로고리)(여기서 1-4 헤테로고리 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), 및 -O(C_6-C_{14}-아릴)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. R^A 및 R^B 내의 각각의 알킬, 알케닐, 아릴, 및 헤테로시클로알킬

치환기는 중수소, 하이드록시, -OC_1-C_6-알킬, 할로, -NH_2, -(C_1-C_6-알킬)NH_2, -C(O)OH, CN, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0021] R^C 및 R^D는 H 및 C_1-C_6-알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0022] 본 개시는 또 다른 구현예에서 본원에서 기술된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 및/또는 동위이성질체의 치료적 유효량, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0023] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 암을 앓고 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 본원에서 기술된 바와 같은 MAT2A 억제제 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0024] 본 개시의 또 다른 구현예는 세포에서 S-아데노실 메티오닌(SAM)의 합성을 억제하는 방법이며, 상기 방법은 본원에서 기술된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 및/또는 동위이성질체의 유효량을 세포 내에 도입하는 단계를 포함한다.

[0025] 본 개시는, 또 다른 구현예에서, 대상체에서 S-아데노실 메티오닌(SAM)의 합성을 억제하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염, 호변이성질체 및/또는 동위이성질체의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0026] 일 구현예에서, 본 개시는 암을 앓고 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은, 메틸티오아데노신 포스포릴라아제(MTAP) 유전자 또는 단백질이 존재하고 충분히 작용 중인 암과 비교했을 때, MTAP 유전자 발현의 감소 또는 부재, MTAP 유전자의 부재, 또는 MTAP 단백질의 기능 감소를 특징으로 하고, 상기 방법은 본원에서 기술된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 및/또는 동위이성질체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0027] 본 개시는 또 다른 구현예에서 S-아데노실 메티오닌(SAM)의 합성을 억제하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 및/또는 동위이성질체를 또한 제공한다.

[0028] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 암을 앓고 있는 대상체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 및/또는 동위이성질체를 제공한다.

[0029] 본 개시는 또한 암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 본원에 기술된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 본원에 기술된 화합물은 MAT2A의 억제제이다. 따라서, 본 개시는 식 I에 부합하는 이러한 화합물뿐만 아니라, 이의 약학적 조성물, 호변이성질체 및 동위이성질체에 관한 것이다. 화합물 및 조성물은 암을 치료하는데 유용하다. 일부 암은 다양한 MTAP-결실된 암, 즉 MTAP 유전자/단백질의 부재나 결실 또는 MTAP 단백질의 기능 감소를 특징으로 하는 암을 포함한다.

[0031] **정의**

[0032] "알킬"은 1개 내지 20개의 탄소 원자의, 직쇄, 분지쇄 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 예를 들어, 알킬은 1개 내지 10개의 탄소 원자 또는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 예시적인 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 등과 같은 직쇄 알킬기를 포함하며, 또한 예를 들어 제한 없이, -CH(CH_3)$_2$, -CH(CH_3)(CH_2CH_3), -CH(CH_2CH_3)$_2$, -C(CH_3)$_3$, -C(CH_2CH_3)$_3$, -CH_2CH(CH_3)$_2$, -CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3), -CH_2CH(CH_2CH_3)$_2$, -CH_2C(CH_3)$_3$, -CH_2C(CH_2CH_3)$_3$, -CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3), -CH_2CH_2CH(CH_3)$_2$, -CH_2CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3), -CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)$_2$, -CH_2CH_2C(CH_3)$_3$, -CH_2CH_2C(CH_2CH_3)$_3$, -CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)$_2$, -CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)$_2$, 등의, 직쇄 알킬기의 분지쇄 이성질체를 포함한다. 따라서, 알킬기는 일차 알킬기, 이차 알킬기, 및 삼차 알킬기를 포함한다. 알킬기는 치환되지 않거나, 이하에서 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0033] 문구 "치환된 알킬"은 하나 이상의 위치, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 심지어 6개의 위치에서 치환된 알킬을 지칭하는데, 치환기는 본원에 기술된 바와 같은 치환을 통해 임의의 이용 가능한 원자에 부착되어 안정한 화합

물을 생성한다. "임의로 치환된 알킬"은 알킬 또는 치환된 알킬을 지칭한다.

[0034] 용어 "할로겐", "할라이드" 및 "할로"는 -F, -Cl, -Br, 또는 -I를 지칭한다.

[0035] 용어 "알케닐"은 1-3, 1-2, 또는 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 2개 내지 20개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 하이드로카르빌기를 지칭한다. 알케닐기는 치환되지 않거나, 이하에서 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0036] "치환된 알케닐"은 하나 이상의 위치, *예를 들어*, 1, 2, 3, 4, 5 또는 심지어 6개의 위치에서 치환된 알케닐을 지칭하는데, 치환기는 본원에 기술된 바와 같은 치환을 통해 임의의 이용 가능한 원자에 부착되어 안정한 화합물을 생성한다. "임의로 치환된 알케닐"은 알케닐 또는 치환된 알케닐을 지칭한다.

[0037] "알킨" 또는 "알키닐"은 표시된 수의 탄소 원자 및 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 불포화 탄화수소를 지칭한다. 알키닐기의 예는 아세틸렌, 프로핀, 1-부틴, 2-부틴, 1-펜틴, 2-펜틴, 1-헥신, 2-헥신, 3-헥신, 1-헵틴, 2-헵틴, 3-헵틴, 1-옥틴, 2-옥틴, 3-옥틴 및 4-옥틴을 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. 알키닐기는 치환되지 않거나, 이하에서 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0038] "치환된 알키닐"은 하나 이상의 위치, *예를 들어*, 1, 2, 3, 4, 5 또는 심지어 6개의 위치에서 치환된 알키닐을 지칭하는데, 치환기는 본원에 기술된 바와 같은 치환을 통해 임의의 이용 가능한 원자에 부착되어 안정한 화합물을 생성한다. "임의로 치환된 알키닐"은 알키닐 또는 치환된 알키닐을 지칭한다.

[0039] 용어 "알콕시"는 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 -O-알킬기를 지칭한다. 예를 들어, (C_1-C_6)알콕시기는 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필, -O-이소프로필, -O-부틸, -O-*이차*-부틸, -O-*삼차*-부틸, -O-펜틸, -O-이소펜틸, -O-네오펜틸, -O-헥실, -O-이소헥실 및 -O-네오헥실을 포함한다.

[0040] 용어 "카르보시클릴"은 단환, 이환, 삼환 또는 다환, 3-원 내지 14-원의 고리 시스템을 지칭하며, 포화되거나 (예: "시클로알킬") 포화되지 않는다(예: "시클로알케닐"). 용어 "시클로알케닐"은 특히 C_3-C_6-시클로알케닐과 같은 시클릭 알케닐을 구체적으로 지칭한다. 카르보시클릴은 임의의 원자를 통해 부착될 수 있다. 예를 들어, 카르보시클릴은 융합된 고리, 예를 들어 카르보시클릴이 본원에 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴에 융합된 고리도 고려한다. 카르보시클릴의 대표적인 예로는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 페닐, 나프틸, 안트라실, 벤조푸라닐, 및 벤조티오페닐 등이 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 카르보시클릴기는 치환되지 않거나, 이하에서 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0041] "치환된 카르보시클릴"은 하나 이상의 위치, *예를 들어*, 1, 2, 3, 4, 5 또는 심지어 6개의 위치에서 치환된 카르보시클릴을 지칭하는데, 치환기는 본원에 기술된 바와 같은 치환을 통해 임의의 이용 가능한 원자에 부착되어 안정한 화합물을 생성한다. "임의로 치환된 카르보시클릴"은 카르보시클릴 또는 치환된 카르보시클릴을 지칭한다.

[0042] 단독으로 사용되거나 다른 용어의 일부로서 사용될 때의 "아릴"은, 융합 여부와 상관 없이, 지정된 수의 탄소 원자를 갖거나, 수가 지정되지 않는 경우, 최대 14개의 탄소 원자를 갖는 카르보시클릭 방향족 기, 예컨대 C_6-C_{14}-아릴을 의미한다. 특정 아릴기는 페닐, 나프틸, 바이페닐, 페난트레닐, 나프타세닐 등이다(예를 들어, *Lang's Handbook of Chemistry* (Dean, J. A., ed) 13th ed. Table 7-2 [1985] 참조). 특정 아릴은 페닐이다. "아릴"은 또한 본원에서 정의된 바와 같이, 카르보시클릴 고리와 임의로 융합된 방향족 고리 시스템을 포함한다. 아릴기는 치환되지 않거나, 이하에서 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0043] "치환된 아릴"은 임의의 이용 가능한 원자에 부착된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환되어 안정한 화합물을 생성하는 아릴이며, 여기서 치환기는 본원에 기술된 바와 같다. "임의로 치환된 아릴"은 아릴 또는 치환된 아릴을 지칭한다.

[0044] 용어 "헤테로원자"는 N, O, 및 S를 지칭한다. N 또는 S 원자를 함유하는 화합물은 상응하는 N-산화물, 설폭시드, 또는 설폰 화합물로 임의로 산화될 수 있다.

[0045] 단독으로 또는 본원에 기술된 임의의 다른 모이어티와 조합하여, "헤테로아릴"은 5개 내지 10개, 예컨대 5개 또는 6개의 고리 원자를 함유하는 단환 방향족 고리 구조, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로

선택된 하나 이상의, 예컨대 1-4개, 1-3개 또는 1-2개의 헤테로 원자를 함유하는 8개 내지 10개의 원자를 갖는 이환 방향족기를 지칭한다. 헤테로아릴은 또한 3차 고리 질소의 설피닐, 설포닐 및 N-옥사이드와 같은 산화된 S 또는 N을 포함하도록 의도된다. 탄소 또는 헤테로원자는 안정한 화합물이 생성되도록, 헤테로아릴 고리 구조의 부착 지점이다. 헤테로아릴기의 예는 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 퀴녹살릴, 인돌리지닐, 벤조[b]티에닐, 퀴나졸리닐, 퓨리닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 옥사티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 푸라닐, 벤조푸릴, 인돌릴을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 헤테로아릴기는 치환되지 않거나, 이하에서 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0046] "치환된 헤테로아릴"은 달리 명시되지 않는 한, 임의의 이용 가능한 원자에 부착된 하나 이상의, *예를 들어*, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로, 또한 1, 2 또는 3개의 치환기로, 또한 1개의 치환기로 독립적으로 치환되어 안정한 화합물을 생성하는 헤테로아릴이며, 여기서 치환기는 본원에 기술된 바와 같다. "임의로 치환된 헤테로아릴"은 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴을 지칭한다.

[0047] "헤테로시클로알킬"은 3개 내지 14개, 예컨대 3개 내지 6개의 원자를 갖는 포화 또는 불포화 비방향족 단환, 이환, 삼환 또는 다환 고리 시스템을 의미하며, 고리의 1개 내지 4개의 탄소 원자는 O, S 또는 N의 헤테로원자로 치환된다. 헤테로시클로알킬은 5-6개의 고리 구성원의 아릴 또는 헤테로아릴과 임의로 융합되며, 삼차 고리 질소의 설피닐, 설포닐 및 N-옥사이드와 같은 산화 S 또는 N을 포함한다. 헤테로시클로알킬 고리의 부착 지점은 안정한 고리가 유지되도록 탄소 또는 헤테로원자에 있다. 헤테로시클로알킬기의 예는 모르폴리노, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로피리디닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 디하이드로벤조푸릴 및 디하이드로인돌릴을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 헤테로시클로알킬기는 치환되지 않거나, 이하에서 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0048] "임의로 치환된 헤테로시클로알킬"은 임의의 이용 가능한 원자에 부착된 1개 내지 3개의 치환기, *예를 들어*, 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되어 안정한 화합물을 생성하는 헤테로시클로알킬을 지칭하며, 여기서 치환기는 본원에 기술된 바와 같다.

[0049] "헤테로시클로알콕시"는 단환, 이환, 삼환 또는 다환 고리 시스템에서 표시된 수의 구성원 원자를 갖는 -O-헤테로시클로알킬기를 지칭하며, 여기서 고리 내의 1 내지 4개의 탄소 원자가 O, S 또는 N의 헤테로원자로 치환된다.

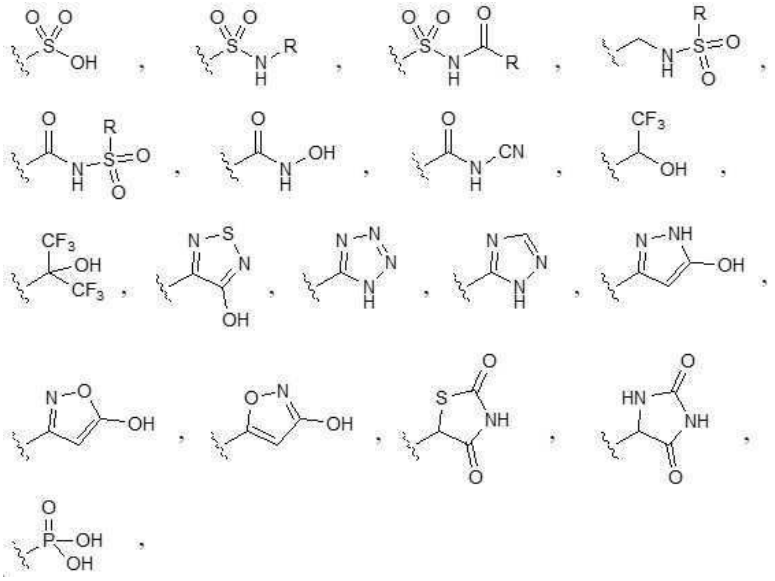
[0050] "임의로 치환된 헤테로시클로알콕시"는 임의의 이용 가능한 원자에 부착된 1개 내지 3개의 치환기, *예를 들어*, 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되어 안정한 화합물을 생성하는 헤테로시클로알콕시기를 지칭하며, 여기서 치환기는 본원에 기술된 바와 같다.

[0051] 용어 "니트릴" 또는 "시아노"는 상호교환적으로 사용될 수 있고, 헤테로아릴 고리, 아릴 고리 및 헤테로시클로알킬 고리의 탄소 원자에 결합된 -CN 기를 지칭한다.

[0052] 용어 "옥소"는 포화 또는 불포화 모이어티에 부착된 =O 원자를 지칭한다. =O 원자는 환형 또는 비환형 모이어티의 일부인 탄소, 황, 또는 질소 원자에 부착될 수 있다.

[0053] "하이드록실" 또는 "하이드록시"는 -OH기를 지칭한다.

[0054] 치환기 -CO_2H는 다음과 같은 생체 등전자 치환기로 치환될 수 있으며:



[0055]

[0056] 식 중 R은 본원에 정의된 바와 같은 R^A와 동일한 정의를 갖는다. *예를 들어*, THE PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY (Academic Press: New York, 1996), 203쪽 *참조*.

[0057] 본원에 기술된 화합물은, 예를 들어, *시스*- 또는 *트랜스*- 입체형태를 포함하는 구성적, 기하학적, 및 입체적 이성질체를 포함하는 다양한 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 화합물은 단일 호변이성질체 및 호변이성질체의 혼합물 둘 다를 포함하는 하나 이상의 호변이성질체 형태로 존재할 수도 있다. 용어 "이성질체"는 화합물의 호변이성질체 형태를 포함하여, 본 개시의 화합물의 모든 이성질체 형태를 포함하도록 의도된다. 본 개시의 화합물은 열린 사슬 형태 또는 고리화된 형태로 존재할 수도 있다. 일부 경우에, 고리화된 형태 중 하나 이상은 수분 손실로 생길 수 있다. 열린 사슬 형태 및 고리화된 형태의 특정 조성물은 화합물이 단리, 저장, 또는 투여되는 방법에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 화합물은 산성 조건 하에서는 주로 열린 사슬 형태로 존재할 수 있지만 중성 조건 하에서는 고리화될 수 있다. 모든 형태가 본 개시에 포함된다.

[0058] 본원에 기술된 일부 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있으므로, 상이한 거울상이성질체 또는 부분 입체이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 본 개시의 화합물은 광학 이성질체 또는 부분 입체이성질체의 형태일 수 있다. 따라서, 본 개시는 라세미 화합물을 포함하여 광학 이성질체, 부분 입체이성질체 및 이들의 혼합물의 형태로 본원에 기술된 바와 같은 화합물 및 이들의 용도를 포함한다. 본 개시의 화합물의 광학 이성질체는 비대칭 합성, 키랄 크로마토그래피, 모사 이동상 기술(simulated moving bed technology)과 같은 알려진 기술에 의해, 또는 광학적으로 활성인 분해제를 사용해 입체이성질체를 화학적으로 분리함으로써 얻을 수 있다.

[0059] 달리 표시되지 않는 한, 용어 "입체이성질체"는 화합물의 하나의 입체이성질체를 의미하며, 해당 화합물은 다른 입체이성질체를 실질적으로 갖지 않는다. 따라서, 하나의 키랄 중심을 갖는 입체이성질적으로 순수한 화합물은 화합물의 상응하는 거울상이성질체를 실질적으로 갖지 않게 된다. 2개의 키랄 중심을 갖는 입체이성질적으로 순수한 화합물은 화합물의 다른 부분 입체이성질체를 실질적으로 갖지 않게 된다. 전형적인 입체이성질적으로 순수한 화합물은 화합물의 약 80중량%보다 많은 하나의 입체이성질체 및 화합물의 약 20중량%보다 적은 다른 입체이성질체를 포함하며, 예를 들어, 화합물의 약 90중량%보다 많은 하나의 입체이성질체 및 화합물의 약 10중량%보다 적은 다른 입체이성질체, 화합물의 약 95중량%보다 많은 하나의 입체이성질체 및 화합물의 약 5중량%보다 적은 다른 입체이성질체, 화합물의 약 97중량%보다 많은 하나의 입체이성질체 및 화합물의 약 3중량%보다 적은 다른 입체이성질체, 화합물의 약 99중량%보다 많은 하나의 입체이성질체 및 화합물의 약 1중량%보다 적은 다른 입체이성질체를 포함한다. 전술한 입체이성질체는 본원에 기술된 각각의 중량 백분율로 존재하는 2개의 입체이성질체를 포함하는 조성물로서 간주될 수 있다.

[0060] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "동위이성질체(isotopologue)"는 동위원소 농축된 화합물이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "동위원소 농축된(isotopically enriched)"은 해당 원자의 자연적으로 풍부한 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 원자를 지칭한다. "동위원소 농축된"은 또한 해당 원자의 자연적인 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 적어도 하나의 원자를 함유하는 화합물을

지칭할 수 있다. 동위이성질체에서, "동위원소 농축"은 해당 원자의 자연적인 동위원소 조성 대신에 분자 내 주어진 원자의 특이적 동위원소의 양의 혼입 백분율을 지칭한다. 예를 들어, 주어진 위치에서 1%의 중수소 농축은 주어진 시료 내의 분자의 1%가 지정된 위치에서 중수소를 함유한다는 것을 의미한다. 중수소의 자연 발생 분포가 약 0.0156%이기 때문에, 비농축 출발 물질을 사용해 합성된 화합물 중 임의의 위치에서의 중수소 농축은 약 0.0156%이다.

[0061] 따라서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "동위원소 농축 인자"는 지정된 동위원소의 동위원소 조성과 자연적인 동위원소 조성 사이의 비율을 지칭한다.

[0062] 본원에서 제공된 화합물과 관련하여, 특정 원자의 위치가 중수소 또는 "D" 또는 "H^2"를 갖는 것으로 지정될 때, 그 위치에서의 중수소의 풍부도는 약 0.015%인, 중수소의 자연 풍부도보다 실질적으로 더 크다는 것을 이해할 것이다. 중수소를 갖는 것으로 지정된 위치는 전형적으로 특정 구현예에서, 적어도 1000(15% 중수소 혼입), 적어도 2000(30% 중수소 혼입), 적어도 3000(45% 중수소 혼입), 적어도 3500 (52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000(60% 중수소 혼입), 적어도 4500(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000(75% 중수소 혼입), 적어도 5500(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7(97% 중수소 혼입), 적어도 6600(99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)의 최소 동위원소 농축 인자를 각각의 지정된 중수소 원자에서 갖는다. 본원에 제공된 화합물의 동위원소 농축 및 동위원소 농축 인자는 질량 분광법 및 핵 자기 공명 분광법을 포함하여, 당 기술분야의 숙련자에게 공지된 종래의 분석 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0063] 도시된 구조와 해당 구조에 주어진 명칭이 일치하지 않는다면, 도시된 구조가 우선한다. 추가적으로, 구조 또는 구조의 일부의 입체화학이 예를 들어, 굵은 선이나 파선으로 표시되어 있지 않은 경우, 구조 또는 구조의 일부가 이의 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 그러나, 둘 이상의 키랄 중심이 존재하는 일부 경우에는, 상대 입체화학을 기술하는 것을 돕기 위해, 구조 및 명칭은 단일 거울상 이성질체로서 표시될 수 있다. 유기 합성 분야의 숙련자라면 화합물이 이들을 제조하는 데 사용된 방법에 의해 단일 거울상 이성질체로서 제조되는지 여부를 알 것이다.

[0064] 본원에서 사용된 바와 같이, 그리고 달리 반대로 구체화되지 않는 한, 용어 "화합물"은 이 용어가 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 동위이성질체 및/또는 호변이성질체를 포함한다는 점에서 포괄적이다. 따라서, 예를 들어, 식 I 또는 식 II의 화합물은 화합물의 동위이성질체의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0065] 본 설명에서, "약학적으로 허용 가능한 염"은 본 개시의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 유기산 또는 무기산 또는 염기의 염이다. 대표적인 약학적으로 허용 가능한 염은, *예를 들어*, 알칼리 금속 염, 알칼리토 염, 암모늄 염, 수용성 및 비수용성 염, 예컨대, 아세트산염, 암손산염 (4,4-디아미노스틸벤-2,2-디설포네이트), 벤젠설폰산염(benzenesulfonate), 벤조네이트(benzonate), 중탄산염, 중황산염, 중주석산염, 붕산염, 브롬화물, 부티르산염, 칼슘, 에데트산칼슘(calcium edetate), 캄실레이트(camsylate), 탄산염(carbonate), 염화물(chloride), 구연산염(citrate), 클라뷸라리에이트(clavulariate), 중염산염(dihydrochloride), 에데트산염(edetate), 에디실산염(edisylate), 에스톨레이트(estolate), 에실레이트(esylate), 푸마르산염(fumarate), 글루셉테이트(gluceptate), 글루콘산염(gluconate), 글루탐산염(glutamate), 글리콜릴아르사닐레이트(glycolylarsanilate), 헥스플루오로포스페이트(hexafluorophosphate), 헥실레조르시네이트(hexylresorcinate), 하이드라바민(hydrabamine), 하이드로브로마이드(hydrobromide), 하이드로클로라이드(hydrochloride), 하이드록시나프토에이트(hydroxynaphthoate), 요오드화물(iodide), 이소티오네이트(isothionate), 젖산염(lactate), 락토비오네이트(lactobionate), 라우르산염(laurate), 말산염(malate), 말레산염(maleate), 만델산염(mandelate), 메실산염(mesylate), 메틸브로마이드(methylbromide), 메틸니트레이트(methylnitrate), 메틸설페이트(methylsulfate), 뮤케이트(mucate), 납실레이트(napsylate), 질산염(nitrate), N-메틸글루카민 암모늄 염, 3-하이드록시-2-나프토에이트, 올레산염(oleate), 옥살산염(oxalate), 팔미트산염(palmitate), 파모에이트 (1,1-메텐-비스-2-하이드록시-3-나프토에이트, 에인보네이트(einbonate)), 판토텐산염(pantothenate), 포스페이트/디포스페이트, 피크르산염(picrate), 폴리갈락투로네이트(polygalacturonate), 프로피온산염(propionate), p-톨루엔설포네이트, 살리실산염(salicylate), 스테아르산염(stearate), 아아세트산염(subacetate), 숙신산염(succinate), 황산염(sulfate), 설포살리실레이트(sulfosalicylate), 수라메이트(suramate), 타닌산염(tannate), 타르타르산염(tartrate), 테오클레이트(teoclate), 토실레이트(tosylate), 삼요오드화에틸(triethiodide), 및 발레르산 염(valerate salts)을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 그 구조 내에 둘 이상의 하전된 원자를 가질 수 있

다. 이 경우, 약학적으로 허용 가능한 염은 다수의 반대이온을 가질 수 있다. 따라서, 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대이온을 가질 수 있다.

[0066] 용어 "치료(treat, treating 및 treatment)"는 질환 또는 질환과 관련된 증상의 완화나 근절을 지칭한다. 특정 구현예들에서, 이러한 용어는 이러한 질환을 가진 환자에게 하나 이상의 예방제 또는 치료제를 투여함으로써 질환의 확산 또는 악화를 최소화하는 것을 지칭한다.

[0067] 용어 "예방(prevent, preventing 및 prevention)"은 예방제 또는 치료제를 투여함으로써 환자에서 질환의 발병, 재발 또는 확산을 예방하는 것을 지칭한다.

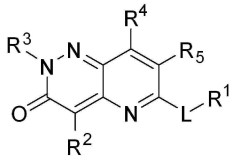
[0068] 용어 "유효량"은 질환의 치료 또는 예방에 치료적 또는 예방적 이익을 제공하거나 질환과 관련된 증상을 지연시키거나 최소화하기에 충분한 본 개시의 화합물 또는 다른 활성 성분의 양을 지칭한다. 추가로, 본 개시의 화합물과 관련된 치료적 유효량은 질환의 치료 또는 예방에 있어서 단독으로 또는 다른 치료와 조합으로 치료적 이익을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 본 개시의 화합물과 관련하여 사용될 때, 상기 용어는 전체 치료를 개선하고, 질환의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피하거나, 다른 치료제의 치료 효능을 향상시키거나 다른 치료제와 상승작용하는 양을 포함할 수 있다.

[0069] "환자" 또는 "대상체"는 인간, 소, 말, 양, 램, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 랫트, 토끼 또는 기니피그와 같은 동물을 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 동물은 비영장류 및 영장류(*예를 들어*, 원숭이 및 인간)와 같은 포유동물이다. 일 구현예에서, 환자는 인간, 예컨대 인간 영아, 소아, 청소년 또는 성인이다.

[0070] "억제제"는 SAM의 합성을 방지하거나 그 양을 감소시키는 화합물을 의미한다. 일 구현예에서, 억제제는 MAT2A에 결합한다. 일 구현예에서, 억제제는 MAT2A의 기능을 억제한다.

[0071] **화합물**

[0072] 일반적으로 전술한 바와 같이, 본 개시는 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 및/또는 동위이성질체를 제공하며, 상기 화합물은 식 I에 부합한다:

[0073] 
(I)

[0074] 식 I에서, L은 O, S, NR, 또는 결합이다. R은 H 또는 C_1-C_6-알킬이다.

[0075] R^1은 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_3-C_6-카르보시클릴, -(C_1-C_6-알킬)(C_3-C_6-카르보시클릴), 및 -(C_1-C_6-알킬)(C_3-C_6-시클로알케닐)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R^1 내의 임의의 알킬은 직쇄이거나 분지쇄이다. 일 구현예에서, R^1은 1-6 할로 또는 1-6 중수소로 임의 치환된다.

[0076] 대안적으로, 일부 구현예에서, L이 NR인 경우, R 및 R^1은 L과 조합하여, 하나 이상의 R^A에 의해 임의 치환되는 3-원 내지 6-원의 헤테로시클로알킬(여기서 1-4개의 고리 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)을 나타낸다.

[0077] R^2 및 R^3은 C_2-C_6-알키닐, C_6-C_{10}-아릴, C_3-C_6-카르보시클릴, 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴(여기서, 1-4 헤테로아릴 구성원은 N, O, 및 S 로부터 독립적으로 선택됨), 및 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬(여기서 1-4 헤테로시클로알킬 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. R^2 및 R^3은 R^A, OR^A, 할로, -N=N-R^A, -NR^AR^B, -(C_1-C_6-알킬)NR^AR^B, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, -OC(O)R^A, -Si(C_1-C_6-알킬)$_3$ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 독립적으로 및 임의로 치환된다.

[0078] R^4는 H, C_1-C_6-알킬(하나 이상의 할로, 하이드록시 또는 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알콕시(1-4 헤테로시클로알콕시 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)에 의해 임의 치환됨), -O(C_1-C_6-알킬)(하나 이상의 할

로에 의해 임의 치환됨), -OH, 할로, -CN, -(C_1-C_6-알킬)NR^AR^B, 및 $-NR^AR^B$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0079] R^5는 H, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, 할로, -CN, 및 $-NR^CR^D$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0080] R^A 및 R^B는 H, -CN, -하이드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, $-NH_2$, $-S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6-알킬), $-S(O)_{0-2}$-(C_6-C_{10}-아릴), -C(O)(C_1-C_6-알킬), -C(O)(C_3-C_{14}-카르보시클릴), $-C_3$-C_{14}-카르보시클릴, -(C_1-C_6-알킬)(C_3-C_{14}-카르보시클릴), C_6-C_{10}-아릴, 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 및 -(C_1-C_6-알킬)-(3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬)(여기서 1-4 헤테로시클로알킬 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), 및 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴(여기서 1-4 헤테로아릴 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0081] R^A 및 R^B의 각각의 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보시클릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴 모이어티는 중수소, 하이드록시, 할로, $-NR'_2$ (여기서 각각의 R'은 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_6-C_{10}-아릴, 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 및 -(C_1-C_6-알킬)-(3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬) (여기서 1-4 고리 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), 및 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴(여기서 1-4 헤테로아릴 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨), $-NHC(O)(OC_1$-C_6-알킬), $-NO_2$, -CN, 옥소, -C(O)OH, -C(O)O(C_1-C_6-알킬), $-C_1$-C_6-알킬(C_1-C_6-알콕시), $-C(O)NH_2$, C_1-C_6-알킬, $-C(O)C_1$-C_6-알킬, $-OC_1$-C_6-알킬, $-Si(C_1$-C_6-알킬$)_3$, $-S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6-알킬), C_6-C_{10}-아릴, -(C_1-C_6-알킬)(C_6-C_{10}-아릴), 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 및 -(C_1-C_6-알킬)-(3-원 내지 14-원의 헤테로고리)(여기서 1-4 헤테로고리 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), 및 -O(C_6-C_{14}-아릴)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. R^A 및 R^B 내의 각각의 알킬, 알케닐, 아릴, 및 헤테로시클로알킬 치환기는 중수소, 하이드록시, $-OC_1$-C_6-알킬, 할로, $-NH_2$, -(C_1-C_6-알킬)NH_2, -C(O)OH, CN, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0082] R^C 및 R^D는 H 및 C_1-C_6-알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0083] 일부 구현예에서, R^4는 H, C_1-C_6-알킬(하나 이상의 할로, 하이드록시 또는 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알콕시(1-4 헤테로시클로알콕시 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)에 의해 임의 치환됨), -O(C_1-C_6-알킬), -(C_1-C_6-알킬)NR^AR^B, 및 $-NR^AR^B$(R^A 및 R^B 은 H 및 C_1-C_6-알킬로부터 독립적으로 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고 R^5는 H, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 및 $-NR^CR^D$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0084] 다른 구현예에서, R^4 및 R^5 중 적어도 하나는 H이다. 예를 들어, R^4는 H이거나 R^5는 H이다. 대안적으로, R^4 및 R^5 각각은 H이다.

[0085] 임의로 본원에 기술된 임의의 다른 구현예와 조합하여, 다양한 구현예는 식 I 화합물을 제공하며, 여기서 R^2는 임의 치환된 C_6-C_{10}-아릴 또는 임의 치환된 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴이다. 일 구현예에서, R^2는 임의 치환된 C_6-C_{10}-아릴, 예컨대 임의 치환된 페닐이다. 또 다른 구현예에서, R^2는 임의 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 1개의 고리 구성원은 N이다. 예를 들어, R^2는 임의 치환된 5-원 또는 6-원 헤테로아릴, 또는 임의 치환된 6-원 헤테로아릴이며, 이의 예는 임의 치환된 피리딜이다.

[0086] 일부 구현예에서, 임의로 본원에 기술된 임의의 다른 것과 조합하여, R^3은 임의 치환된 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 또는 임의 치환된 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴이다. R^3의 비제한적인 예는 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 피리디닐, 피리디노닐, 피리다지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 인다졸릴, 퀴

녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸로피리디닐, 트리아졸로피리디닐, 신노리닐, 이속사졸릴, 피라졸릴, 벤조푸라닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로벤조디옥시닐, 및 테트라하이드로벤조디옥시닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 임의 치환될 수 있다.

[0087] 다른 구현예에서, R^3은 임의 치환된 C_6-C_{10}-아릴이다. 일 예는 임의 치환된 페닐이다.

[0088] 본 개시는 몇몇 식 I 화합물을 제공하며, 여기서 R^2는 임의 치환된 페닐이고 R^3은 임의 치환된 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 또는 임의 치환된 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴이다.

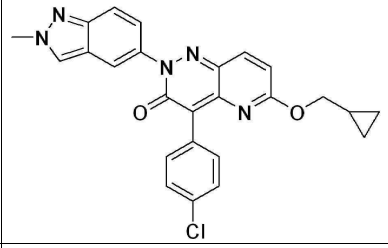
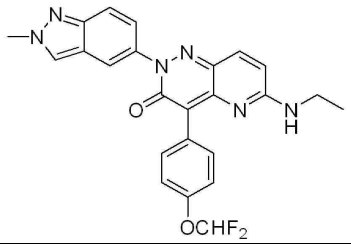
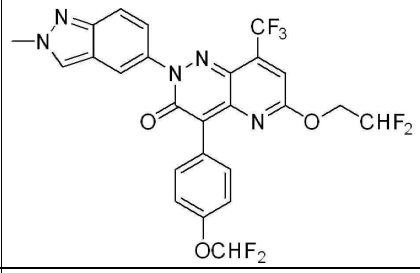
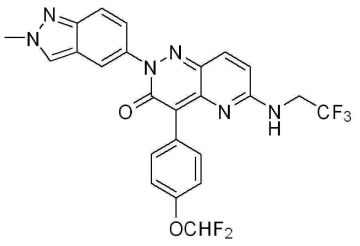
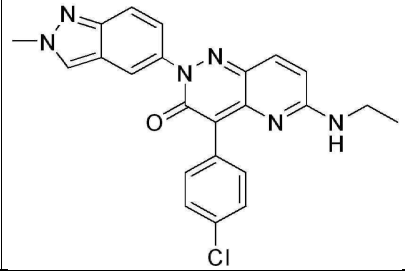
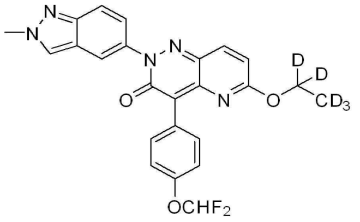
[0089] 다양한 구현예에서, 본 개시는 식 I 화합물을 제공하며, 여기서 L은 O 또는 NR이다. 또한, 추가 구현예에 따르면, R^1은 임의 치환된 C_1-C_6-알킬 또는 임의 치환된 C_3-C_6-카르보시클릴이다. R^1의 예는 1-3개의 F로 임의 치환되는 C_1-C_3-알킬이다.

