

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2024-0145992
(43) 공개일자 2024년10월07일

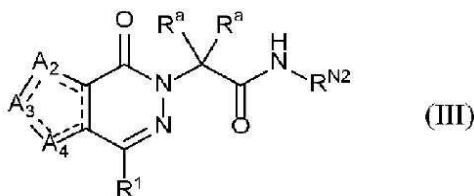
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/5025 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7026276
(22) 출원일자(국제) 2023년01월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년08월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/010314
(87) 국제공개번호 WO 2023/133271
국제공개일자 2023년07월13일
- (30) 우선권주장
63/297,444 2022년01월07일 미국(US)
- (71) 출원인
노드테라 리미티드
영국, 에식스 씨비10 1엑스엘, 사프론 윌든, 리틀
체스터포드, 체스터포드 리서치 파크, 더 맨션
- (72) 발명자
보크 마크 지
미국 02110 메사추세츠 보스턴 프랭클린 스트리트
265 스위트 1702 메일박스 #156
해리슨 데이비드
영국 씨비10 1엑스엘 에식스 사프론 윌든 리틀 체
스터포드 체스터포드 리서치 파크 더 맨션
스캔론 제인 이
영국 씨비10 1엑스엘 에식스 사프론 윌든 리틀 체
스터포드 체스터포드 리서치 파크 더 맨션
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 비사이클릭 프탈라진-1(2H)-온 유도체 및 관련 용도

(57) 요약

본 개시내용은 화학식 (III)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 약학 조성물, 이용 방법 및 제조 방법에 관한 것이다:



본원에 개시된 화합물은 인플라마좀을 억제함으로써 IL-1 패밀리의 사이토카인의 생성을 억제하는 데 유용하며 인플라마좀 활성이 관련되는 장애, 예컨대 염증성, 자가염증성 및 자가면역 질환 및 암의 치료에 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 31/14 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

C07D 491/048 (2013.01)

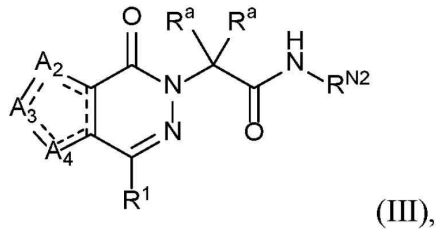
C07D 495/04 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

각각의 은 원자가가 허용할 때 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

A₂는 원자가가 허용할 때 CR², N, NR^{2a}, O 또는 S이고;

A₃은 원자가가 허용할 때 CR², N, NR^{2a}, O 또는 S이고;

A₄는 원자가가 허용할 때 CR², N, NR^{2a}, O 또는 S이고;

A₂, A₃ 또는 A₄ 중 적어도 하나는 N, NR^{2a}, O 또는 S이고, 여기서 A₂가 S인 경우, A₄는 CR², NR^{2a}, O 또는 S이고;

R¹은 H, -N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₃-C₁₂ 사이클로알킬이고, 여기서 -N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₃-C₁₂ 사이클로알킬은 하나 이상의 R¹⁵에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R¹⁵는 독립적으로 할로젠, 시아노, -OH 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

각각의 R²는 독립적으로 H, 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(=O)NH₂, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R²⁵에 의해 임의로 치환되고,

또는 2개의 R²는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 C₃-C₁₂ 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R²⁵에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R²⁵는 독립적으로 할로젠, -OH, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂ 또는 C₃-C₁₂ 사이클로알킬이고;

각각의 R^{2a}는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, -(CH₂)₀₋₃-C₃-C₁₂ 사이클로알킬 또는 -(CH₂)₀₋₃-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬)이고;

각각의 R^a 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 사이클로알킬을 형성하고;

R^{N2} 는 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^{N2a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -C(=O)H, -C(=O)OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, -O(C_1-C_6 알킬), -NH(C_1-C_6 알킬), -N(C_1-C_6 알킬)₂, -C(=O)(C_1-C_6 알킬), -C(=O)O(C_1-C_6 알킬), -NHC(=O)O(C_1-C_6 알킬), -S(=O)₂(C_1-C_6 알킬), -S(=O)₂N(C_1-C_6 알킬)₂, C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C_1-C_6 알킬)-(C_3-C_{12} 사이클로알킬), -(C_1-C_6 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C_1-C_6 알킬)-(C_6-C_{10} 아릴) 또는 -(C_1-C_6 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)이고, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, -O(C_1-C_6 알킬), -NH(C_1-C_6 알킬), -N(C_1-C_6 알킬)₂, -C(=O)(C_1-C_6 알킬), -C(=O)O(C_1-C_6 알킬), -NHC(=O)O(C_1-C_6 알킬), -S(=O)₂(C_1-C_6 알킬), -S(=O)₂N(C_1-C_6 알킬)₂, C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C_1-C_6 알킬)-(C_3-C_{12} 사이클로알킬), -(C_1-C_6 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C_1-C_6 알킬)-(C_6-C_{10} 아릴) 또는 -(C_1-C_6 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)은 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^{N2ab} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -C(=O)H, -C(=O)OH, -O(C_1-C_6 알킬), -NH(C_1-C_6 알킬), -N(C_1-C_6 알킬)₂, -C(=O)(C_1-C_6 알킬), -C(=O)O(C_1-C_6 알킬), -NHC(=O)O(C_1-C_6 알킬), -S(=O)₂(C_1-C_6 알킬) 또는 -S(=O)₂N(C_1-C_6 알킬)₂이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^{1S} 는 독립적으로 할로젠이고;

각각의 R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, 시아노, -NH₂, C_1-C_6 알킬, -O(C_1-C_6 알킬), -NH(C_1-C_6 알킬), -N(C_1-C_6 알킬)₂, C_3-C_{12} 사이클로알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬 및 -NH(C_1-C_6 알킬)은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^{2S} 는 독립적으로 할로젠, -O(C_1-C_6 알킬) 또는 -NH₂이고;

각각의 R^{2a} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 -(CH₂)₀₋₃- C_3-C_{12} 사이클로알킬이고;

각각의 R^{N2a} 는 독립적으로 할로젠, 시아노, -OH, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{12} 사이클로알킬, -C(=O)O(C_1-C_6 알킬)이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^{N2ab} 는 독립적으로 -C(=O)O(C_1-C_6 알킬)인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

A_2 는 S이고, A_3 은 CR^2 이며, A_4 는 CR^2 이고; 또는

A_2 는 CR^2 이고, A_3 은 CR^2 이며, A_4 는 S이고; 또는

A_2 는 N이고, A_3 은 NR^{2a} 이며, A_4 는 CR^2 이고; 또는

A_2 는 O이고, A_3 은 CR^2 이며, A_4 는 CR^2 이고; 또는

A_2 는 NR^{2a} 이고, A_3 은 N이며, A_4 는 CR^2 이고; 또는

A_2 는 N이고, A_3 은 CR^2 이며, A_4 는 NR^{2a} 이고; 또는

A_2 는 CR^2 이고, A_3 은 N이며, A_4 는 NR^{2a} 이고; 또는

A_2 는 CR^2 이고, A_3 은 NR^{2a} 이며, A_4 는 N이고; 또는

A_2 는 CR^2 이고, A_3 은 CR^2 이며, A_4 는 O인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, 시아노, $-NH_2$, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6$ 알킬), $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, C_3-C_{12} 사이클로알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬 및 $-NH(C_1-C_6$ 알킬)은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 독립적으로 H, 할로젠(예컨대, 염소 또는 브롬), 시아노, $-NH_2$, C_1-C_6 알킬(예컨대, 메틸, 에틸 또는 프로필), $-O(C_1-C_6$ 알킬)(예컨대, $-O$ -메틸 또는 $-O$ -에틸), $-NH(C_1-C_6$ 알킬)(예컨대, $-NH$ -메틸, $-NH-CD_3$, $-NH$ -에틸 또는 $-NH$ -이소프로필), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$ (예컨대, $-N(Me)(Et)$), C_3-C_{12} 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필)이고, 여기서 C_1-C_6 알킬 및 $-NH(C_1-C_6$ 알킬)은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 치환되는(예컨대, $-CH_2-CF_3$, $-NHCH_2CHF_2$, $-CH_2-O$ -메틸, $-NHCH_2CH_2OMe$ 또는 $-CH_2-NH_2$) 것인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 독립적으로 H, 염소, 브롬, 시아노, $-NH_2$, 메틸, 에틸, 프로필, $-O$ -메틸, $-O$ -에틸, $-NH$ -메틸, $-NH-CD_3$, $-NH$ -에틸, $-NH$ -이소프로필, $-N(Me)(Et)$, 사이클로프로필, $-CH_2-CF_3$, $-NHCH_2CHF_2$, $-CH_2-O$ -메틸, $-NHCH_2CH_2OMe$ 또는 $-CH_2-NH_2$ 인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ 사이클로알킬인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 이소프로

필) 또는 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸)인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 C_1-C_6 알킬(예컨대, 메틸, 에틸 또는 이소프로필), C_2-C_6 알케닐(예컨대, 이소프로페닐), C_3-C_7 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 또는 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환된 C_6 알킬(예컨대, 플루오로메틸)인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소프로페닐, 사이클로프로필 또는 플루오로메틸인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 는 둘 다 H이거나, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 사이클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 는 둘 다 H이거나, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_7 사이클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 는 둘 다 H이거나, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 는 둘 다 H이거나, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 사이클로프로필을 형성하는 것인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{N2} 는 C_3-C_{12} 사이클로알킬(예컨대, 사이클로부틸), 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬(예컨대, 피페리딘, 옥타하이드로인돌리진-8-일 또는 옥사스피로[3.3]헵탄-6-일) 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴(예컨대, 옥사졸릴, 피리미디닐 또는 트리아졸릴피리디닐)이고, 여기서 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 18

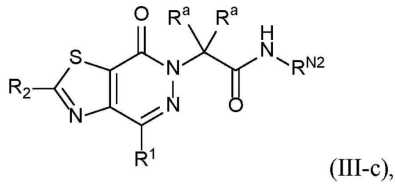
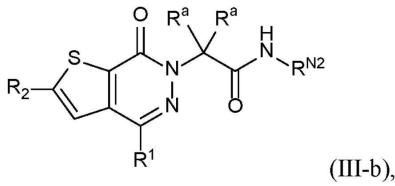
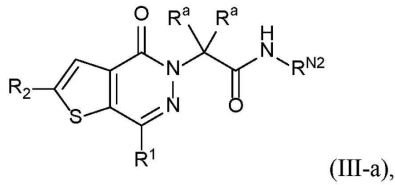
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{N2}는 사이클로부틸, 피페리디닐, 옥타하이드로인돌리진-8-일, 옥사스피로[3.3]헵탄-6-일), 옥사졸릴, 피리미디닐 또는 트리아졸릴피리디닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{N2a}에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.

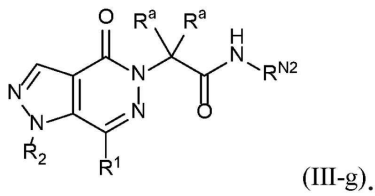
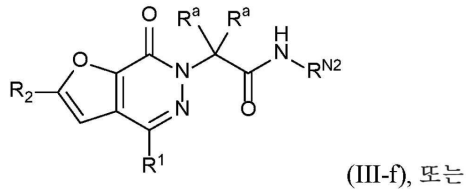
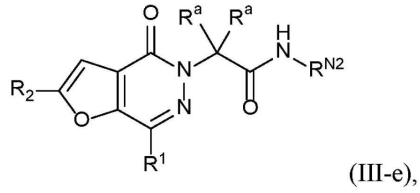
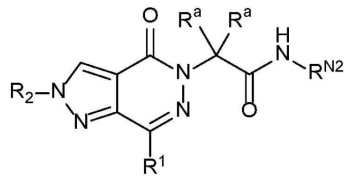
청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^{N2a}는 독립적으로 할로겐(예컨대, F 또는 Cl), 시아노, -OH, C₁-C₆ 알킬(예컨대, 메틸), C₃-C₁₂ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬)(예컨대, -COO-에틸)이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬(예컨대, 메틸)은 하나 이상의 R^{N2ab}(예컨대, -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), 특히 -C(=O)O(에틸))에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), I(II-e), (III-f) 또는 (III-g)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염인 화합물:





청구항 21

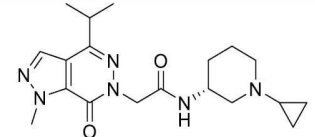
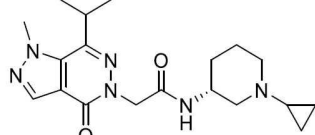
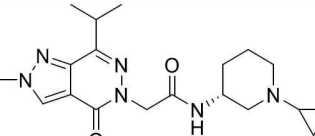
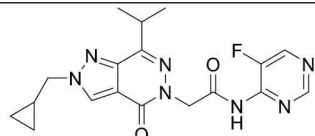
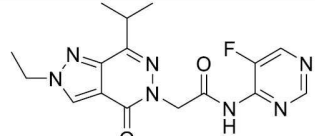
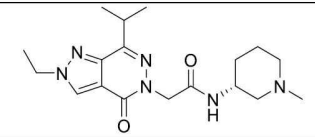
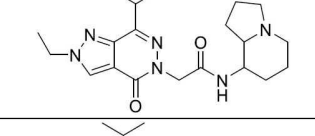
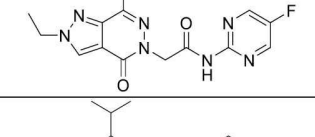
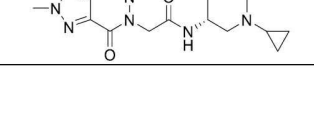
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III-b), 화학식 (III-d) 또는 화학식 (III-e)의 화합물인 화합물.

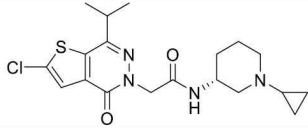
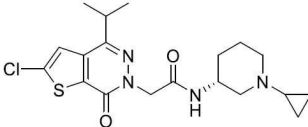
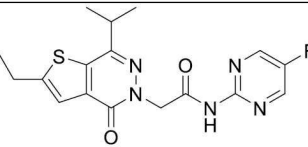
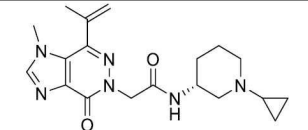
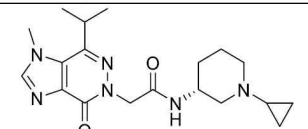
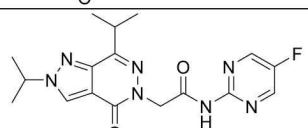
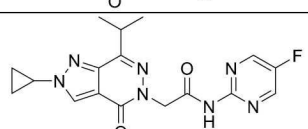
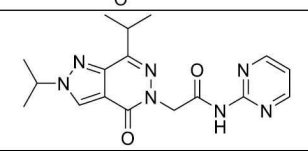
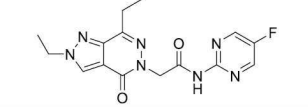
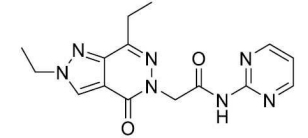
청구항 22

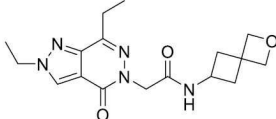
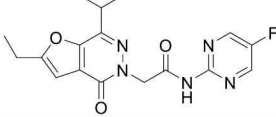
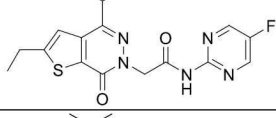
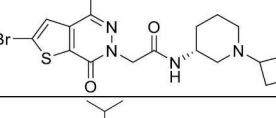
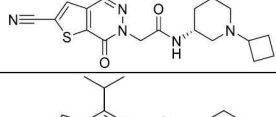
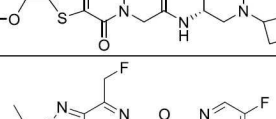
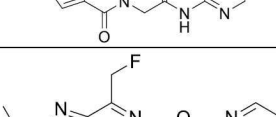
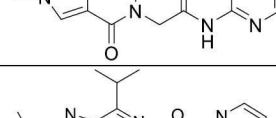
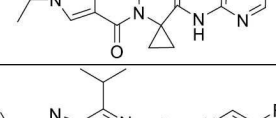
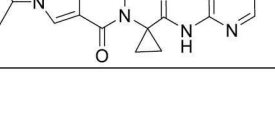
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III-e)의 화합물인 화합물.