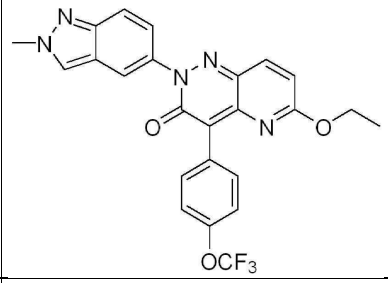
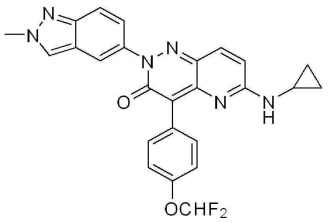
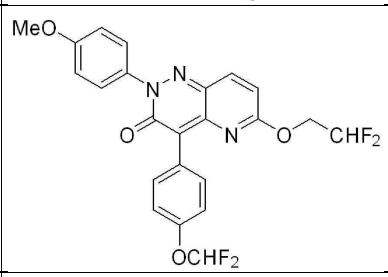
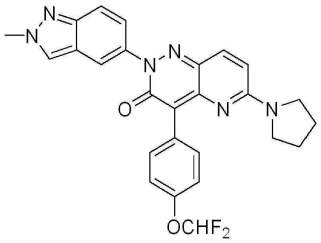
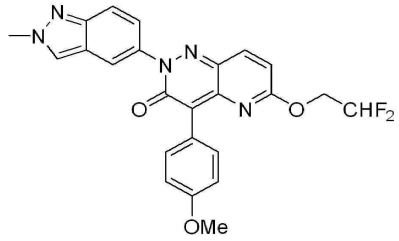
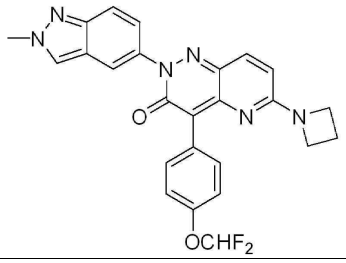
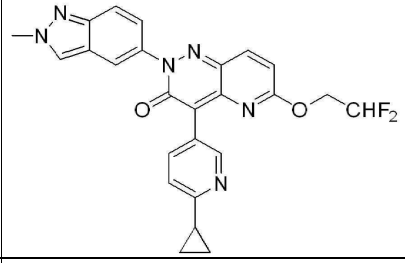
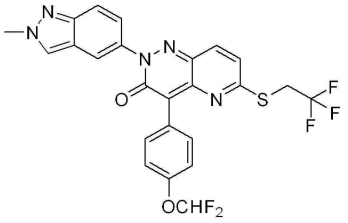
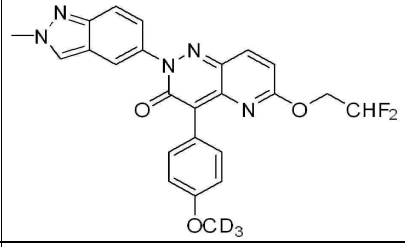
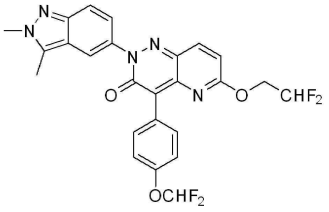
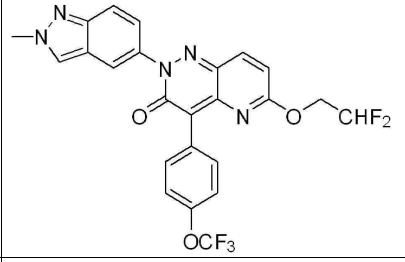
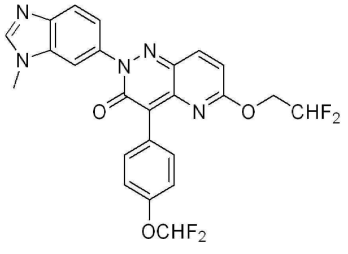
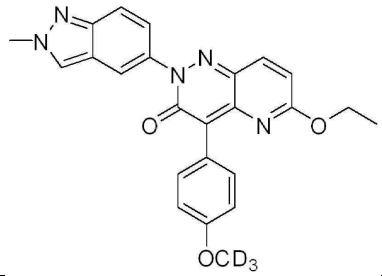
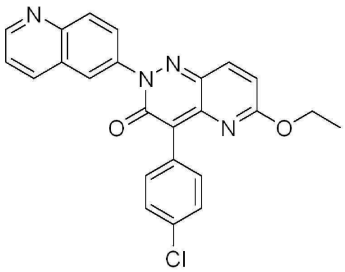
[0090] 식 I 화합물의 하위 집합은, 일 구현예에 따르면, L이 O 또는 NR이고 R이 H이고; R^1은 1-3 F로 임의 치환된 C_1-C_3-알킬이고; R^2는 임의 치환된 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 또는 임의 치환된 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴(1개의 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 구성원은 N임) 또는 임의 치환된 C_6-C_{10}-아릴이고; R^3은 임의 치환된 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 또는 임의 치환된 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴이고, 여기서 1 내지 3개의 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 R^4 및 R^5 각각은 H인 것이다. 일부 구현예에서, L은 NR이다.

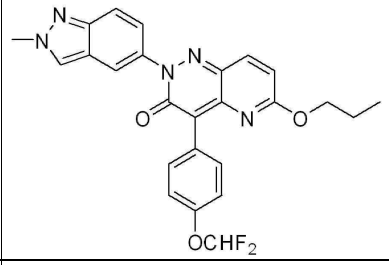
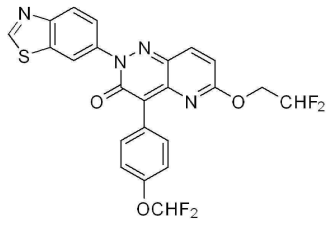
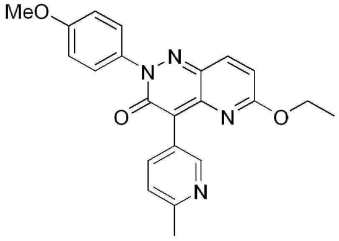
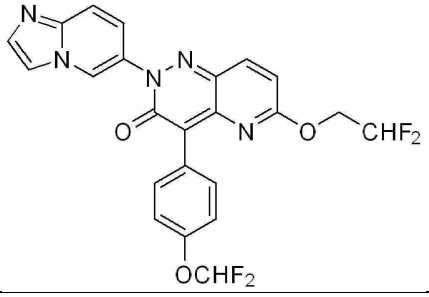
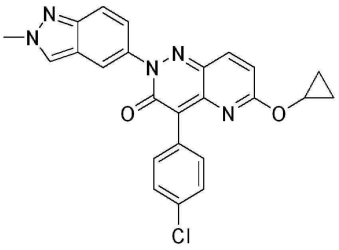
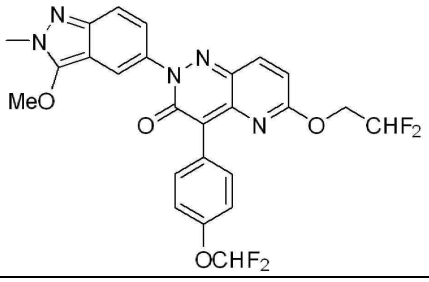
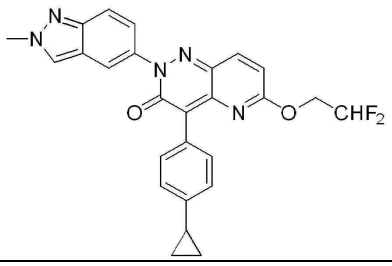
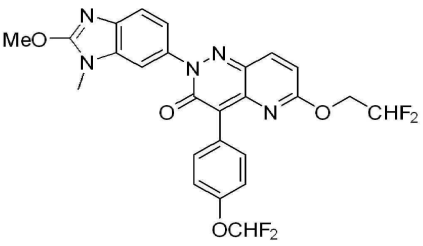
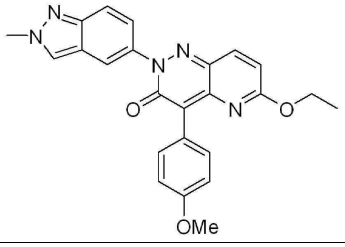
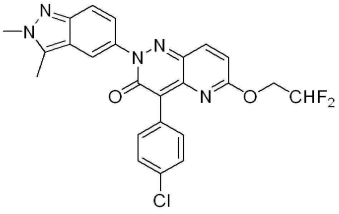
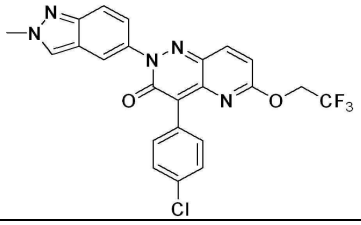
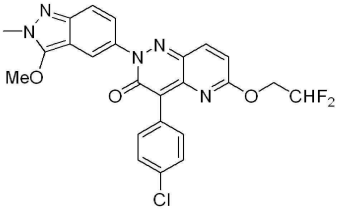
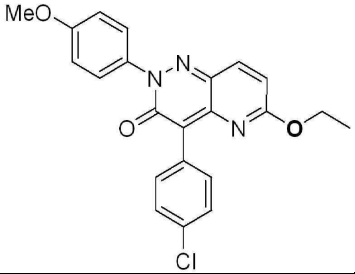
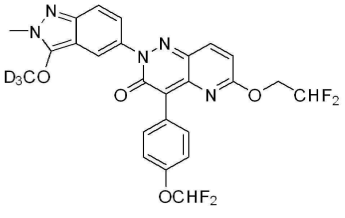
[0091] 다양한 구현예에서, 본 개시는 하기 표 1에 제시된 바와 같은 식 I 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 및/또는 동위이성질체의 특이적인 예를 제공한다:

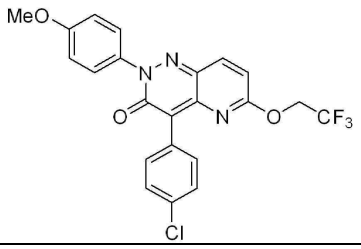
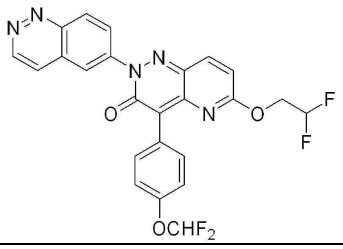
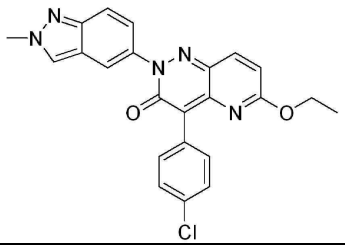
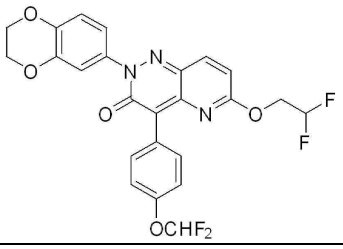
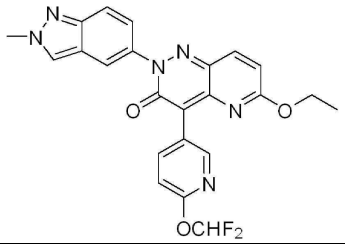
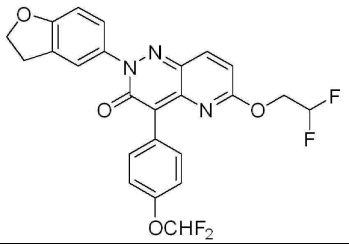
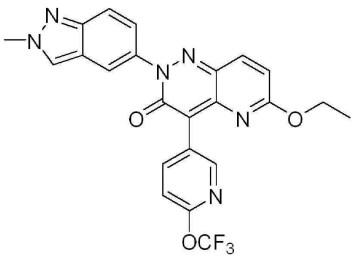
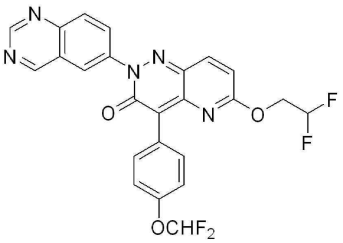
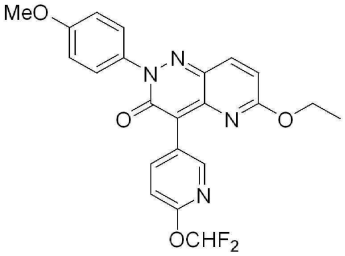
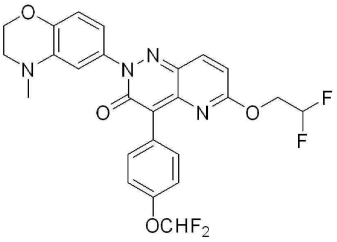
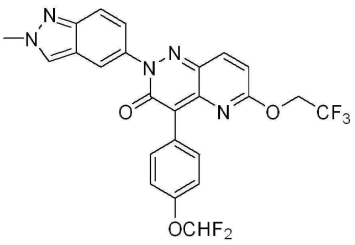
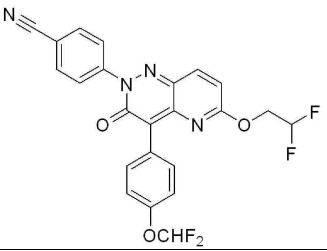
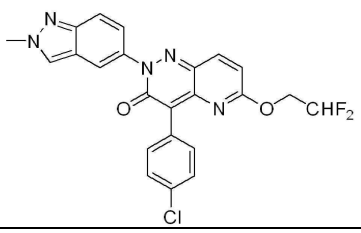
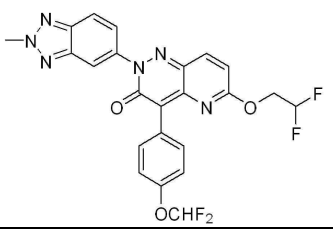
표 1

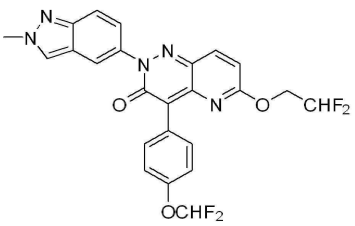
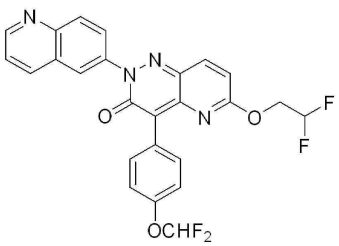
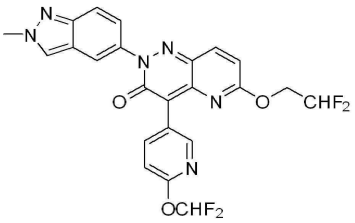
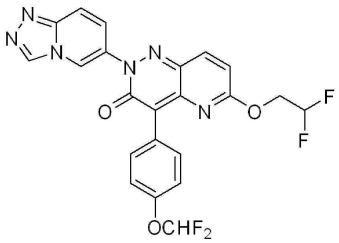
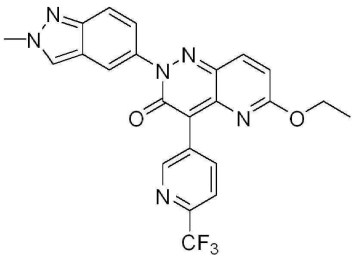
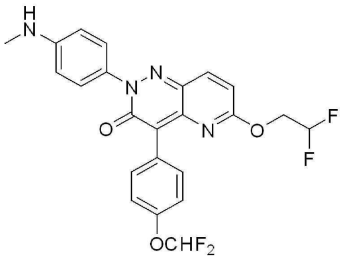
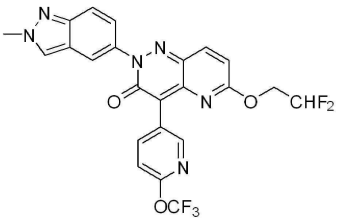
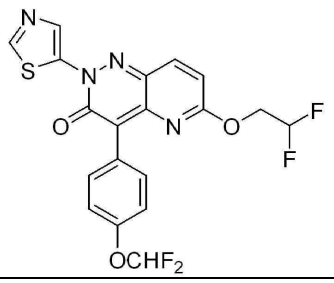
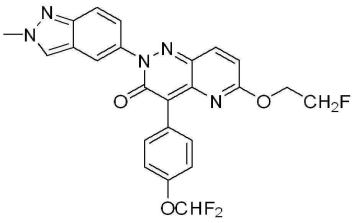
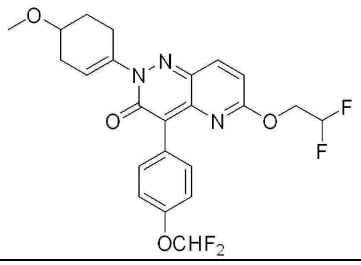
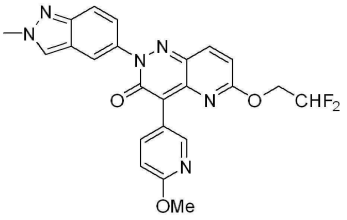
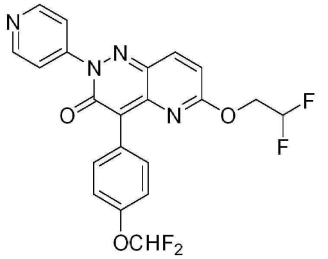
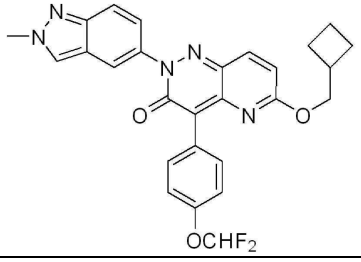
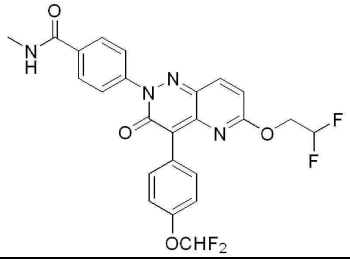
[0092]

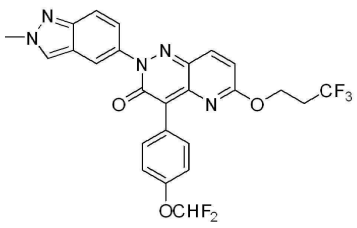
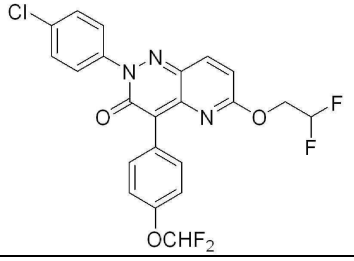
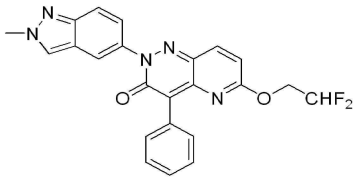
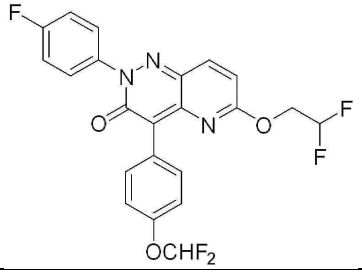
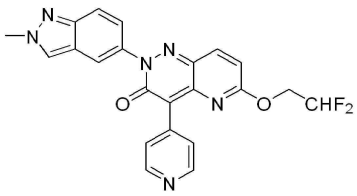
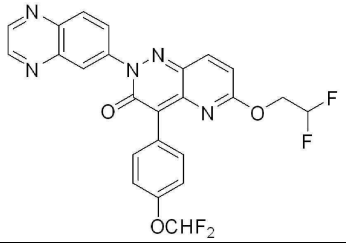
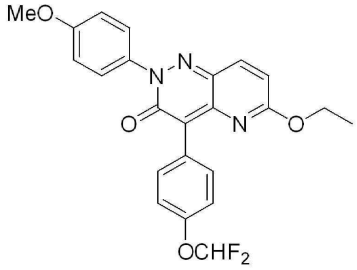
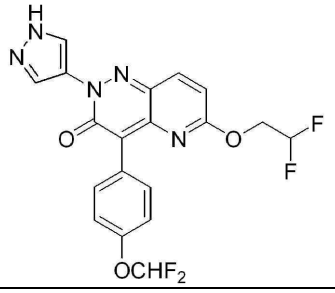
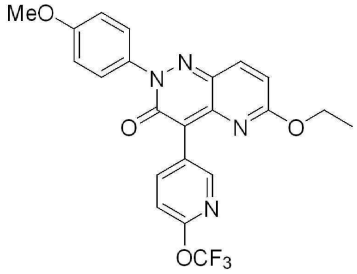
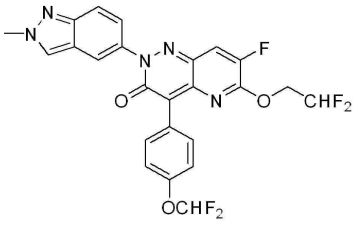
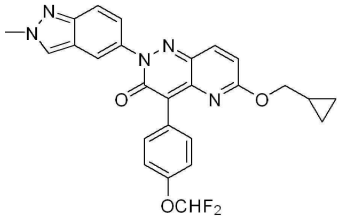
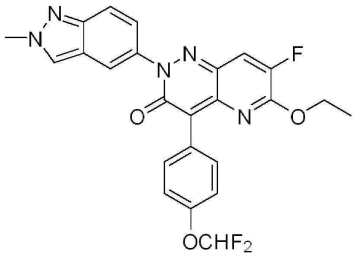
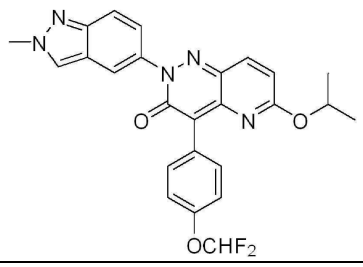
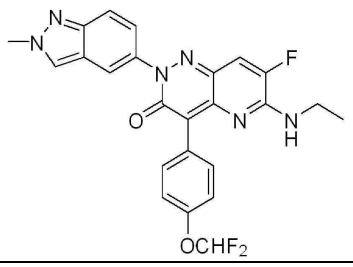
101		159	
102		160	
103		161	

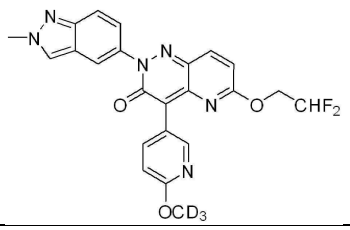
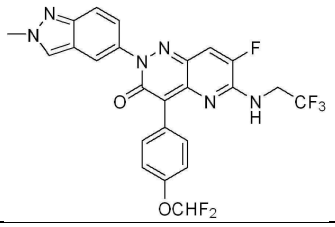
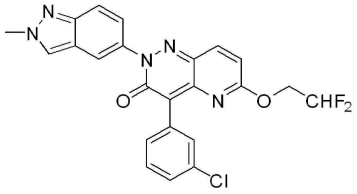
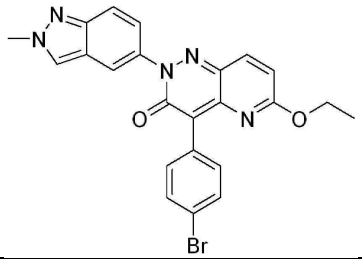
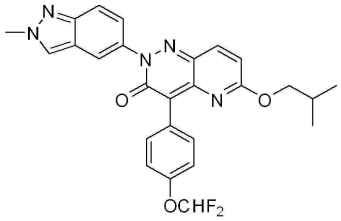
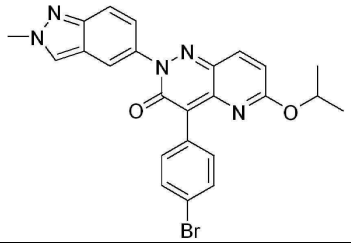
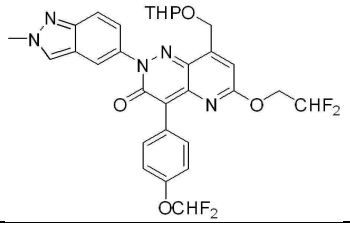
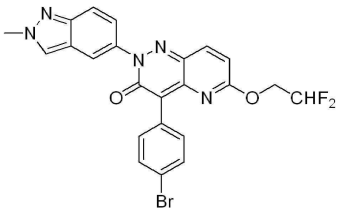
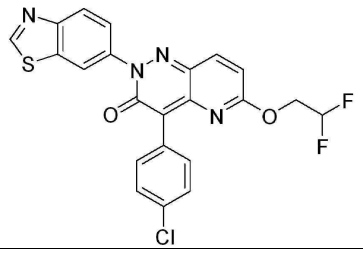
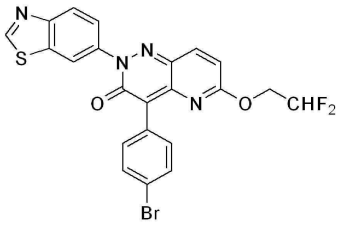
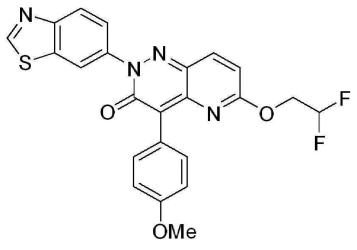
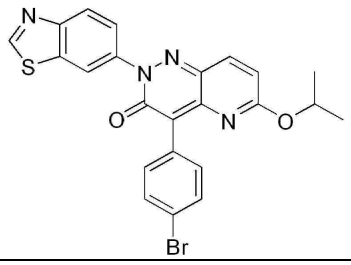
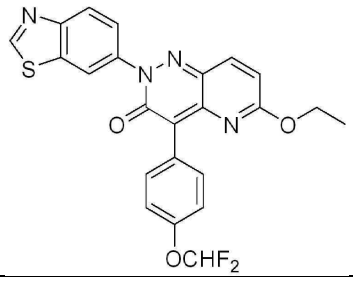
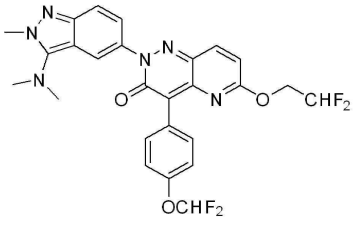
104		162	
105		163	
106		164	
107		165	
108		166	
109		167	
110		168	

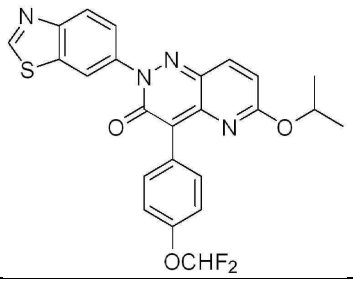
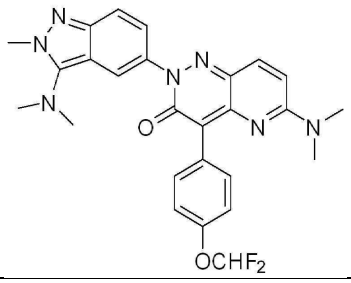
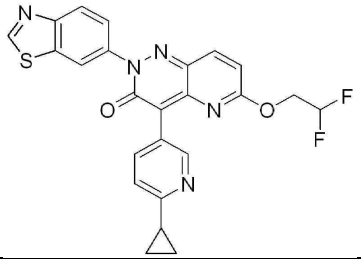
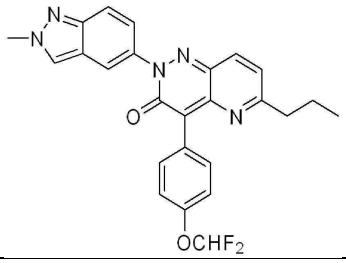
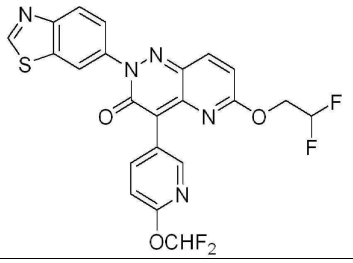
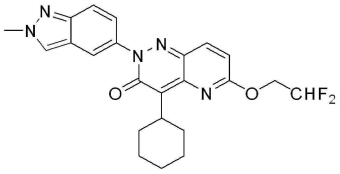
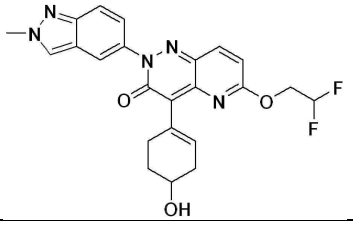
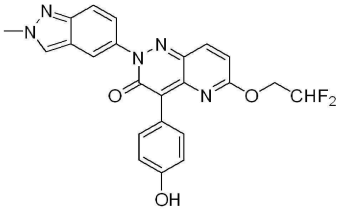
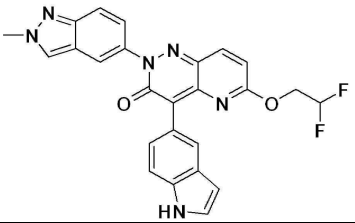
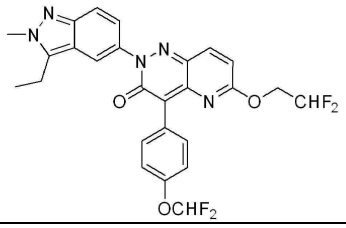
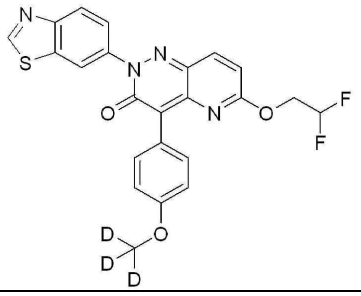
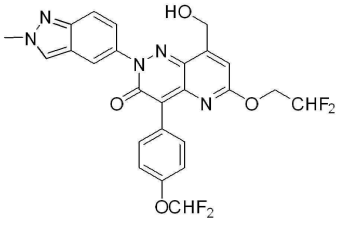
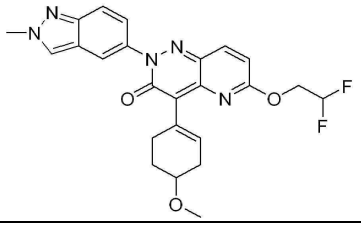
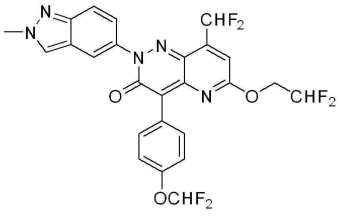
111		169	
112		170	
113		171	
114		172	
115		173	
116		174	
117		175	

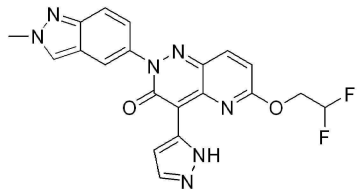
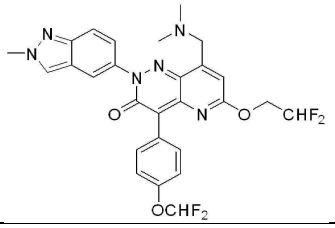
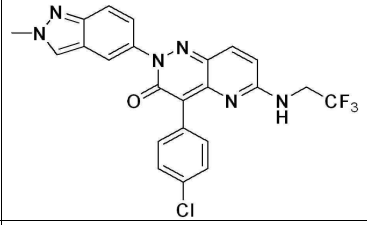
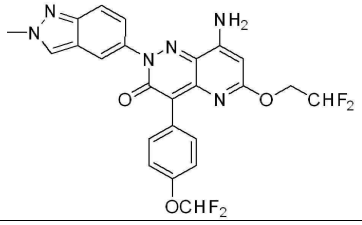
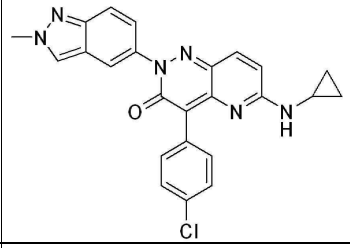
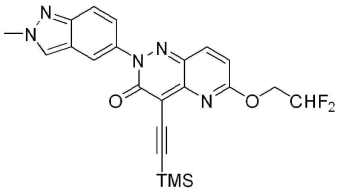
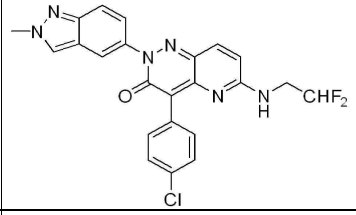
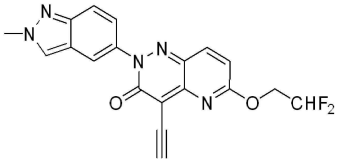
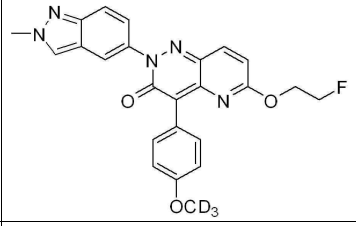
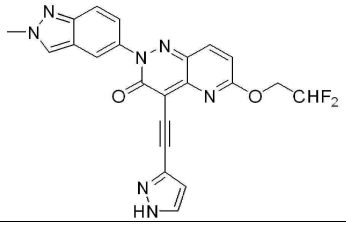
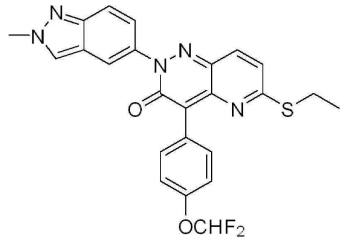
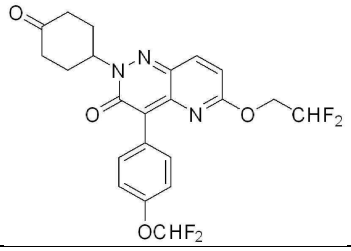
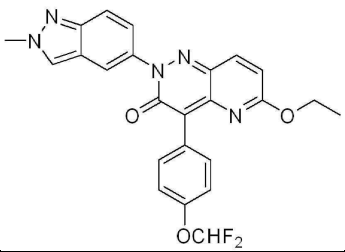
118		176	
119		177	
120		178	
121		179	
122		180	
123		181	
124		182	

125		183	
126		184	
127		185	
128		186	
129		187	
130		188	
131		189	

132		190	
133		191	
134		192	
135		193	
136		194	
137		195	
138		196	

139		197	
140		198	
141		199	
142		200	
143		201	
144		202	
145		203	

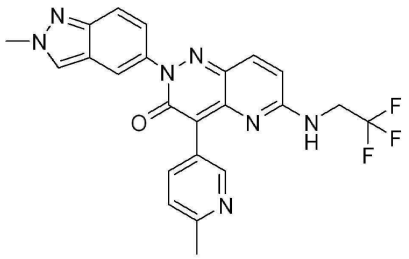
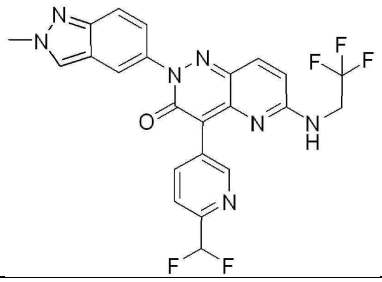
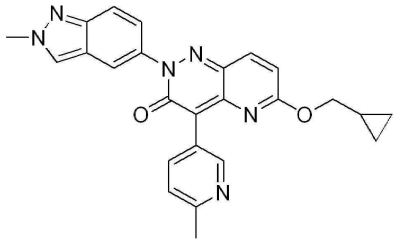
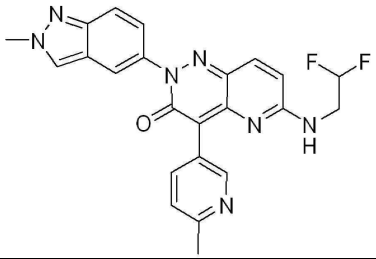
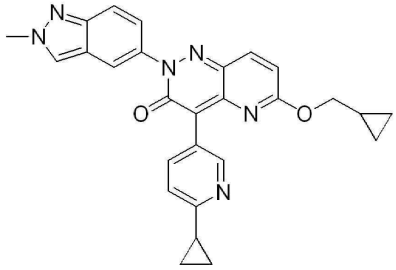
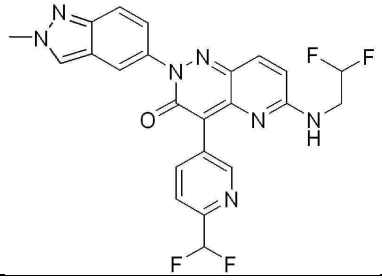
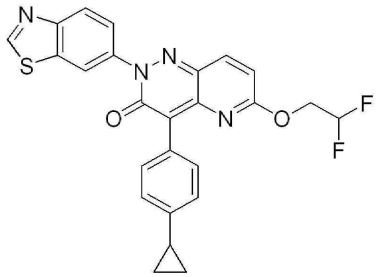
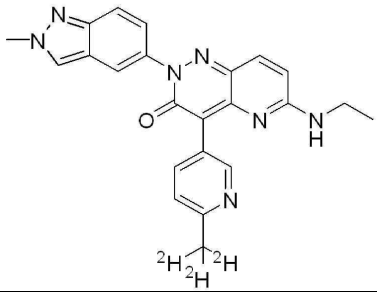
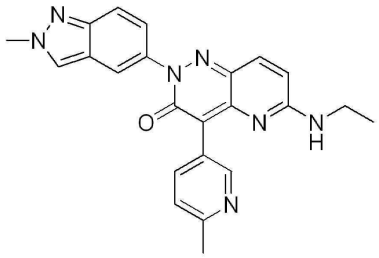
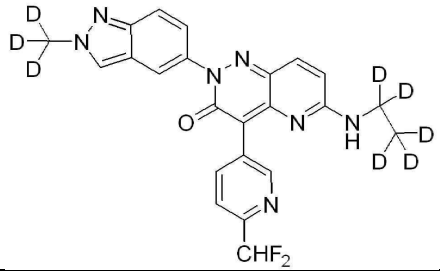
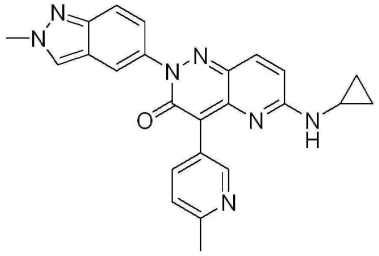
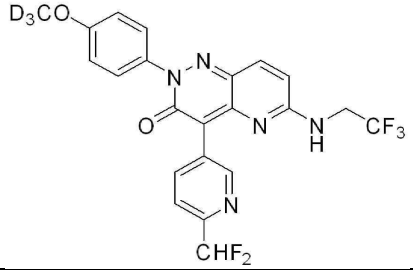
146		204	
147		205	
148		206	
149		207	
150		208	
151		209	
152		210	