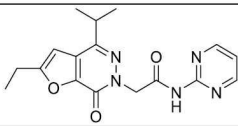
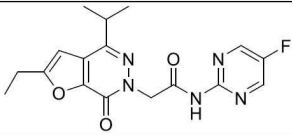
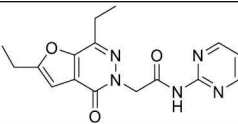
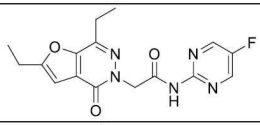
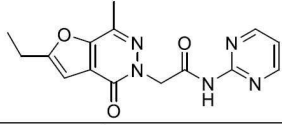
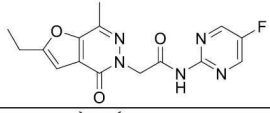
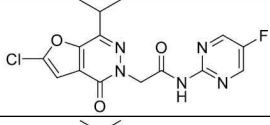
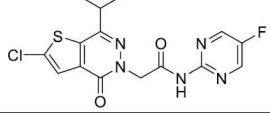
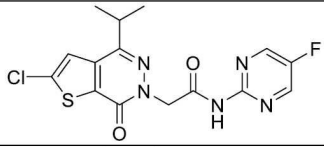
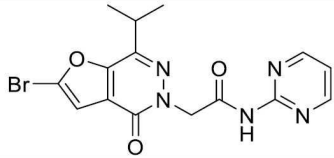
청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 하기 화합물, 및 이의 프로드러그 및 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 것인 화합물:

화합물 번호	구조
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

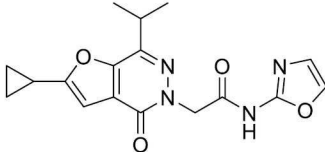
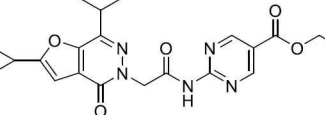
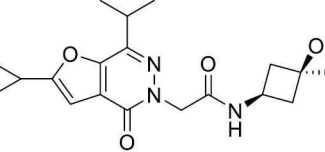
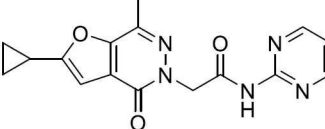
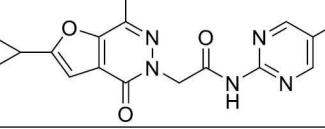
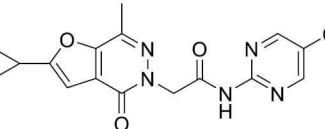
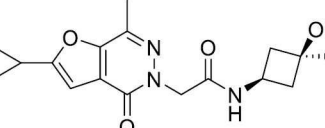
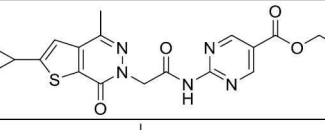
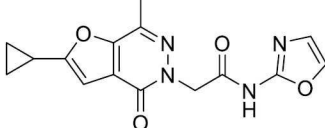
화합물 번호	구조
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
20	
21	

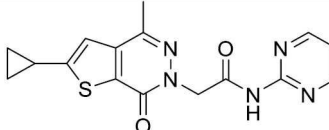
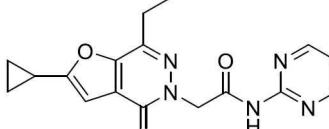
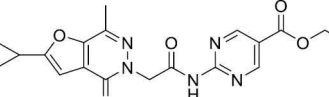
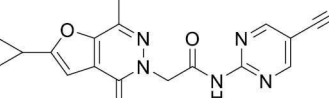
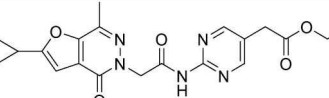
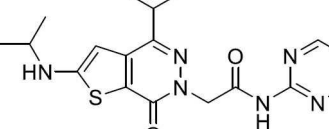
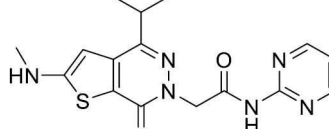
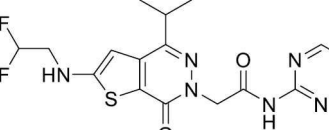
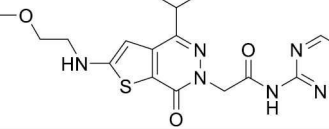
화합물 번호	구조
22	
23	
24	
29	
30	
31	
39	
40	
50	
51	

화합물 번호	구조
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
62	

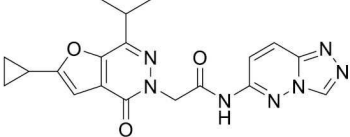
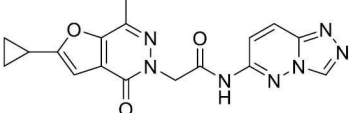
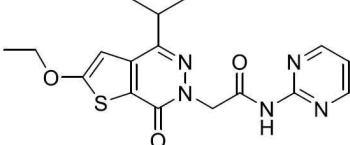
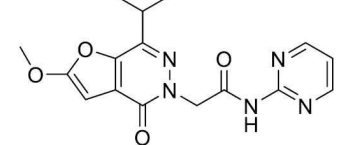
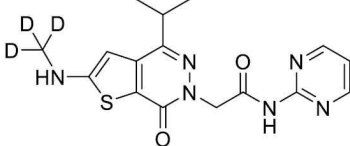
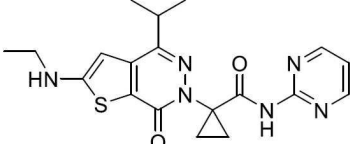
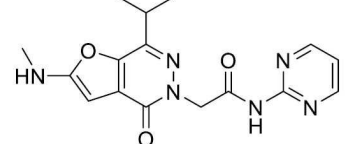
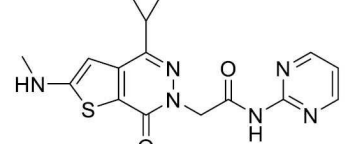
화합물 번호	구조
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

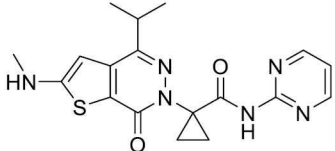
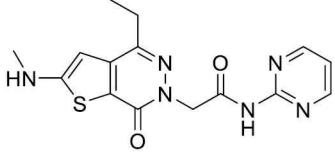
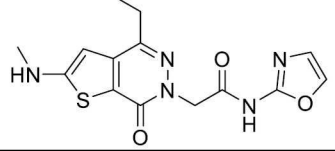
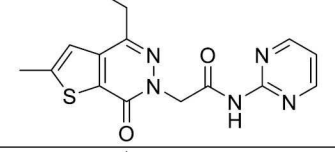
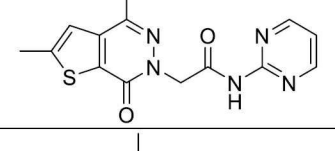
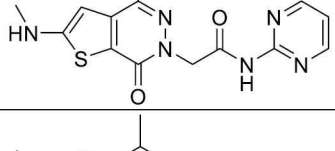
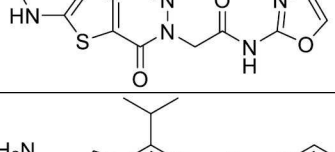
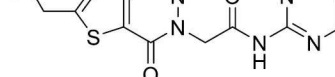
화합물 번호	구조
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

화합물 번호	구조
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

화합물 번호	구조
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

화합물 번호	구조
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	

화합물 번호	구조
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

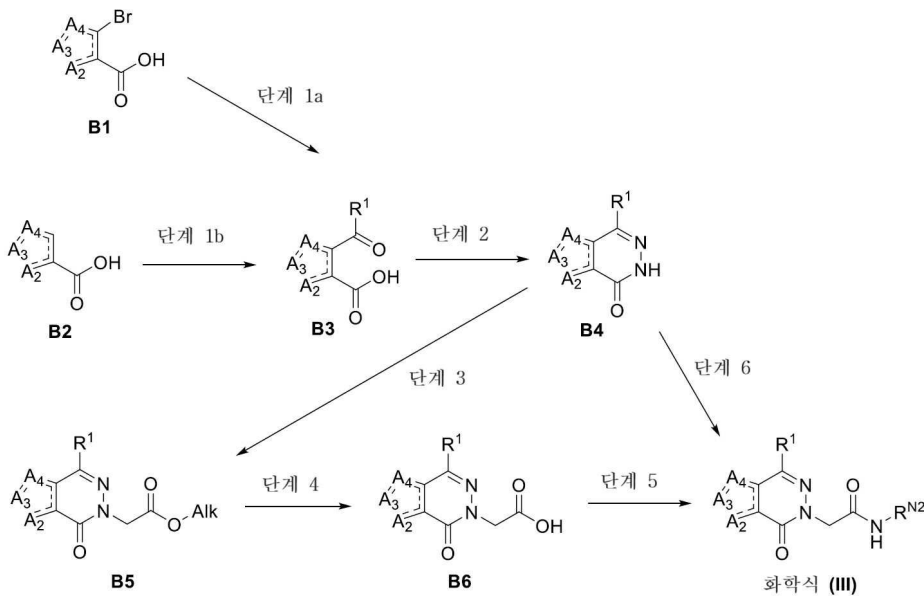
화합물 번호	구조
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물의 동위원소 유도체인 화합물.

청구항 25

하기 반응식을 포함하는, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화학식 (III)의 화합물의 제조 방법:



청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 27

인플라마솜 활성을 억제하는 방법으로서, 세포를 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하고, 임의로 인플라마솜은 NLRP3 인플라마솜이고, 상기 활성은 시험관내 또는 생체내 활성인 방법.

청구항 28

질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 제26항의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제24항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 인플라마솜 활성을 억제하는 데 사용하기 위한 화합물 또는 약학 조성물로서, 임의로 인플라마솜은 NLRP3 인플라마솜이고, 활성은 시험관내 또는 생체내 활성인 화합물 또는 약학 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제24항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 화합물 또는 약학 조성물.

청구항 31

인플라마솜 활성을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물의 용도로서, 임의로 인플라마솜은 NLRP3 인플라마솜이고, 활성은 시험관내 또는 생체내 활성인 용도.

청구항 32

질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 관련 인플라마좀 활성화와 연관되어 있고, 임의로 질환 또는 장애는 인플라마좀 활성화가 관련되는 질환 또는 장애인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 34

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 염증성 장애, 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환 또는 암인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 35

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 염증성 장애, 자가염증성 장애 또는 자가면역 장애이고, 임의로 질환 또는 장애는 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS; 예를 들어, 가족성 한랭 자가염증 증후군(FCAS), 머클-웰스(Muckle-Wells) 증후군(MWS), 만성 유아 신경학적 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아 발병 다기관 염증성 질환(NOMID)), 가족성 지중해열(FMF), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스성 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 피부과 질환(예를 들어, 여드름), 및 단백질 미스폴딩 질환(예를 들어, 프리온병)에서 발생하는 신경염증으로부터 선택되는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 36

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 신경변성 질환이고, 임의로 질환 또는 장애는 파킨슨병 또는 알츠하이머병인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 37

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 암이고, 임의로, 암은 전이성 암, 뇌암, 위장암, 피부암, 비소세포 폐암종, 두경부 편평 세포 암종 또는 대장 선암종인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 38

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 염증성 질환인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 39

제38항에 있어서, 염증성 질환은 감염과 관련되는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 40

제39항에 있어서, 감염은 바이러스 감염인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 41

제40항에 있어서, 바이러스 감염은 단일 가닥 RNA 바이러스에 의해 유발되는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 42

제41항에 있어서, 단일 가닥 RNA 바이러스는 코로나바이러스인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 43

제42항에 있어서, 코로나바이러스는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV 2)인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 44

제38항에 있어서, 염증성 질환은 2019 신종 코로나바이러스 질환(COVID-19)을 유발하는 SARS-CoV 2에 의한 감염

과 관련되는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 45

제38항에 있어서, 염증성 질환은 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 포함하는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 46

제45항에 있어서, CRS는 COVID-19와 관련되는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 47

제45항에 있어서, CRS는 입양 세포 요법과 관련되는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

청구항 48

제47항에 있어서, 입양 세포 요법은 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T) 요법을 포함하는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본원은 2022년 1월 7일자로 출원된 미국 가출원 제63/297,444호에 대한 우선권을 주장하고, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 발명은 비사이클릭 프탈라진-1(2H)-온 유도체 및 관련 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 자가면역 질환은 염증촉진성 인자의 과다생성과 관련된다. 그 인자 중 하나는 활성화 대식세포, 단핵구, 섬유아 세포, 및 수지상 세포와 같은 선천성 면역계의 다른 성분에 의해 생성된 인터류킨-1(IL-1)이다. IL-1은 세포 증식, 분화 및 아포토시스를 포함하는 다양한 세포 활성화에 관여한다(Masters, S. L., et. al., Annu. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68).

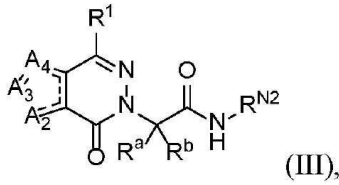
[0006] 인간에서, 22개의 NLR 단백질은 이들의 N-말단 도메인에 따라 4개의 NLR 서브패밀리로 나누어진다. NLRA는 CARD-AT 도메인을 함유하고, NLRB(NAIP)는 BIR 도메인을 함유하고, NLRC(NOD1 및 NOD2를 포함함)는 CARD 도메인을 함유하고, NLRP는 피린(pyrin) 도메인을 함유한다. 다수의 NLR 패밀리 구성원이 인플라마솜 형성과 관련된다.

[0007] 인플라마솜 활성화가 병원체에 대한 숙주 면역성의 중요한 성분으로서 진화되는 것으로 보일지라도, NLRP3 인플라마솜은 내인성 멸균 위험 신호에 반응하여 활성화될 수 있는 그의 능력에서 독특하다. 다수의 이러한 멸균 신호들이 명확히 설명되고 있으며, 이들의 형성은 특정 질환 상태와 관련된다. 예를 들어, 통풍 환자에서 발견되는 요산 결정은 NLRP3 활성화의 효과적 유발자이다. 유사하게, 죽상동맥경화증 환자에서 발견되는 콜레스테롤 결정은 또한 NLRP3 활성화를 촉진할 수 있다. NLRP3 활성화제로서 멸균 위험 신호의 역할의 인식은 IL-1 및 IL-18이 대사 장애, 생리학적 장애, 염증성 장애, 혈액학적 장애 및 면역학적 장애를 포함하는 다양한 범주의 병리 생리학적 적응증에 관여한다는 것으로 이어졌다.

[0008] 본 개시내용은 NLRP3 의존적 세포 과정의 특정 조절을 위한 추가 화합물을 제공할 필요성으로부터 비롯된다. 구체적으로, 기존 화합물에 비해 개선된 생리화학적, 약리학적 및 약학적 특성을 가진 화합물이 바람직하다.