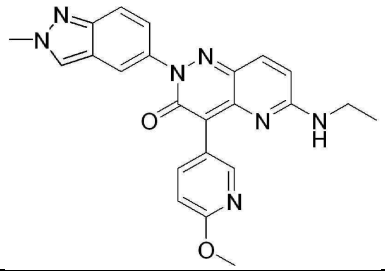
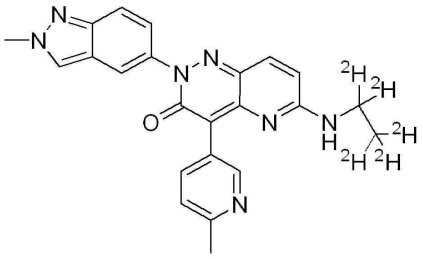
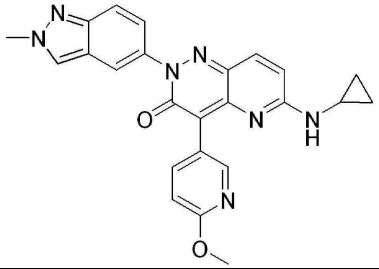
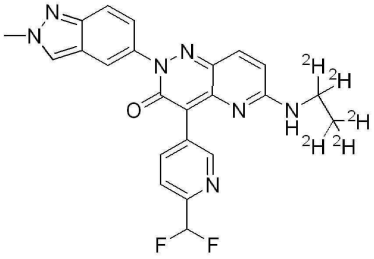
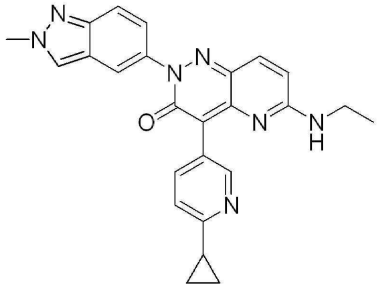
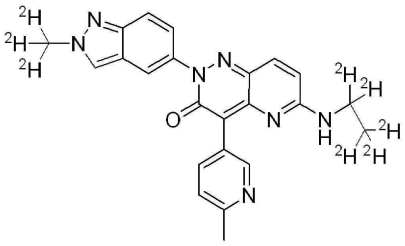
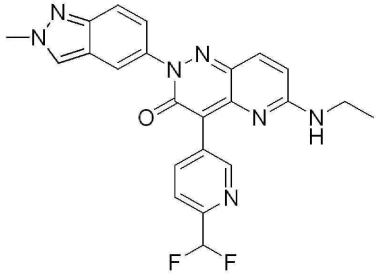
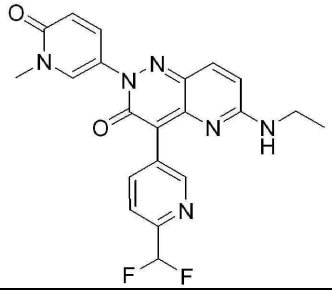
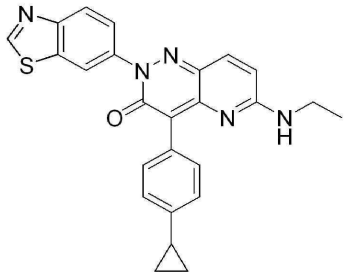
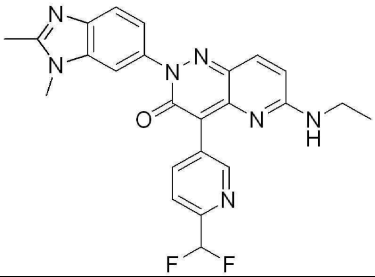
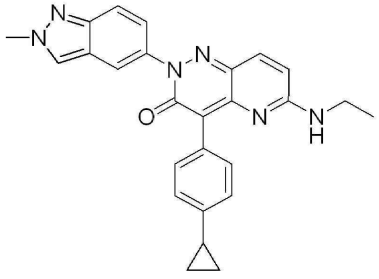
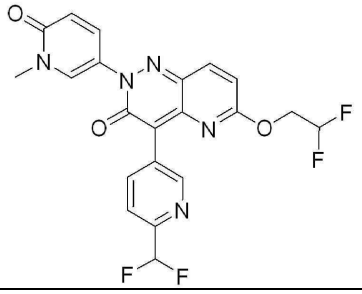
153		211	
154		212	
155		213	
156		214	
157		215	
158		216	
		217	

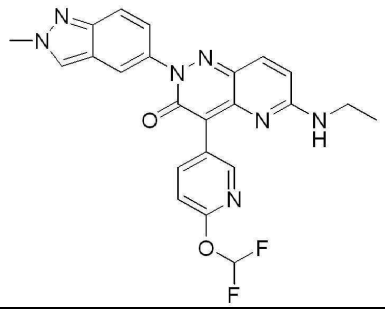
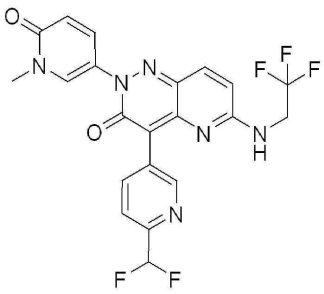
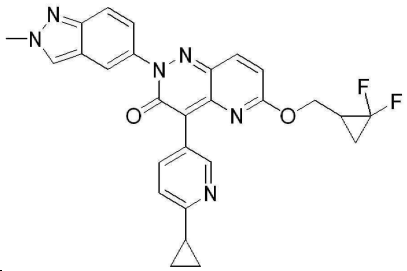
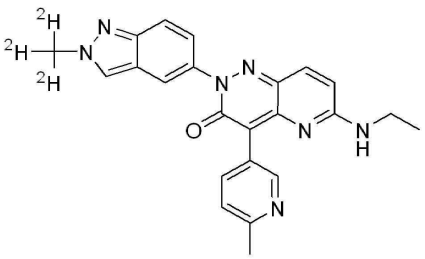
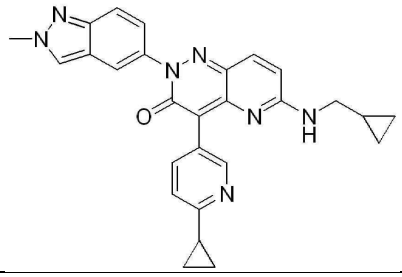
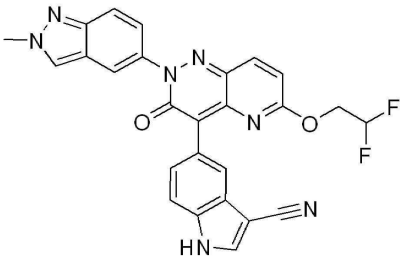
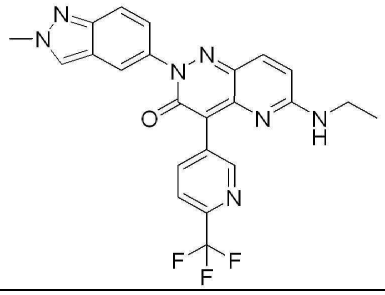
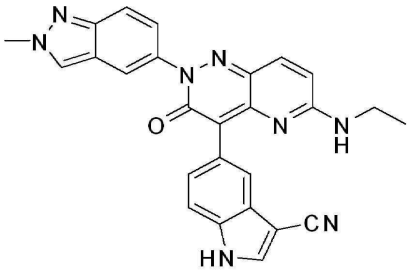
[0093] 다른 다양한 구현예에서, 본 개시는 하기 표 2에 제시된 바와 같은 식 I 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 및/또는 동위이성질체의 추가적인 특이적인 예를 제공한다.

표 2

[0094]

301		317	
302		318	
303		319	
304		320	
305		321	
306		322	

307		323	
308		324	
309		325	
310		326	
311		327	
312		328	

313		329	
314		330	
315		331	
316		332	

[0095] **약학적 조성물**본 개시는 또한 식 I에 따른 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 및/또는 동위이성질체의 치료적 유효량을 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합된 형태로 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 조성물은, 약학적 배합의 허용된 관행에 따라, 하나 이상의 추가 치료제, 약학적으로 허용 가능한 부형제, 희석제, 보강제, 안정화제, 유화제, 보존제, 착색제, 완충제, 향미 부여제를 추가로 함유한다.

[0096] 일 구현예에서, 약학적 조성물은 표 1에 예시된 것들로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 및/또는 동위이성질체, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0097] 본 개시의 약학적 조성물은 표준 의료 행위 기준(good medical practice)과 일관된 방식으로 제형화되고, 정량화되고, 투여된다. 이러한 맥락에서 고려할 인자에는 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 대상체, 대상체의 임상적 상태, 질환의 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정, 및 의료인에게 공지된 기타 인자가 포함된다.

[0098] 투여되는 화합물(또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체 및/또는 동위이성질체의 "치료적 유효량"은 이러한 고려사항에 의해 지배되며, 암에 세포독성 효과를 발휘하거나, MAT2A 활성을 억제하거나, 둘 다에 필요한 최소량이다. 이러한 양은 정상 세포, 또는 전체적으로 대상체에 독성인 양 미만일 수 있다. 일반적으로, 투여되는 본 개시의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 호변이성질체)의 초기 치료적 유효량은 일일 환자 체중의 약 0.01 내지 약 200 mg/kg 또는 약 0.1 내지 약 20 mg/kg의 범위이며, 전형적인 초기 범위는 약 0.3 내지 약 15 mg/kg/일이다. 정제 및 캡슐과 같은, 경구용 단위 투여 형

태는 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 본 개시의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 호변이성질체)을 함유할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 이러한 투여 형태는 약 50 mg 내지 약 500 mg의 본 개시의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 호변이성질체)을 함유한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 투여 형태는 약 25 mg 내지 약 200 mg의 본 개시의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 호변이성질체)을 함유한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 투여 형태는 약 10 mg 내지 약 100 mg의 본 개시의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 호변이성질체)을 함유한다. 추가의 구현예에서, 이러한 투여 형태는 약 5 mg 내지 약 50 mg의 본 개시의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 호변이성질체)을 함유한다.

[0099] 조성물은 투여 단위 제형으로 경구 투여, 국소 투여, 비경구 투여되거나, 흡입이나 분무에 의해 투여되거나, 직장 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 비경구(parenteral)는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사, 또는 주입 기술을 포함한다.

[0100] 본 개시에 따른 적절한 경구 조성물은 제한 없이 정제, 트로키(troche), 캔디(lozenge), 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 유화액, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭서(elixir)를 포함한다.

[0101] 단일 단위 투여에 적합한 약학적 조성물로서, 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 입체이성질체, 염, 또는 호변이성질체 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물은 본 개시의 범주 내에 포함된다.

[0102] 경구 사용에 적합한 조성물은 당업계에 알려진, 약학적 조성물을 제조하기 위한 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 액체 제형은 MAT2A 억제제의 약학적으로 입맛에 맞는 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유한다.

[0103] 정제 조성물의 경우, 본 개시의 화합물이 약학적으로 허용 가능한 비독성 부형제와 혼합되어 정제의 제조에 사용된다. 이러한 부형제의 예는 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 락토오스, 인산칼슘 또는 인산 나트륨과 같은 불활성 희석제; 과립화제와 붕해제(예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산); 결합제(예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아), 및 윤활제(예를 들어 스테아린산 마그네슘, 스테아르산 또는 탈크)를 포함하되 이들로 한정되지는 않는다. 정제는 코팅되지 않거나, 알려진 코팅 기술에 의해 코팅됨으로써 위장관에서의 분해와 흡수를 지연시켜 원하는 기간에 걸쳐서 지속적인 치료 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다.

[0104] 또한, 경구용 제형은, 활성 성분이 불활성 고형 희석제(예: 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린)와 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서 제공되거나, 활성 성분이 수성 또는 유성 매질(예: 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유)과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수도 있다.

[0105] 수성 현탁액의 경우, 본 개시의 화합물을 안정한 현탁액을 유지하기에 적합한 부형제와 혼합한다. 이러한 부형제의 예는 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드로프로필메틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 검 트라가칸스 및 검 아카시아 등을 포함하되 이들로 한정되지는 않는다.

[0106] 경구 현탁액은 자연 발생 포스파티드와 같은 분산제 또는 습윤제(예: 레시틴), 또는 지방산과 알킬렌 옥사이드의 축합 생성물(예: 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 또는 장쇄 지방족 알코올류와 에틸엔 옥사이드의 축합 생성물(예: 헵타데카에티렌옥시세탄올), 또는 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트와 같은 헥시톨 및 지방산에서 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합물, 또는 지방산 및 헥시톨 무수화물에서 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합물(예: 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트) 등을 함유할 수도 있다. 수성 현탁액은 하나 이상의 보존제(예: 에틸, 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트), 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 및 하나 이상의 감미제(예: 수크로오스 또는 사카린)를 함유할 수도 있다.

[0107] 유성 현탁액은 식물성 오일(예: 땅콩유, 올리브유, 참기름 또는 야자유), 또는 액체 파라핀과 같은 광유에 본 개시의 화합물을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 농조화제, 예를 들어 비즈왁스, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다.

[0108] 입맛에 맞는 경구용 제제를 제공하기 위해 위에서 제시된 것과 같은 감미제 및 향미제가 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 아스코르브산과 같은 항-산화제를 첨가함으로써 보존될 수 있다.

[0109] 물을 첨가하여 수성 현탁액을 제조하기에 적합한 분산성 분말 및 과립은 본 개시의 화합물을 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 제공함으로써 제제화될 수 있다. 적절한 분산제 또는 습윤제 및

현탁제는 이미 언급된 것들에 의해 예시된다. 추가 부형제, 예를 들어, 감미제, 향미제 및 착색제가 존재할 수도 있다.

[0110] 본 개시의 약학적 조성물은 또한 수중유 유화액의 형태일 수도 있다. 유성 상(oily phase)은 식물성 오일, 예를 들어 올리브유 또는 땅콩유, 또는 광유, 예를 들어 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적절한 유화제는 자연 발생 검(예: 검 아카시아 또는 검 트라가칸스), 자연 발생 포스파티드(예: 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥사톨에서 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르), 무수물(예: 소르비탄 모노올레에이트), 및 에틸렌 옥사이드와 상기 부분 에스테르의 축합 생성물(예: 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)일 수 있다. 유화액은 감미제 및 향미제를 함유할 수도 있다.

[0111] 시럽 및 엘릭서는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로오스와 함께 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 점활제(demulcent), 보존제, 및 향미제와 착색제를 함유할 수도 있다. 약학적 조성물은 멸균 주사액, 수성 현탁액, 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 위에 언급된 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용해 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사식 제제는 비독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수도 있다. 허용 가능한 비히클과 용매 중에서 채택할 수 있는 것은 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균된 지방유(fixed oil)는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 완하성 지방유를 사용할 수 있다. 또한, 올레산 같은 지방산이 주사제 제조에 사용된다.

[0112] 일반식 I의 화합물은 약물의 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수도 있다. 이들 조성물은, 정상 온도에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이므로 직장 내에서 용융되어 약물을 방출하게 되는 적절한 비자극성 부형제와 약물을 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0113] 비경구 투여를 위한 조성물은 멸균 매질로 투여된다. 사용된 비히클 및 제형 중 약물의 농도에 따라, 비경구 제형은 현탁액이거나 또는 용해된 약물 함유 용액일 수 있다. 국소 마취제, 보존제 및 완충제와 같은 보강제가 비경구 조성물에 또한 첨가될 수도 있다.

[0114] **사용 방법**

[0115] MAT2A 효소는 세포에서 메티오닌 및 ATP로부터 S-아데노실 메티오닌(SAM)이 합성되는 것을 촉매한다. 따라서, 본 개시의 또 다른 구현예에서, 세포에서 SAM의 합성을 억제하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체 및/또는 동위이성질체의 유효량을 세포 내로 도입하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 세포는 대상체 내에 있다. 일부 구현예에서, 식 I 화합물은, 예를 들어 MAT2A에 대한 결합 또는 SAM 생성 억제에 대한 경쟁 검정에서, MAT2A의 억제제인 다른 화합물을 식별하는 데 사용된다. MAT2A에 대한 결합 또는 검출 가능한 표지를 갖는 시험 화합물에 의한 SAM 생성의 억제는 본 개시의 비표지 화합물의 존재 유무와 상관없이 측정될 수 있다.

[0116] 본 개시는 암을 앓고 있는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 본원에 기술된 MAT2A 억제제 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, MAT2A 억제제는 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일 구현예에서, 임의로 임의의 다른 구현예와 조합하여, 대상체는 포유동물, 예컨대 인간이다.

[0117] 일 구현예에서, 암은 MTAP-결실된 암이다. 일부 구현예에서, 중피종(mesothelioma), 신경아세포종(neuroblastoma), 장암종(intestine carcinoma), 예컨대 직장 암종(rectum carcinoma), 결장 암종(colon carcinoma), 가족성 선종성 용종증 암종(familiary adenomatous polyposis carcinoma) 및 유전성 비용종증 결장직장암(hereditary non-polyposis colorectal cancer), 식도 암종(esophageal carcinoma), 음순 암종(labial carcinoma), 후두 암종(larynx carcinoma), 하인두 암종(hypopharynx carcinoma), 설 암종(tongue carcinoma), 침샘 암종(salivary gland carcinoma), 위 암종(gastric carcinoma), 선암(adenocarcinoma), 갑상선 수질 암종(medullary thyroidea carcinoma), 유두갑상선 암종(papillary thyroidea carcinoma), 신 암종(renal carcinoma), 신장 실질 암종(kidney parenchym carcinoma), 난소 암종(ovarian carcinoma), 자궁경부 암종(cervix carcinoma), 자궁체부 암종(uterine corpus carcinoma), 자궁내막 암종(endometrium carcinoma), 융모막 암종(chorion carcinoma), 췌장 암종(pancreatic carcinoma), 전립선 암종(prostate carcinoma), 방광 암종(bladder carcinoma), 고환 암종(testis carcinoma), 유방 암종(breast carcinoma), 비뇨기 암종(urinary carcinoma), 흑색종(melanoma), 뇌종양(brain tumors), 두경부암(head and neck cancer), 림프종(lymphoma),

급성 림프구성 백혈병(acute lymphatic leukemia, ALL), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphatic leukemia, CLL), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia, CML), 간세포 암종(hepatocellular carcinoma), 담낭 암종(gall bladder carcinoma), 기관지 암종(bronchial carcinoma), 소세포 폐암종(small cell lung carcinoma, SCLC), 비소세포 폐암종(non-small cell lung carcinoma, NSCLC), 다발성 골수종(multiple myeloma, MM), 기저세포종(basalioma), 기형종(teratoma), 망막아종(retinoblastoma), 맥락막 흑색종(choroidea melanoma), 생식세포종(seminoma), 횡문근 육종(rhabdomyosarcoma), 골 육종(osteosarcoma), 연골 육종(chondrosarcoma), 근 육종(myosarcoma), 지방 육종(liposarcoma), 섬유 육종(fibrosarcoma), 유잉 육종(Ewing sarcoma), 및 형질세포종(plasmocytoma)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것으로서 암.

[0118] 다른 구현예에서, 암은 폐암(lung cancer), 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer), 기관지세포폐암(bronchioloalviolar cell lung cancer), 골암(bone cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 피부암(skin cancer), 두경부암(head and neck cancer), 피부 또는 안구내 흑색종(cutaneous or intraocular melanoma), 자궁암(uterine cancer), 난소암(ovarian cancer), 직장암(rectal cancer), 항문 부위 암, 위암(stomach cancer), 위장암(gastric cancer), 결장암(colon cancer), 유방암(breast cancer), 자궁암(uterine cancer), 나팔관의 암종(carcinoma of the fallopian tubes), 자궁내막 암종(carcinoma of the endometrium), 자궁경부암종(carcinoma of the cervix), 질 암종(carcinoma of the vagina), 외음부 암종(carcinoma of the vulva), 호지킨 병(Hodgkin's Disease), 식도암(cancer of the esophagus), 소장암(cancer of the small intestine), 내분비계의 암(cancer of the endocrine system), 갑상샘암(cancer of the thyroid gland), 부갑상샘암(cancer of the parathyroid gland), 부신암(cancer of the adrenal gland), 연조직 육종(sarcoma of soft tissue), 요도암(cancer of the urethra), 음경암(cancer of the penis), 전립선암(prostate cancer), 방광암(cancer of the bladder), 신장 또는 요관암(cancer of the kidney or ureter), 신세포 암종(renal cell carcinoma), 신우암종(carcinoma of the renal pelvis), 중피종(mesothelioma), 간세포암(hepatocellular cancer), 담관암(biliary cancer),만성 또는 급성 백혈병(chronic or acute leukemia), 림프구성 백혈병, 중추신경계(CNS)의 신생물, 척추종양(spinal axis tumors), 뇌간교종(brain stem glioma), 다형성 교아종(glioblastoma multiforme), 성상세포종(astrocytomas), 신경초종(schwannomas), 뇌질피복 세포증(ependymomas), 수아 세포종(medulloblastomas), 수막종(meningiomas), 편평세포 암종(squamous cell carcinomas), 뇌하수체 샘종(pituitary adenomas), 위의 암 중 어느 하나의 저항성 및/또는 불응성 버전, 및 위의 암 중 하나 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0119] 일부 구현예에서, 암은 B-세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), 중피종, 림프종, 췌장 암종, 폐암, 위암, 식도암, 방광 암종, 뇌암, 두경부암, 흑색종 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0120] 다른 구현예에서, 폐암은 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 폐의 선암종, 폐의 편평 세포 암종이다.

[0121] 다른 구현예에서, 유방암은 삼중 음성 유방암(TNBC)이다.

[0122] 다른 구현예에서, 뇌암은 신경교종, 교아세포종, 성상세포종, 수막종, 수아세포종, 말초신경 외배엽 종양, 및 두개인두종으로 이루어진 군으로부터 선택된 뇌 종양이다.

[0123] 여전히 다른 구현예에서, 암은 외투 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 버킷 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 및 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL)으로 이루어진 군으로부터 선택된 림프종이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 성인 T-세포 백혈병/림프종이란 표현은 혈액(백혈병), 림프절(림프종), 피부, 또는 신체의 다수의 영역에서 발견될 수 있는 희귀하고 흔한 공격성 T 세포-림프종을 지칭한다.

[0124] 위에서 일반적으로 기술된 바와 같이, 메틸티오아데노신 프스포릴라아제(MTAP)는 정상 조직에서 발현되는 효소로서, 메틸티오아데노신(MTA)의 아데닌 및 5-메틸티오리보오스-1-포스페이트로의 전환을 촉매한다. 아데닌은 회수되어 아데노신 모노포스페이트를 생성하고, 5-메틸티오리보오스-1-포스페이트는 메티오닌과 포름산염으로 전환된다. 이러한 회수 경로로 인해, MTA는, 예를 들어 L-알라노신과 같은 대사 길항 물질(antimetabolite)로 드노보 퓨린 합성이 차단될 때, 대안적인 퓨린 공급원의 역할을 할 수 있다. 많은 인간 및 쥣과 악성 세포에는 MTAP 활성이 결여되어 있다. MTAP 결핍은 조직 배양 세포에서 발견될 뿐만 아니라, 원발성 백혈병, 신경교종, 흑색종, 췌장암, 비소세포 폐암(NSCLC), 방광암, 성상세포종, 골육종, 두경부암, 점액성 연골육종, 자궁경부암, 유방암, 연조직 육종, 비호지킨 림프종, 및 중피종에도 존재한다. 예를 들어, MTAP 널(null), 즉 MTAP-결실인 암세포의 증식은, MAT2A의 소분자 억제제를 사용해 확인된 shRNA로 MAT2A 발현을 녹다운 시킴으로써 억제된다. K. Marjon 등의 *Cell Reports* 15 (2016) 574-587을 참조하고, 참조로서 본원에 통합함. MTAP 널 또는 MTAP-결

실된 암은 MTAP 유전자가 결실되었거나 손실되거나 달리 비활성화된 암 또는 MTAP 단백질이 기능이 감소되었거나 손상되었거나, 존재가 감소된 암이다.

[0125] 따라서, 본 개시의 일 구현예에서는, 암을 앓고 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 암은 MTAP 유전자 및/또는 단백질이 존재하고 충분히 작용 중인 암과 비교했을 때, 또는 야생형 MTAP 유전자를 포함하는 암과 비교했을 때, MTAP 발현의 감소 또는 부재 또는 MTAP 유전자의 부재 또는 MTAP 단백질의 기능 감소를 특징으로 한다. 상기 방법은 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 및/또는 동위이성질체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0126] 또 다른 구현예에서, 대상체에서 MTAP 결실 암을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, MTAP 결실 암은 백혈병, 신경교종, 흑색종, 췌장암, 비소세포 폐암(NSCLC), 방광 암, 성상세포종, 골육종, 두경부암, 점액성 연골육종, 난소암, 자궁내막암, 유방암, 연조직 육종, 림프종, 및 중피종으로부터 선택된다.

[0127] 일구현예에서, MTAP 결실 암은 췌장암이다. 또 다른 구현예에서, MTAP 결실 암은 방광암, 흑색종, 뇌암, 폐암, 췌장암, 유방암, 간암, 식도암, 위암, 대장암, 두경부암, 신장암, 대장암, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 급성 림프구성 백혈병(GBM), 외투 세포 림프종(MCL), 다형성 교아종(GBM), 및 비소세포 폐암(NSCLC)으로부터 선택된다.

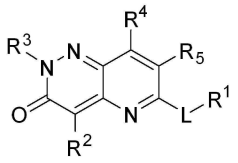
[0128] MTAP 널 세포주의 게놈 분석을 통해 KRAS 돌연변이 또는 p53 돌연변이를 포함하는 세포주가 MAT2A 억제에 민감하다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 본 개시의 일 구현예는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암은 MTAP 발현의 감소 또는 부재 또는 MTAP 유전자의 부재 또는 MTAP 단백질의 기능 감소를 특징으로 하고, 상기 방법은 식 I의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 추가로 상기 암은 돌연변이체 KRAS 또는 돌연변이체 p53의 존재를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 대상체에서 돌연변이체 KRAS 또는 돌연변이체 p53을 갖는 MTAP 널 암을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 및/또는 동위이성질체의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 암은 MTAP 널 및 KRAS 돌연변이체, MTAP 널 및 p53 돌연변이체, 또는 MTAP 널, KRAS 돌연변이체 및 p53 돌연변이체의 각각이다.

[0129] 용어 "돌연변이체 KRAS" 또는 "KRAS 돌연변이"는 정상적인 기능을 변경시키는 활성화 돌연변이를 포함하는 KRAS 단백질 및 이러한 단백질을 암호화하는 유전자를 지칭한다. 예를 들어, 돌연변이체 KRAS 단백질은 위치 12 또는 13에서 단일 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, KRAS 돌연변이체는 G12X 또는 G13X 치환을 포함하고, 여기서 X는 표시된 위치에서 임의의 아미노산 변화를 나타낸다. 특정 구현예에서, 치환은 G12V, G12R, G12C 또는 G13D이다. 또 다른 구현예에서, 치환은 G13D이다. "돌연변이체 p53" 또는 "p53 돌연변이"란 종양 억제 기능을 억제하거나 제거하는 돌연변이를 포함하는 p53 단백질(또는 상기 단백질을 암호화하는 유전자)을 의미한다. 일 구현예에서, 상기 p53 돌연변이는, Y126_스플라이스, K132Q, M133K, R174fs, R175H, R196*, C238S, C242Y, G245S, R248W, R248Q, I255T, D259V, S261_스플라이스, R267P, R273C, R282W, A159V 또는 R280K이다. 일 구현예에서, 전술한 암은비소세포 폐암(NSCLC), 췌장암, 두경부암, 위암, 유방암, 대장암 또는 난소암이다.

[0130] 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 질환 관련 단백질의 분해를 위한 리간드로서 유용하다. 이러한 접근법의 예는 PROTAC(PROteolysis TArgeting Chimeras, 단백질분해 표적화 키메라)이다. PROTAC는 이기능성 분자로서, 본원에 개시된 화합물 중 하나로부터 선택되고 표적 단백질에 결합할 수 있는 리간드 모이어티, 및 E3 리가아제에 의해 인식되고 폴리유비퀴틴화되는 펩티드 부분(데그론(degron)으로 지칭됨)과 같은, 리가아제 표적 모이어티 둘 다를 포함한다. 따라서, PROTAC는 표적 단백질에 비공유 결합하고, 데그론을 통해 E3 리가아제를 동원하여, 결합된 표적의 폴리유비퀴틴화 및 분해를 초래한다. 다수의 간행물에는 종양학(oncology)을 포함하는 다양한 치료 영역에서 PROTAC의 전임상적 용도가 기술되어 있다. *예를 들어*, Lu 등의 *Chemistry & Biology* 22 (2015) 755-763 참조.

[0131] **측면**

[0132] 측면 1. 식 I에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서:

[0133]  (I)

[0134] 여기서

[0135] L은 O, S, NR, 또는 결합이고;

[0136] R은 H 또는 C_1-C_6-알킬이고;

[0137] R^1은 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_3-C_6-카르보시클릴, -(C_1-C_6-알킬)(C_3-C_6-카르보시클릴), 및 -(C_1-C_6-알킬)(C_3-C_6-시클로알케닐)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서

[0138] R^1 내의 임의의 알킬은 직쇄 또는 분지쇄이고,

[0139] R^1은 1-6 할로에 의해 임의 치환되거나;

[0140] L이 NR인 경우, R 및 R^1은 L과 조합하여, 하나 이상의 R^A에 의해 임의 치환되는 3-원 내지 6-원의 헤테로시클로알킬(여기서 1-4개의 고리 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)을 나타내고;

[0141] R^2 및 R^3은 C_6-C_{10}-아릴, C_3-C_6-카르보시클릴, 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴(여기서, 1-4 헤테로아릴 구성원은 N, O, 및 S 로부터 독립적으로 선택됨), 및 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬(여기서 1-4 헤테로시클로알킬 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0142] 여기서 R^2 및 R^3은 R^A, OR^A, 할로, -N=N- R^A, NR^AR^B, -(C_1-C_6-알킬)NR^AR^B, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, -OC(O)R^A, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 독립적으로 및 임의로 치환되고;

[0143] R^4는 H, C_1-C_6-알킬(하나 이상의 할로에 의해 임의 치환됨), -OH, 할로, -CN, -O(C_1-C_6-알킬)(하나 이상의 할로에 의해 임의 치환됨), -OH, 할로, -CN, -(C_1-C_6-알킬)NR^AR^B, 및 -NR^AR^B로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0144] R^5는 H, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, 할로, -CN, 및 -NR^CR^D로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0145] R^A 및 R^B는 H, -CN, -하이드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, $-NH_2$, $-S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6-알킬), $-S(O)_{0-2}$-(C_6-C_{10}-아릴), -C(O)(C_1-C_6-알킬), -C(O)(C_3-C_{14}-카르보시클릴), -C_3-C_{14}-카르보시클릴, -(C_1-C_6-알킬)(C_3-C_{14}-카르보시클릴), C_6-C_{10}-아릴, 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 및 -(C_1-C_6-알킬)-(3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬)(여기서 1-4 헤테로시클로알킬 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), 및 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴(여기서 1-4 헤테로아릴 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0146] 여기서 R^A 및 R^B의 각각의 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보시클릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴 모이어티는 하이드록시, 할로, -NR'_2 (여기서 각각의 R'은 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_6-C_{10}-아릴, 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 및 -(C_1-C_6-알킬)-(3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬) (여기서 1-4 고리 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), 및 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴(여기서 1-4 헤테로아릴 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨), -NHC(O)(OC_1-C_6-알킬), $-NO_2$, -CN, 옥소, -C(O)OH, -C(O)O(C_1-C_6-알킬), -C_1-C_6-알킬(C_1-C_6-알콕시), -C(O)NH_2, C_1-C_6-알킬, -C(O)C_1-C_6-알킬, -OC_1-C_6-알킬, -Si(C_1-C_6-알킬)$_3$, $-S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6-알킬), C_6-C_{10}-아릴, -(C_1-C_6-알킬)(C_6-C_{10}-아릴), 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 및 -(C_1-C_6-알킬)-(3-원 내지 14-원의 헤테로

고리)(여기서 1-4 헤테로고리 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), 및 -O(C_6-C_{14}-아릴)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 R^A 및 R^B 내의 각각의 알킬, 알케닐, 아릴, 및 헤테로시클로알킬은 하이드록시, -OC_1-C_6-알킬, 할로, $-NH_2$, -(C_1-C_6-알킬)NH_2, -C(O)OH, CN, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고,

[0147] R^C 및 R^D는 H 및 C_1-C_6-알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는;

[0148] 화합물.

[0149] 측면 2. 측면 1에 있어서,

[0150] R^4는 H, 하나 이상의 할로에 의해 임의 치환된 C_1-C_6-알킬, -O(C_1-C_6-알킬), -(C_1-C_6-알킬)NR^AR^B, 및 $-NR^AR^B$(여기서 R^A 및 R^B은 H 및 C_1-C_6-알킬로부터 독립적으로 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0151] R^5는 H, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 및 $-NR^CR^D$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[0152] 측면 3. 측면 1 또는 2에 있어서, R^4 및 R^5 중 적어도 하나는 H인, 화합물.

[0153] 측면 4. 측면 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^4은 H인, 화합물.

[0154] 측면 5. 측면 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R^5은 H인, 화합물.

[0155] 측면 6. 측면 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, R^4 및 R^5 각각은 H인, 화합물.

[0156] 측면 7. 측면 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, R^2는 C_6-C_{10}-아릴 또는 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴인, 화합물.

[0157] 측면 8. 측면 7에 있어서, R^2는 C_6-C_{10}-아릴인, 화합물.

[0158] 측면 9. 측면 8에 있어서, R^2는 페닐인, 화합물.

[0159] 측면 10. 측면 7에 있어서, R^2는 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴이고, 1개의 고리 구성원은 N인, 화합물.

[0160] 측면 11. 측면 10에 있어서, R^2는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴인, 화합물.

[0161] 측면 12. 측면 10 또는 11에 있어서, R^2는 6-원의 헤테로아릴인, 화합물.

[0162] 측면 13. 측면 10 내지 12 중 어느 하나에 있어서, R^2는 피리딜인, 화합물.

[0163] 측면 14. 측면 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, R^3은 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 또는 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴인, 화합물.

[0164] 측면 15. 측면 14에 있어서, R^3은 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 피리디닐, 피리디노닐, 피라다지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 인다졸릴, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 이미다조피리디닐, 피라졸로피리디닐, 트리아졸로피리디닐, 신노리닐, 이속사졸릴, 피라졸릴, 벤조푸라닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로벤조디옥시닐, 및 테트라하이드로벤조디옥시닐로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[0165] 측면 16. 측면 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, R^3은 C_6-C_{10}-아릴인, 화합물.

[0166] 측면 17. 측면 16에 있어서, R^3은 페닐인, 화합물.

[0167] 측면 18. 측면 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, R^2는 페닐이고 R^3은 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 또는 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴인, 화합물.

[0168] 측면 19. 측면 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, L은 O 또는 NR인, 화합물.

[0169] 측면 20. 측면 19에 있어서, R^1은 C_1-C_6-알킬 또는 C_3-C_6-카르보시클릴인, 화합물.

[0170] 측면 21. 측면 19 또는 20에 있어서, R^1은 1개 내지 3개의 F로 임의 치환된 C_1-C_3-알킬인, 화합물.

[0171] 측면 22. 측면 1에 있어서,

[0172] L은 O 또는 NR이고, R은 H이고;

[0173] R^1은 1개 내지 3개의 F로 임의 치환되는 C_1-C_3-알킬이고;

[0174] R^2는 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 또는 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴(여기서 1개의 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 구성원은 N임) 또는 C_6-C_{10}-아릴이고;

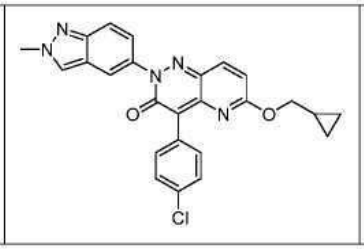
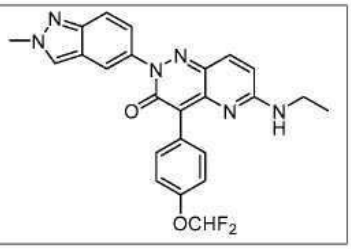
[0175] R^3은 3-원 내지 14-원의 헤테로시클로알킬 또는 5-원 내지 10-원의 헤테로아릴이고, 여기서 1개 내지 3개의 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 구성원은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택되고;

[0176] R^4 및 R^5 각각은 H인, 화합물.

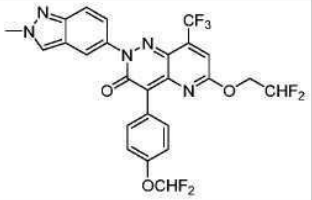
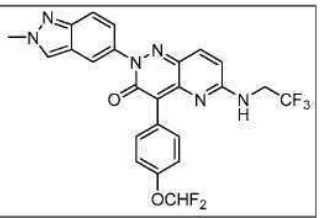
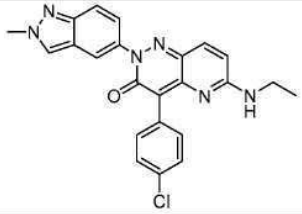
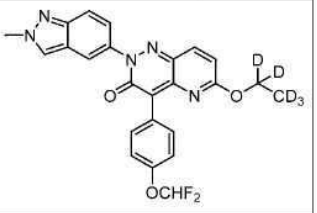
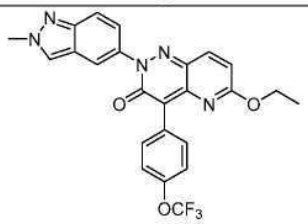
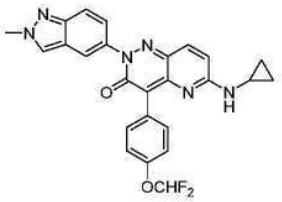
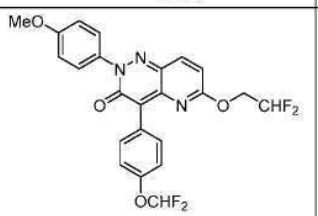
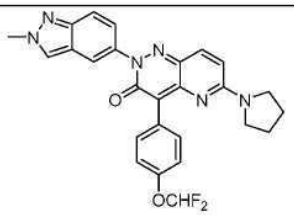
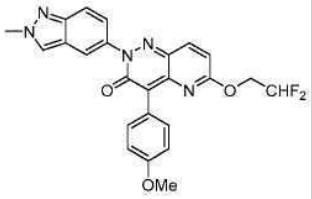
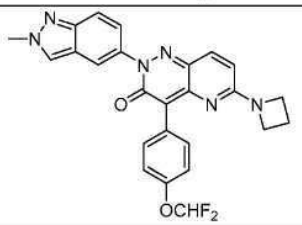
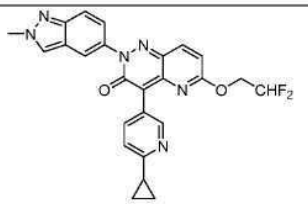
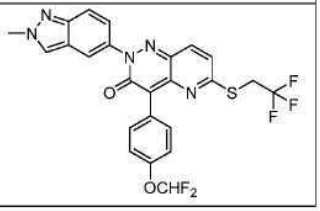
[0177] 측면 23. 측면 22에 있어서, L은 NR인, 화합물.