발명의 내용

[0009] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



- [0010]
- [0011] 상기 식에서,
- [0012] 각각의 은 원자가가 허용할 때 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;
- [0013] A₂는 원자가가 허용할 때 CR², N, NR^{2a}, O 또는 S이고;
- [0014] A₃은 원자가가 허용할 때 CR², N, NR^{2a}, O 또는 S이고;
- [0015] A₄는 원자가가 허용할 때 CR², N, NR^{2a}, O 또는 S이고;
- [0016] A₂, A₃ 또는 A₄ 중 적어도 하나는 N, NR^{2a}, O 또는 S이고, 단 A₂가 S인 경우, A₄는 CR², NR^{2a}, O 또는 S이고;
- [0017] R¹은 H, -N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₃-C₁₂ 사이클로알킬이고, 여기서 -N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 또는 C₃-C₁₂ 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{1S}에 의해 임의로 치환되고;
- [0018] 각각의 R^{1S}는 독립적으로 할로젠, 시아노, -OH 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0019] 각각의 R²는 독립적으로 H, 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(=O)NH₂, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{2S}에 의해 임의로 치환되고,
- [0020] 또는 2개의 R²는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 C₃-C₁₂ 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^{2S}에 의해 임의로 치환되고;
- [0021] 각각의 R^{2S}는 독립적으로 할로젠, -OH, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂ 또는 C₃-C₁₂ 사이클로알킬이고;
- [0022] 각각의 R^{2a}는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, -(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬) 또는 -(CH₂)₀₋₃-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬)이고;
- [0023] 각각의 R³는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이거나; 2개의 R³는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 사이클로알킬을 형성하고;
- [0024] R^{N2}는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O(C₁-C₆ 알킬), -O(C₂-C₆ 알케닐), -O(C₂-C₆ 알키닐), -NH(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₂-C₆ 알케닐), -NH(C₂-C₆ 알키닐), C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴) 또는 -(C₁-C₆ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테

로아릴)이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O-(C₁-C₆ 알킬), -O-(C₂-C₆ 알케닐), -O-(C₂-C₆ 알키닐), -NH-(C₁-C₆ 알킬), -NH-(C₂-C₆ 알케닐), -NH-(C₂-C₆ 알키닐), C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴) 또는 -(C₁-C₆ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)은 하나 이상의 R^{N2a}에 의해 임의로 치환되고;

[0025] 각각의 R^{N2a}는 독립적으로 옥소, 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -C(=O)H, -C(=O)OH, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴) 또는 -(C₁-C₆ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴) 또는 -(C₁-C₆ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)은 하나 이상의 R^{N2ab}에 의해 임의로 치환되고;

[0026] 각각의 R^{N2ab}는 독립적으로 옥소, 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -C(=O)H, -C(=O)OH, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬) 또는 -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂이다.

[0027] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물을 제조하는 방법에 의해 수득될 수 있거나 수득된 화합물을 제공한다.

[0028] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0029] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물을 제조하는 방법에서 사용되기에 적합한, 본원에 기재된 중간체를 제공한다.

[0030] 일부 측면에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내) 인플라마좀(예를 들어, NLRP3 인플라마좀) 활성을 억제하는 방법으로서, 세포를 유효량의 본 개시내용의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0031] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 본 개시내용의 화합물 또는 본 개시내용의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0032] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 본 개시내용의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0033] 일부 측면에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내) 인플라마좀(예를 들어, NLRP3 인플라마좀) 활성을 억제하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물을 제공한다.

[0034] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0035] 일부 측면에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내) 인플라마좀(예를 들어, NLRP3 인플라마좀) 활성을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서, 본 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다.

[0036] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서

의, 본 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다.

[0037] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0038] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 하나 이상의 단계를 포함하는, 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0039] 달리 정의되어 있지 않은 한, 본원에서 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 해당 기술 분야에서 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 같은 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에서, 문맥이 달리 명시하지 않은 한, 단수 형태는 또한 복수 형태를 포함한다. 본원에 기재된 방법 및 물질과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 이하에 기술되어 있다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 참고로 포함된다. 본원에 인용된 참고문헌은 청구된 본 발명에 대한 선행 기술인 것으로 인정되는 것은 아니다. 갈등이 있는 경우에는, 정의를 포함하는 본 명세서가 우선할 것이다. 추가로, 물질, 방법 및 예는 단지 예시적 것일 뿐이고 제한적인 것이 아니다. 본원에 개시된 화합물의 화학 구조와 명칭 사이에 갈등이 있는 경우에는, 화학 구조가 우선할 것이다.

[0040] 본 개시내용의 다른 특색 및 이점은 후술하는 상세한 설명 및 청구범위로부터 자명해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 자가면역 질환은 염증촉진성 인자의 과다생성과 관련된다. 이들 인자 중 하나는 세포 증식, 분화 및 아포토시스를 포함하는 다양한 세포 활성화에 관여하는, 활성화 대식세포, 단핵구, 섬유아세포, 및 수지상 세포와 같은 선천성 면역계의 다른 성분에 의해 생성된 인터류킨-1(IL-1)이다(Masters, S. L. et al., Annu. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68).

[0042] 자가면역 질환은 염증촉진성 인자의 과다생성과 관련된다. 이들 인자 중 하나는 세포 증식, 분화 및 아포토시스를 포함하는 다양한 세포 활성화에 관여하는, 활성화된 대식세포, 단핵구, 섬유아세포, 및 수지상 세포와 같은 선천성 면역계의 다른 성분에 의해 생성된 인터류킨-1(IL-1)이다(Masters, S. L., et al. Annu. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68).

[0043] IL-1 패밀리로부터의 사이토카인은 높은 활성을 갖고, 염증의 중요한 매개자로서 주로 급성 염증 및 만성 염증과 관련된다(Sims J. et al. Nature Reviews Immunology 10, 89-102 (February 2010)). IL-1의 과다생성은 일부 자가면역 질환 및 자가염증성 질환의 매개자인 것으로 생각된다. 자가염증성 질환은 자가항체, 감염 또는 항원 특이적 T 림프구의 부재 하에서 재발성 및 비유발성 염증을 특징으로 한다.

[0044] IL-1 수퍼패밀리의 염증촉진성 사이토카인은 IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-36 α , IL-36 β 및 IL-36 λ 를 포함하고, 숙주 선천성 면역 반응의 일부로서 병원체 및 다른 세포 스트레스유발원(stressor)에 반응하여 생성된다. 소포체 및 골지체로 구성되는 표준 세포 분비 기구를 통해 프로세싱되어 방출되는 많은 다른 분비 사이토카인과 달리, IL-1 패밀리 구성원은 소포체 진입에 요구된 리더 서열을 결여하므로, 번역 후 세포 내부에 보유된다. 추가로, IL-1 β , IL-18, IL-36 α , IL-36 β 및 IL-36 λ 는 표적 세포 상의 그의 동족 수용체에 결합하기 위한 최적 리간드가 되기 위해 단백질용해성 활성화를 필요로 하는 프로사이토카인으로서 합성된다.

[0045] IL-1 α , IL-1 β 및 IL-18의 경우, 인플라마솜으로서 알려진 다량체성 단백질 복합체가 IL-1 β 및 IL-18의 형태를 활성화시키는 것 및 이들 사이토카인을 세포외로 방출하는 것을 담당하는 것으로 현재 인식되어 있다. 인플라마솜 복합체는 전형적으로 센서 분자, 예컨대 NLR(뉴클레오타이드-올리고머화 도메인(NOD) 유사 수용체), 어댑터 분자 ASC(CARD(카스파제 동원 도메인)을 함유하는 아포토시스 관련 반점 유사 단백질) 및 프로카스파제-1로 구성된다. 병원체 관련 분자 패턴(PAMP) 및 위험 관련 분자 패턴(DAMP)을 포함하는 다양한 "위험 신호"에 반응하여, 인플라마솜의 서브유닛은 올리고머화하여 세포 내에서 초분자 구조를 형성한다. PAMP는 펩티도글리칸, 바이러스 DNA 또는 RNA, 및 세균 DNA 또는 RNA와 같은 분자를 포함한다. 다른 한편으로, DAMP는 요산일나트륨 결정, 실리카, 명반, 석면, 지방산, 세라마이드, 콜레스테롤 결정 및 베타 아밀로이드 펩티드의 응집체를 포함하는 광범위한 내인성 또는 외인성 멸균 유발자로 구성된다. 인플라마솜 플랫폼의 어셈블리는 프로-IL-1 β 및 프로-IL-18의 활성화 및 방출을 담당하는 고효율성 시스템인 프로테아제를 생성하는, 프로카스파제-1의 자가촉매작용을 용이하게 한다. 따라서, 이런 고도한 염증성 사이토카인의 방출은 특정 분자 위험 신호를 검출하고 이에 반응하는 인플라마솜 센서에 대한 반응으로만 달성된다.

[0046] 인간에서, 22개의 NLR 단백질은 이들의 N-말단 도메인에 따라 4개의 NLR 서브패밀리로 나누어진다. NLRA는 CARD-AT 도메인을 함유하고, NLRB(NAIP)는 BIR 도메인을 함유하고, NLRC(NOD1 및 NOD2를 포함함)는 CARD 도메인을 함유하고, NLRP는 피린 도메인을 함유한다. NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 및 NLRC4(IPAF)를 포함

하는 다수의 NLR 패밀리 구성원이 인플라마솜 형성과 관련된다.

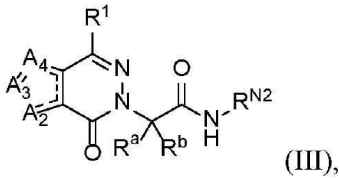
- [0047] PYHIN 도메인(피린 및 HIN 도메인 함유 단백질)을 함유하는 2개의 다른 구조적으로 상이한 인플라마솜 구조물, 즉 AIM2(Absent in Melanoma 2) 및 IFN λ 유도성 단백질 16(IFI16)(Latz et al., Nat Rev Immunol 2013 13(6) 397-311)은 세포내 DNA 센서로서 작용한다. (MEFV 유전자에 의해 코딩된) 피린은 프로-IL-1 β 활성화와 관련된 또 다른 유형의 인플라마솜 플랫폼을 나타낸다(Chae et al., Immunity 34, 755-768, 2011).
- [0048] 단핵구 및 대식세포로부터의 IL-1 β 및 IL-18의 활성화 및 방출을 달성하기 위한 인플라마솜 플랫폼의 어셈블리를 필요로 하는 것은 그의 생성이 2-단계 과정을 통해 조심스럽게 조정되는 것을 보장한다. 먼저, 세포는 NLRP3, 프로-IL-1 β 및 프로-IL-18의 NF κ B 의존적 전사를 유발하는 프라이밍 리간드(예컨대, TLR4 수용체 리간드 LPS, 또는 염증성 사이토카인, 예컨대 TNF α)와 우연히 만나야 한다. 생성 세포가 인플라마솜 스키펴드의 활성화 및 프로카스파제-1의 성숙을 유발하는 제2 신호를 우연히 만나지 않는 한, 새로 번역된 프로사이토카인은 세포 내부에 불활성 상태로 남는다.
- [0049] 활성화 카스파제-1은, 프로-IL-1 β 및 프로-IL-18의 단백질용해성 활성화 이외에도, 가스데르민(gasdermin)-D의 절단을 통한 파이로토시스(pyroptosis)로서 알려진 염증성 세포 사멸의 한 형태도 유발한다. 파이로토시스는 성숙 형태의 IL-1 β 및 IL-18이 알라르민(alarmin) 분자(염증을 촉진하고 선천성 및 후천성 면역을 활성화시키는 화합물), 예컨대 고이동성 군 박스 1 단백질(HMGB1), IL-33 및 IL-1 α 의 방출과 함께 외재화될 수 있게 한다.
- [0050] 인플라마솜 활성화가 병원체에 대한 숙주 면역성의 중요한 성분으로서 진화되는 것으로 보일지라도, NLRP3 인플라마솜은 내인성 멸균 위험 신호 및 외인성 멸균 위험 신호에 반응하여 활성화될 수 있는 그의 능력에서 독특하다. 이런 많은 멸균 위험이 명확히 설명되어 있으며, 이들의 형성은 특정 질환 상태와 관련된다. 예를 들어, 통풍 환자에서 발견되는 요산 결정은 NLRP3 활성화의 효과적인 유발자이다. 유사하게, 죽상동맥경화증 환자에서 발견되는 콜레스테롤 결정은 또한 NLRP3 활성화를 촉진할 수 있다. NLRP3 활성화제로서 멸균 위험 신호의 역할의 인식은 IL-1 β 및 IL-18이 대사 장애, 생리학적 장애, 염증성 장애, 혈액학적 장애 및 면역학적 장애를 포함하는 다양한 범주의 병리생리학적 적응증에 관여한다는 것으로 이어졌다.
- [0051] 인간 질환과의 연관성은 기능 획득을 유발하는, NLRP3 유전자 내의 돌연변이가 총체적으로 가족성 한랭 자가염증 증후군(FCAS), 머클-웰스(Muckle-Wells) 증후군(MWS) 및 신생아 발병 다기관 염증성 질환(NOMID)을 포함하는 크리오피린 관련 주기적 증후군(CAPS)으로서 알려진 일련의 자가염증성 병태를 부여한다는 발견에 의해 가장 잘 예시된다(Hoffman et al., Nat Genet. 29(3) (2001) 301-305). 마찬가지로, 멸균 매개자에 의해 유도된 NLRP3의 활성화는 관절 변성(통풍, 류마티스성 관절염, 골관절염), 심장대사(2형 당뇨병, 죽상동맥경화증, 고혈압), 중추신경계(알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증), 위장(크론병, 궤양성 결장염), 폐(만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 천식, 특발성 폐 섬유증) 및 간(섬유증, 비알코올성 지방간 질환, 비알코올성 지방간염(NASH)) 장애를 포함하는 광범위한 장애에 관련되어 있다. 추가로, NLRP3 활성화는 신장 염증을 조장함으로써 만성 신장 질환(CKD)에도 기여하는 것으로 여겨진다.
- [0052] IL-1이 발병기전에 대한 기여자로서 관여하는 질환에 대한 현행 치료 옵션은 IL-1 수용체 길항제 아나킨라(anakinra), IL-1 수용체의 세포외 도메인과 IL-1 수용체 보조 단백질의 Fc 함유 융합 구축물(릴로나셉트(rilonacept)) 및 항-IL-1 β 단일클론 항체 카나키누맙(canakinumab)을 포함한다. 예를 들어, 카나키누맙은 CAPS, 중앙 괴사 인자 수용체 관련 주기적 증후군(TRAPS), 과다면역글로블린 D 증후군(HIDS)/메발로네이트 카니제 결핍(MKD), 가족성 지중해열(FMF) 및 통풍에 대해 허가되어 있다.
- [0053] 일부 소분자는 NLRP3 인플라마솜의 작용을 억제하는 것으로 보고되어 있다. 예를 들어, 글리부라이드는, 비록 생체내에서 거의 달성될 가능성이 없는 마이크로몰 농도에서도, NLRP3 활성화의 특이적 억제제이다. 비특이적 작용제, 예컨대 파르테놀라이드(parthenolide), Bay 11-7082 및 3,4-메틸렌디옥시- β -니트로스티렌은 NLRP3 활성화를 손상시키는 것으로 보고되어 있으나, 전자 끄는 기에 의한 치환에 의해 활성화된 올레핀으로 구성되는 공통된 구조적 특색을 공유하는 점에 기인하여 제한된 치료 유용성을 가질 것으로 예상되는데, 이는 단백질이 보유하는 티올 기와의 공유 부가물의 바람직하지 않은 형성으로 이어질 수 있다. 다수의 천연 생성물, 예를 들어, β -하이드록실부티레이트, 설포라판(sulforaphane), 퀘르세틴(quercetin) 및 살비아놀산이 또한 NLRP3 활성화를 억제하는 것으로 보고되어 있다. 마찬가지로, G-단백질 커플링된 수용체 TGR5의 아고니스트, 나트륨-글루코스 공수송의 억제제 에피글리플로진(epigliflozin), 도파민 수용체 길항제 A-68930, 세로토닌 재흡수 억제제 플루옥세틴(floxetine), 페나메이트 비스테로이드성 항염증성 약물, 및 β -아드레날린성 수용체 차단제 네비볼롤(nebivolol)을 포함하는, 다른 분자 표적의 다수의 이펙터/조절제가 NLRP3 활성화를 손상시키는 것으로 보고되어 있다. NLRP3 의존적 염증성 장애의 만성 치료를 위한 치료제로서의 그러한 분자의 유용성은 확립되어

야 하는 상태로 남아 있다.