[0178] 측면 24. 측면 1에 있어서, 화합물은 다음 표로부터 선택되는, 화합물:

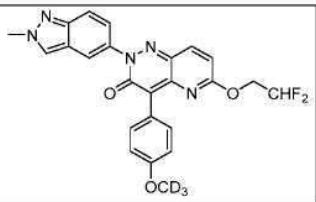
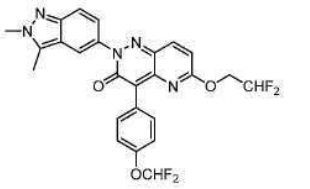
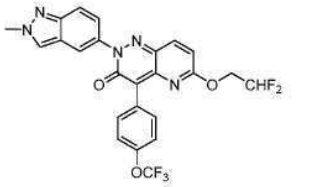
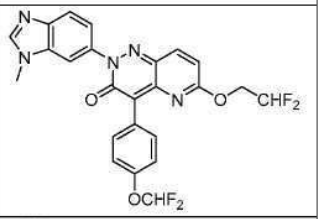
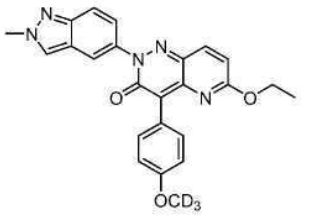
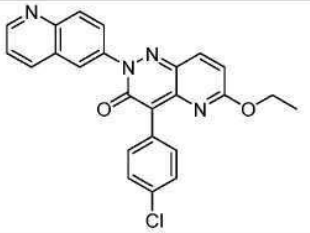
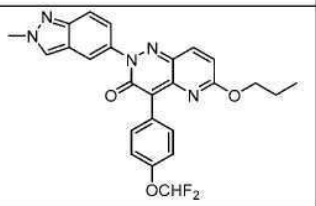
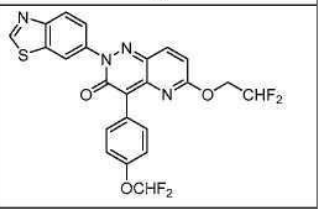
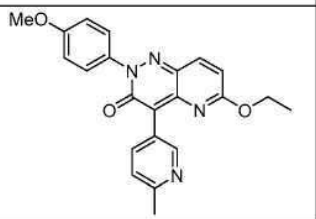
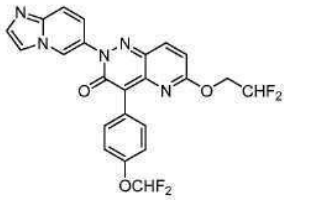
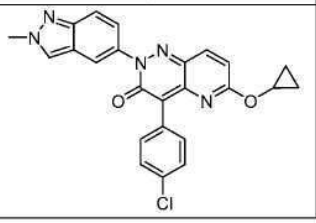
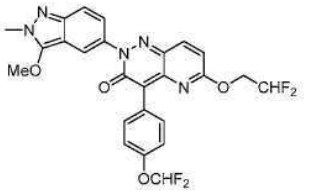
[0179]

101		159	

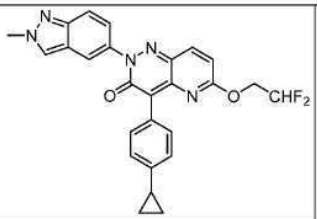
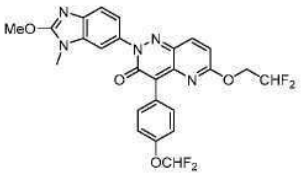
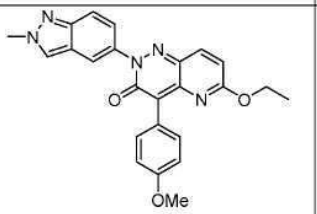
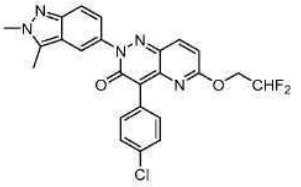
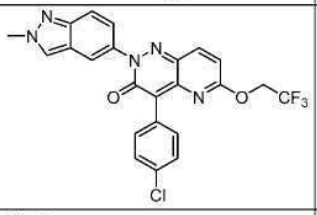
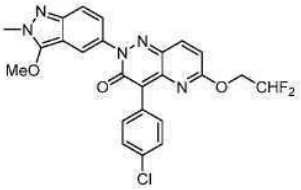
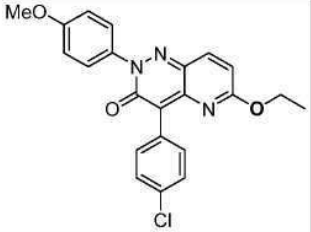
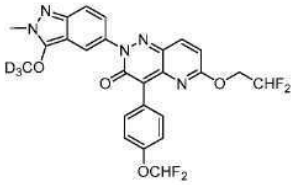
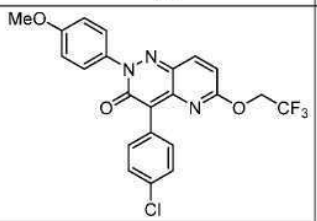
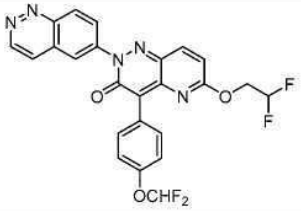
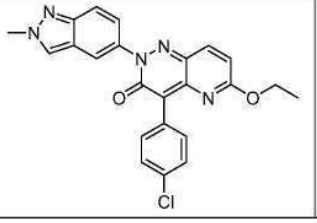
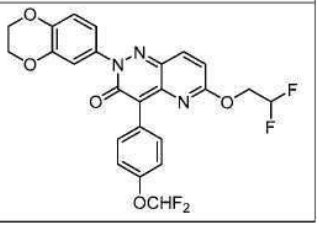
[0180]

102		160	
103		161	
104		162	
105		163	
106		164	
107		165	

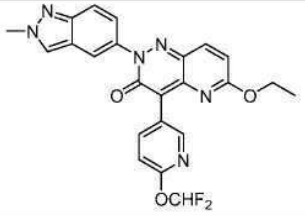
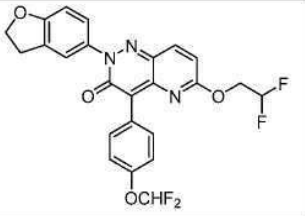
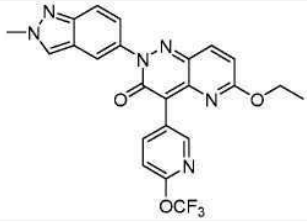
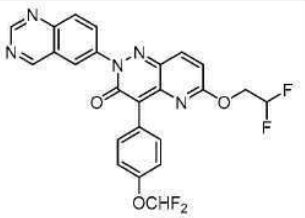
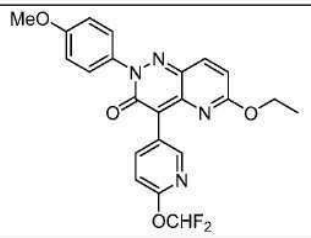
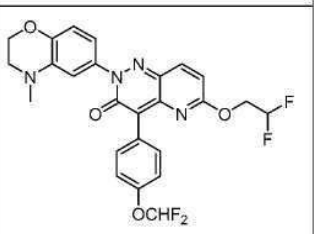
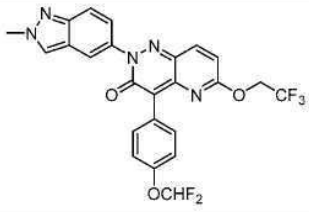
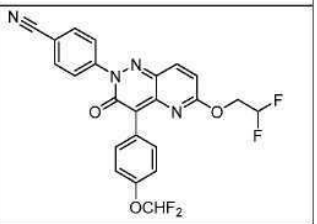
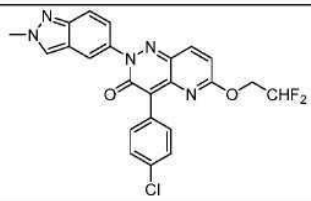
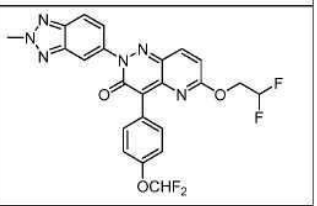
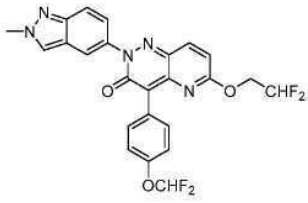
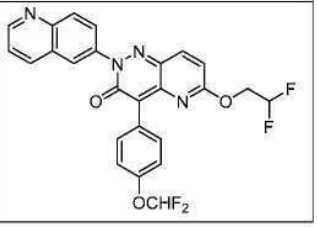
[0181]

108		166	
109		167	
110		168	
111		169	
112		170	
113		171	

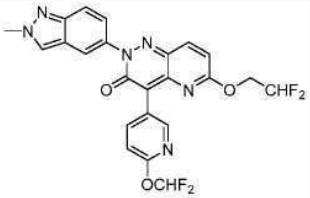
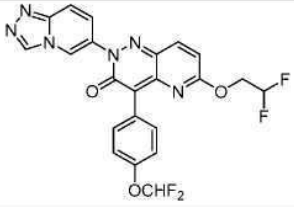
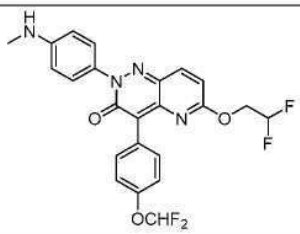
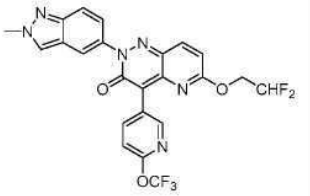
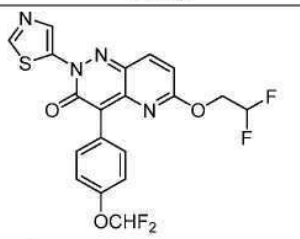
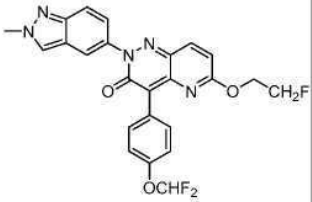
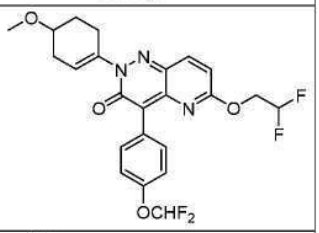
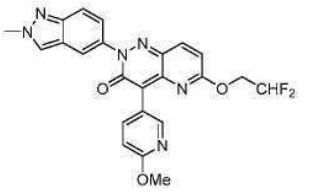
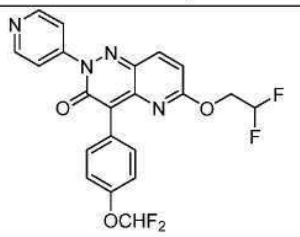
[0182]

114		172	
115		173	
116		174	
117		175	
118		176	
119		177	

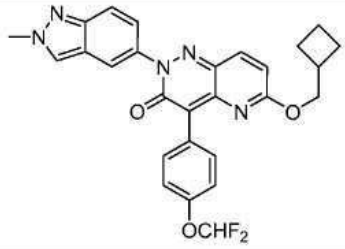
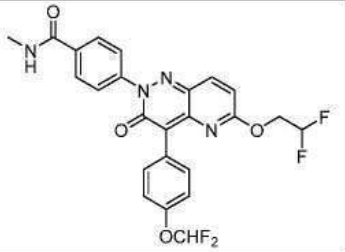
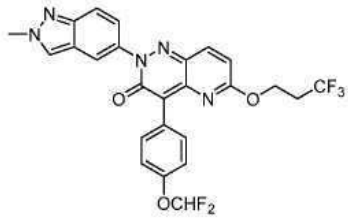
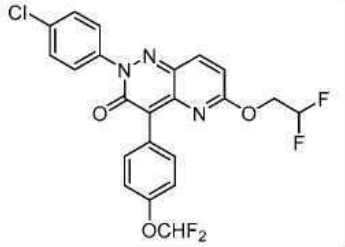
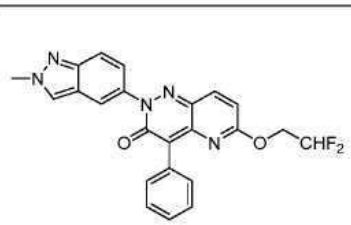
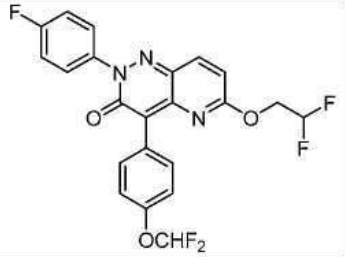
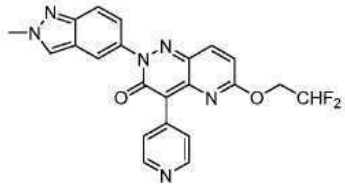
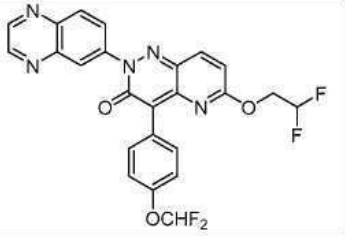
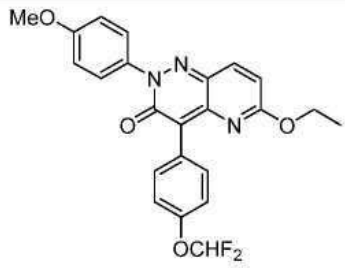
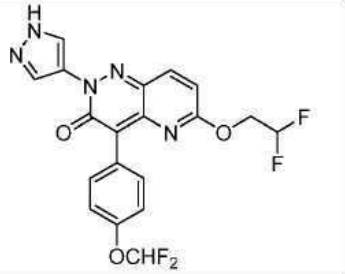
[0183]

120		178	
121		179	
122		180	
123		181	
124		182	
125		183	

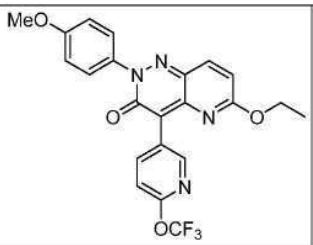
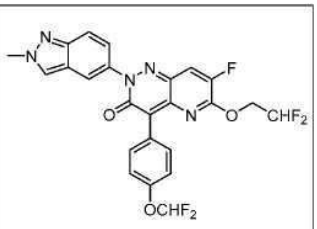
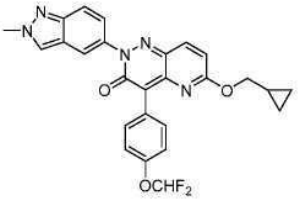
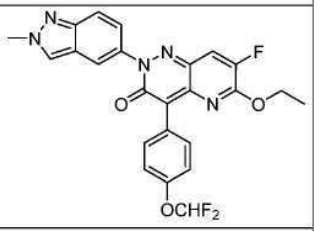
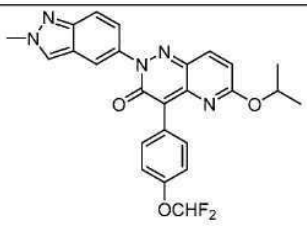
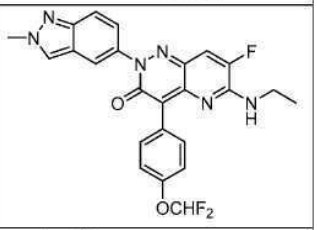
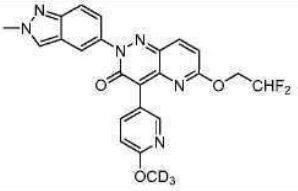
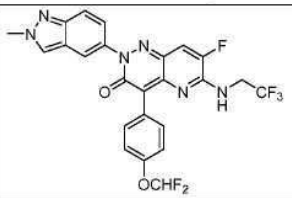
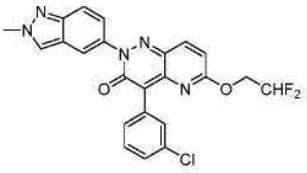
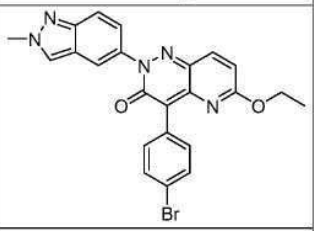
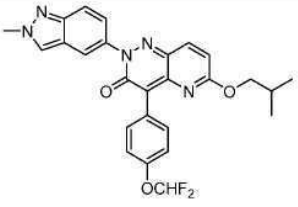
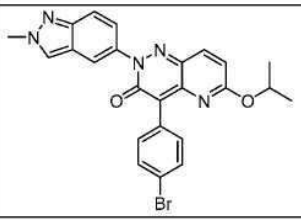
[0184]

126		184	
127		185	
128		186	
129		187	
130		188	

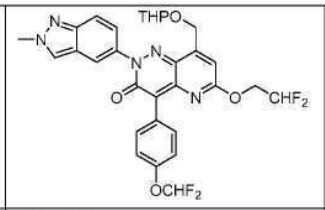
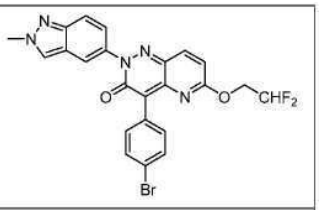
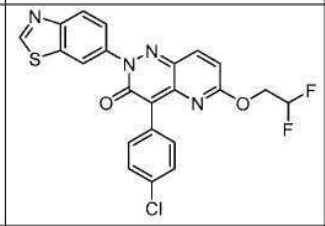
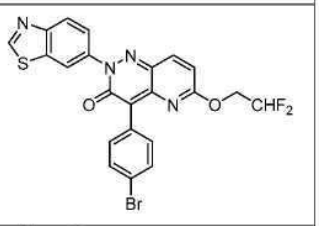
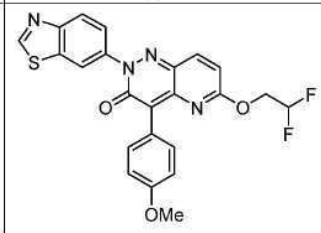
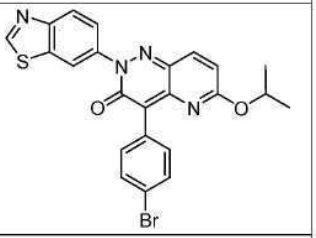
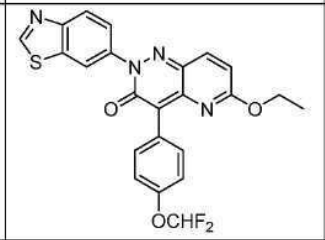
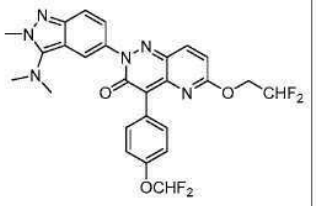
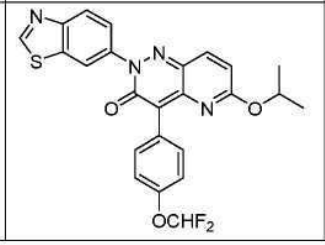
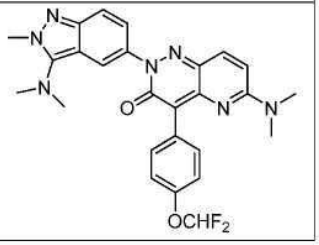
[0185]

131		189	
132		190	
133		191	
134		192	
135		193	

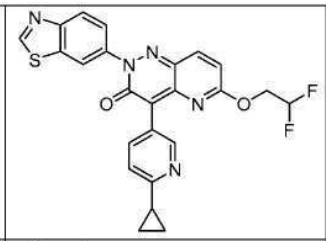
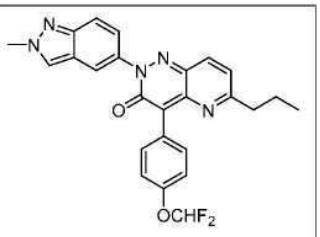
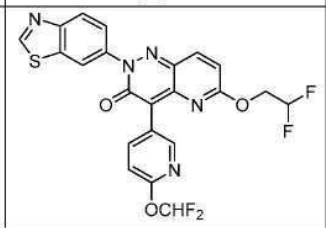
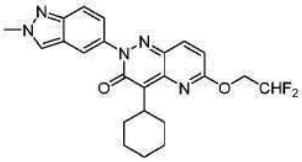
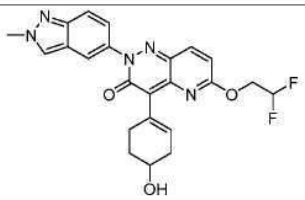
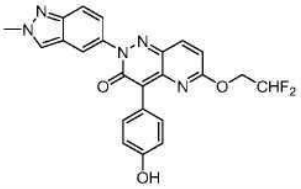
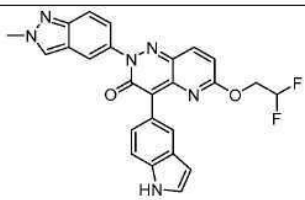
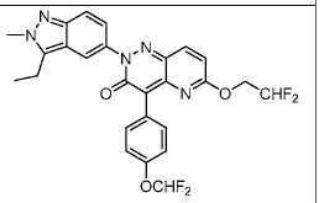
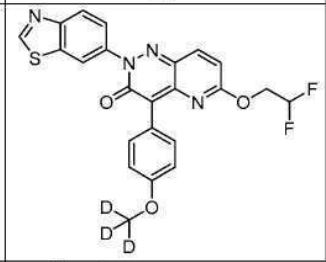
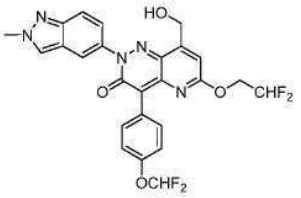
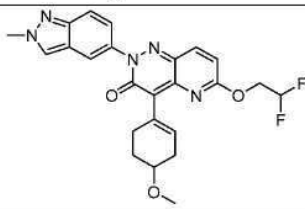
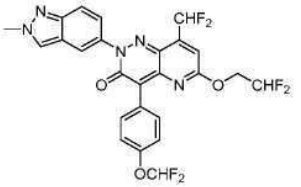
[0186]

136		194	
137		195	
138		196	
139		197	
140		198	
141		199	

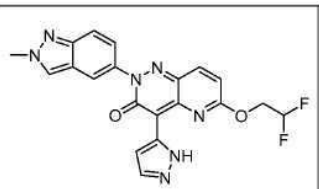
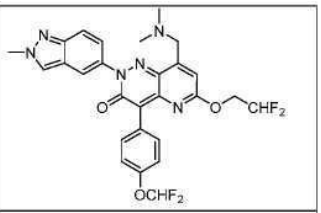
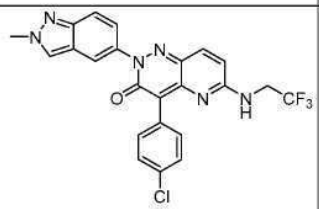
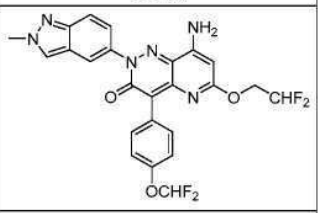
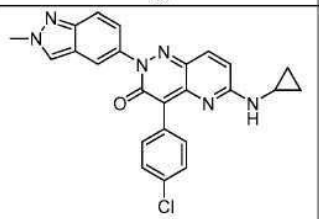
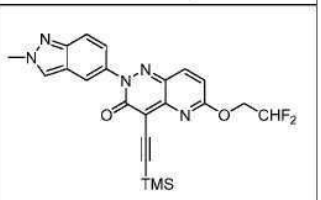
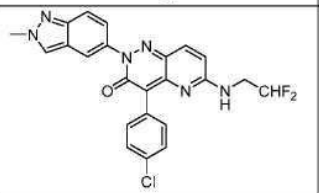
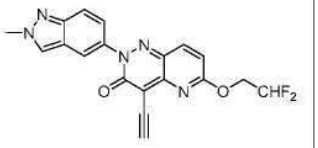
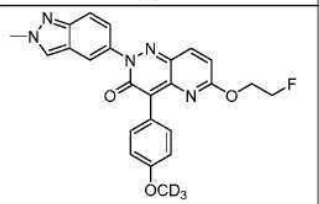
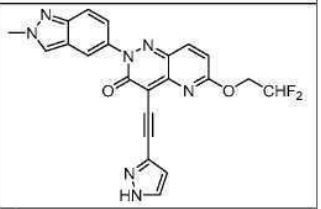
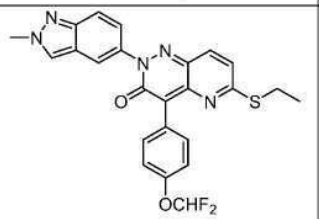
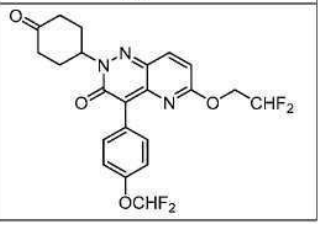
[0187]

142		200	
143		201	
144		202	
145		203	
146		204	

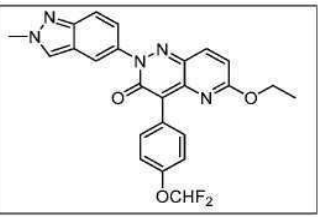
[0188]

147		205	
148		206	
149		207	
150		208	
151		209	
152		210	

[0189]

153		211	
154		212	
155		213	
156		214	
157		215	
158		216	

[0190]

		217	

[0191] 측면 25. 측면 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

[0192] 측면 26. 암을 앓고 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 측면 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 MAT2A 억제제 화합물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0193] 측면 27. 측면 26에 있어서, 암은 MTAP-결실 암인, 방법.

[0194] 측면 28. 세포에서 S-아데노실 메티오닌(SAM)의 합성을 억제하는 방법으로서, 측면 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 상기 세포 내에 도입하는 단계를 포함하는, 방법.

[0195] 측면 29. 측면 28에 있어서, 세포는 대상체 내에 있는, 방법.

[0196] 측면 30. 대상체에서 S-아데노실 메티오닌(SAM)의 합성을 억제하는 방법으로서, 측면 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0197] 측면 31. 암을 앓고 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 측면 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 화합물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0198] 측면 32. 측면 31에 있어서, 암은 MTAP-결실 암인, 방법.

[0199] 측면 33. 측면 26, 27, 31, 및 32 중 어느 하나에 있어서, 암은 중피종(mesothelioma), 신경아세포종(neuroblastoma), 직장 암종(rectum carcinoma), 결장 암종(colon carcinoma), 가족성 선종성 용종증 암종(familiary adenomatous polyposis carcinoma) 및 유전성 비용종증 결장직장암(hereditary non-polyposis colorectal cancer), 식도 암종(esophageal carcinoma), 음순 암종(labial carcinoma), 후두 암종(larynx carcinoma), 하인두 암종(hypopharynx carcinoma), 설 암종(tongue carcinoma), 침샘 암종(salivary gland carcinoma), 위 암종(gastric carcinoma), 선암(adenocarcinoma), 갑상선 수질 암종(medullary thyroidea carcinoma), 유두갑상선 암종(papillary thyroidea carcinoma), 신 암종(renal carcinoma), 신장 실질 암종(kidney parenchym carcinoma), 난소 암종(ovarian carcinoma), 자궁경부 암종(cervix carcinoma), 자궁체부 암종(uterine corpus carcinoma), 자궁내막 암종(endometrium carcinoma), 융모막 암종(chorion carcinoma), 췌장 암종(pancreatic carcinoma), 전립선 암종(prostate carcinoma), 방광 암종(bladder carcinoma), 고환 암종(testis carcinoma), 유방 암종(breast carcinoma), 비뇨기 암종(urinary carcinoma), 흑색종(melanoma), 뇌종양(brain tumors), 림프종(lymphoma), 두경부암(head and neck cancer), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphatic leukemia, ALL), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphatic leukemia, CLL), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia, CML), 간세포 암종(hepatocellular carcinoma), 담낭 암종(gall bladder carcinoma), 기관지 암종(bronchial carcinoma), 소세포 폐암종(small cell lung carcinoma), 비소세포 폐암종(non-small cell lung carcinoma), 다발성 골수종(multiple myeloma), 기저세포종(basalioma), 기형종(teratoma), 망막아종(retinoblastoma), 맥락막 흑색종(choroidea melanoma), 생식세포종(seminoma), 횡문근 육종(rhabdomyo sarcoma), 골 육종(osteosarcoma), 연골 육종(chondrosarcoma), 근 육종(myosarcoma), 지방 육종(liposarcoma), 섬유 육종(fibrosarcoma), 유잉 육종(Ewing sarcoma), 및 형질세포종(plasmocytoma)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0200] 측면 34. 측면 31 또는 32에 있어서, 암은 B-세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), 중피종, 림프종, 췌장 암종, 폐암, 위암, 식도암, 방광 암종, 뇌암, 두경부암, 흑색종 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0201] 측면 35. 측면 34에 있어서, 암은 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폐암인, 방법.

[0202] 측면 36. 측면 34에 있어서, 암은 신경교종, 교아세포종, 성상세포종, 수막종, 수아세포종, 말초신경 외배엽 종양, 및 두개인두종으로 이루어진 군으로부터 선택된 뇌 종양인, 방법.

[0203] 측면 37. 측면 34에 있어서, 암은 삼중 음성 유방암(TNBC)인, 방법.

[0204] 측면 38. 측면 34에 있어서, 암은 외투 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 버킷 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 및 성인 T-세포 백혈병/림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된 림프종인, 방법.

[0205] 측면 39. 암을 앓고 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 암은, 메틸티오아데노신 포스포릴라아제(MTAP) 유전자 또는 단백질이 존재하고/하거나 완전히 작용 중인 암과 비교했을 때 MTAP 유전자 발현의 감소 또는 부재, MTAP 유전자의 부재, MTAP 단백질의 기능 감소를 특징으로 하고, 상기 방법은 측면 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0206] 측면 40. S-아데노실 메티오닌(SAM)의 합성을 억제하기 위한, 측면 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0207] 측면 41. 암을 앓고 있는 대상체에서 암을 치료하기 위한, 측면 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0208] 측면 42. 측면 41에 있어서, 암은 MTAP-결실 암인, 화합물.

[0209] 측면 43. 측면 41 또는 42에 있어서, 암은 중피종(mesothelioma), 신경아세포종(neuroblastoma), 직장 암종(rectum carcinoma), 결장 암종(colon carcinoma), 가족성 선종성 용종증 암종(familiary adenomatous polyposis carcinoma) 및 유전성 비용종증 결장직장암(hereditary non-polyposis colorectal cancer), 식도 암종(esophageal carcinoma), 음순 암종(labial carcinoma), 후두 암종(larynx carcinoma), 하인두 암종(hypopharynx carcinoma), 설 암종(tongue carcinoma), 침샘 암종(salivary gland carcinoma), 위 암종(gastric carcinoma), 선암(adenocarcinoma), 갑상선 수질 암종(medullary thyroidea carcinoma), 유두갑상선 암종(papillary thyroidea carcinoma), 신 암종(renal carcinoma), 신장 실질 암종(kidney parenchym carcinoma), 난소 암종(ovarian carcinoma), 자궁경부 암종(cervix carcinoma), 자궁체부 암종(uterine corpus carcinoma), 자궁내막 암종(endometrium carcinoma), 융모막 암종(chorion carcinoma), 췌장 암종(pancreatic carcinoma), 전립선 암종(prostate carcinoma), 방광 암종(bladder carcinoma), 고환 암종(testis carcinoma), 유방 암종(breast carcinoma), 비뇨기 암종(urinary carcinoma), 흑색종(melanoma), 뇌종양(brain tumors), 림프종(lymphoma), 두경부암(head and neck cancer), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphatic leukemia, ALL), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphatic leukemia, CLL), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia, CML), 간세포 암종(hepatocellular carcinoma), 담낭 암종(gall bladder carcinoma), 기관지 암종(bronchial carcinoma), 소세포 폐암종(small cell lung carcinoma), 비소세포 폐암종(non-small cell lung carcinoma), 다발성 골수종(multiple myeloma), 기저세포종(basalioma), 기형종(teratoma), 망막아종(retinoblastoma), 맥락막 흑색종(choroidea melanoma), 생식세포종(seminoma), 횡문근 육종(rhabdomyo sarcoma), 골 육종(osteosarcoma), 연골 육종(chondrosarcoma), 근 육종(myosarcoma), 지방 육종(liposarcoma), 섬유 육종(fibrosarcoma), 유잉 육종(Ewing sarcoma), 및 형질세포종(plasmocytoma)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[0210] 측면 44. 측면 41 또는 42에 있어서, 암은 B-세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), 중피종, 림프종, 췌장 암종, 폐암, 위암, 식도암, 방광 암종, 뇌암, 두경부암, 흑색종 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[0211] 측면 45. 측면 44에 있어서, 암은 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폐암인, 화합물.

[0212] 측면 46. 측면 44에 있어서, 암은 삼중 음성 유방암(TNBC)인, 화합물.

[0213] 측면 47. 측면 44에 있어서, 암은 신경교종, 교아세포종, 성상세포종, 수막종, 수아세포종, 말초신경 외배엽 종양, 및 두개인두종으로 이루어진 군으로부터 선택된 뇌 종양인, 화합물.

[0214] 측면 48. 측면 41 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 암은 외투 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 버킷 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 및 성인 T-세포 백혈병/림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된 림프종인, 화합물.

[0215] **실시예**

[0216] 본 개시는 다음의 실시예를 참조하여 더욱 완전하게 이해될 것이다. 하지만, 실시예는 본 개시의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0217] 단위 및 용어 목록:

[0218] anhy. 무수

[0219] aq. 수용액

[0220] min 분

[0221] mL 밀리리터

[0222] mmol 밀리몰

[0223] mol 몰

[0224] MS 질량 분광분석

[0225] NMR 핵 자기 공명

[0226] TLC 박층 크로마토그래피

[0227] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0228] RT(r.t.) 실온

[0229] NMR 스펙트럼

[0230] Hz 헤르츠

[0231] δ 화학적 시프트

[0232] *J*결합 상수

[0233] s 단일선

[0234] d 이중선

[0235] t 삼중선

[0236] q 사중선

[0237] m 다중선

[0238] br 넓은

[0239] qd *이중선*의 사중선

[0240] dquin 오중선의 이중선

[0241] dd *이중선의 이중선*

[0242] dt *삼중선의 이중선*

[0243] 용매 및 시약:

[0244] $CHCl_3$클로로포름

[0245] DCM 디클로로메탄

[0246] DMF 디메틸포름아미드

[0247] Et_2O 디에틸 에테르

[0248] EtOH 에틸 알코올

[0249] EtOAc 아세트산에틸

[0250] EA 아세트산에틸

[0251] MeOH 메틸 알코올

[0252] MeCN 아세토니트릴

[0253] PE 석유 에테르

[0254] THF 테트라하이드로푸란

[0255] AcOH 아세트산

[0256] HCl 염산

[0257] H_2SO_4황산

[0258] NH_4Cl 염화암모늄

[0259] KOH 수산화칼륨

[0260] NaOH 수산화나트륨

[0261] K_2CO_3탄산칼륨

[0262] Na_2CO_3탄산나트륨

[0263] TFA 트리플루오로아세트산

[0264] Na_2SO_4황산나트륨

[0265] $NaBH_4$수소화붕소나트륨

[0266] $NaHCO_3$중탄산나트륨

[0267] LiHMDS 리튬 헥사메틸디실릴아미드

[0268] NaHMDS 소듐 헥사메틸디실릴아미드

[0269] LAH 리튬 알루미늄 하이드라이드

[0270] $NaBH_4$수소화붕소나트륨

[0271] LDA 리튬 디이소프로필아미드

[0272] Et_3N 트리에틸아민

[0273] DMAP 4-(디메틸아미노)피리딘

[0274] DIPEA *N,N*-디이소프로필에틸아민

[0275] NH_4OH 수산화암모늄

[0276] EDCI 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드

[0277] HOBt 1-하이드록시벤조트리아졸

[0278] HATU *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N′,N′*-테트라-메틸우로늄

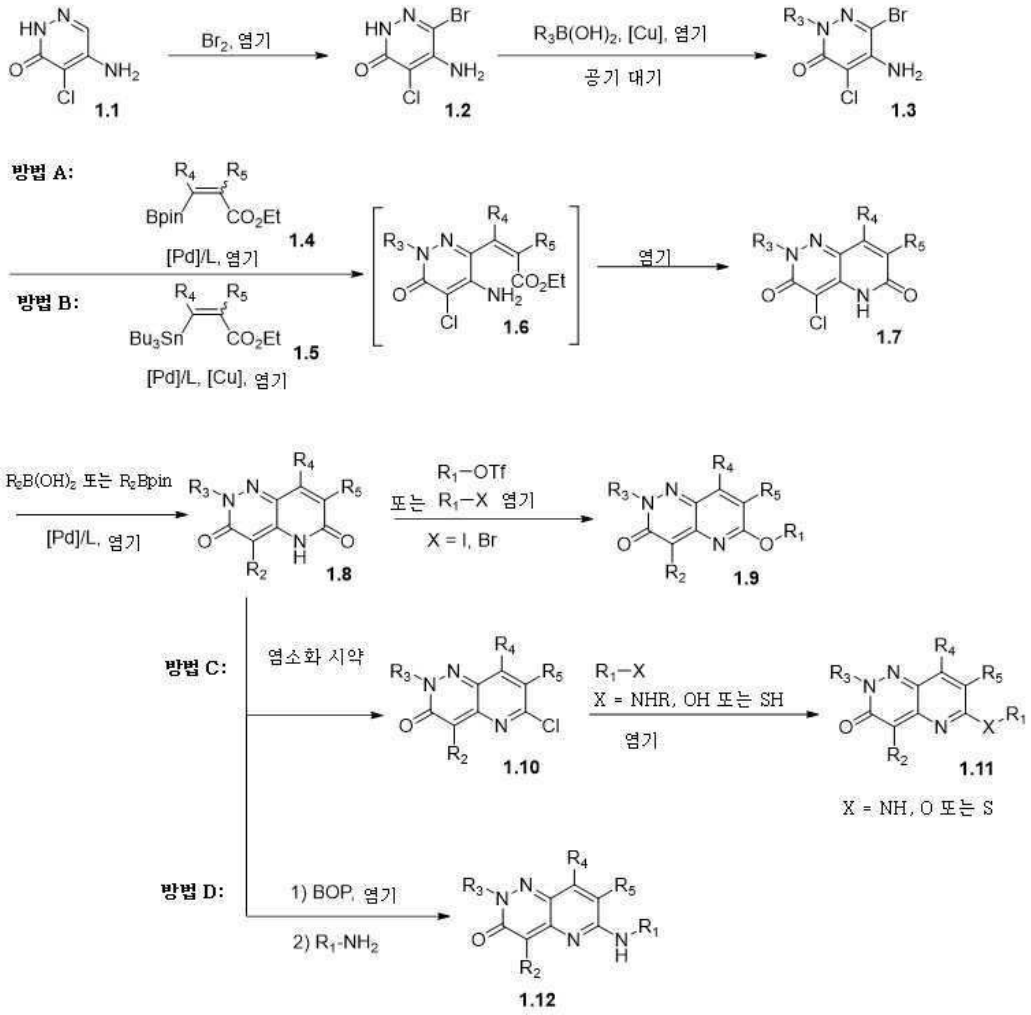
[0279] Xphos 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐

[0280] BINAP 2,2'-비스(디페닐포스파닐)-1,1'-바이나프틸

[0281] **일반 실험**

[0282] 다음의 실시예에서, 시약 및 용매는 상업적 공급원(예컨대, Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI 및 Shanghai Chemical Reagent Company)으로부터 구입하였고, 달리 명시되지 않는 한 추가 정제 없이 사용하였다. Ez Purifier III을 이용해 200~300 메쉬의 실리카 겔 입자가 포함된 컬럼을 사용해 플래시 크로마토그래피를 수행하였다. 분석 및 제조용 박층 크로마토그래피(TLC) 플레이트는 HSGF 254(0.15~0.2 mm 두께, Shanghai Anbang Company, 중국)이었다. Brucker AMX-400 NMR(Brucker, 스위스)를 이용해 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼을 얻었다. 화학적 시프트는 테트라메틸실란의 다운필드에서 백만분율(ppm, δ)로 기록하였다. 질량 스펙트럼은 Waters LCT TOP 질량 분석기(Waters, 미국)에서 전기분무 이온화(ESI)를 사용해 부여하였다. Agilent 1200 액체 크로마토그래피(Agilent, USA, 컬럼: Ultimate 4.6 mm x 50 mm, 5 μm, 이동상 A: 물 중 0.1% 포름산; 이동상 B: 아세토니트릴)를 이용해 HPLC 크로마토그래프를 기록하였다. Initiator 2.5 마이크로파 합성기(Biotage, 스웨덴)를 이용해 마이크로파 반응을 실행하였다.