[0054] 본 개시내용은 NLRP3 의존적 세포 과정의 특이적 조절에 유용한 화합물에 관한 것이다. 구체적으로, 기존 NLRP3 조절 화합물에 비해 개선된 생리화학적, 약리학적 및 약학적 특성을 가진 화합물이 요구된다.

[0055] **본 개시내용의 화합물**

[0056] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



[0057]

[0058] 상기 식에서,

[0059] 각각의 $\text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4$ 은 원자가가 허용할 때 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0060] A_2 는 원자가가 허용할 때 CR^2 , N, NR^{2a} , O 또는 S이고;

[0061] A_3 은 원자가가 허용할 때 CR^2 , N, NR^{2a} , O 또는 S이고;

[0062] A_4 는 원자가가 허용할 때 CR^2 , N, NR^{2a} , O 또는 S이고;

[0063] A_2, A_3 또는 A_4 중 적어도 하나는 N, NR^{2a} , O 또는 S이고, 단 A_2 가 S인 경우 A_4 는 CR^2 , NR^{2a} , O 또는 S이고;

[0064] R^1 은 H, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐 또는 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, 또는 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{15} 에 의해 임의로 치환되고;

[0065] 각각의 R^{15} 는 독립적으로 할로젠, 시아노, $-\text{OH}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

[0066] 각각의 R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, 시아노, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{25} 에 의해 임의로 치환되고,

[0067] 또는 2개의 R^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^{25} 에 의해 임의로 치환되고;

[0068] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 할로젠, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$ 또는 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬이고;

[0069] 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-}(\text{C}_3\text{-C}_{12} \text{ 사이클로알킬})$ 또는 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-}(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로사이클로알킬})$ 이고;

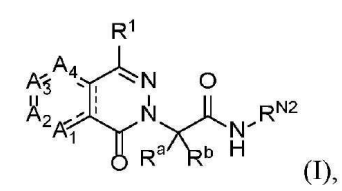
[0070] 각각의 R^a는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이거나; 2개의 R^a는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 사이클로알킬을 형성하고;

[0071] R^{N2}는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O-(C₁-C₆ 알킬), -O-(C₂-C₆ 알케닐), -O-(C₂-C₆ 알키닐), -NH-(C₁-C₆ 알킬), -NH-(C₂-C₆ 알케닐), -NH-(C₂-C₆ 알키닐), C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴) 또는 -(C₁-C₆ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O-(C₁-C₆ 알킬), -O-(C₂-C₆ 알케닐), -O-(C₂-C₆ 알키닐), -NH-(C₁-C₆ 알킬), -NH-(C₂-C₆ 알케닐), -NH-(C₂-C₆ 알키닐), C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴) 또는 -(C₁-C₆ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)은 하나 이상의 R^{N2a}에 의해 임의로 치환되고;

[0072] 각각의 R^{N2a}는 독립적으로 옥소, 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -C(=O)H, -C(=O)OH, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴) 또는 -(C₁-C₆ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴) 또는 -(C₁-C₆ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)은 하나 이상의 R^{N2ab}에 의해 임의로 치환되고;

[0073] 각각의 R^{N2ab}는 독립적으로 옥소, 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -C(=O)H, -C(=O)OH, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬)이고, -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬) 또는 -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂이다.

[0074] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



[0075] 상기 식에서,
 [0076] 각각의 은 원자가가 허용할 때 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0078] A₁은 원자가가 허용할 때 부재하거나, CR², N, NR^{2a}, O 또는 S이고;

[0079] A₂는 원자가가 허용할 때 CR², N, NR^{2a}, O 또는 S이고;

- [0080] A_3 은 원자가가 허용할 때 CR^2 , N, NR^{2a} , O 또는 S이고;
- [0081] A_4 는 원자가가 허용할 때 CR^2 , N, NR^{2a} , O 또는 S이고;
- [0082] A_1 , A_2 , A_3 또는 A_4 중 적어도 하나는 N, NR^{2a} , O 또는 S이고;
- [0083] R^1 은 H, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_3-C_{12} 사이클로알킬이고, 여기서 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_{12} 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0084] 각각의 R^{1S} 는 독립적으로 할로젠, 시아노, $-OH$ 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0085] 각각의 R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(=O)NH_2$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환되고,
- [0086] 또는 2개의 R^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 C_3-C_{12} 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0087] 각각의 R^{2S} 는 독립적으로 할로젠, $-OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 또는 C_3-C_{12} 사이클로알킬이고;
- [0088] 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_{12} \text{ 사이클로알킬})$ 또는 $-(CH_2)_{0-3}-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로사이클로알킬})$ 이고;
- [0089] 각각의 R^a 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 사이클로알킬을 형성하고;
- [0090] R^{N1} 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0091] R^{N2} 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-O(C_2-C_6 \text{ 알케닐})$, $-O(C_2-C_6 \text{ 알키닐})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH(C_2-C_6 \text{ 알케닐})$, $-NH(C_2-C_6 \text{ 알키닐})$, C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_3-C_{12} \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로사이클로알킬})$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})$ 또는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 이고, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-O(C_2-C_6 \text{ 알케닐})$, $-O(C_2-C_6 \text{ 알키닐})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH(C_2-C_6 \text{ 알케닐})$, $-NH(C_2-C_6 \text{ 알키닐})$, C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_3-C_{12} \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로사이클로알킬})$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})$ 또는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 은 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0092] 각각의 R^{N2a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$,

-NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴) 또는 -(C₁-C₆ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴) 또는 -(C₁-C₆ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)은 하나 이상의 R^{N2ab}에 의해 임의로 치환되고;

[0093] 각각의 R^{N2ab}는 독립적으로 옥소, 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -C(=O)H, -C(=O)OH, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬) 또는 -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂이거나;

[0094] R^{N1} 및 R^{N2}는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R^b에 의해 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0095] 각각의 R^{b1}은 독립적으로 옥소, 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -C(=O)H, -C(=O)OH, C₁-C₆ 알킬, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬) 또는 -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬) 또는 -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂은 하나 이상의 R^{b1}에 의해 임의로 치환되고;

[0096] 각각의 R^{b1}은 독립적으로 옥소, 할로젠, 시아노, -OH 또는 -NH₂이다.

[0097] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (III)의 화합물에 관한 것이며, 식 중에서,

[0098] R¹은 C₁-C₆ 알킬 또는 C₂-C₆ 알케닐이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬 또는 C₂-C₆ 알케닐은 하나 이상의 R^{1S}에 의해 임의로 치환되고;

[0099] 각각의 R^{1S}는 독립적으로 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0100] 각각의 R²는 독립적으로 H, 할로젠, 시아노, C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₁₂ 사이클로알킬이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₁₂ 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{2S}에 의해 임의로 치환되고;

[0101] 각각의 R^{2S}는 독립적으로 할로젠, -O(C₁-C₆ 알킬) 또는 C₃-C₁₂ 사이클로알킬이고;




[0102] 각각의 R^{2a}는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 -(CH₂)₀₋₃-C₃-C₁₂ 사이클로알킬이고;

[0103] 각각의 R^a는 독립적으로 H이거나; 2개의 R^a는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 사이클로알킬을 형성하고;

[0104] R^{N2}는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{N2a}에 의해 임의로 치환되고;

[0105] 각각의 R^{N2a}는 독립적으로 할로젠, C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₁₂ 사이클로알킬이다.

[0106] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (III)의 화합물에 관한 것이며, 식 중에서,

- [0107] R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0108] 각각의 R^{1S} 는 독립적으로 할로젠이고;
- [0109] 각각의 R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, 시아노, $-NH_2$, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6$ 알킬), $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, C_3-C_{12} 사이클로알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬 및 $-NH(C_1-C_6$ 알킬)은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0110] 각각의 R^{2S} 는 독립적으로 할로젠, $-O(C_1-C_6$ 알킬) 또는 $-NH_2$ 이고;
- [0111] 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ 사이클로알킬이고;
- [0112] R^{N2} 는 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0113] 각각의 R^{N2a} 는 독립적으로 할로젠, 시아노, $-OH$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{12} 사이클로알킬, $-C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬)이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환되고;
- [0114] 각각의 R^{N2ab} 는 독립적으로 $-C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬)이다.
- [0115] 화학식 (III)의 화합물에 있어서, A_2 , A_3 , A_4 , R^1 , R^{1S} , R^2 , R^{2S} , R^{2a} , n , R^a , R^{N2} , R^{N2a} 및 R^{N2ab} 는, 적용 가능한 경우, 본원에 기재된 기들로부터 각각 선택될 수 있고, A_2 , A_3 , A_4 , R^1 , R^{1S} , R^2 , R^{2S} , R^{2a} , n , R^a , R^{N2} , R^{N2a} 및 R^{N2ab} 중 임의의 기에 대해 본원에 기재된 임의의 기는, 적용 가능한 경우, A_2 , A_3 , A_4 , R^1 , R^{1S} , R^2 , R^{2S} , R^{2a} , n , R^a , R^{N2} , R^{N2a} 및 R^{N2ab} 의 나머지 중 하나 이상에 대해 본원에 기재된 임의의 기와 조합될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0116] *가변기 A_2 , A_3 및 A_4*
- [0117] 일부 실시양태에서, 각각의  은 원자가가 허용할 때 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 각각의  은 원자가가 허용할 때 독립적으로 단일 결합이다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 각각의  은 원자가가 허용할 때 독립적으로 이중 결합이다.
- [0120] 일부 실시양태에서, A_2 는 원자가가 허용할 때 CR^2 , N , NR^{2a} , O 또는 S 이다.
- [0121] 일부 실시양태에서, A_2 는 CR^2 , N , O 또는 S 이다.
- [0122] 일부 실시양태에서, A_2 는 CR^2 이다.
- [0123] 일부 실시양태에서, A_2 는 CH 이다.
- [0124] 일부 실시양태에서, A_2 는 NR^{2a} 이다.
- [0125] 일부 실시양태에서, A_2 는 $N(CH_3)$ 이다.

- [0126] 일부 실시양태에서, A_2 는 N, O 또는 S이다.
- [0127] 일부 실시양태에서, A_2 는 N이다.
- [0128] 일부 실시양태에서, A_2 는 O이다.
- [0129] 일부 실시양태에서, A_2 는 S이다.
- [0130] 일부 실시양태에서, A_2 는 원자가가 허용할 때 CH, N(CH₃), N, O 또는 S이다.
- [0131] 일부 실시양태에서, A_3 는 원자가가 허용할 때 CR², N, NR^{2a}, O 또는 S이다.
- [0132] 일부 실시양태에서, A_3 는 CR², N, O 또는 S이다.
- [0133] 일부 실시양태에서, A_3 는 CR²이다.
- [0134] 일부 실시양태에서, A_2 는 CH, C(Cl), C(Br), C(CN), C(CH₃), C(CH₂CH₃), C(CH₂OCH₃), C(사이클로프로필), C(NH(CH₂CH₃)), C(NH(*i*-프로필)), C(NH(CH₃)), C(CH₂CF₃), C(NH(CH₂CHF₂)), C(NH(CH₂CH₂OCH₃)), C(N(CH₃)(CH₂CH₃)), C(*i*-프로필), C(NH₂), C(OCH₃), C(OCH₂CH₃), 또는 C(CH₂NH₂)이다.
- [0135] 일부 실시양태에서, A_3 는 NR^{2a}이다.
- [0136] 일부 실시양태에서, A_3 는 N(CH₃), N(CH₂CH₃), N(*i*-프로필), N(사이클로부틸), N(사이클로프로필)이다.
- [0137] 일부 실시양태에서, A_3 는 N, O 또는 S이다.
- [0138] 일부 실시양태에서, A_3 는 N이다.
- [0139] 일부 실시양태에서, A_3 는 O이다.
- [0140] 일부 실시양태에서, A_3 는 S이다.
- [0141] 일부 실시양태에서, A_2 는 원자가가 허용할 때 N(CH₃), N(CH₂CH₃), N, N(*i*-프로필), N(사이클로프로필), N(사이클로부틸), C(Cl), C(Br), C(CN), C(CH₃), C(CH₂CH₃), C(CH₂OCH₃), C(사이클로프로필), C(NH(CH₂CH₃)), C(NH(*i*-프로필)), C(NH(CH₃)), C(CH₂CF₃), C(NH(CH₂CHF₂)), C(NH(CH₂CH₂OCH₃)), C(N(CH₃)(CH₂CH₃)), C(*i*-프로필), C(NH₂), C(OCH₃), C(OCH₂CH₃), C(CH₂NH₂), 또는 CH이다.
- [0142] 일부 실시양태에서, A_4 는 원자가가 허용할 때 CR², N, NR^{2a}, O 또는 S이다.
- [0143] 일부 실시양태에서, A_4 는 CR², N, O 또는 S이다.
- [0144] 일부 실시양태에서, A_4 는 CR²이다.
- [0145] 일부 실시양태에서, A_4 는 CH이다.
- [0146] 일부 실시양태에서, A_4 는 NR^{2a}이다.
- [0147] 일부 실시양태에서, A_4 는 N(CH₃)이다.
- [0148] 일부 실시양태에서, A_4 는 N, O 또는 S이다.
- [0149] 일부 실시양태에서, A_4 는 N이다.

- [0150] 일부 실시양태에서, A_4 는 0이다.
- [0151] 일부 실시양태에서, A_4 는 S이다.
- [0152] 일부 실시양태에서, A_4 는 원자가가 허용할 때 CH, N, $N(CH_3)$, O 또는 S이다.
- [0153] 일부 실시양태에서, A_2 , A_3 또는 A_4 중 적어도 하나는 N, NR^{2a} , O 또는 S이다.
- [0154] 일부 실시양태에서, A_2 , A_3 또는 A_4 중 적어도 하나는 N, O 또는 S이다.
- [0155] 일부 실시양태에서, A_2 는 S이고, A_3 은 CR^2 이고, A_4 는 CR^2 이다.
- [0156] 일부 실시양태에서, A_2 는 CR^2 이고, A_3 은 CR^2 이고, A_4 는 S이다.
- [0157] 일부 실시양태에서, A_2 는 N이고, A_3 은 NR^{2a} 이고, A_4 는 CR^2 이다.
- [0158] 일부 실시양태에서, A_2 는 O이고, A_3 은 CR^2 이고, A_4 는 CR^2 이다.
- [0159] 일부 실시양태에서, A_2 는 NR^{2a} 이고, A_3 은 N이고, A_4 는 CR^2 이다.
- [0160] 일부 실시양태에서, A_2 는 N이고, A_3 은 CR^2 이고, A_4 는 NR^{2a} 이다.
- [0161] 일부 실시양태에서, A_2 는 CR^2 이고, A_3 은 N이고, A_4 는 NR^{2a} 이다.
- [0162] 일부 실시양태에서, A_2 는 CR^2 이고, A_3 은 NR^{2a} 이고, A_4 는 N이다.
- [0163] 일부 실시양태에서, A_2 는 CR^2 이고, A_3 은 CR^2 이고, A_4 는 0이다.
- [0164] 일부 실시양태에서, A_4 는 원자가가 허용할 때 CR^2 , NR^{2a} , O 또는 S이다.
- [0165] 일부 실시양태에서, A_4 는 N이 아니다.
- [0166] 일부 실시양태에서, A_2 가 S인 경우, A_4 는 원자가가 허용할 때 CR^2 , NR^{2a} , O 또는 S이다.
- [0167] 일부 실시양태에서, A_2 가 S인 경우, A_4 는 N이 아니다.
- [0168] 가변기 R^1 및 R^{1S}
- [0169] 일부 실시양태에서, R^1 은 H이다.
- [0170] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_{12} 사이클로알킬이고, 여기서 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_{12} 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0171] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 여기서 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_7 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0172] 일부 실시양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환된 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다.
- [0173] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다.