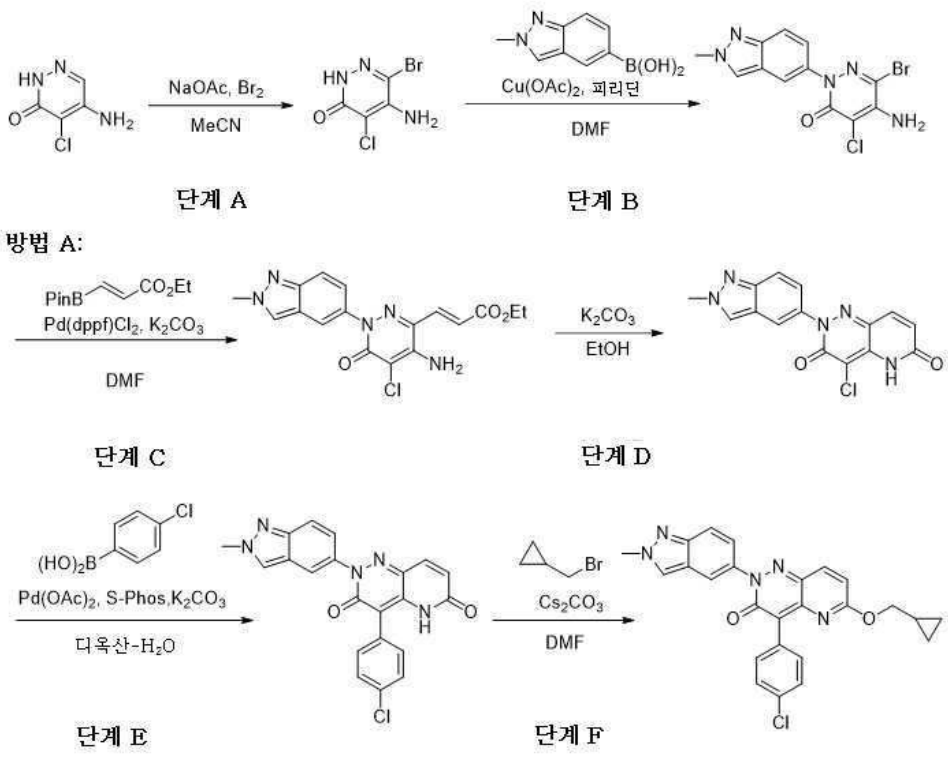
[0283] 일반 절차 I:



[0284]

[0285] 구조 1.9, 1.11 및 1.12의 화합물을 일반 절차 I로 도시된 반응식을 통해 수득하였다. 피리다지논 1.1로 시작하여, 친전자성 브롬화를 이용하여 헤테로환 브롬화물 1.2를 생성하였다. 원하는 R_3 기를 Chan-Lam 커플링을 사용하여 설치하여 화합물 1.3을 생성하였다. 이 단계에서, 원하는 R_4 및 R_5 기를 시약 1.4와의 스즈키(Suzuki) 가교 결합(방법 A) 또는 시약 1.5와의 스틸레(Stille) 가교 결합(방법 B)을 사용하여 설치하였다. 그런 다음, 생성된 중간체 1.6을 염기성 조건 하에서 원하는 이환 코어 1.7로 고리화하였다. 원하는 R_2 기를 스즈키 가교 결합을 사용하여 설치하여 화합물 1.8을 생성하였다. 그런 다음, 화합물 1.8을 알킬화하여 원하는 R_1 기를 설치하고 구조 1.9의 최종 화합물을 제공하였다. 대안적으로, 화합물 1.8을 염소화하여 아릴-클로라이드 1.10을 수득하고, 원하는 R_1을 친핵성 방향족 치환을 통해 설치하여 구조 1.11의 최종 화합물을 수득하였다(방법 C). 대안적으로, 화합물 1.8을 BOP를 사용하여 활성화시키고, 원하는 N-연결 R_1을 친핵성 방향족 치환을 통해 설치하여 구조 1.12의 최종 화합물을 수득하였다(방법 D).

[0286] 일반 절차 I(방법 A)을 통한 실시예 101의 제조:



[0287]

[0288] **단계 A**: 5-아미노-6-브로모-4-클로로피리다진-3(2H)-온

[0289] MeCN(40 mL) 중 5-아미노-4-클로로피리다진-3(2H)-온(1.2 g, 8.2 mmol, 1.0당량) 및 NaOAc(0.74 g, 9.1 mmol, 1.1당량)의 현탁액에 Br_2 (1.45 g, 9.1 mmol, 1.1당량)를 5분에 걸쳐 80 ℃에서 주사기를 통해 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 ℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 얼음으로 냉각시킨 H_2O (20 mL)로 희석시키고, 생성된 백색 침전물을 여과하고, 필터 케이크를 수집하고 감압 하에 건조시켜 5-아미노-6-브로모-4-클로로피리다진-3(2H)-온(1.48 g, 80% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 224, 226 $[M+H]^+$.

[0290] **단계 B**: 5-아미노-6-브로모-4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리다진-3(2H)-온

[0291] DMF(15 mL) 중 5-아미노-6-브로모-4-클로로피리다진-3(2H)-온 (590 mg, 2.63 mmol, 1.0당량)의 현탁액에 (2-메틸-2H-인다졸-5-일)보론산 (555 mg, 3.15 mmol, 1.2당량), $Cu(OAc)_2$ (478 mg, 2.63 mmol, 1.0당량) 및 피리딘 (422 μL, 5.26 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50 ℃ (공기 대기)에서 8시간 동안 교반하고, TLC로 반응을 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)로 희석하고, 생성된 현탁액을 추가로 30분 동안 교반하고, 침전물을 수집하고, 얼음으로 냉각된 H_2O (30 mL x 3) 상에서 세척하고, 감압 하에 건조시켜 5-아미노-6-브로모-4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리다진-3(2H)-온 (770 mg, 82% 수율)을 회-백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 354, 356 $[M+H]^+$.

[0292] **단계 C**: 에틸 (E)-3-(4-아미노-5-클로로-1-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-일)아크릴레이트

[0293] DMF(10 mL) 중 5-아미노-6-브로모-4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리다진-3(2H)-온 (500 mg, 1.41 mmol, 1.0당량)의 용액에 에틸 (E)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아크릴레이트 (350 mg, 1.55 mmol, 1.1당량), $Pd(dppf)Cl_2$ (103 mg, 0.14 mmol, 0.1당량), 및 K_2CO_3 (389 mg, 2.82 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 N_2 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(30 mL)에 붓고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 미정제 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 (E)-3-(4-아미노-5-클로로-1-(2-

메틸-2H-인다졸-5-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-일)아크릴레이트 (316 mg, 60% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 374 $[M+H]^+$.

[0294] **단계 D**: 4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온

[0295] EtOH(10 mL) 중 에틸 (E)-3-(4-아미노-5-클로로-1-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-일)아크릴레이트 (400 mg, 1.07 mmol, 1.0당량)의 용액에 K_2CO_3 (295 mg, 2.14 mmol, 2.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 얼음물(30 mL)을 가하고 혼합물을 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 미정제 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (319 mg, 85% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 328 $[M+H]^+$.

[0296] **단계 E**: 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온

[0297] 디옥산/H_2O (110 mL, 10/1, v/v) 중 4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (1 g, 3.05 mmol, 1.0당량), (4-클로로페닐)보론산 (954 mg, 6.1 mmol, 2.0당량), $Pd(OAc)_2$ (68 mg, 0.3 mmol, 0.1당량.), S-Phos (251 mg, 0.61 mmol, 0.2당량) 및 K_2CO_3 (1.26 g, 9.15 mmol, 3.0 당량)의 용액을, 110℃에서 N_2 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 얼음물(30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 미정제 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (700 mg, 57% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS: *m/z* 404 $[M+H]^+$.

[0298] **단계 F**: 4-(4-클로로페닐)-6-(시클로프로필메톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

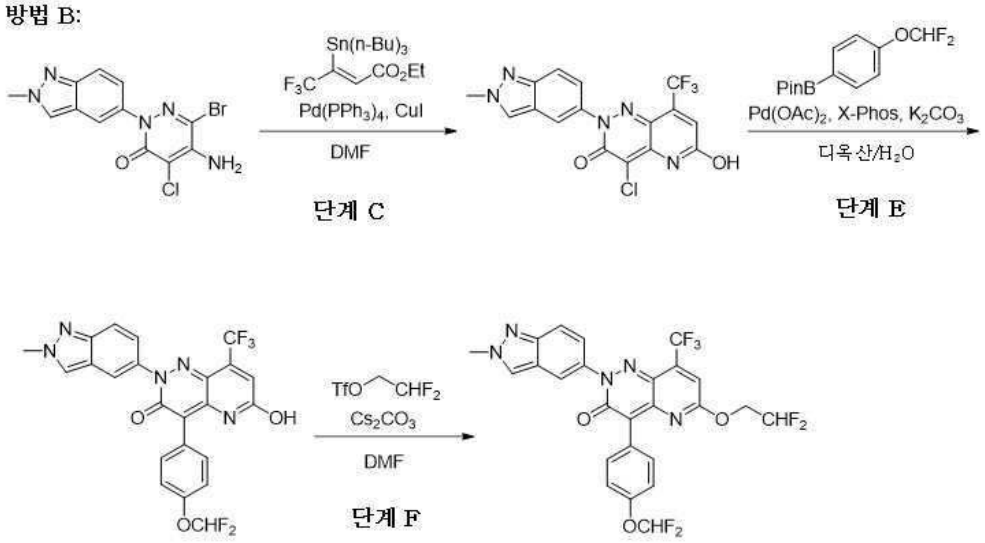
[0299] DMF(3 mL) 중 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (200 mg, 0.495 mmol, 1.0당량), (브로모메틸)시클로프로판 (0.2 mL, 2.0 mmol, 4.0당량), Cs_2CO_3 (484 mg, 1.5 mmol, 3.0당량)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 여액을 분취-HPLC로 정제하여 4-(4-클로로페닐)-6-(시클로프로필메톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온을 수득하였다(**실시예 101**).

[0300] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.55 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 9.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36-1.19 (m, 1H), 0.64-0.57 (m, 2H), 0.37-0.33 (m, 2H).

[0301] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 458 $[M+H]^+$

[0302] 일반 절차 I(방법 B)을 *통한* 실시예 102 제조:

방법 B:



[0303]

[0304] **단계 C**: 4-클로로-6-하이드록시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-8-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0305] N_2 분위기 하에 DMF (10 mL) 중 5-아미노-6-브로모-4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리다진-3(2H)-온 (1 g, 2.8 mmol, 1.0당량), 에틸 (Z)-4,4,4-트리플루오로-3-(트리부틸스탄닐)부트-2-에노에이트 (참조: Synlett, 2012, *23*, 755-759) (2.6 g, 5.6 mmol, 2.0당량), $Pd(PPh_3)_4$ (655 mg, 0.567 mmol, 0.2당량) 및 CuI (216 mg, 1.13 mmol, 0.4당량)의 용액을 100 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CsF(포화 수용액)(30 mL)로 급냉시키고, 추가로 30분 동안 교반하고, 생성된 현탁액을 여과하고, 침전물을 수집하고, EtOAc(20 mL)로 분쇄하여 4-클로로-6-하이드록시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-8-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (800 mg, 71% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 396 $[M+H]^+$.

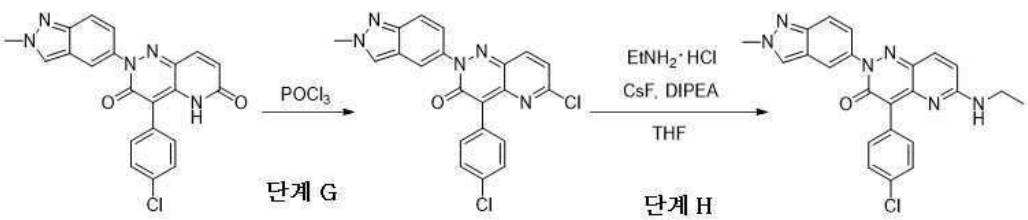
[0306] **6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-8-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 102)**을 일반 절차 I(단계 E, F)을 *통해* 2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란 및 2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트로부터 합성하였다.

[0307] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.56 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 9.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J_{HF} = 73.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (tt, J_{HF} = 54.0 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 4.63 (td, J_{HF} = 14.8 Hz, J = 2.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H).

[0308] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 568 $[M+H]^+$.

[0309] 일반 절차 I(방법 C)을 *통한* 실시예 103 제조:

방법 C:



[0310]

[0311] **단계 G**: 6-클로로-4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0312] $POCl_3$ (5 mL) 중 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (100

mg, 0.284 mmol 1.0당량)의 용액을 80 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 과량의 $POCl_3$을 감압 하에 제거하고, 여액을 얼음으로 냉각된 $NaHCO_3$ (포화 수용액) (10 mL)에 조심스럽게 붓고, 생성된 혼합물을 DCM(10 mL x 3)으로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 미정제 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-클로로-4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (60 mg, 57% 수율)을 적색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 422 $[M+H]^+$.

[0313] **단계 H:** 4-(4-클로로페닐)-6-(에틸아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

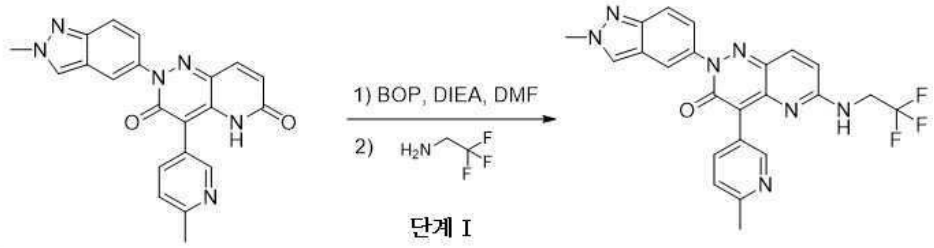
[0314] THF(3 mL) 중 6-클로로-4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (60 mg, 0.142 mmol, 1.0당량), 에틸아민 하이드로클로라이드 (58 mg, 0.71 mmol, 5.0당량), CsF (108 mg, 0.71 mmol 5.0당량), 및 DIPEA (92 mg, 0.71 mmol, 5.0당량)의 용액을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 미정제 여액을 분취-HPLC에 의해 정제하여 4-(4-클로로페닐)-6-(에틸아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온을 수득하였다 (**실시예 103**).

[0315] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.46 (s, 1H), 8.34 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0316] **LC-MS (ESI):** *m/z* 431 $[M+H]^+$.

[0317] 일반 절차 I(방법 D)을 *통한* 실시예 301 제조:

방법 D:

[0318] 

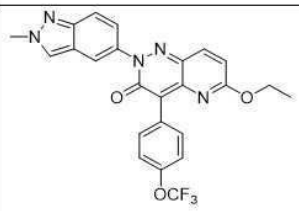
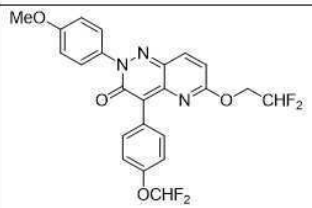
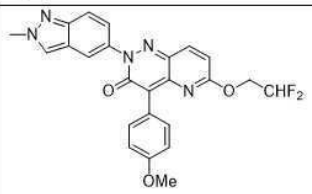
[0319] **단계 I:** 2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(6-메틸피리딘-3-일)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 301**)

[0320] DMF(5 mL) 중 6-하이드록시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(6-메틸피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (100 mg, 0.26 mmol, 1.0당량), BOP (173 mg, 0.39 mmol, 1.5당량)의 용액에 DIEA(0.13 mL, 0.78 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민(0.06 mL, 0.78 mmol, 3.0당량)을 첨가하고 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 얼음물(10 mL)을 첨가하여 반응물을 급냉시키고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(6-메틸피리딘-3-일)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 301**)을 수득하였다.

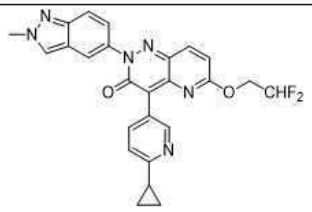
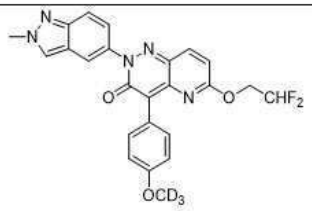
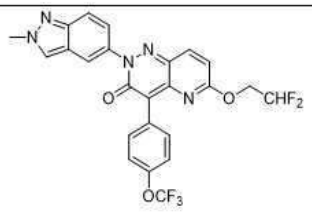
[0321] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.86 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

[0322] **LC-MS (ESI):** *m/z* 466 $[M+H]^+$.

[0323] **일반 절차 I(방법 A)**에 대해 위에 제시된 절차를 사용해 적절한 출발 물질을 사용해 다음의 화합물들을 합성하였다:

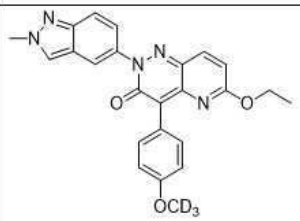
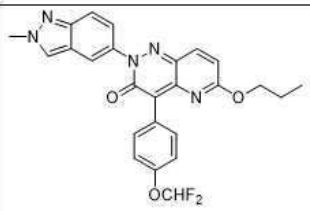
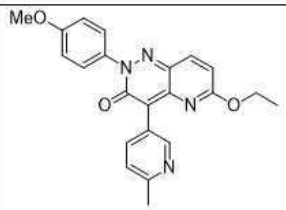
화합물 번호	구조	특징 분석
실시예 104	 6-에톡시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 482.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.50 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
실시예 105	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(4-메톡시페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 476.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (t, J_{HF} = 73.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.36 (t, J_{HF} = 54.4 Hz, 1H), 4.55 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 2.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).
실시예 106		LC-MS (ESI): m/z 464.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.50 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.41 (t, J_{HF} =

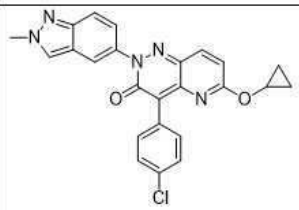
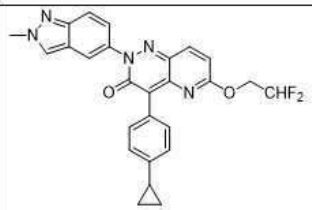
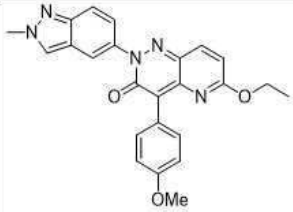
[0324]

	6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	54.4 Hz, 1H), 4.60 (td, J_{HF} = 14.8 Hz, J = 2.8 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).
실시예 107	 4-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 475.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.42 (tt, J_{HF} = 54.5 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.62 (td, J_{HF} = 15.2, J = 3.2 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 4H).
실시예 108	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(메톡시-d_3)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 467.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.49 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.41 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.60 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, 3.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H).
실시예 109	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 518.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.51 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.39 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 4.58 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H).

[0325]

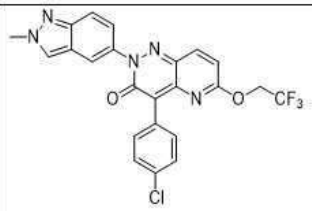
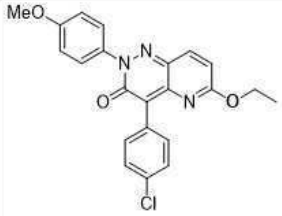
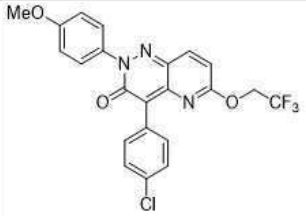
[0326]

실시예 110	 6-에톡시-4-(4-(메톡시-d_3)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 431.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H).
실시예 111	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-프로폭시피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 478.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 1.72 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
실시예 112	 6-에톡시-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-메틸피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 389.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.2 Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 6.8 Hz, 2.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

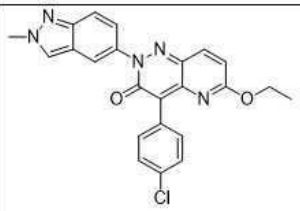
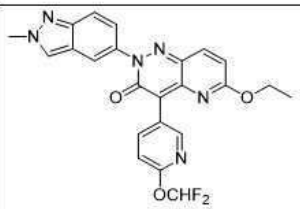
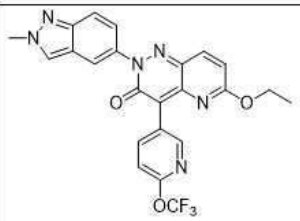
실시예 113	 4-(4-클로로페닐)-6-시클로프로폭시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 444.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ: 8.51 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 6.8 Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 6.8 Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 0.91-0.83 (m, 4H).
실시예 114	 4-(4-시클로프로필페닐)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 474.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.50 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.45 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 4.58 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 2H), 0.77-0.70 (m, 2H).
실시예 115	 6-에톡시-4-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 428.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz,, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

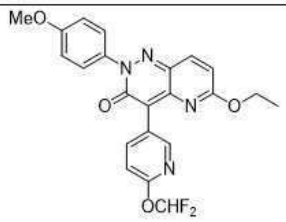
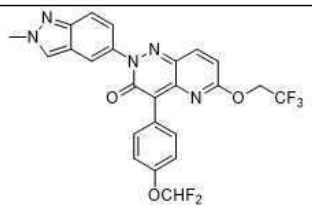
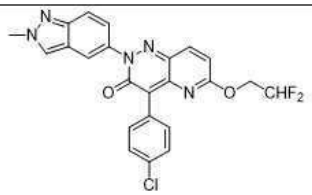
[0327]

[0328]

실시예 116	 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 486.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.50 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.99 (q, J_{HF} = 8.9 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H).
실시예 117	 4-(4-클로로페닐)-6-에톡시-2-(4-메톡시페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 408.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
실시예 118	 4-(4-클로로페닐)-2-(4-메톡시페닐)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 462.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14-7.07 (m, 3H), 4.98 (q, J_{HF} = 8.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

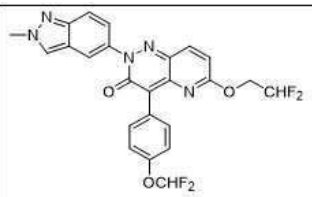
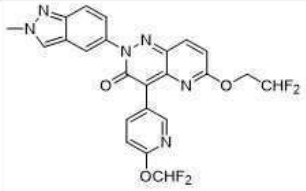
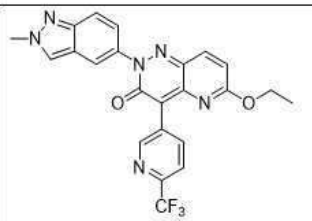
[0329]

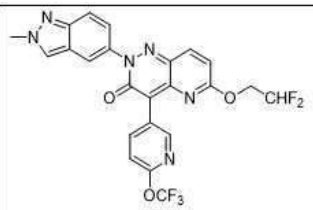
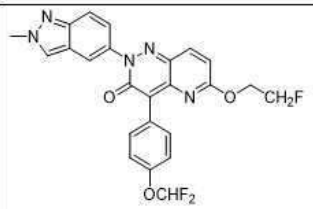
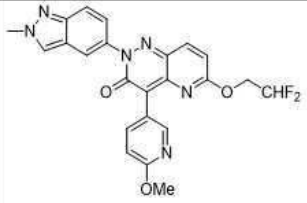
실시예 119	 4-(4-클로로페닐)-6-에톡시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 432.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 9.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.34 (q, 2H), 4.23 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
실시예 120	 4-(6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-6-에톡시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 465.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 8.5 Hz, 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.82 (t, J_{HF} = 72.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.0 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
실시예 121	 6-에톡시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 483.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49-8.42 (m, 1H), 8.04 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

실시예 122	 4-(6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-6-에톡시-2-(4-메톡시페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 441.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.80 (t, J_{HF} = 72 Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
실시예 123	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 518.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J_{HF} = 72.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J_{HF} = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.00 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H).
실시예 124	 4-(4-클로로페닐)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 468.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.38 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.59 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H).

[0330]

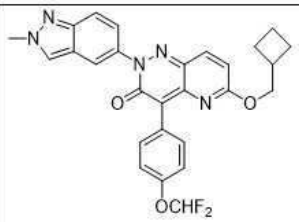
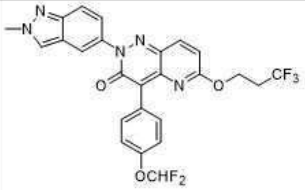
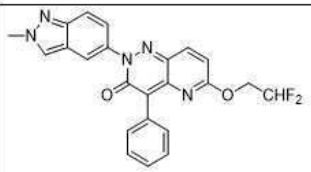
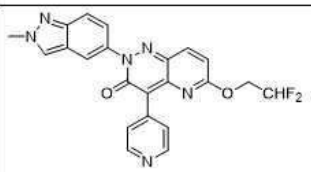
[0331]

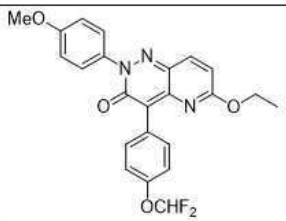
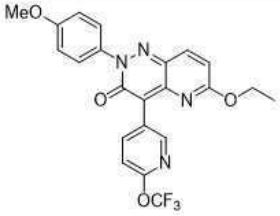
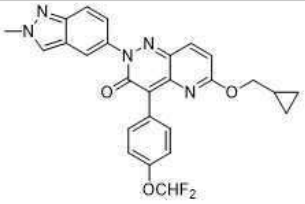
실시예 125	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 500.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.50 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.59 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H).
실시예 126	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 501.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.41 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.61 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H).
실시예 127	 6-에톡시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 467.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.06-8.02 (m, 3H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

실시예 128	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 519.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.77 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.60 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H).
실시예 129	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-(2-플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 482.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.50 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 6.8 Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.70-4.69 (m, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.22 (s, 3H).
실시예 130	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 465.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (t, J_{HF} = 54.4 Hz, 1H), 4.62 (td, J_{HF} = 14.8 Hz, J= 2.8 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

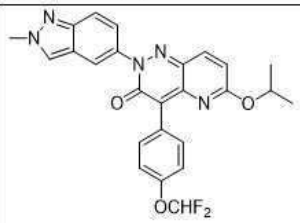
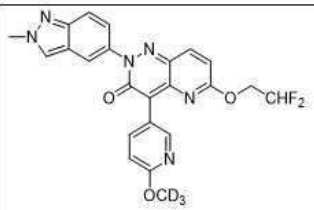
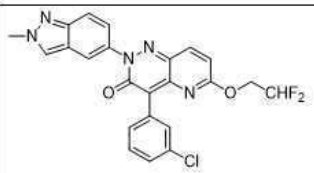
[0332]

[0333]

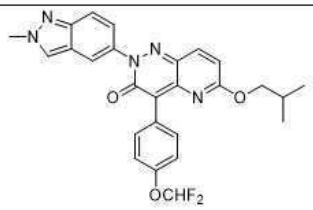
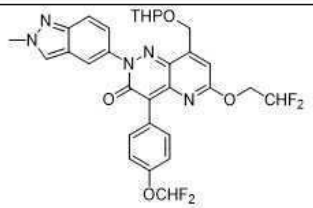
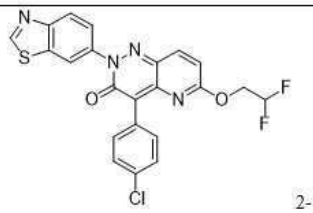
실시예 131	 6-(시클로부틸메톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 504.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.8-2.63 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.92-1.70 (m, 4H).
실시예 132	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온-온	LC-MS (ESI): m/z 532.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J_{HF} = 72.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.87-2.75 (m, 2H).
실시예 133	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-페닐피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 434.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.50 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.39 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.56 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.6 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H).
실시예 134		LC-MS (ESI): m/z 435.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H),

	6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(피리딘-4-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.0 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.59 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H).
실시예 135	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-에톡시-2-(4-메톡시페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 440.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
실시예 136	 6-에톡시-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 459.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
실시예 137	 6-(시클로프로필메톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-	LC-MS (ESI): m/z 490.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.49 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 2.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.15 (d, J =

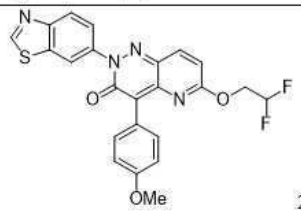
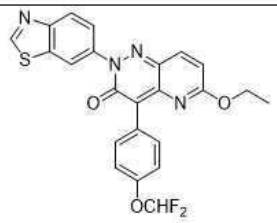
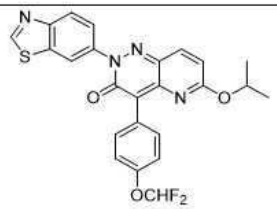
[0334]

	2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	7.2 Hz, 2H), 1.28-1.08 (m, 1H), 0.62-0.42 (m, 2H), 0.32-0.13 (m, 2H).
실시예 138	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-이소프로폭시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 478.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.49 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 2.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.23-5.08 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
실시예 139	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(6-(메톡시-d_3)피리딘-3-일)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 468.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.62 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H).
실시예 140	 4-(3-클로로페닐)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 468.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 3H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.40 (t, J_{HF} = 54.4 Hz, 1H), 4.58 (t, J_{HF} = 14.0 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H).

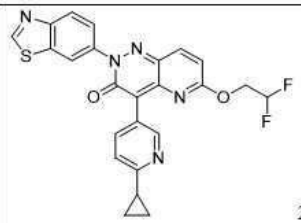
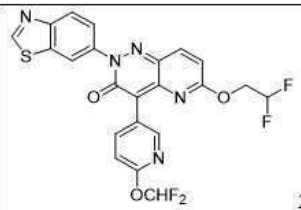
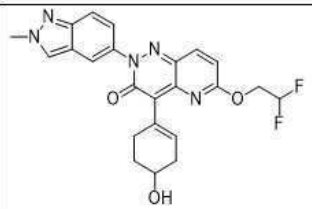
[0335]

실시예 141	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-이소부톡시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 492.5 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.49 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.09 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
실시예 142 ((*E*)-메틸 4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일 oxy)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)부트-2-에노에이트를 사용하여 합성함 (참조: Tetrahedron 2012,*68*, 3444-3449)	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-8-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 614.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 4.59 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 1.83-1.45 (m, 6H).
실시예 143	 2-(벤조[d]티아졸-6-일)-4-(4-클로로페닐)-6-(2,2-	LC-MS (ESI): m/z 471 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.92 – 7.79 (m, 3H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.3, 3.3 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 15.2, 3.3 Hz, 2H).

[0336]

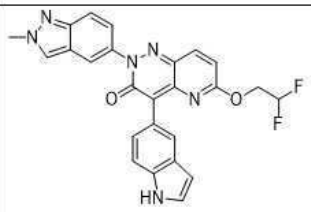
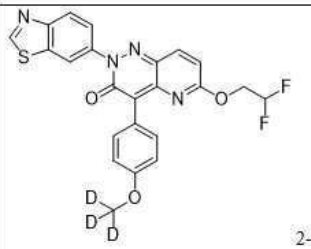
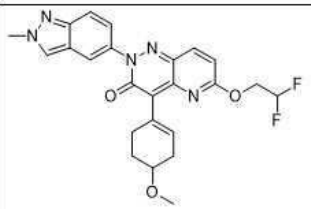
	디플루오로에톡시)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	
실시예 144	 2-(벤조[d]티아졸-6-일)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-메톡시페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 467 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.54 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.94-7.70 (m, 3H), 7.12-6.96 (m, 3H), 6.42 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 15.2, 3.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).
실시예 145	 2-(벤조[d]티아졸-6-일)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-에톡시피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 467 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.53 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.91-7.80 (m, 3H), 7.35 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
실시예 146	 2-(벤조[d]티아졸-6-일)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-이소프로폭시피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 481 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.53 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.35 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.16 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

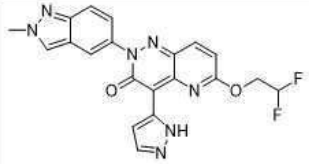
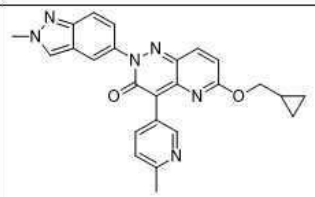
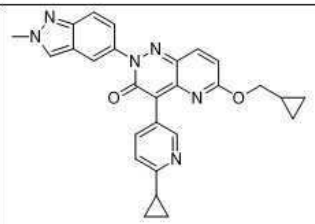
[0337]

실시예 147	 2-(벤조[d]티아졸-6-일)-4-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-6-(2,2-디플루오로에톡시)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 478 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 – 8.02 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.46 (tt, J = 54.3, 3.4 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.1, 3.4 Hz, 2H), 2.23 (tt, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 1.10-0.98 (m, 4H).
실시예 148	 2-(벤조[d]티아졸-6-일)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 504 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.41 (tt, J = 54.2, 3.3 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 15.1, 3.4 Hz, 3H).
실시예 149	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-하이드록시시클로헥스-1-엔-1-일)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 454.2 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.47 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.46 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.6 Hz, 1H), 5.86-5.80 (m, 1H), 4.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 14.8 Hz, 3.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.92-3.79 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H).

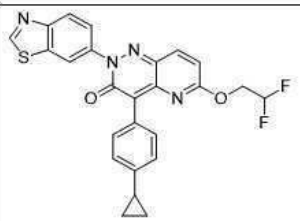
[0338]

[0339]

실시예 150	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(1H-인돌-5-일)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 473.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.18 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 3H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.56 (td, J = 14.8 Hz, 3.6 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H).
실시예 151	 2-(벤조[d]티아졸-6-일)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-메톡시-d_3-페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 470.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87-7.76 (m, 3H), 7.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.41 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.60 (td, J = 14.8 Hz, 3.2 Hz, 2H).
실시예 152	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-메톡시시클로헥스-1-엔-1-일)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 468.2 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.47 (s, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.46 (tt, J_{HF} = 56.4 Hz, 3.6 Hz, 1H), 5.88-5.82 (m, 1H), 4.71 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, 3.6 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.61-2.41 (m, 3H) 2.21-2.09 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H).

실시예 153	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(1H-피라졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 & 삼차-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트, 이어서 TFA-DCM로 Boc 제거하여 합성함)	LC-MS: m/z 424.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.31 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 9.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.55 (tt, J_{HF} = 54.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.92 (td, J = 14.8 Hz, 3.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H).
실시예 302	 6-(시클로프로필메톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(6-메틸피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 439 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0 Hz, 2.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.0 Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.16 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.27-1.17 (m, 1H), 0.58-0.50 (m, 2H), 0.33-0.25 (m, 2H).
실시예 303		LC-MS: m/z 465 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1 Hz, 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J =

[0340]

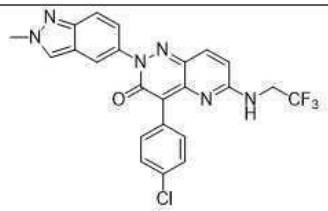
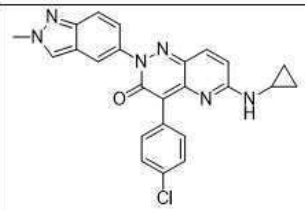
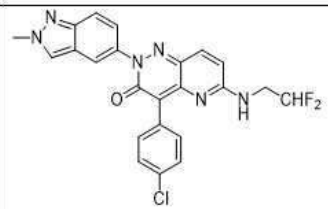
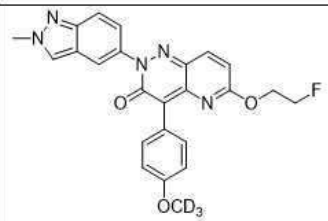
	6-(시클로프로필메톡시)-4-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	9.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.16 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.25-1.21 (m, 1H), 1.05-0.93 (m, 4H), 0.59-0.47 (m, 2H), 0.33-0.22 (m, 2H).
실시예 304	 2-(벤조[d]티아졸-6-일)-4-(4-시클로프로필페닐)-6-(2,2-디플루오로에톡시)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 477 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.53 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.3 Hz, 1H), 4.59 (td, J_{HF} = 15.1 Hz, J = 3.3 Hz, 2H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.08-0.95 (m, 2H), 0.84-0.64 (m, 2H).

[0341]

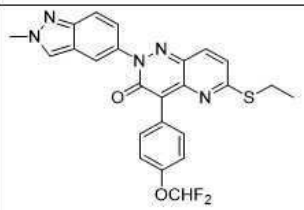
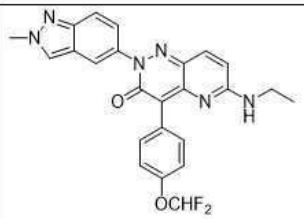
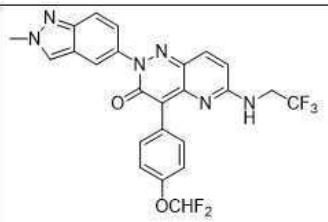
[0342] **일반 절차 I(방법 C)**에 대해 위에 제시된 절차를 사용해 적절한 출발 물질을 사용해 다음의 화합물들을 합성하

였다:

[0343]

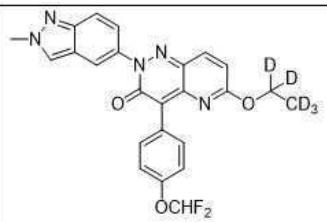
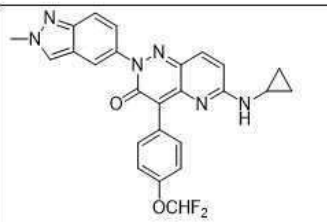
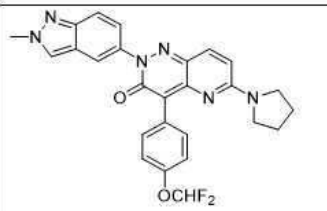
화합물 번호	구조	특징 분석
실시예 154	 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 485.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 3H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.27-4.17 (m, 2H), 4.21 (s, 3H).
실시예 155	 4-(4-클로로페닐)-6-(시클로프로필아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 443.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.46 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 3H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.88-2.86 (m, 1H), 0.76-0.74 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H).
실시예 156	 4-(4-클로로페닐)-6-((2,2-디플루오로에틸)아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 467.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.17 (tt, J_{HF} = 56.0 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.79-3.69 (m, 2H).
실시예 157	 6-(2-플루오로에톡시)-4-(4-(메톡시-d_3)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 449.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.49 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 3H), 4.83 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H).

[0344]

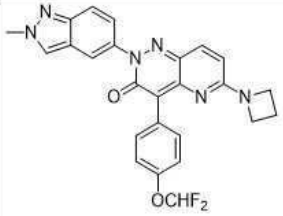
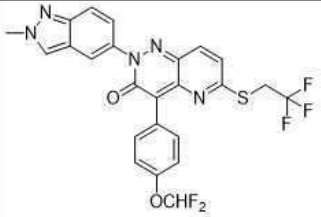
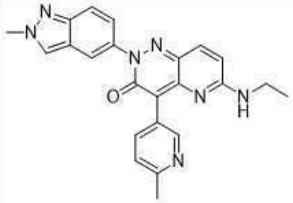
실시예 158	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-(에틸티오)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 480.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.50 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 3H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
실시예 159	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-(에틸아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 463.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.46 (s, 1H), 8.32 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.45-3.21 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
실시예 160	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 517.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.80 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 2H), 4.21 (s, 3H).

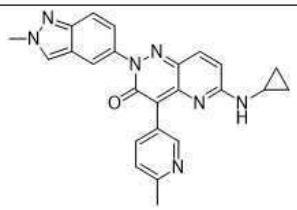
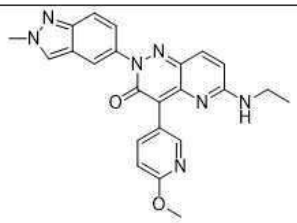
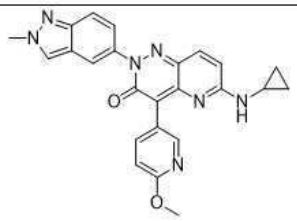
[0345]

[0346]

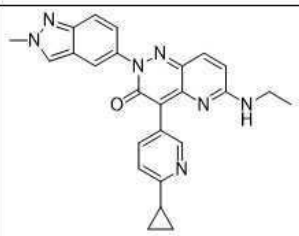
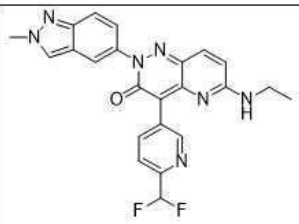
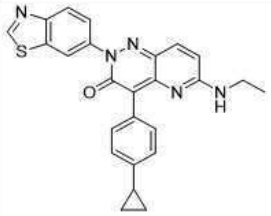
실시예 161	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-(에톡시-d_5)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 469.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.43 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H).
실시예 162	 6-(시클로프로필아미노)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 475.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.47 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.89-2.86 (m, 1H) 0.77-0.73 (m, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H).
실시예 163	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(피롤리딘-1-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 74.3 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.06 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 1.89 (p, J = 6.4 Hz, 2H).

[0347]

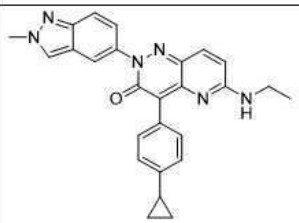
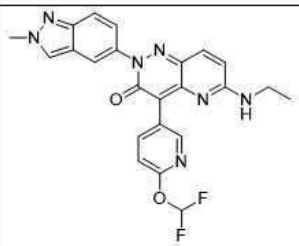
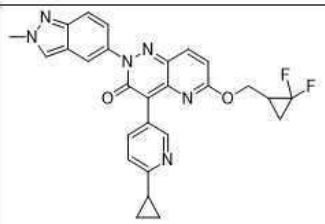
실시예 164	 6-(아제티딘-1-일)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.70 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.14-4.04 (m, 2H), 2.34 (h, J = 7.3 Hz, 2H).
실시예 165	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)티오)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 534.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.51 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.19 (q, J = 10.4 Hz, 2H).
실시예 305	 6-(에틸아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(6-메틸피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 412 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.21 (br, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

실시예 306	 6-(시클로프로필아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(6-메틸피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 424 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.95 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.1 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 0.76-0.72 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H).
실시예 307	 6-(에틸아미노)-4-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 428 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
실시예 308	 6-(시클로프로필아미노)-4-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 440 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2 Hz, 1.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 0.76-0.72 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H).

[0348]

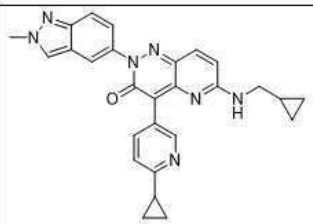
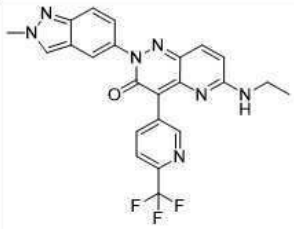
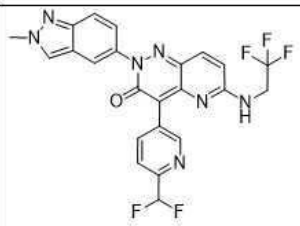
실시예 309	 4-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-6-(에틸아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 438 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.24 (br, 2H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97-0.94 (m, 4H).
실시예 310	 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-6-(에틸아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 448 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.06 (s, 1H), 8.52-8.43 (m, 2H), 8.38 (dd, J = 8.1 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J_{HF} = 55.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.34 (br, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
실시예 311	 2-(벤조[d]티아졸-6-일)-4-(4-시클로프로필페닐)-6-(에틸아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 440 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.41 (br, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02-0.91 (m, 2H), 0.76-0.62 (m, 2H).

[0349]

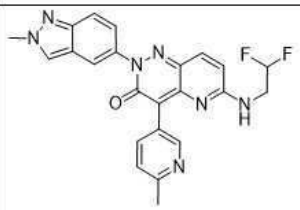
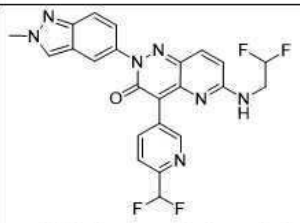
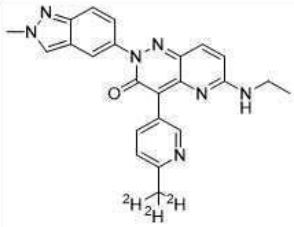
실시예 312	 4-(4-시클로프로필페닐)-6-(에틸아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 437 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (t, J = 9.3 Hz, 3H), 7.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.30 (br, 2H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02-0.90 (m, 2H), 0.77-0.64 (m, 2H).
실시예 313	 4-(6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-6-(에틸아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 464 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 1.12 (t, J_{HF} = 73.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
실시예 314	 4-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-6-((2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 501 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07-7.98 (m, 3H), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.57-4.46 (m, 1H), 4.35-4.14 (m, 4H), 2.26-2.11 (m, 2H), 1.71-1.98 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.02-0.83 (m, 4H).

[0350]

[0351] **일반 절차 I(방법 D)**에 대해 위에 제시된 절차를 사용해 적절한 출발 물질을 사용해 다음의 화합물들을 합성하였다:

화합물 번호	구조	특징 분석
실시예 315	 6-((시클로프로필메틸)아미노)-4-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 464 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.1 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.12-0.86 (m, 5H), 0.50-0.36 (m, 2H), 0.22-0.09 (m, 2H).
실시예 316	 6-(에틸아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 466 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.15 (s, 1H), 8.53 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.01-7.88 (m, 2H), 7.66 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 9.2 Hz, 1.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.31 (br, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
실시예 317	 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 502 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.06 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.1 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J_{HF} = 55.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 5H).

[0352]

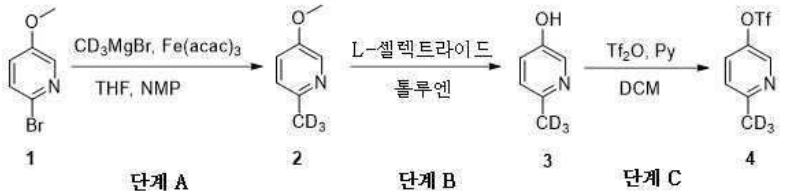
실시예 318	 6-((2,2-디플루오로에틸)아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(6-메틸피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 448 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.73 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.15 (tt, J_{HF} = 56.0 Hz, J = 3.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.75 (t, J_{HF} = 15.8 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H).
실시예 319	 6-(에틸아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(6-(메틸-d_3)피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 484 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.02 (s, 1H), 8.81 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.1 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.00 (t, J_{HF} = 55.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.16 (tt, J_{HF} = 56.4 Hz, J = 3.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.75 (t, J_{HF} = 15.8 Hz, 2H).
실시예 320	 6-(에틸아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(6-(메틸-d_3)피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 415 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.1 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H2O 피크와 중첩됨), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

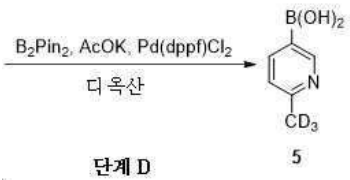
[0353]

	기술된 바와 같이 중간체 (6-(메틸-d_3)피리딘-3-일)보론산을 사용하여 제조함.	

[0354]

[0355] 중간체 (6-(메틸-d_3)피리딘-3-일)보론산의 합성:





[0356]

[0357] **단계 A**: 5-메톡시-2-(메틸-d_3)피리딘

[0358] 무수 THF(70 mL) 중 2-브로모-5-메톡시피리딘 (7 g, 37.2 mmol, 1.0당량) 및 $Fe(acac)_3$ (1.31 g, 3.71 mmol, 0.1당량)의 용액에, N_2 대기 하에 0℃에서 CD_3MgI (1 M in THF) (93 mL, 93 mmol, 2.5당량)를 적가하고, 생성된 혼합물을 0 ℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, NH_4Cl(포화 수용액)(200 mL)을 첨가하여 반응물을 급냉시키고 나서, EtOAc(70 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-메톡시-2-(메틸-d_3)피리딘 (4 g, 85%)을 무색 오일로서 수득하였다. **LC-MS (ESI)**:*m/z* 127 $[M+H]^+$.

[0359] **단계 B**: 6-(메틸-d_3)피리딘-3-올

[0360] 건조 톨루엔(20 mL) 중 5-메톡시-2-(메틸-d_3)피리딘 (1.6 g, 12.6 mmol, 1.0당량)의 용액에, 0 ℃에서 적하 깔때기를 *통해* *L*-셀렉트라이드(1 M/THF)(37.8 mL, 37.8 mmol, 3.0당량)를 적가하고, 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온시킨 다음, 추가로 3시간 동안 예열된 오일 조(110 ℃)로 이동시켰다. 완료 후, 반응물을 다시 0 ℃까지 냉각시키고, MeOH(10 mL)를 조심스럽게 첨가하여 급냉시키고, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(메틸-d_3)피리딘-3-올 (1.2 g, 84.3%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. **LC-MS (ESI)**:*m/z* 113 $[M+H]^+$.

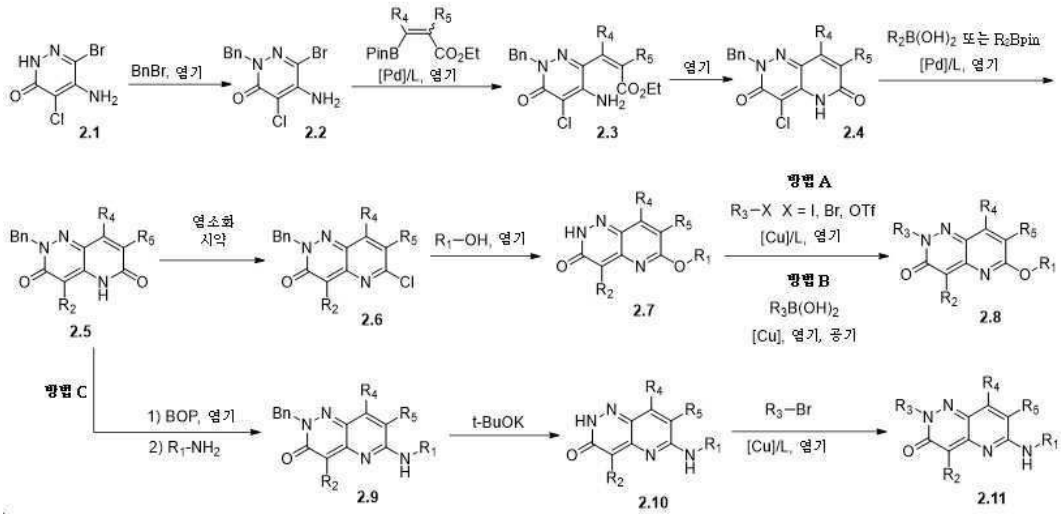
[0361] **단계 C**: 6-(메틸-d_3)피리딘-3-일 트리플루오로메탄설포네이트

[0362] 건조 DCM(10 mL) 중 6-(메틸-d_3)피리딘-3-올 (500 mg, 4.46 mmol, 1.0당량) 및 피리딘 (0.54 mL, 6.69 mmol, 1.5당량)의 용액에, 0 ℃에서 주사기를 *통해* 3중 무수물(1.13 mL, 6.69 mmol, 1.5당량)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 추가로 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 H_2O (20 mL)를 첨가하여 급냉시키고, EtOAc(20 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 희석 HCl(0.5 N, 수용액)(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(메틸-d_3)피리딘-3-일 트리플루오로메탄설포네이트 (1.0 g, 91%)을 무색 오일로서 수득하였다. **LC-MS (ESI)**:*m/z* 245 $[M+H]^+$.

[0363] **단계 D**: (6-(메틸-d_3)피리딘-3-일)보론산

[0364] 건조 1,4-디옥산(10 ml) 중 6-(메틸-d_3)피리딘-3-일 트리플루오로메탄설포네이트 (1.0 g, 4.09 mmol, 1.0당량)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론(2.08 g, 8.2 mmol, 2.0당량), KOAc (1.6 g, 16.4 mmol, 4.0당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (300 mg, 0.41 mmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 미정제 혼합물을 짧은 Celite® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시키고, 여액을 RP-분취-HPLC로 정제하여 (6-(메틸-d_3)피리딘-3-일)보론산 (460 mg, 80%)을 수득하였다. **LC-MS (ESI)**: *m/z* 141 $[M+H]^+$.

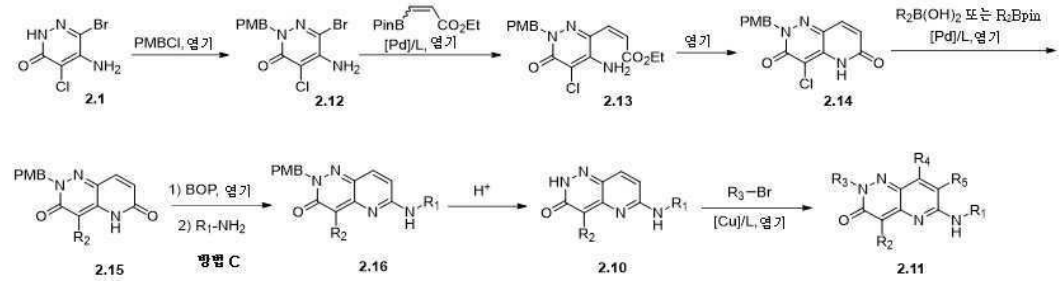
[0365] 일반 절차 II:



[0366]

[0367] 구조 2.8 및 2.11의 화합물을 일반 절차 II로 도시된 반응식을 통해 수득하였다. 피리다지논 2.1으로 시작하여, 헤테로환을 벤질화하여 화합물 2.2를 생성하였다. Suzuki 가교 결합을 사용하여 원하는 R_4 및 R_5 기를 도입하여 구조 2.3의 화합물을 수득하였다. 그런 다음, 염기성 조건 하에서 화합물 2.3을 고리화하여 이환 화합물 2.4를 생성하였다. 스즈키 결합을 사용하여 원하는 R_2 기를 도입하여 화합물 2.5를 생성하였다. 그런 다음, 화합물 2.5를 염소화하여 아릴-클로라이드 2.6을 생성하였다. 원하는 R_1 기를 친핵성 방향족 치환을 통해 도입하였는데, 이는 헤테로환 코어를 동시에 탈벤질화하여 화합물 2.7을 생성하였다. 마지막으로, 원하는 R_3 기를 Ullmann 결합(방법 A) 또는 Chan-Lam 결합(방법 B)을 사용하여 도입하여 구조 2.8의 화합물을 수득하였다. 대안적으로, 화합물 2.5를 BOP로 활성화시키고 원하는 R-$_1$-아민과 반응시켜 헤테로환 2.9를 수득할 수 있었다(방법 C). t-BuOK를 사용해 벤질기를 제거하여 헤테로환 2.10을 수득하고, Ullmann 결합을 사용해 원하는 R_3 기를 도입하여 구조 2.11의 화합물을 수득하였다.

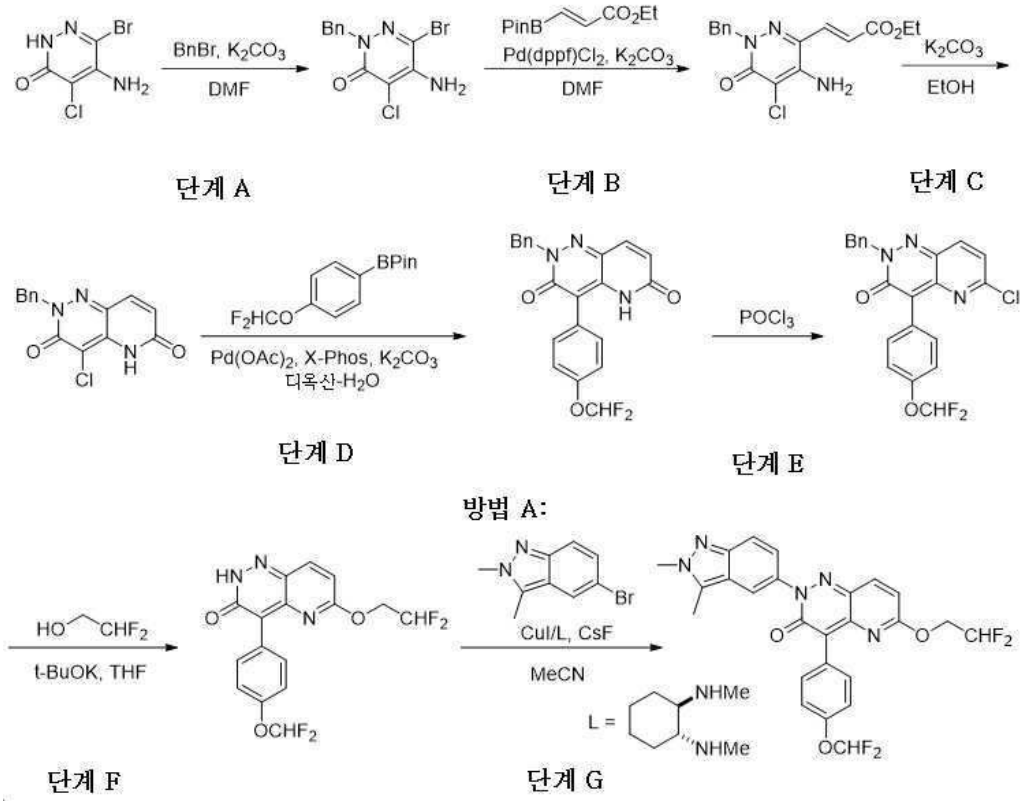
[0368] 일반 절차 IIa (방법 C):



[0369]

[0370] 일반 절차 IIa(방법 C)는 일반 절차 II(방법 C)에 도시된 Bn 보호기에 대한 대안적인 보호기로서 PMB를 사용하여 나중에 진행하였다. 산성 조건 하에서 헤테로환 2.16의 탈보호로 인해 화합물 구조 2.11의 수렴 합성을 초래하였다.

[0371] 일반 절차 II(방법 A)을 통한 실시예 166 제조:



[0372]

[0373] **단계 A**: 5-아미노-2-벤질-6-브로모-4-클로로피리다진-3(2H)-온

[0374] DMF(50 mL) 중 5-아미노-6-브로모-4-클로로피리다진-3(2H)-온 (3 g, 13.4 mmol, 1.0당량), K_2CO_3 (3.7 g, 26.8 mmol, 2.0당량)의 용액에 BnBr(2.5 g, 14.7 mmol, 1.1당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-아미노-2-벤질-6-브로모-4-클로로피리다진-3(2H)-온을 백색 고형분(2.46 g, 59% 수율)으로 수득하였다. LC-MS (ESI) *m/z* 314, 316 $[M+H]^+$.

[0375] **단계 B**: 에틸 (E)-3-(4-아미노-1-벤질-5-클로로-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-일)아크릴레이트

[0376] DMF(40 mL) 중 5-아미노-2-벤질-6-브로모-4-클로로피리다진-3(2H)-온 (2.46 g, 7.8 mmol, 1.0당량), K_2CO_3 (2.2 g, 15.6 mmol, 2.0당량), 에틸 (E)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아크릴레이트 (1.94 g, 8.6 mmol, 1.1당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.57 g, 0.8 mmol, 0.1당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석하고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 실리카 겔 상에 에틸 (E)-3-(4-아미노-1-벤질-5-클로로-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-일)아크릴레이트를 갈색 고형분(1.89 g, 71% 수율)으로 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 334 $[M+H]^+$.

[0377] **단계 C**: 2-벤질-4-클로로피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온

[0378] EtOH(20 mL) 중 에틸 (E)-3-(4-아미노-1-벤질-5-클로로-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-일)아크릴레이트 (1.89 g, 5.66 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 K_2CO_3 (2.34 g, 16.98 mmol, 3.0당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, EtOAc(30 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 2-벤질-4-클로로피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온을 갈색 고형분(1.5 g)으로 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS

(ESI): *m/z* 288 $[M+H]^+$.

[0379] **단계 D**: 2-벤질-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온

[0380] 디옥산/H_2O 혼합물(88 mL, 10/1, v/v) 중 2-벤질-4-클로로피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (1.5 g, 5.2 mmol, 1.0당량), 2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란e (2 g, 7.2 mmol, 1.4당량), K_2CO_3 (1.54 g, 11.1 mmol, 2.1당량), X-Phos (0.52 g, 1.1 mmol, 0.2당량)의 교반 용액에 N_2 분위기 하에 $Pd(OAc)_2$ (0.12 g, 0.55 mmol, 0.1당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-벤질-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (1.4 g, 68% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 396 $[M+H]^+$.

[0381] **단계 E**: 2-벤질-6-클로로-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0382] 2-벤질-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (400 mg, 1.01 mmol, 1.0당량)을 $POCl_3$ (4 mL)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 80℃ 에서 4시간 동안 교반하였다. 과량의 $POCl_3$을 감압 하에 제거하고, 여액을 얼음으로 냉각된 $NaHCO_3$(포화 수용액)(20 mL) 상에 붓고, DCM(30 mL x 3)으로 추출하고, 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 2-벤질-6-클로로-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온을 황색 고형분(400 mg, 95% 수율)으로 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 414 $[M+H]^+$.

[0383] **단계 F**: 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0384] 무수 THF(8 mL) 중 2-벤질-6-클로로-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (400 mg, 0.97 mmol, 1.0당량), 2,2-디플루오로에탄-1-올(396 mg, 4.8 mmol, 5.0당량)의 용액에 0℃에서 여러 번 나누어 t-BuOK (541 mg, 4.8 mmol, 5.0당량)을 첨가하고, 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석하고, EtOAc(30 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온을 황색 고형분(150 mg, 42% 수율)으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 370 $[M+H]^+$.

[0385] **단계 G**: 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2,3-디메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**방법 A**)

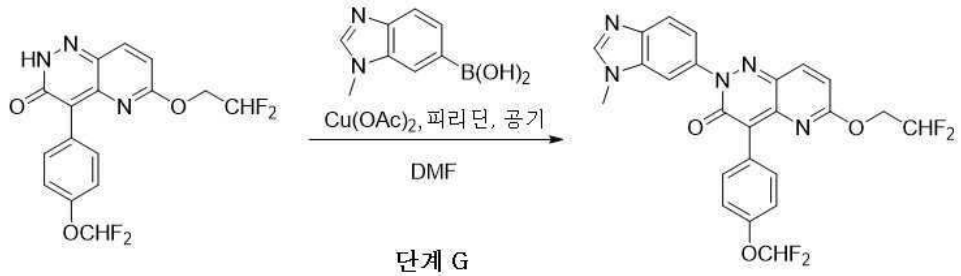
[0386] MeCN(3 mL) 중 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (70 mg, 0.19 mmol, 1.0당량)의 교반 현탁액에 5-브로모-2,3-디메틸-2H-인다졸 (64.0 mg, 0.28 mmol, 1.5당량), CuI (36.2 mg, 0.19 mmol, 1.0당량), N^1,N^2-디메틸시클로헥센-1,2-디아민 (26.9 mg, 0.19 mmol, 1.0당량) 및 CsF (57.6 mg, 0.38 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 대기 하에 85℃의 밀봉 튜브에서 밤새 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 여액을 분취-HPLC로 정제하여 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2,3-디메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온을 수득하였다 (**실시예 166**).

[0387] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J_{HF} = 72.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.41 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.3 Hz, 1H), 4.59 (td, J_{HF} = 15.1 Hz, J = 3.3 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

[0388] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 514 $[M+H]^+$.

[0389] 일반 절차 II (방법 B)을 *통한* 실시예 167의 제조:

방법 B:



단계 G

[0390]

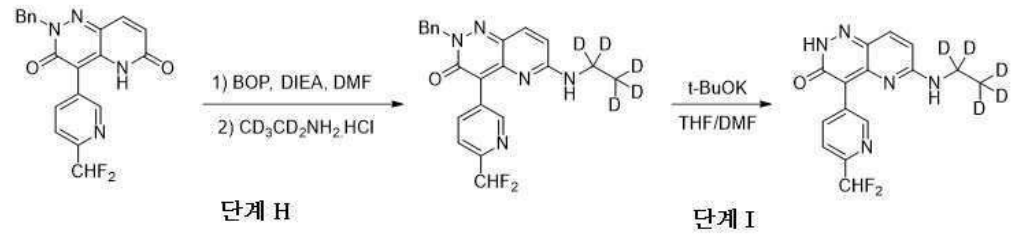
[0391] **단계 G:** 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (방법 B)

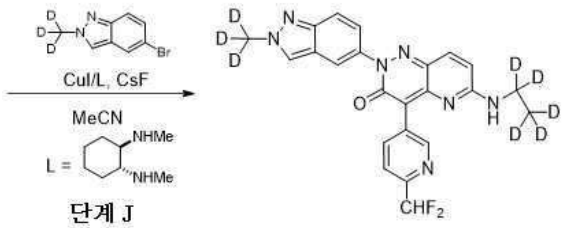
[0392] DMF(5 mL) 중 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (70 mg, 0.19 mmol, 1.0당량)의 현탁액에 1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일보론산 (33.4 mg, 0.23 mmol, 1.2당량), $Cu(OAc)_2$ (34.5 mg, 0.19 mmol, 1.0당량) 및 피리딘 (30.0 mg, 0.38 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 대기 하에 50 ℃에서 밤새 교반한 후, H_2O (10 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 급냉시키고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 167**)을 수득하였다.

[0393] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.34 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J_{HF} = 72.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.41 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.3 Hz, 1H), 4.60 (td, J_{HF} = 15.1 Hz, 3.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

[0394] **LC-MS (ESI):** *m/z* 500 $[M+H]^+$.

[0395] 일반 절차 II (방법 C)을 *통한* 실시예 321의 제조:





[0396]

[0397] **단계 H:** 2-벤질-4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-6-((에틸-d_5)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0398] DMF(2 mL) 중 2-벤질-4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (250 mg, 0.66 mmol, 1.0당량)의 용액에 BOP (436 mg, 0.99 mmol, 1.5당량) 및 DIEA (584 μL, 3.29 mmol, 5.0당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 나서, 에틸아민-d_5 하이드로클로라이드 (86 mg, 0.99

mmol, 1.5당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 얼음물(10 mL)을 첨가하여 반응물을 급냉시키고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-6-((에틸-d_5)아미노)피리도피리다진-3(2H)-온 (234 mg, 86%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. **LC-MS (ESI)**: *m/z* 413 $[M+H]^+$.

[0399] **단계 I:** 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-6-((에틸-d_5)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0400] THF/DMF(2 mL, 1/1) 중 2-벤질-4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-6-((에틸-d_5)아미노)피리도피리다진-3(2H)-온 (185 mg, 0.45 mmol, 1.0당량)의 용액에 t-BuOK (251 mg, 2.25 mmol, 5.0당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70 ℃에서 8시간 동안 교반하였다. 완료 후, 1 N HCl(수용액)을 첨가하여 pH를 ~7로 조정한 다음, 혼합물을 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 20mL로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-6-((에틸-d_5)아미노)피리도피리다진-3(2H)-온 (50 mg)을 황색 고형분으로서 수득하였다. **LC-MS (ESI)**: *m/z* 323 $[M+H]^+$.

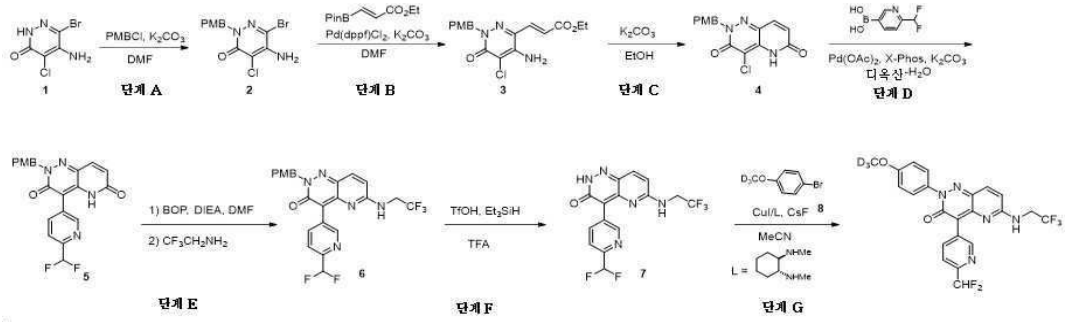
[0401] **단계 J:** 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-6-((에틸-d_5)아미노)-2-(2-(메틸-d_3)-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0402] ACN(1 mL) 중 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-6-((에틸-d_5)아미노)피리도피리다진-3(2H)-온 (50 mg, 0.16 mmol, 1.0당량) 및 5-브로모-2-(메틸-d_3)-2H-인다졸e (50 mg, 0.23 mmol, 1.5당량)의 용액에 CuI (30 mg, 0.16 mmol, 1.0당량), CsF (47 mg, 0.31 mmol, 2.0당량), N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (22 mg, 0.16 mmol, 1.0당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 85℃에서 14시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 H_2O (5 mL)로 희석시키고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 RP-분취-HPLC로 정제하여 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-6-((에틸-d_5)아미노)-2-(2-(메틸-d_3)-2H-인다졸-5-일)피리도피리다진-3(2H)-온 (**실시예 321**)을 수득하였다.

[0403] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.06 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 11.5, 9.4 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H).

[0404] **LC-MS (ESI)**:*m/z* 456 $[M+H]^+$.

[0405] 일반 절차 IIa (방법 C)을 통한 실시예 322의 제조:

[0406] 

[0407] **단계 A:** 5-아미노-6-브로모-4-클로로-2-(4-메톡시벤질)피리다진-3(2H)-온

[0408] DMF(20 mL) 중 5-아미노-6-브로모-4-클로로피리다진-3(2H)-온 (2.0 g, 8.91 mmol, 1.0당량) 및 K_2CO_3 (2.5 g, 17.8 mmol, 2.0당량)의 용액에 PMBCl (1.3 mL, 9.8 mmol, 1.1당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80 ℃에서 14시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-아미노-6-브로모-4-클로로-2-(4-메톡시벤질)피리다진-3(2H)-온

(2.0 g, 45%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. **LC-MS (ESI):** *m/z* 344 $[M+H]^+$.

[0409] **단계 B:** 에틸 (E)-3-(4-아미노-5-클로로-1-(4-메톡시벤질)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-일)아크릴레이트

[0410] DMF(20 mL) 중 5-아미노-6-브로모-4-클로로-2-(4-메톡시벤질)피리다진-3(2H)-온 (2.0 g, 5.8 mmol, 1.0당량), K_2CO_3 (2.0 g, 14.5 mmol, 2.5당량) 및 에틸 (E)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아크릴레이트 (1.44 g, 6.4 mmol, 1.1당량)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.43 g, 0.6 mmol, 0.1당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)로 희석하고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 실리카 겔 상에 에틸 (E)-3-(4-아미노-5-클로로-1-(4-메톡시벤질)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-일)아크릴레이트를 갈색 고형분(1.4 g, 53%)으로서 수득하였다. **LC-MS (ESI):** *m/z* 364 $[M+H]^+$.

[0411] **단계 C:** 4-클로로-2-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온

[0412] EtOH(20 mL) 중 에틸 (E)-3-(4-아미노-5-클로로-1-(4-메톡시벤질)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-일)아크릴레이트 (1.4 g, 3.85 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 K_2CO_3 (1.6 g, 11.54 mmol, 3.0당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80 ℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, EtOAc(30 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 미정제 4-클로로-2-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (0.6 g, 미정제)을 갈색 고형분으로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. **LC-MS (ESI):** *m/z* 318 $[M+H]^+$.