- [0174] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-N(CH_3)_2$ 이다.
- [0175] 일부 실시양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0176] 일부 실시양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0177] 일부 실시양태에서, R^1 은 프로필(예를 들어, 이소프로필)이다.
- [0178] 일부 실시양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0179] 일부 실시양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 치환된 프로필(예를 들어, 이소프로필)이다.
- [0180] 일부 실시양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐이다.
- [0181] 일부 실시양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 치환된 C_2-C_6 알케닐이다.
- [0182] 일부 실시양태에서, R^1 은 프로페닐(예를 들어, 이소프로페닐)이다.
- [0183] 일부 실시양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 치환된 C_2-C_6 알케닐이다.
- [0184] 일부 실시양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 치환된 프로페닐(예를 들어, 이소프로페닐)이다.
- [0185] 일부 실시양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬이다.
- [0186] 일부 실시양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬이다.
- [0187] 일부 실시양태에서, R^1 은 C_3-C_{12} 사이클로알킬이다.
- [0188] 일부 실시양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환된 C_3-C_7 사이클로알킬이다.
- [0189] 일부 실시양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^{1S} 로 치환된 C_3-C_7 사이클로알킬이다.
- [0190] 일부 실시양태에서, R^1 은 C_3-C_7 사이클로알킬이다.
- [0191] 일부 실시양태에서, R^1 은 사이클로프로필이다.
- [0192] 일부 실시양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^{1S} 로 치환된 사이클로프로필이다.
- [0193] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{1S} 는 할로젠이다.
- [0194] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{1S} 는 F, Cl 또는 Br이다.
- [0195] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{1S} 는 F이다.
- [0196] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{1S} 는 Cl이다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{1S} 는 Br이다.
- [0198] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{1S} 는 시아노이다.
- [0199] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{1S} 는 $-OH$ 이다.

- [0200] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{1S} 는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0201] 일부 실시양태에서, R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0202] 일부 실시양태에서, R^1 은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 이소프로필), C_2-C_6 알케닐(예를 들어, 이소프로페닐), C_3-C_7 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필), 또는 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환된 C_6 알킬(예를 들어, 플루오로메틸)이다.
- [0203] 일부 실시양태에서, R^1 은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소프로페닐, 사이클로프로필 또는 플루오로메틸이다.
- [0204] 가변기 R^2 , R^{2S} 및 R^{2a}
- [0205] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 H이다.
- [0206] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 할로젠이다.
- [0207] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 시아노이다.
- [0208] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 -OH 또는 -NH₂이다.
- [0209] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 -NO₂이다.
- [0210] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 -C(=O)NH₂이다.
- [0211] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이고, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0212] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0213] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다.
- [0214] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0215] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐이다.
- [0216] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 C_2-C_6 알케닐이다.
- [0217] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 로 치환된 C_2-C_6 알케닐이다.
- [0218] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐이다.
- [0219] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 C_2-C_6 알키닐이다.
- [0220] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 로 치환된 C_2-C_6 알키닐이다.
- [0221] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 -O(C_1-C_6 알킬), -NH(C_1-C_6 알킬) 또는 -N(C_1-C_6 알킬)₂이고, 여기서 -O(C_1-C_6 알킬), -NH(C_1-C_6 알킬) 또는 -N(C_1-C_6 알킬)₂은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된다.

- [0222] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된 $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0223] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0224] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된 $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다.
- [0225] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다.
- [0226] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0227] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 C_3-C_7 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 C_3-C_7 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0228] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬이다.
- [0229] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 C_3-C_{12} 사이클로알킬이다.
- [0230] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬이다.
- [0231] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된 C_3-C_7 사이클로알킬이다.
- [0232] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 C_3-C_7 사이클로알킬이다.
- [0233] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 로 치환된 C_3-C_7 사이클로알킬이다.
- [0234] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0235] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0236] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0237] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.
- [0238] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 C_6-C_{10} 아릴이다.
- [0239] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.
- [0240] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0241] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0242] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 하나 이상의 R^{2S} 로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

- [0243] 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 C_3-C_{12} 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0244] 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_7 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 C_3-C_7 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0245] 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성한다.
- [0246] 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬을 형성한다.
- [0247] 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 사이클로알킬을 형성한다.
- [0248] 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_7 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성한다.
- [0249] 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된 C_3-C_7 사이클로알킬을 형성한다.
- [0250] 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_7 사이클로알킬을 형성한다.
- [0251] 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성한다.
- [0252] 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성한다.
- [0253] 일부 실시양태에서, R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, 시아노, $-NH_2$, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-N(C_1-C_6)$ 알킬)₂, C_3-C_{12} 사이클로알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬 및 $-NH(C_1-C_6)$ 알킬은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0254] 일부 실시양태에서, R^2 는 독립적으로 H, 할로젠(예를 들어, 염소 또는 브롬), 시아노, $-NH_2$, C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필), $-O(C_1-C_6)$ 알킬(예를 들어, $-O$ -메틸 또는 $-O$ -에틸), $-NH(C_1-C_6)$ 알킬(예를 들어, $-NH$ -메틸, $-NH-CD_3$, $-NH$ -에틸 또는 $-NH$ -이소프로필), $-N(C_1-C_6)$ 알킬)₂(예를 들어, $(-N(Me)(Et))$) 또는 C_3-C_{12} 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필)이고, 여기서 C_1-C_6 알킬 및 $-NH(C_1-C_6)$ 알킬은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환된다(예를 들어, $-CH_2-CF_3$, $-NHCH_2CHF_2$, $-CH_2-O$ -메틸, $-NHCH_2CH_2OMe$ 또는 $-CH_2-NH_2$).
- [0255] 일부 실시양태에서, R^2 는 독립적으로 H, 염소, 브롬, 시아노, $-NH_2$, 메틸, 에틸, 프로필, $-O$ -메틸, $-O$ -에틸, $-NH$ -메틸, $-NH-CD_3$, $-NH$ -에틸, $-NH$ -이소프로필, $-N(Me)(Et)$, 사이클로프로필, $-CH_2-CF_3$, $-NHCH_2CHF_2$, $-CH_2-O$ -메틸, $-NHCH_2CH_2OMe$ 또는 $-CH_2-NH_2$ 이다.
- [0256] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 할로젠이다.
- [0257] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 F, Cl 또는 Br이다.

- [0258] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 F이다.
- [0259] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 Cl이다.
- [0260] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 Br이다.
- [0261] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 -OH이다.
- [0262] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 -O(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0263] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 -NH₂이다.
- [0264] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 -NH(C₁-C₆ 알킬) 또는 -N(C₁-C₆ 알킬)₂이다.
- [0265] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 C₃-C₁₂ 사이클로알킬이다.
- [0266] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 C₃-C₇ 사이클로알킬이다.
- [0267] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 C₃ 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 C₄ 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 C₅ 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 C₆ 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 C₇ 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 C₈ 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 C₉ 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 C₁₀ 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 C₁₁ 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{2S} 는 C₁₂ 사이클로알킬이다.
- [0268] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 H이다.
- [0269] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, -(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), 또는 -(CH₂)₀₋₃-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬)이다.
- [0270] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0271] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다.
- [0272] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 C₂-C₆ 알케닐이다.
- [0273] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 C₂-C₆ 알키닐이다.
- [0274] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 C₁-C₆ 할로알킬이다.
- [0275] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 -CF₃이다.
- [0276] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 -(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬) 또는 -(CH₂)₀₋₃-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬)이다.
- [0277] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 -(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬)이다.

- [0278] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 C_3-C_{12} 사이클로알킬이다.
- [0279] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 C_3-C_7 사이클로알킬이다.
- [0280] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 $-(CH_2)_{0-3}$ -(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬)이다.
- [0281] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0282] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ 사이클로알킬이다.
- [0283] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 이소프로필) 또는 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸)이다.
- [0284] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이다.
- [0285] *가변기 R^a*
- [0286] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^a 는 H이다.
- [0287] 일부 실시양태에서, R^a 는 둘 다 H이다.
- [0288] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^a 는 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)이다.
- [0289] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^a 는 C_1-C_4 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)이다.
- [0290] 일부 실시양태에서, 하나의 R^a 는 H이고, 다른 R^a 는 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)이다.
- [0291] 일부 실시양태에서, 하나의 R^a 는 H이고, 다른 R^a 는 C_1-C_4 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)이다.
- [0292] 일부 실시양태에서, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 사이클로알킬을 형성한다.
- [0293] 일부 실시양태에서, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_7 사이클로알킬을 형성한다.
- [0294] 일부 실시양태에서, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬을 형성한다.
- [0295] 일부 실시양태에서, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실을 형성한다.
- [0296] 일부 실시양태에서, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 사이클로프로필을 형성한다.
- [0297] 일부 실시양태에서, R^a 는 둘 다 H이거나, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 사이클로알킬(예를 들어, C_3-C_7 사이클로알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬)을 형성한다.
- [0298] 일부 실시양태에서, R^a 는 둘 다 H이거나, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 사이클로프로필을 형성한다.
- [0299] *가변기 R^{N2} , R^{Na} 및 R^{N2ab}*
- [0300] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, $-O-(C_1-C_6$ 알킬), $-O-(C_2-C_6$ 알케닐), $-O-(C_2-C_6$ 알키닐), $-NH-(C_1-C_6$ 알킬), $-NH-(C_2-C_6$ 알케닐) 또는 $-NH-(C_2-C_6$ 알키닐)이고, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, $-O-(C_1-C_6$ 알킬), $-O-(C_2-C_6$ 알케닐), $-O-(C_2-C_6$ 알키닐)- $NH-(C_1-C_6$ 알킬), $-NH-(C_2-C_6$ 알케닐)

또는 -NH-(C₂-C₆ 알킬닐)은 하나 이상의 R^{N2a}에 의해 임의로 치환된다.

- [0301] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0302] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0303] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0304] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}에 의해 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐이다.
- [0305] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 C₂-C₆ 알케닐이다.
- [0306] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}로 치환된 C₂-C₆ 알케닐이다.
- [0307] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}에 의해 임의로 치환된 C₂-C₆ 알킬닐이다.
- [0308] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 C₂-C₆ 알킬닐이다.
- [0309] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}로 치환된 C₂-C₆ 알킬닐이다.
- [0310] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}에 의해 임의로 치환된 -O-(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0311] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 -O-(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0312] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}로 치환된 -O-(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0313] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}에 의해 임의로 치환된 -O-(C₂-C₆ 알케닐)이다.
- [0314] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 -O-(C₂-C₆ 알케닐)이다.
- [0315] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}로 치환된 -O-(C₂-C₆ 알케닐)이다.
- [0316] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}에 의해 임의로 치환된 -O-(C₂-C₆ 알킬닐)이다.
- [0317] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 -O-(C₂-C₆ 알킬닐)이다.
- [0318] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}로 치환된 -O-(C₂-C₆ 알킬닐)이다.
- [0319] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}에 의해 임의로 치환된 -NH-(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0320] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 -NH-(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0321] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}로 치환된 -NH-(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0322] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 하나 이상의 R^{N2a}에 의해 임의로 치환된 -NH-(C₂-C₆ 알케닐)이다.
- [0323] 일부 실시양태에서, R^{N2}는 -NH-(C₂-C₆ 알케닐)이다.

- [0324] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 로 치환된 $-NH-(C_2-C_6)$ 알케닐이다.
- [0325] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된 $-NH-(C_2-C_6)$ 알키닐이다.
- [0326] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 $-NH-(C_2-C_6)$ 알키닐이다.
- [0327] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 로 치환된 $-NH-(C_2-C_6)$ 알키닐이다.
- [0328] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0329] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 C_3-C_7 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 C_3-C_7 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0330] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬이다.
- [0331] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 C_3-C_{12} 사이클로알킬이다.
- [0332] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬이다.
- [0333] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된 C_3-C_7 사이클로알킬이다.
- [0334] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 C_3-C_7 사이클로알킬이다.
- [0335] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 로 치환된 C_3-C_7 사이클로알킬이다.
- [0336] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0337] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0338] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0339] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.
- [0340] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 C_6-C_{10} 아릴이다.
- [0341] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.
- [0342] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0343] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0344] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0345] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 $-(C_1-C_6)$ 알킬)-(C_3-C_{12} 사이클로알킬), $-(C_1-C_6)$ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), $-(C_1-C_6)$ 알킬)-(C_6-C_{10} 아릴) 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)이고, 여기서 $-(C_1-C_6)$ 알킬)-(C_3-C_{12} 사이클로알킬), $-(C_1-C_6)$ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), $-(C_1-C_6)$ 알킬)-(C_6-C_{10} 아릴), 또는

$-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 은 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된다.

- [0346] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_3-C_{12} \text{ 사이클로알킬})$ 이다.
- [0347] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_3-C_{12} \text{ 사이클로알킬})$ 이다.
- [0348] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_3-C_{12} \text{ 사이클로알킬})$ 이다.
- [0349] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로사이클로알킬})$ 이다.
- [0350] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로사이클로알킬})$ 이다.
- [0351] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로사이클로알킬})$ 이다.
- [0352] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})$ 이다.
- [0353] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})$ 이다.
- [0354] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})$ 이다.
- [0355] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 이다.
- [0356] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 이다.
- [0357] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 하나 이상의 R^{N2a} 로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 이다.
- [0358] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 C_3-C_{12} 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로부틸), 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬(예를 들어, 피페리딘, 옥타하이드로인돌리진-8-일 또는 옥사스피로[3.3]헵탄-6-일) 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴(예를 들어, 옥사졸릴, 피리미디닐 또는 트리아졸릴피리디닐)이고, 여기서 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0359] 일부 실시양태에서, R^{N2} 는 사이클로부틸, 피페리딘, 옥타하이드로인돌리진-8-일, 옥사스피로[3.3]헵탄-6-일, 옥사졸릴, 피리미디닐 또는 트리아졸릴피리디닐이고, 여기서 사이클로부틸, 피페리딘, 옥타하이드로인돌리진-8-일, 옥사스피로[3.3]헵탄-6-일, 옥사졸릴, 피리미디닐, 또는 트리아졸릴피리디닐은 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0360] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 옥소이다.
- [0361] 일부 실시양태에서, 적어도 2개의 R^{N2a} 는 옥소이다.
- [0362] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 할로젠이다.
- [0363] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 F, Cl 또는 Br이다.
- [0364] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 F이다.
- [0365] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 Cl이다.