[0413] **단계 D:** 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온

[0414] 1,4-디옥산/H_2O 혼합물 (8 mL, 10/1, v/v) 중 4-클로로-2-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (0.2 g, 0.63 mmol, 1.0당량), 2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란 (152 mg, 0.88 mmol, 1.4당량), K_2CO_3 (217 mg, 1.57 mmol, 2.5당량) 및 X-Phos (33 mg, 0.06 mmol, 0.1당량)의 용액에 $Pd(OAc)_2$ (15 mg, 0.06 mmol, 0.1당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 110℃에서 밤새 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (120mg, 46%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. **LC-MS (ESI):** *m/z* 411 $[M+H]^+$.

[0415] **단계 E:** 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(4-메톡시벤질)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0416] DMF(2 mL) 중 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (100 mg, 0.24 mmol, 1.0당량)의 용액에 BOP (180 mg, 0.36 mmol, 1.5당량) 및 DIEA (157 mg, 1.22 mmol, 5.0당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 나서, 2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민(36 mg, 0.36 mmol, 1.5당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 얼음물(10 mL)을 첨가하여 반응물을 급냉시키고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(4-메톡시벤질)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (80 mg, 67%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. **LC-MS (ESI):** *m/z* 492 $[M+H]^+$.

[0417] **단계 F:** 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0418] TFA(2 mL) 중 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(4-메톡시벤질)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (80 mg, 0.16 mmol, 1.0당량)의 용액에 TfOH (142 μL, 1.6 mmol, 10.0당량) 및 Et_3SiH (128 μL, 0.8 mmol, 5.0당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 10 mL의 $NaHCO_3$ (포화 수용액)으로 급냉시키고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염

수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (40 mg, 66 %)을 황색 고형분으로서 수득하였다. **LC-MS (ESI)**: *m/z* 372 $[M+H]^+$.

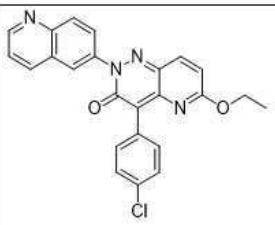
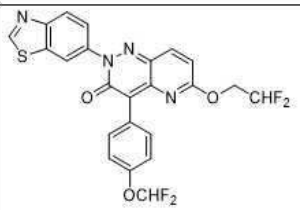
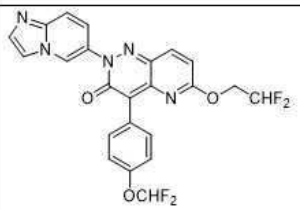
[0419] **단계 G:** 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(4-(메톡시-d_3)페닐)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 322**)

[0420] 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(4-(메톡시-d_3)페닐)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 322**)을 **일반 절차 II(방법 C, 단계 J)**를 *통해* 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 & 1-브로모-4-(메톡시-d_3)벤젠으로부터 합성하였다.

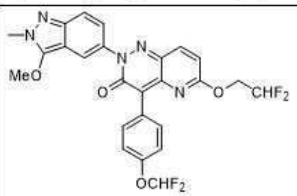
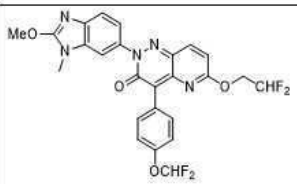
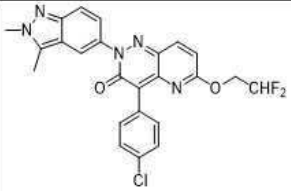
[0421] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.98 (s, 1H), 8.93 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 7.00 (t, J_{HF} = 56.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H).

[0422] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 481 $[M+H]^+$.

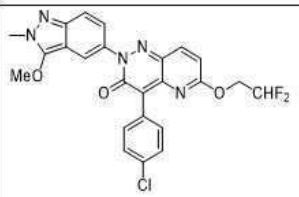
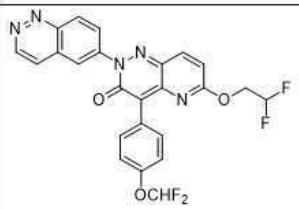
[0423] **일반 절차 II(방법 A)**에 대해 위에 제시된 절차를 사용해 적절한 출발 물질을 사용해 다음의 화합물들을 합성하였다:

화합물 번호	구조	특징 분석
실시예 168	 4-(4-클로로페닐)-6-에톡시-2-(퀴놀린-6-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 429.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.00 (dd, J = 4.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 8.4 Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.0 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
실시예 169	 2-(벤조[d]티아졸-6-일)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 503.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.53 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.41 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.60 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H).
실시예 170		LC-MS (ESI): m/z 486.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 9.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8

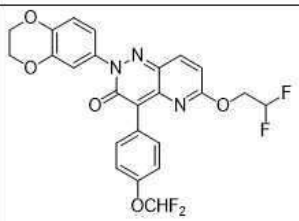
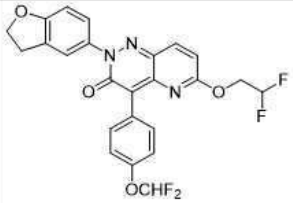
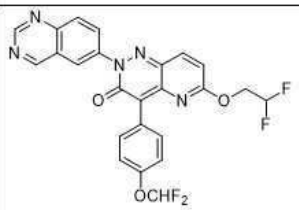
[0424]

	6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.37 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.60 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H).
실시예 171 (5-브로모-3-메톡시-2-메틸-2H-인다졸을 사용하여 합성함 (참조: Organic Letters, 2011, *13*, 3138-3141)	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(3-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 530.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.59 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).
실시예 172 (6-브로모-2-메톡시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸을 사용해 합성함 (참조: Heterocycles, 2008, *75*, 1907-1911)	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메톡시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 530.0 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.36 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.60 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).
실시예 173	 4-(4-클로로페닐)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2,3-디메틸-	LC-MS (ESI): m/z 482.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.41 (tt, J_{HF} = 54.2 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.59

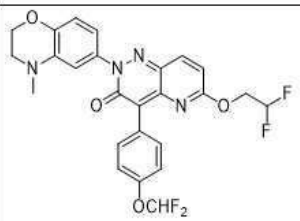
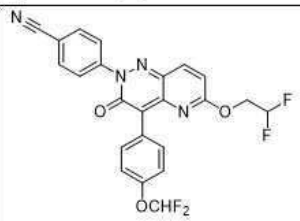
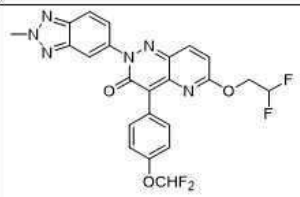
[0425]

	2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	(td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).
실시예 174 (5-브로모-3-메톡시-2-메틸-2H-인다졸을 사용하여 합성함 (참조: Organic Letters, 2011, *13*, 3138-3141)	 4-(4-클로로페닐)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(3-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 498.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.58 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).
실시예 175 (5-브로모-3-(메톡시-d_3)-2-메틸-2H-인다졸을 사용하여 합성함 (참조: Organic Letters, 2011, *13*, 3138-3141)	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(3-(메톡시-d_3)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 533.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.2 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 4.59 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).
실시예 176	 2-(신놀린-6-일)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 498 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.36 (t, J = 73.9 Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.41 (tt, J = 54.3, 3.3 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 15.1, 3.3 Hz, 2H).

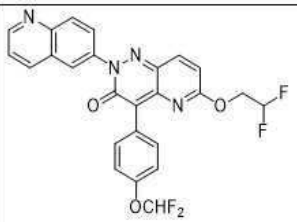
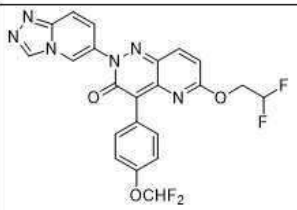
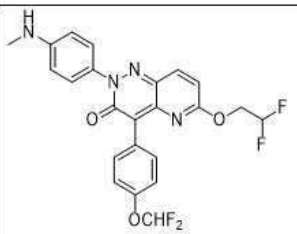
[0426]

실시예 177	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 504 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.39 (tt, J = 54.1, 3.3 Hz, 1H), 4.57 (td, J = 15.1, 3.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 4H).
실시예 178	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 488 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.35 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.39 (tt, J = 54.4, 3.3 Hz, 1H), 4.67-4.51 (m, 4H), 3.26 (t, J = 8.8 Hz, 2H).
실시예 179	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(퀴나졸린-6-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 498 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 15.1, 3.3 Hz, 2H).

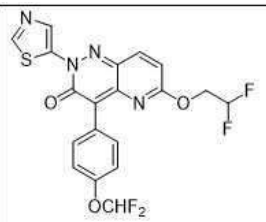
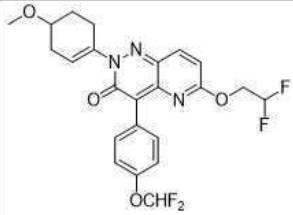
[0427]

실시예 180	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(4-메틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 517 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.32 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (br s, 2H), 6.38 (tt, J = 54.4, 3.4 Hz, 1H), 4.57 (td, J = 15.1, 3.4 Hz, 2H), 4.29 (dd, J = 5.3, 3.5 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H).
실시예 181	 4-(6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-옥소피리도[3,2-c]피리다진-2(3H)-일)벤조니트릴	LC-MS (ESI): m/z 471 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10-8.01 (m, 3H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.40 (tt, J = 54.3, 3.4 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 15.1, 3.4 Hz, 2H).
실시예 182	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 501.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 14.8 Hz, 3.6 Hz, 2H), 4.56 (s, 3H).

[0428]

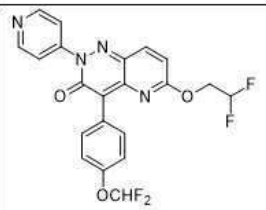
실시예 183	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(퀴놀린-6-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 497.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.01 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12-8.02 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.35 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.41 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.60 (td, J = 14.8 Hz, 3.6 Hz, 2H).
실시예 184	 2-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 487.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.41 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.60 (td, J = 14.8 Hz, 3.6 Hz, 2H).
실시예 185	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(4-(m에틸아미노)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 475.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.39 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.06 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.56 (td, J_{HF} = 14.8 Hz, 3.2 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

[0429]

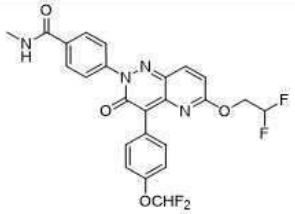
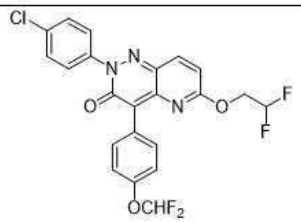
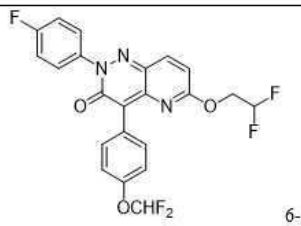
실시예 186	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(티아졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 466.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.58 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, 3.2 Hz, 2H).
실시예 187 (4-메톡시시클로헥스-1-엔-1-일 트리플루오로메탄설포네이트를 사용하여 합성함 (참조: Journal of the American Chemical Society, 2018, *140*, 2446-2449)	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(4-메톡시시클로헥스-1-엔-1-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 480.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.37 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 5.94-5.89 (m, 1H), 4.55 (td, J_{HF} = 14.8 Hz, 3.2 Hz, 2H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.61-2.41 (m, 3H). 2.24-2.15 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H).

[0430]

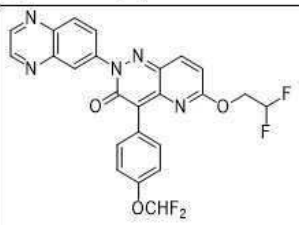
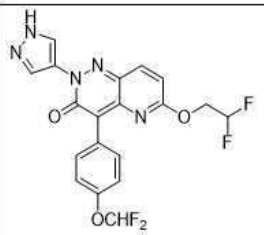
[0431] **일반 절차 II(방법 B)**에 대해 위에 제시된 절차를 사용해 적절한 출발 물질을 사용해 다음의 화합물들을 합성하였다:

화합물 번호	구조	특징 분석
실시예 188		LC-MS (ESI): m/z 447 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82-8.76 (m, 2H), 8.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.89-7.78 (m, 4H), 7.35 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.40 (tt, J =

[0432]

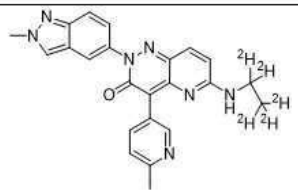
	6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(피리딘-4-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	54.3, 3.3 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 15.1, 3.3 Hz, 2H).
실시예 189	 4-(6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-옥소피리도[3,2-c]피리다진-2(3H)-일)-N-메틸벤즈아미드	LC-MS: m/z 503.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.59 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.39 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 14.8 Hz, 3.2 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H).
실시예 190	 2-(4-클로로페닐)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 480.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.39 (tt, J_{HF} = 54.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 15.2 Hz, 3.2 Hz, 2H).
실시예 191	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(4-	LC-MS: m/z 464.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.0 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 15.2 Hz, 3.6 Hz, 2H).

[0433]

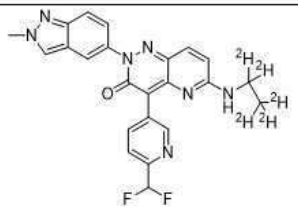
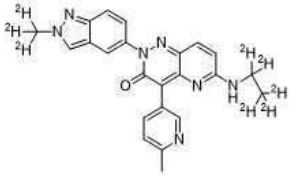
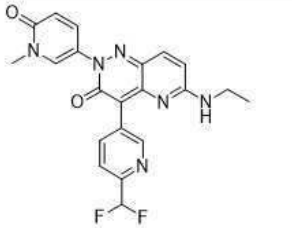
	플루오로페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	
실시예 192	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(퀴녹살린-6-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 498.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.06-9.04 (m, 2H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.2Hz, 1H), 6.41 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 14.8 Hz, 3.6 Hz, 2H).
실시예 193	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 436.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.23 (br s, 1H), 8.60-8.51 (m, 1H), 8.22-8.13 (m, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.38 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.56 (td, J = 14.8 Hz, 3.2 Hz, 2H).

[0434]

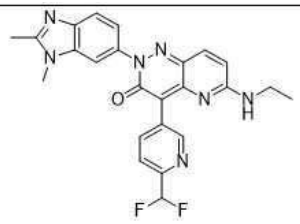
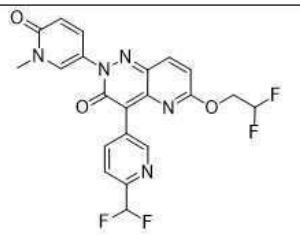
[0435] **일반 절차 II(방법 C)**에 대해 위에 제시된 절차를 사용해 적절한 출발 물질을 사용해 다음의 화합물들을 합성하였다:

화합물 번호	구조	특징 분석
실시예 323		LC-MS: m/z 417 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.5 Hz,

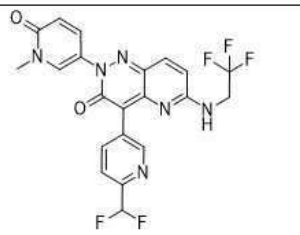
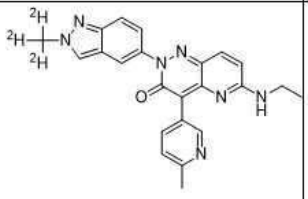
[0436]

	6-((에틸-d_5)아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(6-메틸피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	1H), 7.41 (dd, J = 9.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).
실시예 324	 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-6-((에틸-d_5)아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 453 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.06 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.38 (dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J_{HF} = 55.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H).
실시예 325	 6-((에틸-d_5)아미노)-2-(2-(메틸-d_3)-2H-인다졸-5-일)-4-(6-메틸피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 420 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.1 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).
실시예 326	 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-6-(에틸아미노)-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 425 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.03 (s, 1H), 8.54 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.06 (t, J_{HF} = 55.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0437]

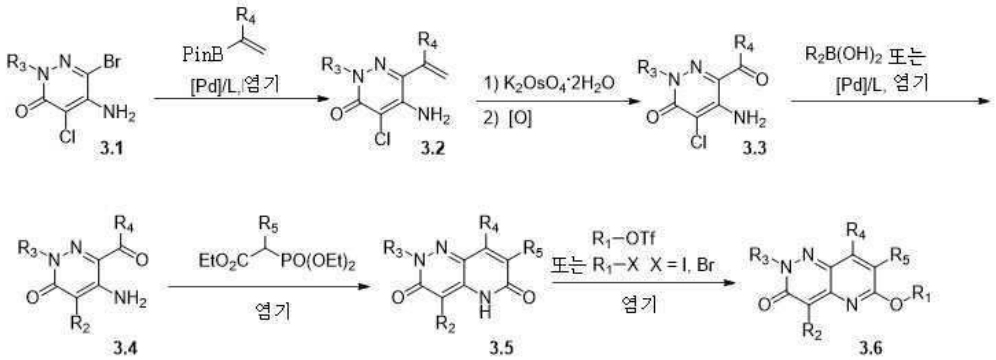
실시예 327	 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(1,2-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-6-(에틸아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 462 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.06 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J_{HF} = 55.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
실시예 328	 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 462 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.03 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J_{HF} = 54.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.39 (t, J_{HF} = 54.4 Hz, 1H), 4.59 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 2.8 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H).

[0438]

실시예 329	 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 479 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.20 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J_{HF} = 55.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.50 (s, 3H).
실시예 330	 6-(에틸아미노)-2-(2-(메틸-d_3)-2H-인다졸-5-일)-4-(6-메틸피리딘-3-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS: m/z 415 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.1 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0439]

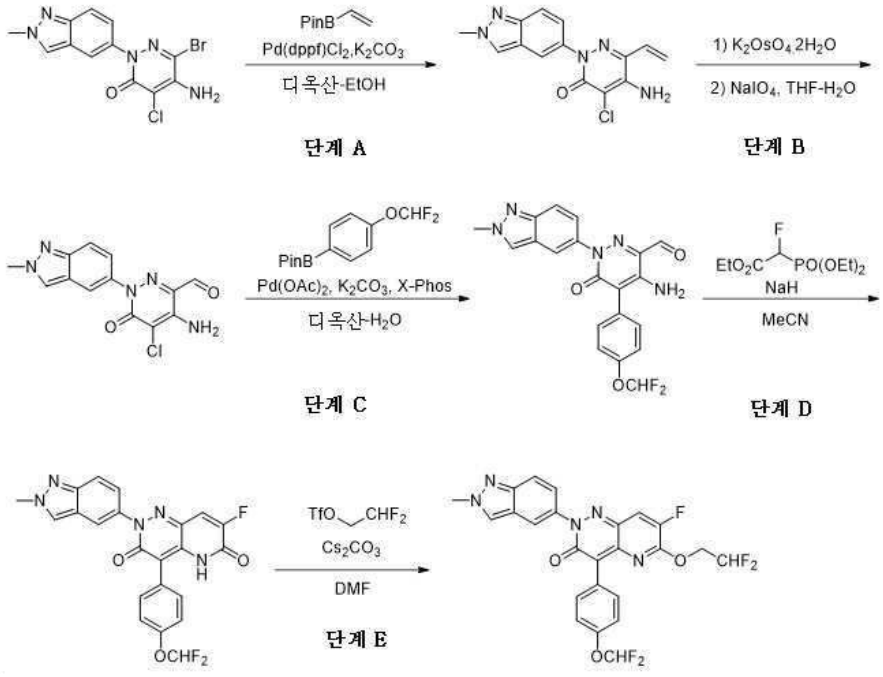
[0440] 일반 절차 III:



[0441]

[0442] 구조 **3.6**의 화합물을 일반 절차 III으로 도시된 반응식을 통해 수득하였다. 치환된 피리다지논 **3.1** (일반 절차 I(단계 A-B)을 통해 합성됨)로 시작하여, 스즈키 가교 결합을 사용하여 원하는 R_4 기를 도입하여 비닐 화합물 **3.2**를 생성하였다. 그런 다음, **3.2** 내의 이중 결합을 산화시켜 카르보닐 **3.3**을 수득하였다. 스즈키 가교 결합을 사용하여 원하는 R_2 기를 도입하여 화합물 **3.4**를 생성하였다. Horner-Wadsworth-Emmons 올레핀화를 사용하여 원하는 R_5 기를 도입하였으며, 이로 인해 탠덤형, 분자내 고리화 후, 이환 헤테로환 **3.5**를 생성시켰다. 마지막으로, 원하는 R_1 기를 알킬화 반응을 통해 도입하여 구조 **3.6**의 화합물을 수득하였다.

[0443] 일반 절차 III을 *통한* **실시예 194**의 제조:



[0444]

[0445] **단계 A**: 5-아미노-4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-비닐피리다진-3(2H)-온

[0446] 디옥산/EtOH (48 mL, 3/1, v/v) 중 5-아미노-6-브로모-4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리다진-3(2H)-온 (2 g, 5.67 mmol, 1.0당량, **일반 절차 I, (단계 A-B)**), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로란e (1.738 g, 11.34 mmol, 2.0당량), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.826 g,1.13 mmol, 0.2당량), K_2CO_3 (2.336 g, 16.99 mmol, 3.0당량)의 용액을 N_2 분위기 하에 80 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-아미노-4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-비닐피리다진-3(2H)-온 (1.02 g, 60% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 302 $[M+H]^+$.

[0447] **단계 B:** 4-아미노-5-클로로-1-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르브알데히드

[0448] THF/H_2O (20 mL, 3:1) 중 5-아미노-4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-비닐피리다진-3(2H)-온 (1.6 g, 5.3 mmol, 1.0당량), $NaIO_4$ (3.4 g, 15.9 mmol, 3.0당량) 및 K_2OsO_4-$2H_2O$ (98 mg, 0.26 mmol, 0.05당량)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 여과시키고 DCM (50 mL x 3)로 추출하였다. 여과물을 염수(30 mL)로 세척하고, 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-아미노-5-클로로-1-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르브알데히드를 백색 고형분(1 g, 62% 수율)으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 304 $[M+H]^+$.

[0449] **단계 C:** 4-아미노-5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르브알데히드

[0450] 디옥산/H_2O (11 mL, 10/1, v/v) 중 4-아미노-5-클로로-1-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르브알데히드 (650 mg, 2.15 mmol, 1.0당량), 2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란 (934 mg, 3.46 mmol, 1.6당량), $Pd(OAc)_2$ (52 mg, 0.215 mmol, 0.1당량), X-Phos (205 mg, 0.43 mmol, 0.2당량), K_2CO_3 (594 mg, 4.3 mmol, 2.0당량)을 N_2 분위기 하에 110 ℃에서 3시간 동안 교반하였다. H_2O를 첨가하고 생성된 혼합물을 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-아미노-5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르브알데히드 (650 mg, 69% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 412 $[M+H]^+$.

[0451] **단계 D:** 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-7-플루오로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온

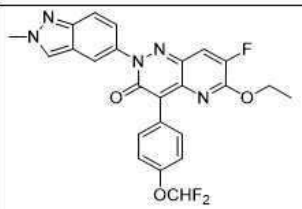
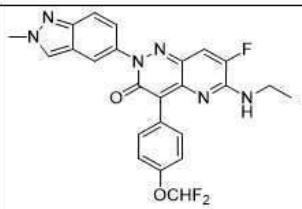
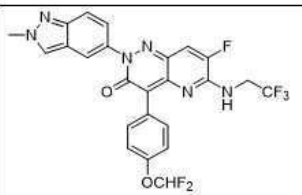
[0452] MeCN(5 mL) 중 4-아미노-5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르브알데히드 (150 mg, 0.36 mmol, 1.0당량) 및 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(132 mg, 0.55 mmol, 1.5당량)의 현탁액에 NaH(광물유 중 30% 현탁, 175 mg, 2.19 mmol, 6.0당량)를 N_2 분위기 하에 0℃에서 여러 번 나누어 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 생성된 혼합물을 얼음으로 냉각시킨 NH_4Cl (포화 수용액) (10 mL)에 부은 다음, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-7-플루오로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (120 mg, 73% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 454 $[M+H]^+$.

[0453] 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-7-플루오로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 194**)을 **일반 절차 I (단계 F)**에 기술된 유사한 공정을 *통해* 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-7-플루오로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 및 2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트로부터 합성하였다.

[0454] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.56 (s, 1H), 8.10 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.50 (tt, J_{HF} = 54.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.71 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 4.28 (s, 3H).

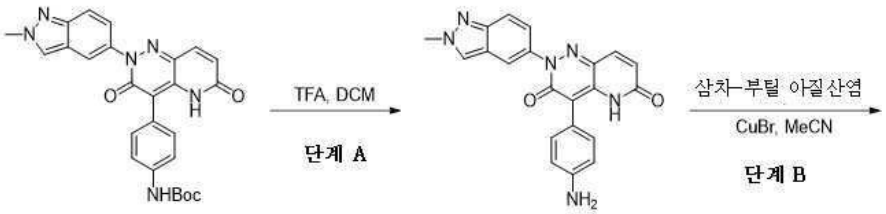
[0455] **LC-MS (ESI):** *m/z* 518 $[M+H]^+$.

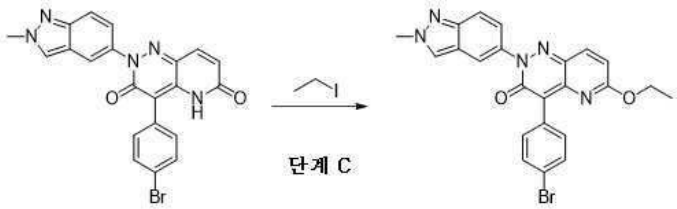
[0456] **일반 절차 III**에 대해 위에 제시된 절차를 사용해 적절한 출발 물질을 사용해 다음의 화합물들을 합성하였다:

화합물 번호	구조	특징 분석
실시예 195	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-에톡시-7-플루오로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 482.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.50 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
실시예 196	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-(에틸아미노)-7-플루오로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 481.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.90-7.79 (J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J_{HF} = 74.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.55-3.33 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
실시예 197	 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-7-플루오로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온	LC-MS (ESI): m/z 535.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.05 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J_{HF} = 74.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.22-4.14 (m, 2H).

[0457]

[0458] **4-(4-브로모페닐)-6-에톡시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 198)의 합성**





[0459]

[0460] 단계 A: 4-(4-아미노페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온

[0461] TFA/DCM (1 mL/5 mL) 중 삼차-부틸 (4-(2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3,6-디옥소-2,3,5,6-테트라하이드로피리도

[3,2-c]피리다진-4-일)페닐)카르바메이트의 용액(**일반 절차 I (방법A, 단계 E)**을 *통해* 4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 & (4-((삼차-부톡시카르보닐)아미노)페닐)보론산으로부터 합성됨)(180 mg, 0.372 mmol)을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4-아미노페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (116 mg, 79% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 385 $[M+H]^+$.

[0462] 단계 B: 4-(4-브로모페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온

[0463] ACN(10 mL) 중 4-(4-아미노페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 (200 mg, 0.52 mmol, 1.0당량) 및 CuBr (299 mg, 2.08 mmol, 4.0당량)의 용액에 삼차-부틸 아질산염(215 mg, 2.08 mmol, 4.0당량)을 10분에 걸쳐 0 ℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 Na_2SO_3 (포화 수용액) (20 mL)로 급냉시키고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4-브로모페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온을 황색 고형분(70 mg, 30% 수율)으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 448 $[M+H]^+$.

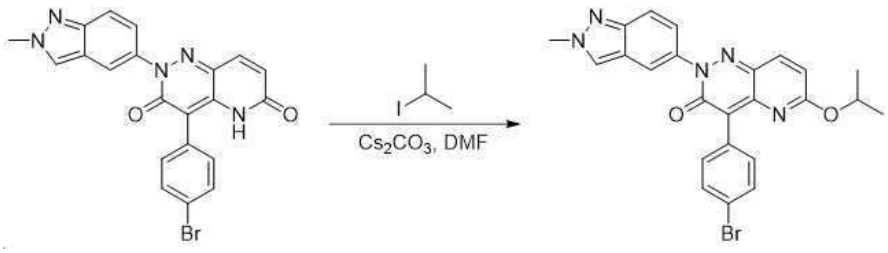
[0464] 단계 C:

[0465] 4-(4-브로모페닐)-6-에톡시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 198)을 일반 절차 I(방법 A, 단계 F)을 *통해* 4-(4-브로모페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 & 요오드에탄으로부터 합성하였다.

[0466] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0467] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 476, 478 $[M+H]^+$.

[0468] **4-(4-브로모페닐)-6-이소프로폭시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 199)의 합성**

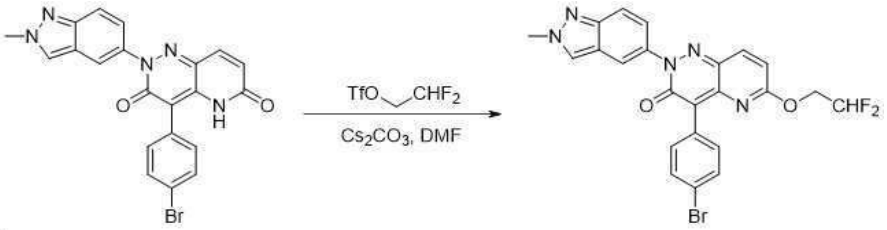
[0469] 

[0470] 4-(4-브로모페닐)-6-이소프로폭시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 199)을 일반 절차 I(방법 A, 단계 F)을 *통해* 4-(4-브로모페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 & 2-요오드프로판으로부터 합성하였다.

[0471] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 2.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 3H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 9.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.15 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

[0472] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 490, 492 $[M+H]^+$.

[0473] **4-(4-브로모페닐)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 200)의 합성**



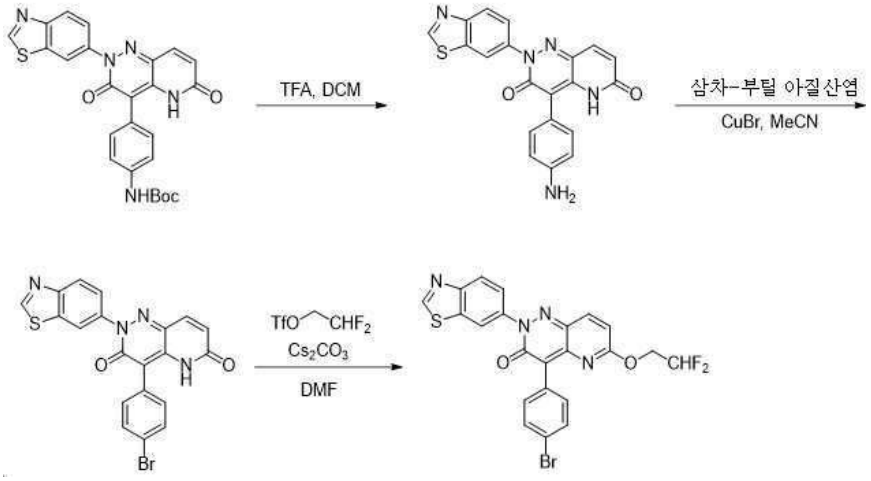
[0474]

[0475] 4-(4-브로모페닐)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 200)을 일반 절차 I(방법 A, 단계 F)을 *통해* 4-(4-브로모페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 & 2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트로부터 합성하였다.

[0476] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.41 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.59 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, *J* = 3.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H).

[0477] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 512, 514 $[M+H]^+$.

[0478] **2-(벤조[d]티아졸-6-일)-4-(4-브로모페닐)-6-(2,2-디플루오로에톡시)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온(실시예 201)의 합성**



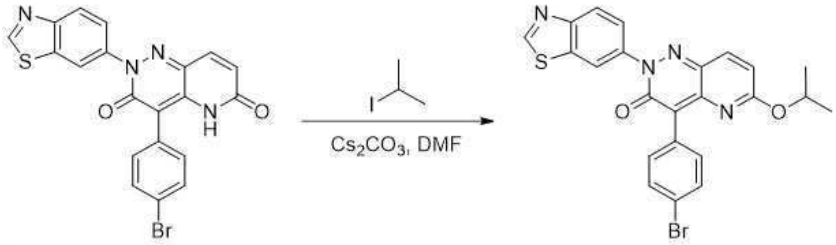
[0479]

[0480] **실시예 198**에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 따랐다. 2-(벤조[d]티아졸-6-일)-4-(4-브로모페닐)-6-(2,2-디플루오로에톡시)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온(실시예 201)을 단계 A-B (**실시예 198**)를 *통해* 삼차-부틸 (4-(2-(벤조[d]티아졸-6-일)-3,6-디옥소-2,3,5,6-테트라하이드로피리도[3,2-c]피리다진-4-일)페닐)카르바메이트로부터 그리고 **일반 절차 I**(방법 A, 단계 F)을 *통해* 2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트로부터 합성하였다.

[0481] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.53 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.41 (tt, J_{HF} = 54.4, 3.4 Hz, 1H), 4.60 (td, *J* = 15.2, 3.4 Hz, 2H).

[0482] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 515, 517 $[M+H]^+$.

[0483] **2-(벤조[d]티아졸-6-일)-4-(4-브로모페닐)-6-이소프로폭시피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 202)의 합성**



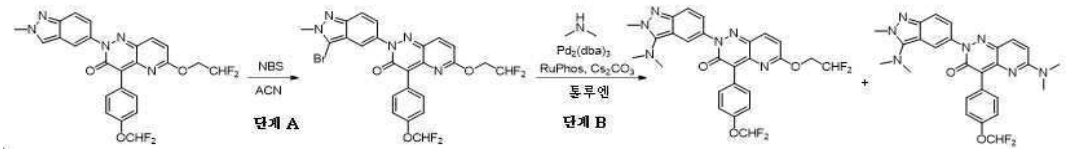
[0484]

[0485] 2-(벤조[d]티아졸-6-일)-4-(4-브로모페닐)-6-이소프로폭시피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 202)을 일반 절차 I(방법 A, 단계 F)을 *통해* 2-(벤조[d]티아졸-6-일)-4-(4-브로모페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 및 2-요오도프로판으로부터 합성하였다.

[0486] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.16 (hept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[0487] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 493, 495 $[M+H]^+$.

[0488] **6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(3-(디메틸아미노)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 203) & 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-(디메틸아미노)-2-(3-(디메틸아미노)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 204)의 합성**



[0489]

[0490] 단계 A: 2-(3-브로모-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0491] ACN(4 mL) 중 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 125**) (200 mg, 0.4 mmol, 1.0당량)의 현탁액에 NBS (75 mg, 0.42 mmol, 1.05당량)를 첨가하였다. 그런 다음, 반응물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 직접 정제하여 2-(3-브로모-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (160 mg, 69%수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 578; 580 $[M+H]^+$.

[0492] 단계 B: 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(3-(디메틸아미노)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 & 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-(디메틸아미노)-2-(3-(디메틸아미노)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0493] 톨루엔(3 mL) 중 2-(3-브로모-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (160 mg, 0.28 mmol, 1.0당량)의 현탁액에 Cs_2CO_3 (90 mg, 0.28 mmol, 1.0당량), $Pd_2(dba)_3$ (25 mg, 0.028 mmol, 0.10당량), Ru-Phos (26 mg, 0.055 mmol, 0.2당량) 및 디메틸아민 (2 M in THF) (1.4 mL, 2.8 mmol, 10.0당량)을 첨가하였다. 그런 다음, 반응물을 내압 튜브에 밀봉하고 N_2 대기 하에 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 및 RP-분취-HPLC로 정제하여 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(3-(디메틸아미노)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 203**) 및4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-(디메틸아미노)-2-(3-(디메틸아미노)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 204**)을 수득하였다.

[0494] 실시예 203:

[0495] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.41 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.59 (td, J_{HF} = 15.1 Hz, *J* = 3.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.97 (s, 6H).

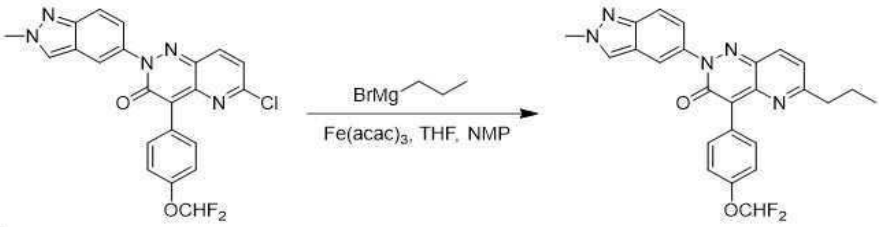
[0496] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 543 $[M+H]^+$.

[0497] 실시예 204:

[0498] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.04 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J_{HF} = 74.2, 1H), 7.27 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.96 (s, 6H).

[0499] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 506 $[M+H]^+$.

[0500] **4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-프로필피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 205)의 합성**

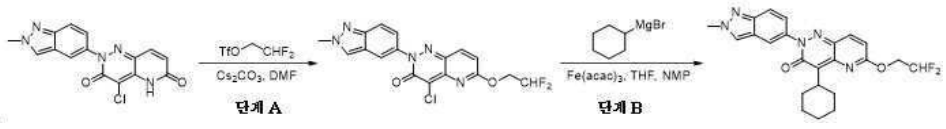
[0501] 

[0502] THF(5 mL) 및 NMP(1 mL) 중의 6-클로로-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**일반 절차 I(방법 C, 단계 E, G)**을 *통해* 4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 & 2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란으로부터 합성됨 (120 mg, 0.26 mmol, 1.0당량) 및 Fe(acac)$_3$ (93 mg, 0.26 mmol, 1.0당량)의 혼합물에 n-프로필마그네슘 브롬화물(디에틸 에테르 중 1 M)(4.0 mL, 4.0 mmol, 15.4당량)을 N_2 분위기 하에 0℃에서 한 방울씩 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 얼음물(10 mL)로 조심스럽게 급냉시켰다. 미정제 혼합물을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 여액을 RP-분취-HPLC로 정제하여 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-6-프로필피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 205**)을 수득하였다.