- [0366] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 Br이다.
- [0367] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 시아노이다.
- [0368] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 -OH, -NH₂, -C(=O)H 또는 -C(=O)OH이다.
- [0369] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 -OH이다.
- [0370] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 -NH₂이다.
- [0371] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 -C(=O)H이다.
- [0372] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 -C(=O)OH이다.
- [0373] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐은 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0374] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0375] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0376] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0377] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐이다.
- [0378] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 C₂-C₆ 알케닐이다.
- [0379] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 C₂-C₆ 알케닐이다.
- [0380] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐이다.
- [0381] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 C₂-C₆ 알키닐이다.
- [0382] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 C₂-C₆ 알키닐이다.
- [0383] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬) 또는 -N(C₁-C₆ 알킬)₂이고, 여기서 -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬) 또는 -N(C₁-C₆ 알킬)₂은 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0384] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 -O(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0385] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 -O(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0386] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 -NH(C₁-C₆ 알킬) 또는 -N(C₁-C₆ 알킬)₂이다.
- [0387] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 -NH(C₁-C₆ 알킬) 또는 -N(C₁-C₆ 알킬)₂이다.
- [0388] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬) 또는 -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알

킬)이고, 여기서 $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 은 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된다.

- [0389] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0390] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0391] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0392] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0393] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0394] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0395] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 $-NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0396] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 $-NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0397] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 $-NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0398] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 $-S(=O)_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-S(=O)_2N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이고, 여기서 $-S(=O)_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-S(=O)_2N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 은 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0399] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 $-S(=O)_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0400] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 $-S(=O)_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0401] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 $-S(=O)_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0402] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 $-S(=O)_2N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다.
- [0403] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 $-S(=O)_2N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다.
- [0404] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 $-S(=O)_2N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이다.
- [0405] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0406] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 C_3-C_7 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 C_3-C_7 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0407] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬이다.
- [0408] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 C_3-C_{12} 사이클로알킬이다.

- [0409] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬이다.
- [0410] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 C_3-C_7 사이클로알킬이다.
- [0411] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 C_3-C_7 사이클로알킬이다.
- [0412] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 C_3-C_7 사이클로알킬이다.
- [0413] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0414] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0415] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0416] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.
- [0417] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 C_6-C_{10} 아릴이다.
- [0418] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.
- [0419] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0420] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0421] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0422] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_3-C_{12} \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬)$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})$, 또는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(5원 내지 10원 헤테로아릴)$ 이고, 여기서 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_3-C_{12} \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬)$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})$ 또는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(5원 내지 10원 헤테로아릴)$ 은 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0423] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_3-C_{12} \text{ 사이클로알킬})$ 이다.
- [0424] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_3-C_{12} \text{ 사이클로알킬})$ 이다.
- [0425] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_3-C_{12} \text{ 사이클로알킬})$ 이다.
- [0426] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬)$ 이다.
- [0427] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬)$ 이다.
- [0428] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬)$ 이다.
- [0429] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})$ 이

다.

- [0430] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})$ 이다.
- [0431] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})$ 이다.
- [0432] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 이다.
- [0433] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 이다.
- [0434] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2a} 는 하나 이상의 R^{N2ab} 로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 이다.
- [0435] 일부 실시양태에서, R^{N2a} 는 독립적으로 할로젠(예를 들어, F 또는 Cl), 시아노, -OH, C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸), C_3-C_{12} 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸), $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ (예를 들어, -COO-에틸)이고, 여기서 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸)은 하나 이상의 R^{N2ab} (예를 들어, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$)에 의해 임의로 치환된다.
- [0436] 일부 실시양태에서, R^{N2a} 는 독립적으로 할로젠(예를 들어, F 또는 Cl), 시아노, -OH, C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸), C_3-C_{12} 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸), $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ (예를 들어, -COO-에틸)이고, 여기서 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸)은 하나 이상의 R^{N2ab} (예를 들어, $-C(=O)O(\text{에틸})$)에 의해 임의로 치환된다.
- [0437] 일부 실시양태에서, R^{N2a} 는 독립적으로 F, Cl, 시아노, -OH, 메틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 -COO-에틸이고, 여기서 메틸은 하나 이상의 $-C(=O)O(\text{에틸})$ 에 의해 임의로 치환된다.
- [0438] 일부 실시양태에서, R^{N2a} 는 독립적으로 F, Cl, 시아노, -OH, 메틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 -COO-에틸이다.
- [0439] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab} 는 옥소이다.
- [0440] 일부 실시양태에서, 적어도 2개의 R^{N2ab} 는 옥소이다.
- [0441] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab} 는 할로젠이다.
- [0442] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab} 는 F, Cl 또는 Br이다.
- [0443] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab} 는 F이다.
- [0444] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab} 는 Cl이다.
- [0445] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab} 는 Br이다.
- [0446] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab} 는 시아노이다.
- [0447] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab} 는 -OH, -NH₂, -C(=O)H 또는 -C(=O)OH이다.
- [0448] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab} 는 -OH이다.
- [0449] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab} 는 -NH₂이다.

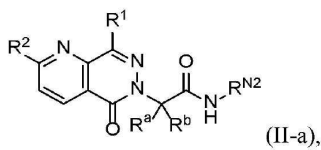
- [0450] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab}는 -C(=O)H이다.
- [0451] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab}는 -C(=O)OH이다.
- [0452] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab}는 -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬) 또는 -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0453] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab}는 -O(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0454] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab}는 -NH(C₁-C₆ 알킬) 또는 -N(C₁-C₆ 알킬)₂이다.
- [0455] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab}는 -C(=O)(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0456] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab}는 -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬)(예를 들어, -C(=O)O(에틸))이다.
- [0457] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab}는 -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0458] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab}는 -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬) 또는 -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂이다.
- [0459] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab}는 -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0460] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^{N2ab}는 -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂이다.

[0461] *화합물의 예시적 실시양태*

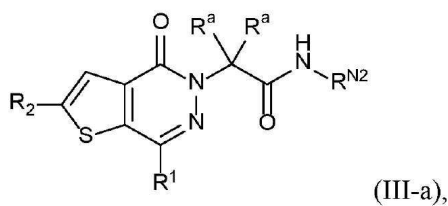
- [0462] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:



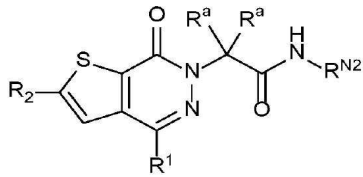
- [0463] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (II-a)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:



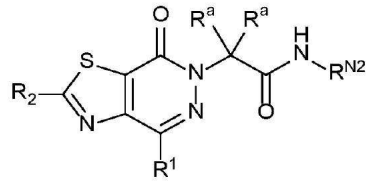
- [0464] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f) 또는 (III-g)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:



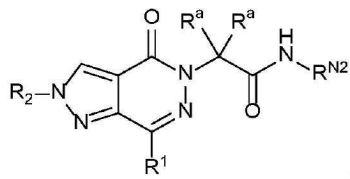
[0467]



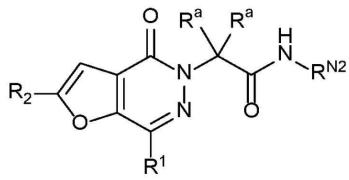
[0468] (III-b),



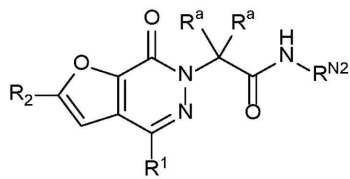
[0469] (III-c),



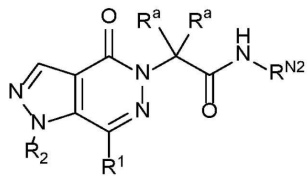
[0470] (III-d),



(III-e),



(III-f), 또는



(III-g).

[0471]

[0472] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-b), 화학식 (III-d) 및 화학식 (III-e)로부터 선택된다.

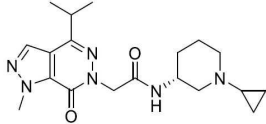
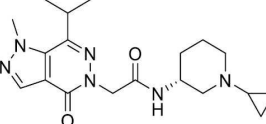
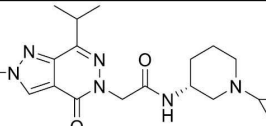
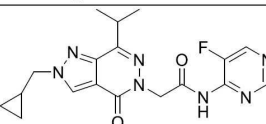
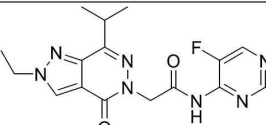
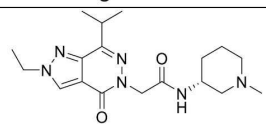
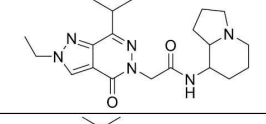
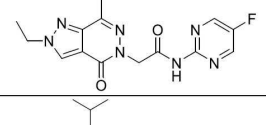
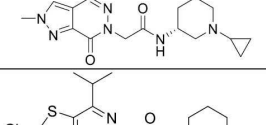
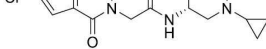
[0473] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-e)의 화합물이다.

[0474] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물, 및 이의 프로드러그 및 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택된다.

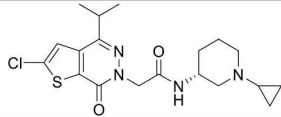
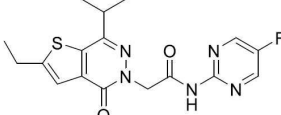
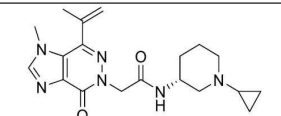
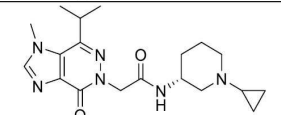
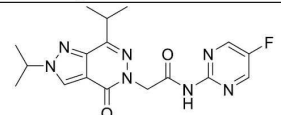
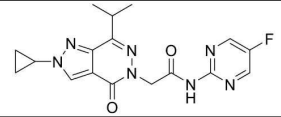
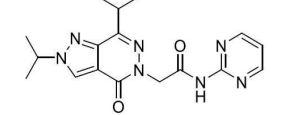
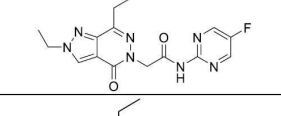
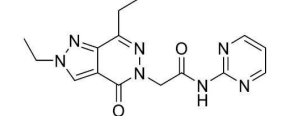
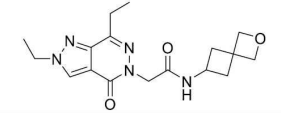
[0475] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택된다.

[0476] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 표 1에 기재된 화합물로부터 선택된다.

표 1

화합물 번호	구조
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

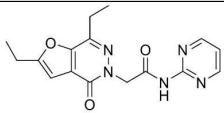
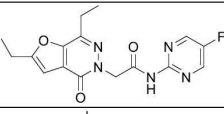
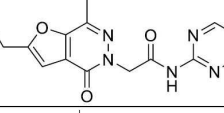
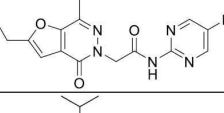
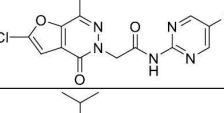
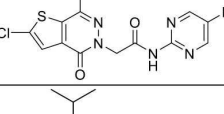
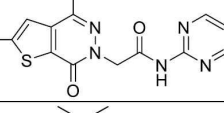
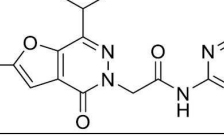
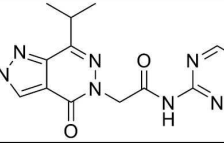
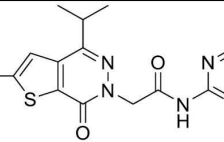
[0477]

화합물 번호	구조
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
20	
21	
22	

[0478]

화합물 번호	구조
23	
24	
29	
30	
31	
39	
40	
50	
51	
52	
53	

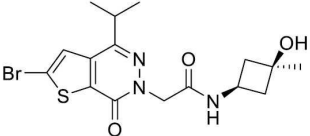
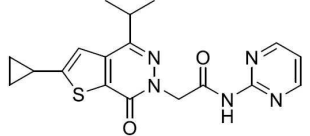
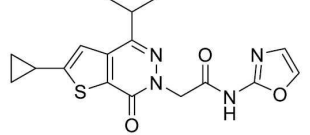
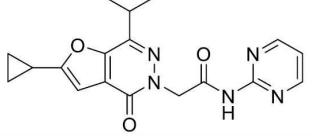
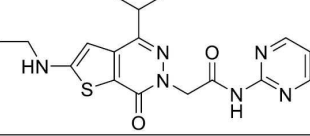
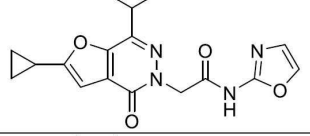
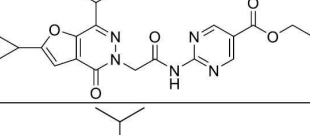
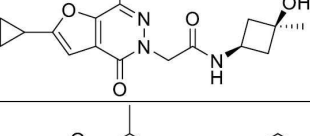
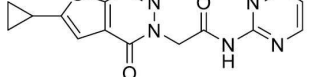
[0479]

화합물 번호	구조
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
62	
63	
64	

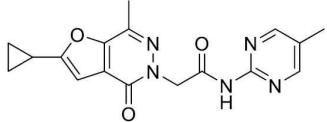
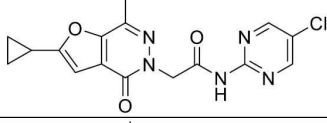
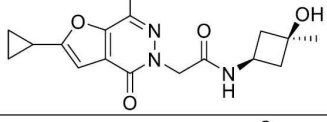
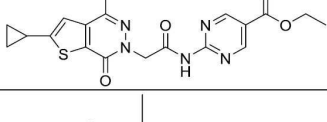
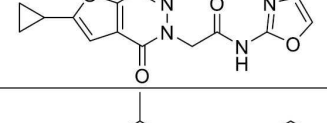
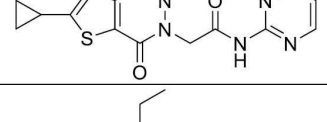
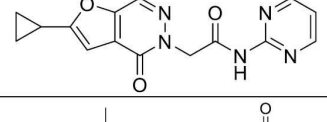
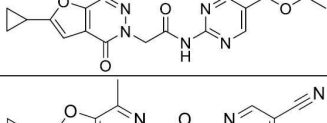
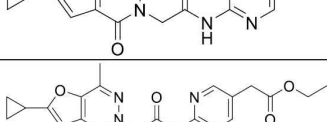
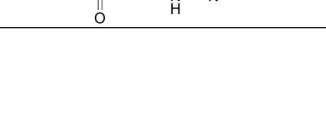
[0480]

화합물 번호	구조
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

[0481]

화합물 번호	구조
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

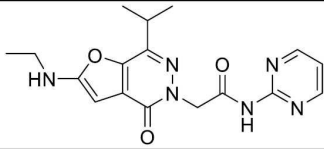
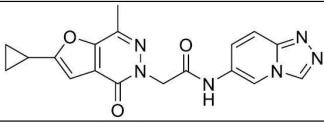
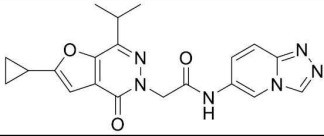
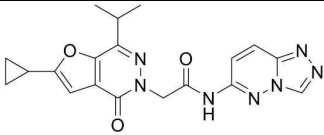
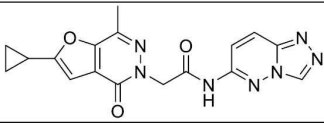
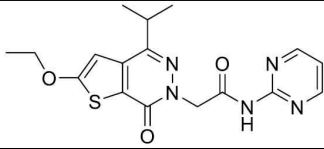
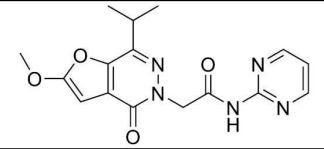
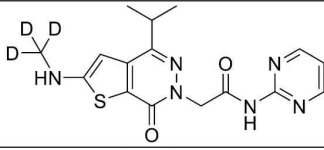
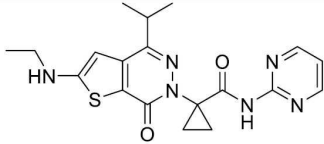
[0482]