[0503] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.51 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J_{HF} = 72.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.82-1.61 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[0504] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 462 $[M+H]^+$.

[0505] **4-시클로헥실-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 206)의 합성**

[0506] 

[0507] 단계 A: 4-클로로-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0508] DMF (8 mL) 중 4,6-디클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (300 mg, 0.87 mmol, 1.0당량, **일반 절차 I** (방법 A, 단계 A-D)를 *통해* 합성됨, 2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (278 mg, 1.3 mmol, 1.49당량) 및 Cs_2CO_3 (565 mg, 1.7 mmol, 1.95당량)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 얼음물(10 mL)로 급냉시켰다. 미정제 혼합물을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-클로로-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (250 mg, 74% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 392 $[M+H]^+$.

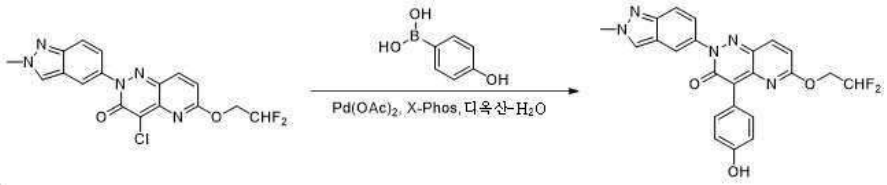
[0509] 단계 B: 4-시클로헥실-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0510] 4-클로로-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2H,3H-피리도[3,2-c]피리다진-3-온 (100 mg, 0.26 mmol, 1.0당량), $Fe(acac)_3$ (90 mg, 0.26 mmol, 1.0당량) 및 NMP/THF 혼합물(0.5mL/5 mL)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 교반하였다. 시클로헥실마그네슘 브롬화물 (디에틸 에테르 중 1 M) (2.6 mL, 2.6 mmol, 10.0당량)을 0℃에서 한 방울씩 가하였다. 그런 다음, 혼합물을 실온까지 가온시키고 밤새 교반하였으며, TLC로 반응을 모니터링하였고, 완료 후, 반응물을 얼음물(10 mL)로 급냉시키고, 미정제 혼합물을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시키고, 미정제 여액을 RP-분취-HPLC로 정제하여 4-시클로헥실-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 206**)을 수득하였다.

[0511] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.48 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.50 (t, J_{HF} = 54.2 Hz, 1H), 4.79 (td, J_{HF} = 15.1, 3.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 2.36-2.32 (m, 1H), 1.88-1.69 (m, 4H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.43-1.19 (m, 4H).

[0512] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 439 $[M+H]^+$.

[0513] **6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-하이드록시페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 207)의 합성**

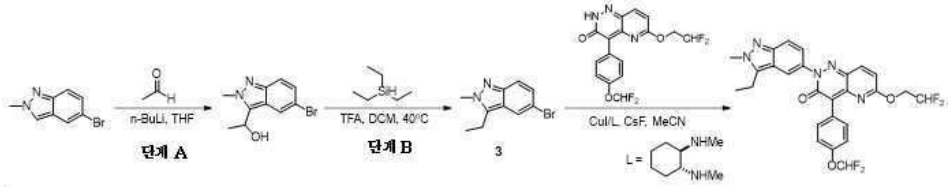
[0514] 

[0515] 디옥산/물 혼합물 (5 mL, 10/1, v/v) 중 4-클로로-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (100 mg, 0.25 mmol, 1.0당량), $Pd(OAc)_2$ (12 mg, 0.05 mmol, 0.2당량), K_2CO_3 (105 mg, 0.75 mmol, 3.0당량) 및 (4-하이드록시페닐)보론산 (53 mg, 0.38 mmol)의 혼합물을 100 ℃에서 N_2 분위기 하에 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 얼음물(10 mL)에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 여액을 RP-분취-HPLC로 정제하여 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-하이드록시페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 207**)을 수득하였다.

[0516] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.77-7.62 (m, 3H), 7.44 (dd, *J* = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.42 (tt, J_{HF} = 54.5, 3.5 Hz, 1H), 4.61 (td, *J* = 15.0, 3.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H).

[0517] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 450 $[M+H]^+$.

[0518] **6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(3-에틸-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 208)의 합성**

[0519] 

[0520] 단계 A: 1-(5-브로모-2-메틸-2H-인다졸-3-일)에탄올

[0521] THF(10 mL) 중 5-브로모-2-메틸-2H-인다졸 mg, (500 mg, 2.37 mmol, 1당량)의 용액에 n-BuLi(헥산 중 2.5 M)(4.7 mL, 11.85 mmol, 5당량)를 N_2 대기 하에 -65℃에서 한 방울씩 가하였다. 3시간 후, 아세트알데히드(THF 중 5 M)(0.6 mL, 3.0 mmol, 1.27당량)를 첨가하였다. 그런 다음, 반응물을 실온까지 서서히 가온시키고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL)에 붓고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(5-브로모-2-메틸-2H-인다졸-3-일)에탄올 (500 mg, 83% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 255, 257 $[M+H]^+$.

[0522] 단계 B: B: 5-브로모-3-에틸-2-메틸-2H-인다졸

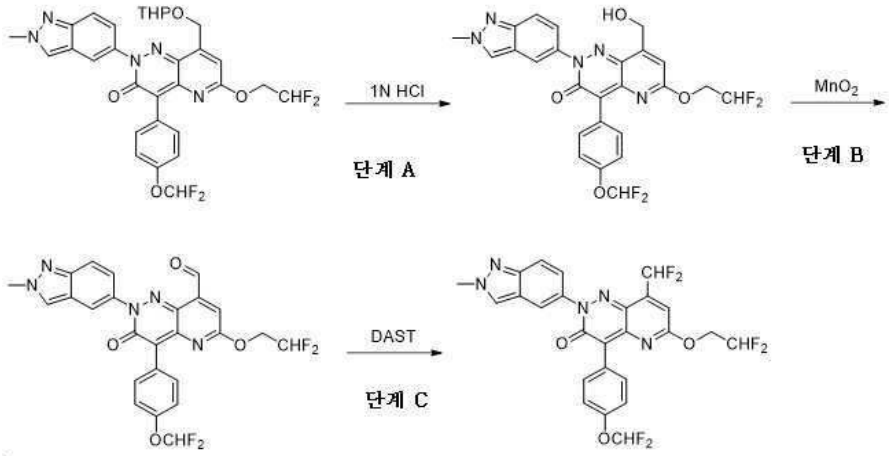
[0523] DCM(5 mL) 중 1-(5-브로모-2-메틸-2H-인다졸-3-일)에탄올 (200 mg, 0.78 mmol, 1당량), 트리에틸실란(453 mg, 3.9 mmol, 5당량), TFA (889 mg, 7.8 mmol, 10당량)의 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(10 mL)에 0 ℃에서 붓고, DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-브로모-3-에틸-2-메틸-2H-인다졸 (80 mg, 43% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 239, 241 $[M+H]^+$.

[0524] 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(3-에틸-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 208)을 일반 절차 II(방법 A, 단계 G)를 *통해* 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 및 5-브로모-3-에틸-2-메틸-2H-인다졸로부터 합성하였다.

[0525] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 2.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (dd, *J* = 9.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.47 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.65 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, 3.2 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0526] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 528 $[M+H]^+$.

[0527] **6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-8-(하이드록시메틸)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 209) 및 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-8-(디플루오로메틸)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 210)의 합성**



[0528]

[0529] **단계 A:** 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-8-(하이드록시메틸)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0530] 디옥산 (3 mL) 중 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-8-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 142**, **일반 절차 I(방법 A, 단계 E-F)**를 *통해* (*E*)-메틸 4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)부트-2-에노에이트로부터 합성됨(참조: Tetrahedron 2012,*68*, 3444-3449)(180 mg, 0.3 mmol, 1.0당량)의 용액에 1N HCl(수용액) (1 mL, 1 mmol, 3.3당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물을 얼음물(20 mL)로 급냉시키고, EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-8-(하이드록시메틸)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 209**)을 수득하였다.

[0531] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.39 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.58 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, 3.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H).

[0532] **LC-MS (ESI):** *m/z* 530 $[M+H]^+$.

[0533] **단계 B:** 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-8-카르브알데히드

[0534] $CHCl_3$ (5 mL) 중 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-8-(하이드록시메틸)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (60 mg, 0.1 mmol, 1.0당량)의 용액에 새로 활성화된 MnO_2 (96 mg, 1.0 mmol, 10.0당량)를 일회분으로 첨가하였다. 그런 다음 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 반응의 진행을 모니터링하였고, 완료 후, 반응 혼합물을 짧은 Celite® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 미정제 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-8-카르브알데히드 (50 mg)를 황색 고형분으로서 수득하였고, 이를 추가 정제 단계 없이 사용하였다. LC-MS: *m/z* 528 $[M+H]^+$.

[0535] **단계 C:** 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-8-(디플루오로메틸)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

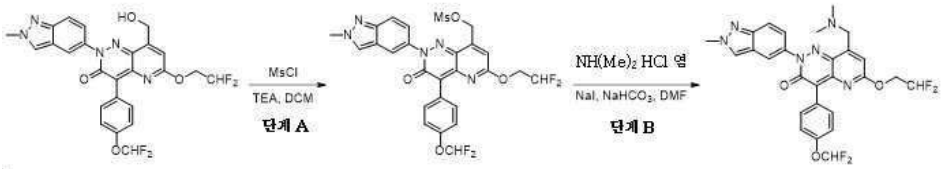
[0536] DCM(3 mL) 중 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-8-카르브알데히드 (50 mg, 미정제)의 용액에 DAST(46 mg)를 -60℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 얼음물(10 mL)을 첨가하고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해

건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 여액을 RP-분취-HPLC로 정제하여 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-8-(디플루오로메틸)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온(**실시예 210**)을 수득하였다.

[0537] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 3H), 6.41 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.61 (td, J_{HF} = 15.2 Hz, 3.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H).

[0538] **LC-MS (ESI)**: m/z 550 $[M+H]^+$.

[0539] **6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-8-((디메틸아미노)메틸)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 211)의 합성**

[0540] 

[0541] **단계 A:** (6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-8-일)메틸 메탄설포네이트

[0542] DCM(3 mL) 중 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-8-(하이드록시메틸)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (90 mg, 0.17 mmol, 1.0당량, **실시예 209**)의 용액에 MsCl (29 mg, 0.25 mmol, 1.47당량) 및 TEA (34 mg, 0.34 mmol, 2.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 그리고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 얼음물(10 mL)에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 미정제 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-8-일)메틸 메탄설포네이트 (90 mg, 87% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS: m/z 608 $[M+H]^+$.

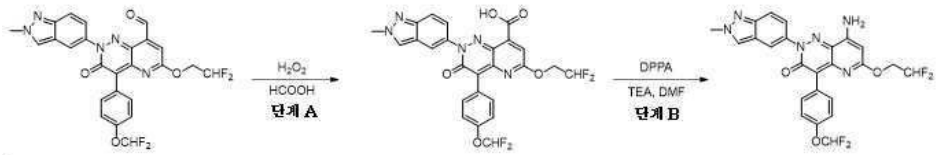
[0543] **단계 B:** 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-8-((디메틸아미노)메틸)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0544] DMSO(3 mL) 중 (6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-8-일)메틸 메탄설포네이트(50 mg, 0.08 mmol, 1.0당량)의 용액에 $NH(Me)_2$ HCl 염(33 mg, 0.41 mmol, 5.1당량), NaI (23 mg, 0.16 mmol, 2.0당량) 및 $NaHCO_3$ (14 mg, 0.16 mmol, 2.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 그리고 반응 혼합물을 80 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 얼음물(10 mL)에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 여액을 RP-분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-8-((디메틸아미노)메틸)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 211**)을 수득하였다.

[0545] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.40 (tt, J_{HF} = 54.4, 3.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.29 (s, 6H).

[0546] **LC-MS (ESI)**: m/z 557 $[M+H]^+$.

[0547] **8-아미노-6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 212)의 합성**

[0548] 

[0549] **단계 A:** 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-8-카르복실산

[0550] H_2O (0.5 mL) 중 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-8-카르브알데히드 (120 mg, 0.23 mmol, 1.0당량, **실시예 210** 단계 B에서와 같이 합성됨) 및 HCO_2H (0.1 mL, 2.65 mmol, 11.5당량)의 혼합물에 4 ℃에서 H_2O_2 (H_2O 중 30 wt. %, 0.1 mL, 1.14 mmol, 5당량)를 서서히 첨가하였다. 그리고 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 H_2O (10 mL)에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 미정제 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-8-카르복실산(80 mg, 52% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* 544 $[M+H]^+$.

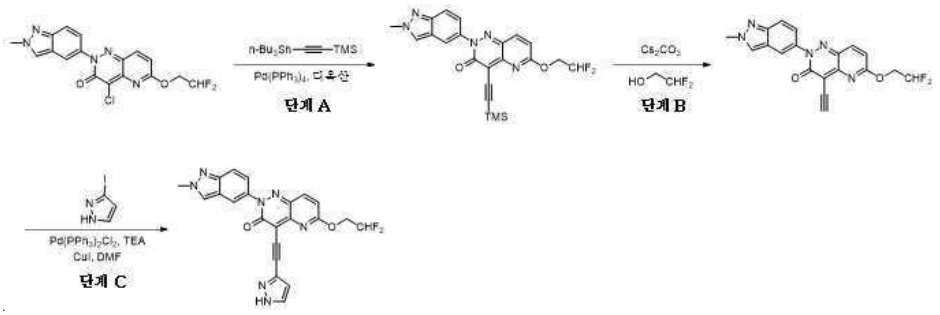
[0551] **단계 B:** 8-아미노-6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0552] DMF(2 mL) 중 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-8-카르복실산 (80 mg, 0.15 mmol, 1.5당량)의 용액에 TEA (22 mg, 0.22 mmol, 1.45당량) 및 DPPA (61 mg, 0.22 mmol, 1.45당량)를 첨가하였다. 그리고 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0.3 mL의 물을 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 100 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, H_2O (10 mL)에 붓고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 미정제 여액을 RP-분취-TLC로 정제하여 8-아미노-6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 212**)을 수득하였다.

[0553] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 4H), 6.31 (tt, J_{HF} = 54.0 Hz, 3.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.47 (td, *J* = 14.8 Hz, 3.6 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H).

[0554] **LC-MS (ESI):** *m/z* 515 $[M+H]^+$.

[0555] **6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-((트리메틸실릴)에티닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온(실시예 213), 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-에티닐-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 214) & 4-((1H-피라졸-3-일)에티닐)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 215)의 합성**

[0556] 

[0557] **단계 A:** 6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-((트리메틸실릴)에티닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0558] 디옥산 (5 mL) 중 4-클로로-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (180 mg, 0.46 mmol, 1.0당량, **실시예 206** 단계 A에서와 같이 합성됨), 트리메틸((트리부틸스탄닐)에티닐)실란 (268 mg, 0.69 mmol, 1.5당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (58 mg, 0.05 mmol, 0.11당량)의 혼합물을 80℃에서 N_2 대기 하에 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 미정제 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-((트리메틸실릴)에티닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 213**)을 수득하였다.

[0559] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.54 (tt, J_{HF} = 54.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.82 (td, J_{HF} = 14.4 Hz, 3.6 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 0.28 (s, 9H).

[0560] **LC-MS (ESI):** m/z 454 $[M+H]^+$.

[0561] **단계 B:** 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-에티닐-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0562] 2,2-디플루오로에탄-1-올(4 mL) 중 6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-((트리메틸실릴)에티닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (126 mg, 0.28 mmol, 1.0당량) 및 Cs_2CO_3 (183 mg, 0.56 mmol, 2.0당량)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 H_2O (10 mL)에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-에티닐-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 214**)을 수득하였다.

[0563] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.51 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.52 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.83 (td, J_{HF} = 14.8 Hz, 3.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H).

[0564] **LC-MS** (ESI): m/z 382 $[M+H]^+$.

[0565] **단계 C:** 4-((1H-피라졸-3-일)에티닐)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온

[0566] DMF (5 mL) 중 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-에티닐-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (50 mg, 0.13 mmol, 1.0당량), DIPEA (50 mg, 0.39 mmol, 3.0당량), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (10 mg, 0.013 mmol, 0.1당량), 3-아이오도-1H-피라졸 (101 mg, 0.52 mmol, 4.0당량) 및 CuI(25 mg, 0.13 mmol, 1.0당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 여액을 RP-분취-HPLC로 정제하여 4-((1H-피라졸-3-일)에티닐)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 215**)을 수득하였다.

[0567] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 13.39 (br, s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.2Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.88 (td, J_{HF} = 14.8 Hz, 3.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H).

[0568] **LC-MS (ESI):** m/z 448 $[M+H]^+$.

[0569] **6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(4-옥소시클로헥실)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 216)의 합성**



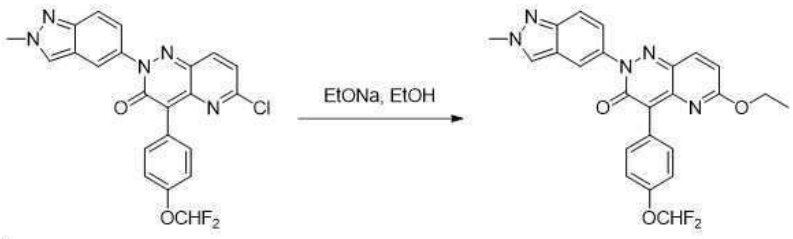
[0570]

[0571] THF(1.5 mL) 중 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(1,4-디옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**일반 절차 II (방법 A, 단계 G)**를 *통해* 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 & 1,4-디옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일 트리플루오로메탄설포네이트로부터 합성됨) (10 mg, 0.0197 mmol) 및 농축 HCl(0.1 mL)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(5 mL)에 붓고, EA(5 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 그런 다음, 상기 여액 및 톨루엔(3 mL) 중 $Rh(PPh_3)_3Cl$ (18 mg, 0.0197 mmol)의 혼합물을 H_2 대기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 H_2O (5 mL)에 붓고 EtOAc(5 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 여액을 RP-분취-HPLC로 정제하여 6-(2,2-디플루오로에톡시)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(4-옥소시클로헥실)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 216**)을 수득하였다.

[0572] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.37 (tt, J_{HF} = 54.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 5.62 (hept, J = 4.8 Hz, 1H), 4.54 (td, J_{HF} = 14.8 Hz, 2.8 Hz, 2H), 2.78-2.63 (m, 2H). 2.45-2.23 (m, 2H), 2.29-2.14 (m, 1H) (HCO_2H 염).

[0573] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 466 $[M+H]^+$.

[0574] **4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-에톡시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (실시예 217)의 합성**



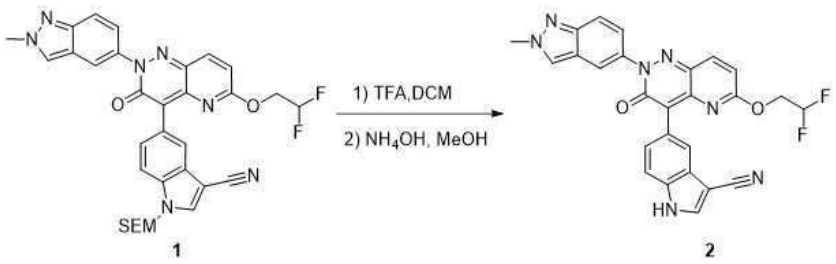
[0575]

[0576] EtOH (8 mL) 중 6-클로로-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**일반 절차 I (방법 C, 단계 E, G)**를 *통해* 4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 & 2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란으로부터 합성됨) (120 mg, 0.26 mmol, 1.0당량) 및 EtONa (177 mg, 2.6 mmol, 10.0당량)의 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 얼음물(10 mL)에 붓고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 여액을 RP-분취-HPLC로 정제하여 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-6-에톡시-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3(2H)-온 (**실시예 217**)을 수득하였다.

[0577] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.49 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J_{HF} = 74.0, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0578] LC-MS (ESI): *m/z* 464 $[M+H]^+$.

[0579] **5-(6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-4-일)-1H-인돌-3-카르보니트릴(실시예 331)의 합성**



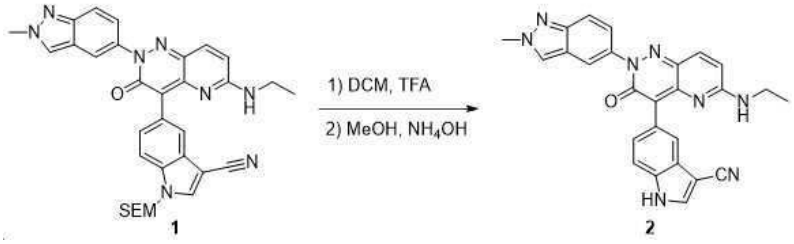
[0580]

[0581] DCM (3 mL) 중 7-(2,2-디플루오로에톡시)-3-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-5-일)-3,4-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-2(1H)-온 (54 mg, 0.09 mmol, 1.0당량) (**일반 절차 I (방법 A, 단계 E & F)**를 *통해* 4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 & 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인돌-3-카르보니트릴로부터 합성됨 (참조: WO2018215316))의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 여액을 MeOH(2 mL) 및 농축 NH_4OH (1 mL)에 재용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 여액을 RP-분취-HPLC로 정제하여 5-(6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-4-일)-1H-인돌-3-카르보니트릴 (**실시예 331**)을 수득하였다.

[0582] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): d 12.29 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 9.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.38 (tt, J_{HF} = 54.5 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.54 (td, J_{HF} = 15.0 Hz, *J* = 3.4 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H).

[0583] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 498 $[M+H]^+$.

[0584] **5-(6-(에틸아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-4-일)-1H-인돌-3-카르보니트릴 (실시예 332)의 합성**



[0585]

[0586] DCM (6 mL) 중 5-(6-(에틸아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-4-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인돌-3-카르보니트릴 (100 mg, 0.17 mmol) (**일반 절차 I (방법 A, 단계 E; 방법 D, 단계 I)**를 *통해* 4-클로로-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리도[3,2-c]피리다진-3,6(2H,5H)-디온 & 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인돌-3-카르보니트릴로부터 합성됨 (참조: WO2018215316))의 용액에 TFA(6 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 여액을 MeOH(4 mL) 및 농축 NH_4OH (2 mL)로 재용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 6시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 여액을 RP-분취-HPLC로 정제하여 5-(6-(에틸아미노)-2-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-c]피리다진-4-일)-1H-인돌-3-카르보니트릴 (**실시예 332**)을 수득하였다.

[0587] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm): d 12.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s,

1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0588] **LC-MS (ESI)**: *m/z* 461 $[M+H]^+$.

[0589] **생화학적 검정**

[0590] pFASTBAC1 벡터에 클로닝된 Bac to Bac 시스템(Invitrogen, Carlsbad, CA)을 사용하여 SF9 감염된 세포에서 재조합 배큘로 바이러스에 의해 Mat2A 단백질을 발현시켰다. HP Ni 세파로오스 컬럼 크로마토그래피를 사용해 150 g의 감염된 세포의 세포 용해물로부터 재조합 MAT2A를 분리하였다. 재조합 MAT2A 동종이량체를 250 및 500 mM의 이미다졸로 용리시키고, MAT2A를 함유하는 분획을 나트륨 도데실 황산염 폴리아크릴아미드 겔 전기영동으로 식별하여 풀링하였다.

[0591] MAT2A 동종이량체에 대한 화합물의 억제 효능을 결정하기 위해, 단백질을 분석 완충액(50 mM 트리스, pH 8.0, 50 mM KCl, 15 mM $MgCl_2$, 0.3 mM EDTA, 0.005% [w/v] 소 혈청 알부민[BSA])에서 4 μg/mL로 희석하였다. 시험 화합물을 100% 디메틸 설폭시드(DMSO) 중에서 원하는 최종 농도의 50배로 제조하였다. 1 μL 부피의 희석된 화합물을 40 μL의 효소 희석액에 첨가하고 혼합물을 25℃에서 60분 동안 평형화시켰다. 효소 분석을 개시하였으며, 10 μL의 기질 혼합물(1x 분석 완충액 중 500 μM ATP, pH 7.0, 400 μM L-메티오닌)을 첨가하여 효소 검정을 개시하고, 혼합물을 25℃에서 60분 동안 추가로 인큐베이션하였다. 반응을 중단하고, S-아데노실 메티오닌(SAM) 생산에 의해 화학양론적 양으로 효소에 의해 방출된 유리된 인산염을 PiColorLock Gold 키트(Innova Biosciences, UK)를 사용해 측정하였다. 생성물의 절대량은 인산칼륨 완충액, pH 8.0의 표준 곡선과 비교하여 결정하였다.

[0592] 본원에 개시된 특정 화합물을 전술한 검정에서 시험하였으며, 이들이 다음 점수에 따른 IC_{50}으로 MAT2A를 억제하는 것으로 결정하였다: 아래 표 2에 나타낸 바와 같이, (A) 100 nM 미만 (> 40% 최대 억제), (B) 100 nM 내지 1 μM (> 40% 최대 억제), 및 (C) 1 μM 내지 10 μM (> 40 % 최대 억제).

[0593] **표적 결합 (SAM)의 세포 분석**

[0594] 세포에서 MAT2A 활성의 측정은 효소 활성의 산물인 SAM의 풍부함을 직접 정량화함으로써 이루어졌다. 적절한 인큐베이션 기간 동안 후보 MAT2A 억제제로 암세포를 치료한 다음, 임의의 추가 효소 활성을 급냉시키는 시약을 사용해 세포를 용해시켰다. SAM을 포함하는 가용성 대사물질을 수집하고, SAM 자체는 정량적 LC-MS/MS를 사용해 용해물로부터 직접 측정하였다.

[0595] 일반적인 검정은, MTAP 유전자를 결실하도록 유전적으로 조작된 HCT116 인간 결장 암종 세포주(Horizon Discovery로부터 상업적으로 입수 가능함)를 사용하여 수행하였다. 이 세포주를 사용한 이유는, MTAP 유전자의 손실이 MAT2A 억제제에 대한 감수성을 예측하는 것으로 결정되었기 때문이다. 세포를 적절한 세포 밀도로 96-웰 접시에 도말하였다. 그런 다음, 24시간 후 세포를 후보 MAT2A 억제제로 치료하였다. 세포에 첨가하기 전에, 먼저 화합물을 DMSO 전용 대조군을 포함하는 100% DMSO에서 먼저 연속 희석하였는데, 일반적으로는, 500x 최고 투여량에서 시작하여 10개의 투여량 포인트에 대해 3배로 연속 희석한다. 그런 다음, DMSO 중 5 μl의 화합물을 495 μl의 세포 배양 배지에 첨가함으로써 화합물을 세포 배양 배지 내 작업 스톡 플레이트에 옮겼다. 그런 다음, 25 μl의 작업 스톡을 배양 배지 중 100 μl의 세포에 첨가함으로써, 추가의 5배 희석을 통해 이 작업 스톡을 세포에 첨가하였다. 화합물을 첨가한 후, 세포를 37 ℃ / 5% CO_2에서 72시간 동안 인큐베이션하였다.

[0596] 화합물 처리 후 SAM 수준을 정량화하기 위해, 세포를 암모늄 카보네이트 완충액(75 mM, pH 7.4)에서 부드럽게 1회 세척하여 드라이 아이스 위에 두고, 대사물질 추출 완충액(내부 대조군으로서 200 ng/mL 중수소화 d_3-SAM과 함께 최종 농도 1 M의 아세트산이 포함된 80% 차가운 메탄올 및 20% 물(v/v))으로 용해시켰다. 4 ℃에서 3,200 rpm으로 30분 동안 원심분리 후, 상청액을 수집하고, 액체 크로마토그래피와 이어지는 탠덤 질량 분광분석(LC-MS/MS)으로 분석하기 전까지 -80 ℃에서 보관하였다. LC-MS/MS 분석은, 양이온 분무 모드로 작동하고 Waters UPLC Acquity(Waters, Milford, MA, USA) BEH 아미드 컬럼이 구비된 API6500 질량 분광계(Sciex, Framingham, MA, USA)를 사용하여 수행하였다. m/z 399.2→250.1 및 402.2→250.1에서의 질량 전이 쌍을 각각 사용하여, SAM 및 d_3-SAM 표준에 대해 다수의 반응 모니터링 데이터를 취득하였다. 일반적인 LC-MS/MS 분석에서, 초기 유속은 25% 이동상 A(5:95 (v/v)의 아세토니트릴 및 물, 1% 포름산 및 10 mM의 암모늄 아세테이트 포함) 및 75%

이동상 B(95:5 (v/v)의 아세토니트릴 및 물, 1% 포름산 및 10 mM 암모늄 아세테이트 포함)의 0.5 mL/분, 75%~35% 이동상 B 및 25%~65% 이동상 A일 때 0.2~0.5분, 65% 이동상 A 및 35% 이동상 B일 때 0.5분, 35%~75% 이동상 B 및 65%~25% 이동상 A일 때 1.0~1.1분, 25% 이동상 A 및 75% 이동상 B일 때 1.1분이었으며, 총 가동 시간은 1.5분이었다.

[0597] 본원에 개시된 특정 화합물을 전술한 검정에서 시험하였으며, 이들이 다음 점수에 따른 IC_{50}으로 SAM을 억제하는 것으로 결정하였다: 아래 표 2에 나타낸 바와 같이, (A) 100 nM 미만 (> 60% 최대 억제), (B) 100 nM 내지 1 μM (> 60% 최대 억제), (C) 1 μM 이상 (> 60% 최대 억제), 및 (NT) 미시험.

[0598] **세포 증식 억제 검정**

[0599] 암 세포 성장에 시험 화합물이 미치는 영향은, 암세포를 화합물로 4일 동안 치료한 다음 ATP-기반 세포 증식 판독(Cell Titer Glo, Promega Corporation)을 사용하여 증식을 측정함으로써 평가하였다.

[0600] 전형적인 검정에서, MTAP 결실 상태에 따라 달라지는 HCT116 인간 결장 암종 세포주의 동질 유전자 쌍(HCT116 MTAP+/+ 및 HCT116 MTAP-/-)을 적절한 세포 밀도로 96-웰 접시에 도말하였다. 그런 다음, 24시간 후 세포를 후보 MAT2A 억제제로 치료하였다. 세포에 첨가하기 전에, 먼저 화합물을 DMSO 전용 대조군을 포함하는 100% DMSO에서 먼저 연속 희석하였는데, 일반적으로는, 500x 최고 투여량에서 시작하여 10개의 투여량 포인트에 대해 3배로 연속 희석한다. 그런 다음, DMSO 중 5 μl의 화합물을 495 μl의 세포 배양 배지에 첨가함으로써 화합물을 세포 배양 배지 내 작업 스톡 플레이트에 옮겼다. 그런 다음, 25 μl의 작업 스톡을 배양 배지 중 100 μl의 세포에 첨가함으로써, 추가의 5배 희석을 통해 이 작업 스톡을 세포에 첨가하였다. 화합물 첨가 후, 세포를 37 ℃ / 5% CO2에서 4일 동안 인큐베이션하였다.

[0601] 세포 증식 억제를 측정하기 위해, 세포를 30분 동안 실온으로 평형화시키고, 이어서 125 μl의 Cell Titer Glo 시약으로 처리하였다. 이어서, 플레이트를 알루미늄 호일로 덮고, 완전한 혼합이 이루어지고 세포가 완전한 용해되도록 15분 동안 진탕하였다. 그런 다음, ATP 표준 곡선을 사용하여 플레이트 기반 발광계 Veritas 버전 1.9.2를 사용해 발광 신호를 측정하여 실행마다 검정 재현성을 확인하였다. 이러한 발광 측정치는, 각각의 데이터 포인트에서 블랭크 웰(세포 없음)에서 측정된 ATP 발광 신호를 차감하고, 블랭크 웰에 대해 조정된 0.2% DMSO 대조군 웰에서 측정된 ATP 발광 신호로 나눔으로써 증식 지수로 변환하였다. 그런 다음, 화합물 활성을 몰(M) 단위 화합물 농도의 log 10에 대한 플레이트 내 DMSO 대조군에 대한 상대적인 증식 변화 백분율로 표시하였다.

[0602] 본원에 개시된 특정 화합물들을 상기 분석법에서 시험하였고, 이들은 다음 점수에 따른 IC_{50}으로 세포 증식을 억제하는 것으로 결정하였다: 아래 표 2에 나타낸 바와 같이, (A) 100 nM 미만 (MTAP -/-의 경우 >30% 최대 억제; MTAP +/+의 경우 >10% 최대 억제), (B) 100 nM 내지 1 μM (MTAP -/-의 경우 >30% 최대 억제; MTAP +/+의 경우 >10% 최대 억제), (C) 1 μM 이상, 및 (NT) 미시험.

[0603] 표 2

실시예	효소 억제	세포 72 시간 SAM 억제 (MTAP -/-)	4 일 상대 성장 억제 (MTAP -/-)	4 일 상대 성장 억제 (MTAP +/+)
101	A	A	B	C
102	A	A	B	C
103	A	A	A	C
104	A	B	B	C
105	A	B	B	C
106	A	A	A	B
107	A	A	A	C
108	A	A	A	C
109	A	A	A	C
110	A	A	A	B
111	A	A	A	C
112	A	B	B	C
113	A	A	B	C
114	A	A	A	C
115	A	A	A	B
116	A	A	A	C
117	A	A	A	C
118	B	NT	NT	NT
119	A	A	A	C
120	A	A	A	C
121	A	A	A	C
122	A	B	A	C
123	A	A	A	B
124	A	A	A	B
125	A	A	A	B
126	A	A	A	C
127	A	A	A	C
128	A	A	A	C
129	A	A	A	C
130	A	A	A	B
131	A	B	C	C
132	A	B	B	C
133	A	A	B	C
134	A	B	C	C
135	A	A	B	C
136	A	B	B	C
137	A	A	A	C
138	A	A	A	C
139	A	A	A	B

[0604]

[0605]

실시예	효소 억제	세포 72 시간 SAM 억제 (MTAP -/-)	4 일 상대 성장 억제 (MTAP -/-)	4 일 상대 성장 억제 (MTAP +/+)
140	A	B	A	C
141	A	A	B	C
142	A	B	B	C
143	A	A	A	C
144	A	A	A	C
145	A	A	A	C
146	A	A	A	C
147	A	B	B	C
148	A	B	B	C
149	A	A	B	C
150	A	A	A	C
151	A	A	A	C
152	A	A	A	B
153	B	C	C	C
154	A	A	A	C
155	A	A	A	C
156	A	A	A	C
157	A	B	B	C
158	A	A	A	C
159	A	A	A	C
160	A	A	A	C
161	A	A	A	C
162	A	A	A	C
163	A	C	C	C
164	B	NT	NT	NT
165	A	A	A	B
166	A	A	A	C
167	A	A	A	C
168	A	A	B	C
169	A	A	A	A
170	A	A	B	C
171	A	A	A	C
172	A	A	A	C
173	A	A	A	B
174	A	A	A	C
175	A	A	A	B
176	A	A	B	B
177	A	A	A	B
178	A	A	A	B
179	A	A	B	C

[0606]

실시예	효소 억제	제포 72 시간 SAM 억제 (MTAP -/-)	4 일 상대 성장 억제 (MTAP -/-)	4 일 상대 성장 억제 (MTAP +/+)
180	A	A	A	C
181	C	NT	NT	NT
182	A	A	A	B
183	A	A	A	B
184	A	A	B	C
185	B	NT	NT	NT
186	B	NT	NT	NT
187	A	B	C	C
188	A	B	B	C
189	A	B	B	C
190	C	NT	NT	NT
191	B	B	C	C
192	A	A	B	B
193	A	B	B	C
194	A	B	A	C
195	A	A	C	C
196	A	A	A	C
197	A	A	A	C
198	A	A	A	C
199	A	A	A	C
200	A	A	A	C
201	A	A	A	C
202	A	A	A	C
203	A	A	A	B
204	A	NT	NT	NT
205	A	A	A	C
206	A	B	B	C
207	A	A	B	C
208	A	A	A	B
209	A	A	A	C
210	A	A	B	C
211	A	B	B	C
212	A	A	A	B
213	B	NT	C	C
214	B	C	C	C
215	A	C	B	C
216	B	NT	NT	NT
217	A	A	A	B
301	A	A	A	C
302	A	A	A	C

[0607]

실시예	효소 억제	세포 72 시간 SAM 억제 (MTAP -/-)	4 일 상대 성장 억제 (MTAP -/-)	4 일 상대 성장 억제 (MTAP +/+)
303	A	A	A	C
304	A	A	B	B
305	A	A	A	C
306	A	NT	NT	NT
307	A	A	A	C
308	A	NT	NT	NT
309	A	A	A	C
310	A	A	A	C
311	A	NT	NT	NT
312	A	NT	NT	NT
313	A	A	A	B
314	A	NT	NT	NT
315	A	A	A	C
316	A	A	A	C
317	A	A	A	C
318	A	A	A	C
319	A	A	A	C
320	A	NT	NT	NT
321	A	A	A	C
322	A	NT	NT	NT
323	A	A	A	A
324	A	NT	NT	NT
325	A	NT	NT	NT
326	A	NT	NT	NT
327	A	A	A	C
328	B	NT	NT	NT
329	B	NT	NT	NT
330	A	NT	NT	NT
331	A	A	A	C
332	A	NT	NT	NT