화합물 번호	구조
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	

[0483]

화합물 번호	구조
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	

[0484]

화합물 번호	구조
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

[0485]

화합물 번호	구조
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	

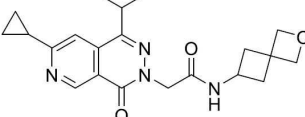
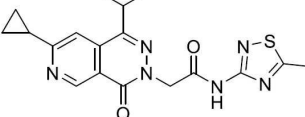
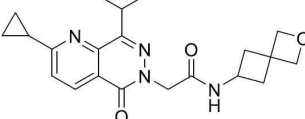
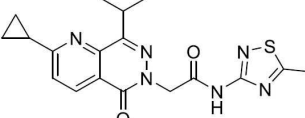
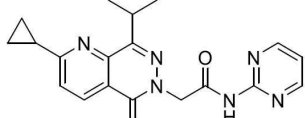
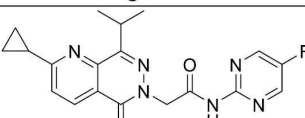
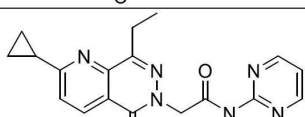
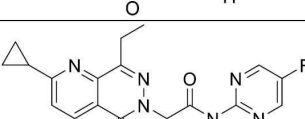
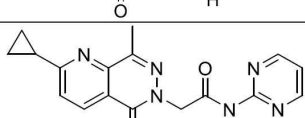
[0486]

화합물 번호	구조
120	

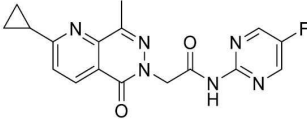
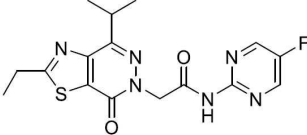
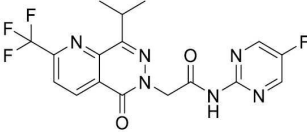
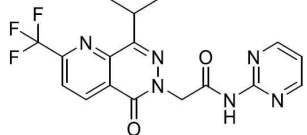
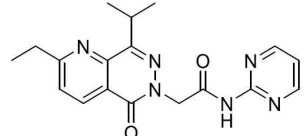
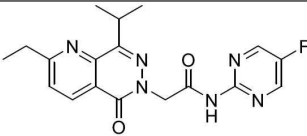
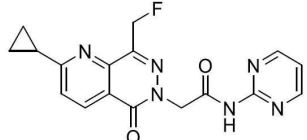
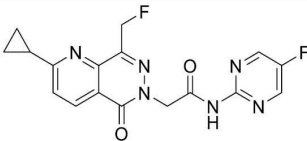
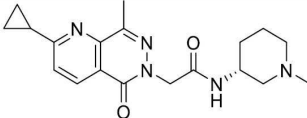
[0487]

[0488] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 표 2에 기재된 화합물로부터 선택된다.

표 2

화합물 번호	구조
18	
19	
25	
26	
27	
28	
32	
33	
34	

[0489]

화합물 번호	구조
35	
36	
37	
38	
42	
43	
44	
45	
46	

[0490]

화합물 번호	구조
47	
48	
49	
61	

[0491]

[0492] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화학식의 화합물 중 어느 한 화합물의 동위원소 유도체(예를 들어, 동위원소 표지화 화합물)인 화합물을 제공한다.

[0493] 일부 실시양태에서, 화합물은 본원에 개시된 화학식의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 중 어느 한 화합물의 양성자화 화합물이다.

[0494] 일부 실시양태에서, 화합물은 본원에 개시된 화학식의 화합물 중 어느 한 화합물의 양성자화 화합물이다.

[0495] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 중 어느 한 화합물의 양성자화 화합물이다.

[0496] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 어느 한 화합물의 양성자화 화합물이다.

[0497] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 및 이의 프로드러그 및 약학적으로 허용되는 염 중 어느 한 화합물의 동위원소 유도체이다.

[0498] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 중 어느 한 화합물의 동위원소 유도체이다.

[0499] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 어느 한 화합물의 동위원소 유도체이다.

[0500] 동위원소 유도체는 해당 기술 분야에서 인정된 다양한 기법 중 임의의 기법을 이용함으로써 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 동위원소 유도체는 일반적으로 본원에 기재된 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행하거나, 비-동위원소 표지화 시약 대신에 동위원소 표지화 시약을 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0501] 일부 실시양태에서, 동위원소 유도체는 중수소 표지화 화합물이다.

[0502] 일부 실시양태에서, 동위원소 유도체는 본원에 개시된 화학식의 화합물 중 어느 한 화합물의 중수소 표지화 화합물이다.

[0503] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 및 이의 프로드러그 및 약학적으로 허용되는 염 중 어느 한 화합물의 중수소 표지화 화합물이다.

[0504] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 중 어느 한 화합물의 중수소 표지화 화합물이다.

[0505] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 어느 한 화합물의 중수소 표지화 화합물이다.

[0506] 중수소 표지화 화합물은 0.015%인 천연 중수소 존재도보다 실질적으로 더 큰 중수소 존재도를 가진 중수소 원자를 포함하는 것으로 이해된다.

[0507] 일부 실시양태에서, 중수소 표지화 화합물은 각각의 중수소 원자에 대한 적어도 3500(각각의 중수소 원자에서

52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000(60% 중수소 혼입), 적어도 4500(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000(75% 중수소), 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 중수소 농축 계수를 가진다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "중수소 농축 계수"는 중수소 존재도와 천연 중수소 존재도 사이의 비를 의미한다.

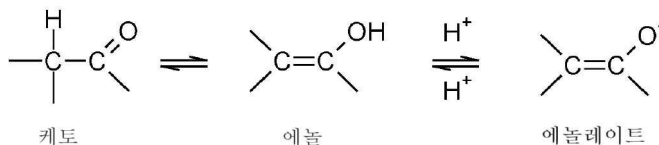
- [0508] 중수소 표지화 화합물은 해당 기술 분야에서 인정된 다양한 기법 중 임의의 기법을 이용함으로써 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 중수소 표지화 화합물은 일반적으로 본원에 기재된 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행하거나, 비-중수소 표지화 시약 대신에 중수소 표지화 시약을 사용함으로써 제조될 수 있다.
- [0509] 상기 언급된 중수소 원자(들)를 함유하는 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 본 발명의 범위 내에 있다. 또한, 중수소(즉, ^2H)를 사용한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 비롯되는 특정한 치료적 이점, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 용량 요건을 제공할 수 있다.
- [0510] 의심의 여지를 없애기 위해서, 본 명세서에서 임의의 기가 "본원에 기재된"이라는 단서를 단 경우, 상기 기는 그 기에 대한 각각 및 모든 구체적 정의뿐만 아니라 처음 떠오른 가장 넓은 정의도 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0511] 본 개시내용의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 염은 예를 들어, 충분한 염기성을 띠는 본 개시내용의 화합물의 산 부가 염, 예를 들어, 무기 또는 유기 산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 포름산, 시트르산 메탄 설포네이트 또는 말레산을 사용한 산 부가 염이다. 추가로, 충분한 산성을 띠는 본 개시내용의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리성 토금속 염, 예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 염, 암모늄 염, 또는 약학적으로 허용되는 양이온을 제공하는 유기 염기를 사용한 염, 예를 들어, 메틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스(2-하이드록시에틸)아민을 사용한 염이다.
- [0512] 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물 및 이의 임의의 약학적으로 허용되는 염은 상기 화합물의 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 모든 이성질체 형태의 다형체를 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0513] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "이성질체화"는 동일한 분자식을 갖되, 그의 원자들의 결합 순서 또는 공간에서의 그의 원자들의 배열이 상이한 화합물을 의미한다. 공간에서 그의 원자들의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로서 불린다. 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로서 불리고, 서로의 중첩될 수 없는 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체" 또는 종종 광학 이성질체로서 불린다. 반대 키랄성의 개별 거울상이성질체 형태를 동등한 양으로 함유하는 혼합물은 "라세미체 혼합물"로서 불린다.
- [0514] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "키랄 중심"은 4개의 동일하지 않은 치환기에 결합된 탄소 원자를 지칭한다.
- [0515] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "키랄 이성질체"는 적어도 하나의 키랄 중심을 가진 화합물을 의미한다. 하나 초과인 키랄 중심을 가진 화합물은 개별 부분입체이성질체로서 존재할 수 있거나, 또는 "부분입체이성질체 혼합물"이라고 불리는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 하나의 키랄 중심이 존재할 때, 입체이성질체는 그 키랄 중심의 절대 입체배열(R 또는 S)을 특징으로 할 수 있다. 절대 입체배열은 키랄 중심에 부착된 치환기들의 공간내 배열을 지칭한다. 고려되는 키랄 중심에 부착된 치환기들은 칸, 인골드 및 프렐로그(Cahn, Ingold and Prelog)의 순서 규칙에 따라 순서가 매겨진다(Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).
- [0516] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "기하 이성질체"는 이중 결합 또는 사이클로알킬 링커(예를 들어, 1,3-사이클로부틸) 주위에서의 회전 장애로 인해 존재하는 부분입체이성질체를 의미한다. 이 입체배열은 기들이 칸-인골드-프렐로그 규칙에 따라 분자에서 이중 결합의 동일 측 또는 반대 측에 존재한다는 것을 표시하는 점두사시스 및 트랜스, 또는 Z 및 E에 의해 그의 명칭에서 구별된다.
- [0517] 본 개시내용의 화합물은 상이한 키랄 이성질체 또는 기하 이성질체로서 묘사될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 화합물이 키랄 이성질체 또는 기하 이성질체 형태를 가질 때, 모든 이성질체 형태가 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 의도되고, 화합물의 명명이 어떠한 이성질체 형태를 배제하지 않는 것으로 의도된 것이라는 점이 또한 이해되어야 하고, 모든 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수 있는 것은 아니라는 것도 이해되어야 한다.

- [0518] 본 개시내용에서 논의된 구조 및 다른 화합물은 이의 모든 회전장애(atropic) 이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 모든 회전장애 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수 있는 것은 아니라는 것도 이해되어야 한다.
- [0519] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "회전장애 이성질체"는 2개의 이성질체의 원자들이 공간에서 상이하게 배열되는 한 유형의 입체이성질체이다. 회전장애 이성질체는 중심 결합 주위에서 큰 거의 회전 장애에 의해 야기된 제한된 회전에 의해 존재한다. 이러한 회전장애 이성질체는 전형적으로 혼합물로서 존재하나, 크로마토그래피 기법의 최근 진보의 결과로서, 선택된 경우에서 2개의 회전장애 이성질체의 혼합물을 분리하는 것이 가능하게 되었다.
- [0520] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "호변이성질체"는 평형 상태에서 존재하고 한 이성질체 형태로부터 또 다른 이성질체 형태로 용이하게 전환되는 2개 이상의 구조 이성질체 중 하나이다. 이 전환은 인접한 공액 이중 결합의 전환에 의해 동반되는 수소 원자의 형식적 이동을 결과로 야기한다. 호변이성질체는 용액에서 호변이성질체 세트의 혼합물로서 존재한다. 호변이성질체화가 가능한 용액에서, 호변이성질체의 화학 평형은 도달될 것이다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 비롯한 여러 요인에 의해 좌우된다. 호변이성질체화에 의해 상호 전환될 수 있는 호변이성질체의 개념은 호변이성질체화로서 불린다. 가능한 호변이성질체화의 다양한 유형 중 2가지 유형이 통상적으로 관찰된다. 케토-에놀 호변이성질체화에서 전자 및 수소 원자의 동시적 이동이 일어난다. 고리 사슬 호변이성질체화는 당 사슬 분자 내의 알데하이드 기(-CHO)가 동일 분자 내의 하이드록시 기(-OH) 중 하나와 반응하여, 글루코스에 의해 나타나는 환형(고리 모양) 형태를 그 분자에게 제공하는 결과로서 일어난다.
- [0521] 본 개시내용의 화합물은 상이한 호변이성질체로서 묘사될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 화합물이 호변이성질체 형태를 가질 때, 모든 호변이성질체 형태가 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 의도되고, 상기 화합물의 명명이 임의의 호변이성질체 형태를 배제하지 않는 것으로 의도된다는 점이 또한 이해되어야 한다. 특정 호변이성질체는 다른 호변이성질체보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있는 것으로 이해될 것이다.
- [0522] 동일한 분자식을 갖되, 그의 원자들의 결합 성질 또는 순서, 또는 공간에서의 그의 원자들의 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로서 불린다. 공간에서의 그의 원자들의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로서 불린다. 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로서 불리고, 서로의 중첩될 수 없는 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체"로서 불린다. 화합물이 비대칭 중심을 가질 때, 예를 들어, 이 중심이 4개의 상이한 기에 결합될 때, 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 입체배열을 특징으로 할 수 있고 칸 및 프렐로그의 R 및 S 순서결정 규칙에 의해 기재되거나, 분자가 편광된 광의 평면을 회전하고 우회전성 또는 좌회전성(즉, 각각 (+) 또는 (-) 이성질체)로서 표기되는 방식에 의해 기재된다. 키랄 화합물은 개별 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동등한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미체 혼합물"로서 불린다.
- [0523] 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으므로, 이러한 화합물은 개별 (R) 또는 (S) 입체이성질체로서, 또는 이들의 혼합물로서 생성될 수 있다. 달리 표시되지 않은 한, 본 명세서 및 청구범위에서 특정 화합물의 설명 또는 명명은 개별 거울상이성질체, 및 이의 혼합물, 라세미체 또는 다른 형태를 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의한 또는 라세미체 형태의 분할에 의한, 입체화학의 결정 방법 및 입체이성질체의 분리 방법은 해당 기술 분야에 잘 알려져 있다(문헌: "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001; 제4장 논의 참조). 본 개시내용의 화합물 중 일부는 기하 이성질체 중심을 가질 수 있다(E 이성질체 및 Z 이성질체). 본 개시내용은 인플라마졸 억제 활성을 가진 모든 광학 이성질체, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체, 및 이들의 혼합물을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0524] 본 개시내용은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함하는, 본원에 정의된 바와 같은 본 개시내용의 화합물을 포괄한다.
- [0525] 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물은, 적용 가능한 경우, 화합물 그 자체뿐만 아니라, 그의 염 및 그의 용매화물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 염은 음이온과 본원에 개시되는 치환된 화합물 상의 양으로 하전된 기(예를 들어, 아미노) 사이에 형성될 수 있다. 적합한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 비설페이트, 설파메이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄설포네이트, 글루타메이트, 글루쿠로네이트, 글루타레이트, 말레이트, 말레이이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 타르트레이트,

토실레이트, 살리실레이트, 락테이트, 나프탈렌설포네이트 및 아세테이트를 포함한다.

- [0526] 본원에 기재된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물은 생리학적 pH에서 양성자화될 수 있다. 따라서, 화합물은 생리학적 pH에서 양전하 또는 부분 양전하를 가질 수 있다. 이러한 화합물은 양이온성 또는 이온성 화합물로서 지칭될 수 있다. 본원에 기재된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물은 또한 양쪽이온성, 즉 양전하와 음전하 둘 다를 가진 중성 분자일 수 있다.
- [0527] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용되는 음이온"은 약학적으로 허용되는 염을 형성하기에 적합한 음이온을 지칭한다. 마찬가지로, 염은 양이온과 본원에 개시되는 치환된 화합물 상의 음으로 하전된 기(예를 들어, 카복실레이트) 사이에 형성될 수도 있다. 적합한 양이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온 및 암모늄 양이온, 예컨대 테트라메틸암모늄 이온 또는 디에틸아민 이온을 포함한다. 본원에 개시되는 치환된 화합물은 4차 질소 원자를 함유하는 염도 포함한다.
- [0528] 본 개시내용의 화합물, 예를 들어, 그 화합물의 염은 수화 또는 비수화 (무수) 형태로 존재할 수 있거나, 다른 용매 분자와의 용매화물로서 존재할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 수화물의 비제한적 예는 일수화물, 이수화물 등을 포함한다. 용매화물의 비제한적 예는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물 등을 포함한다.
- [0529] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "용매화물"은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정성 고체 상태에서 고정된 물 비의 용매 분자를 포획함으로써 용매화물을 형성하는 경향을 가진다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이고; 용매가 알코올인 경우, 형성된 용매화물은 알코올화물이다. 수화물은 하나 이상의 물 분자와 하나의 물질 분자의 조합에 의해 형성되고, 여기서 물은 그의 분자 상태를 H₂O로서 유지한다.
- [0530] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유사체"는 구조적으로 서로 유사하나, (상이한 원소의 원자에 의한 한 원자의 치환에서 또는 특정 작용기의 존재에서, 또는 또 다른 작용기에 의한 한 작용기의 치환에서와 같이) 조성이 약간 상이한 화합물을 지칭한다. 따라서, 유사체는 기능 및 외관이 기준 화합물과 유사하거나 대등하지만, 구조 또는 기원이 기준 화합물과 유사하지 않거나 대등하지 않은 화합물이다.
- [0531] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유도체"는 공통된 코어 구조를 갖고 본원에 기재된 바와 같은 다양한 기로 치환된 화합물을 지칭한다.
- [0532] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "생체등배체"는 한 원자 또는 원자들의 군이 대체로 유사한 또 다른 원자 또는 원자들의 군으로 교환됨으로써 결과로 생성된 화합물을 지칭한다. 생체등배체 치환의 목적은 모체 화합물과 유사한 생물학적 특성을 가진 신규 화합물을 생성하는 것이다. 생체등배체 치환은 물리화학적으로 또는 위상적으로 기반될 수 있다. 카복실산 생체등배체의 예는 아실 설펜아미드, 테트라졸, 설펜산염 및 포스폰산염을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Patani and LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996]을 참조한다.
- [0533] 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 특정 화합물은 비용매화 형태뿐만 아니라 용매화 형태, 예를 들어, 수화 형태로도 존재할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 적합한 약학적으로 허용되는 용매화물은 예를 들어, 수화물, 예컨대 반수화물, 일수화물, 이수화물 또는 삼수화물이다. 본 개시내용은 인플라마솜 억제 활성을 가진 이러한 모든 용매화 형태도 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0534] 또한, 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 특정 화합물은 다형성을 나타낼 수 있고, 본 개시내용은 인플라마솜 억제 활성을 가진 이러한 모든 형태 또는 이들의 혼합물을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 통상적인 기법, 예컨대 X-선 분말 회절 분석, 시차 주사 열량측정, 열 중력측정 분석, 확산 반사 적외선 푸리에 변환 (DRIFT) 분광법, 근적외선(NIR) 분광법, 용액 및/또는 고체 상태 핵 자기 공명 분광법을 이용하여 결정성 물질을 분석할 수 있다는 것은 일반적으로 알려져 있다. 이러한 결정성 물질의 물 함량은 칼 피셔(Karl Fischer) 분석에 의해 측정될 수 있다.
- [0535] 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물은 다수의 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화학식 (III)의 화합물의 언급은 이러한 모든 형태를 포함한다. 의심의 여지를 없애기 위해서, 화합물이 여러 호변이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있고 단지 하나만이 구체적으로 기재되어 있거나 표시되어 있는 경우, 그럼에도 불구하고 다른 모든 호변이성질체 형태는 화학식 (III)에 의해 포괄된다. 호변이성질체 형태의 예는 예를 들어, 다음의 호변이성질체 쌍: 케토/에놀(하기 예시됨), 이민/엔아민, 아미드/이미노 알코올, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/에네티올, 및 니트로/아시-니트로에서와 같이 케토 형태, 에놀 형태 및 에놀레이트 형

태를 포함한다:



[0536]

[0537]

아민 작용기를 함유하는, 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물은 N-산화물을 형성할 수도 있다. 본원에서 아민 작용기를 함유하는 화학식 (III)의 화합물의 언급은 N-산화물도 포함한다. 화합물이 여러 아민 작용기를 함유하는 경우, 하나 또는 하나 초과와 질소 원자가 산화되어 N-산화물을 형성할 수 있다. N-산화물의 구체적인 예는 3차 아민 또는 질소 함유 헤테로환의 질소 원자의 N-산화물이다. N-산화물은 상응하는 아민을 산화제, 예컨대 과산화수소 또는 과산(예를 들어, 퍼옥시카복실산)으로 처리함으로써 형성될 수 있다(예를 들어, 문헌: *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 참조). 보다 구체적으로, N-산화물은 예를 들어, 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 아민 화합물을 메타-클로로퍼옥시벤조산(mCPBA)과 반응시키는, 문헌[L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514)]의 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0538]

본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물은 인간 또는 동물 체내에서 분해되어 본 개시내용의 화합물을 방출하는 프로드러그의 형태로 투여될 수 있다. 프로드러그는 본 개시내용의 화합물의 물리적 특성 및/또는 약물동력학적 특성을 변경시키는 데 사용될 수 있다. 프로드러그는 본 개시내용의 화합물이 특성 변성기가 부착될 수 있는 적합한 기 또는 치환기를 함유할 때 형성될 수 있다. 프로드러그의 예는 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물의 설포닐우레아 기에서 생체내 절단 가능한 알킬 또는 아실 치환기를 함유하는 유도체를 포함한다.

[0539]

따라서, 본 개시내용은, 상기 정의된 바와 같이 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물이 유기 합성에 의해 이용 가능해질 때 그리고 이의 프로드러그의 절단에 의해 인간 또는 동물 체내에서 이용 가능해질 때, 이러한 화합물을 포함한다. 따라서, 본 개시내용은 유기 합성 수단에 의해 생성되는 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물뿐만 아니라, 전구체 화합물의 대사에 의해 인간 또는 동물 체내에서 생성되는 이러한 화합물도 포함한다. 즉, 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물은 합성에 의해 생성된 화합물 또는 대사에 의해 생성된 화합물일 수 있다.

[0540]

본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 프로드러그는 합리적인 의학 적 판단에 근거할 때 바람직하지 못한 약리학적 활성 없이 그리고 과도한 독성 없이 인간 또는 동물 체내로 투여하기에 적합한 것이다. 프로드러그의 다양한 형태가, 예를 들어, 다음 문헌들에 기재되어 있다: a) 문헌 [*Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985)]; b) 문헌 [*Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985)]; c) 문헌 [*A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991)]; d) 문헌 [H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992)]; e) 문헌 [H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988)]; f) 문헌 [N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984)]; g) 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14]; 및 H) 문헌 [E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987].

[0541]

하이드록시 기를 가진, 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 프로드러그는 예를 들어, 이의 생체내 절단 가능한 에스테르 또는 에테르이다. 하이드록시 기를 함유하는, 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물의 생체내 절단 가능한 에스테르 또는 에테르는 예를 들어, 인간 또는 동물 체내에서 절단되어 모체 하이드록시 화합물을 생성하는 약학적으로 허용되는 에스테르 또는 에테르이다. 하이드록시 기에 적합한 약학적으로 허용되는 에스테르 형성 기는 무기 에스테르, 예컨대 인산염 에스테르(포스포르아미드산 환형 에스테르를 포함함)를 포함한다. 하이드록시 기에 적합한 추가 약학적으로 허용되는 에스테르 형성 기는 C₁-C₁₀ 알칸오일 기, 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐 아세틸 기, C₁-C₁₀ 알콕시카보닐 기, 예컨대 에톡시카보닐, N,N-(C₁-C₆ 알킬)₂카바모일, 2-디알킬아미노아세틸 및 2-카복시아세틸 기를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환기의 예는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C₁-C₄ 알킬)피페라진-1-일메틸을

포함한다. 하이드록시 기에 적합한 약학적으로 허용되는 에테르 형성 기는 α -아실옥시알킬 기, 예컨대 아세톡시메틸 및 피발로일옥시메틸 기를 포함한다.

[0542] 카복시 기를 가진, 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 프로드러그는 예를 들어, 이의 생체내 절단 가능한 아마이드, 예를 들어, 아민, 예컨대 암모니아, C₁₋₄알킬아민, 예컨대 메틸아민, (C₁₋₄ 알킬)₂아민, 예컨대 디메틸아민, N-에틸-N-메틸아민 또는 디에틸아민, C₁₋₄ 알콕시-C₂₋₄ 알킬아민, 예컨대 2-메톡시에틸아민, 페닐-C₁₋₄ 알킬아민, 예컨대 벤질아민 및 아미노산, 예컨대 글리신에 의해 형성된 아마이드 또는 이의 에스테르이다.

[0543] 아미노 기를 가진, 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 프로드러그는 예를 들어, 이의 생체내 절단 가능한 아마이드 유도체이다. 아미노 기로부터의 적합한 약학적으로 허용되는 아마이드는 예를 들어, C_{1-C10} 알칸오일 기, 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸, 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸 기에 의해 형성된 아마이드를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환기의 예는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C_{1-C4} 알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다.

[0544] 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물의 생체내 효과는 부분적으로 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물의 투여 후 인간 또는 동물 체내에서 형성된 하나 이상의 대사산물에 의해 발휘될 수 있다. 본원에서 상기 언급된 바와 같이, 본원에 개시된 화학식 중 어느 한 화학식의 화합물의 생체내 효과는 전구체 화합물(프로드러그)의 대사에 의해 발휘될 수도 있다.

[0545] 적합하게는, 본 개시내용은 본원에 정의된 생물학적 활성을 갖지 않은 임의의 개별 화합물을 배제한다.

[0546] **합성 방법**

[0547] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0548] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 하나 이상의 단계를 포함하는, 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0549] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물을 제조하는 방법에 의해 수득될 수 있거나, 수득되거나 직접적으로 수득된 화합물을 제공한다.

[0550] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물을 제조하는 방법에 사용하기에 적합한, 본원에 기재된 중간체를 제공한다.

[0551] 본 개시내용의 화합물은 해당 기술 분야에 알려진 임의의 적합한 기법에 의해 제조될 수 있다. 이 화합물의 구체적인 제조 공정은 하기 실시예에 더 기재되어 있다.

[0552] 본원에 기재된 합성 방법의 설명 및 출발 물질의 제조에 이용된 임의의 언급된 합성 방법에서, 용매의 선택, 반응 분위기, 반응 온도, 실험의 지속시간 및 후처리 절차를 포함하는 모든 제안된 반응 조건은 해당 기술 분야에서 당업자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0553] 유기 화학 기술 분야에서 당업자라면, 분자의 다양한 부분에 존재하는 작용기는 사용된 시약 및 반응 조건과 잘 맞아야 한다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

[0554] 본원에 정의된 공정에서 본 개시내용의 화합물의 합성 동안 또는 일부 출발 물질의 합성 동안, 특정 치환기의 원치 않는 반응을 방지하기 위해서 그 치환기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 당업자로서 화학자는, 이러한 보호가 요구될 때, 어떻게 이러한 보호기를 제자리에 배치할 수 있고 나중에 제거할 수 있는지를 인식할 수 있을 것이다. 보호기의 예에 대해서는 이러한 주제에 대한 많은 일반 교재 중 하나, 예를 들어, 문헌['Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons)]을 참조할 수 있다. 보호기는 해당 보호기의 제거에 적절한 것으로서 문헌에 기재되어 있거나 당업자로서 화학자에게 알려진 임의의 편리한 방법에 의해 제거될 수 있고, 이러한 방법은 분자 내의 다른 위치에 있는 기들을 최소한으로 방해하면서 보호기의 제거를 수행하도록 선택된다. 따라서, 반응물이 예를 들어, 아미노, 카복시 또는 하이드록시와 같은 기를 포함하는 경우, 본원에 언급된 반응 중 일부에서 상기 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

[0555] 예를 들어, 아미노 또는 알킬아미노 기에 적합한 보호기는 예를 들어, 아실 기, 예를 들어, 알칸오일 기, 예컨대 아세틸, 알콕시카보닐 기, 예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 또는 t-부톡시카보닐 기, 아릴메톡시카보

닐 기, 예를 들어, 벤질옥시카보닐, 또는 아로일 기, 예를 들어, 벤조일이다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 반드시 보호기의 선택에 따라 달라진다. 따라서, 예를 들어, 아실 기, 예컨대 알칸오일 또는 알콕시카보닐 기 또는 아로일 기는 예를 들어, 적합한 염기, 예컨대 알칼리 수산화금속, 예를 들어, 수산화리튬 또는 수산화나트륨을 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 대안적으로, 아실 기, 예컨대 tert-부톡시카보닐 기는 예를 들어, 염산, 황산, 인산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 적합한 산을 사용한 처리에 의해 제거될 수 있고, 아릴메톡시카보닐 기, 예컨대 벤질옥시카보닐 기는 예를 들어, 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐 상에서의 수소화, 또는 루이스산, 예를 들어, 보론 트리스(트리플루오로아세테이트)를 사용한 처리에 의해 제거될 수 있다. 일차 아미노 기에 적합한 대안적 보호기는 예를 들어, 알킬아민, 예를 들어, 디메틸아미노프로필아민 또는 하이드라진을 사용한 처리에 의해 제거될 수 있는 프탈로일 기이다.

[0556] 하이드록시 기에 적합한 보호기는 예를 들어, 아실 기, 예를 들어, 알칸오일 기, 예컨대 아세틸, 아로일 기, 예를 들어, 벤조일, 또는 아릴메틸 기, 예를 들어, 벤질이다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 반드시 보호기의 선택에 따라 달라질 것이다. 따라서, 예를 들어, 아실 기, 예컨대 알칸오일 또는 아로일 기는 예를 들어, 적합한 염기, 예컨대 알칼리 수산화금속, 예를 들어, 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 암모니아를 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 대안적으로, 아릴메틸 기, 예컨대 벤질 기는 예를 들어, 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있다.

[0557] 카복시 기에 적합한 보호기는 예를 들어, 염기, 예컨대 수산화나트륨을 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있는 에스테르화 기, 예를 들어, 메틸 또는 에틸 기, 또는 예를 들어, 산, 예를 들어, 유기 산, 예컨대 트리플루오로아세트산을 사용한 처리에 의해 제거될 수 있는 tert-부틸 기, 또는 예를 들어, 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있는 벤질 기이다.

[0558] 일단 화학식 (III)의 화합물이 본원에 정의된 공정 중 어느 한 공정에 의해 합성된 후, 상기 공정은 (i) 존재하는 임의의 보호기를 제거하는 추가 단계; (ii) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (III)의 또 다른 화합물로 전환시키는 추가 단계; (iii) 그의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 형성하는 추가 단계; 및/또는 (iv) 그의 프로드러그를 형성하는 추가 단계를 더 포함할 수 있다.

[0559] 생성된 화학식 (III)의 화합물은 해당 기술 분야에 잘 알려진 기법을 이용함으로써 단리 및 정제될 수 있다.

[0560] 편리하게는, 화합물의 반응은 바람직하게는 각각의 반응 조건 하에 불활성을 띠는 적합한 용매의 존재 하에서 수행된다. 적합한 용매의 예는 탄화수소, 예컨대 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌; 염소화 탄화수소, 예컨대 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 테트라클로로메탄, 클로로포름 또는 디클로로메탄; 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올; 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라하이드로푸란(THF), 2-메틸테트라하이드로푸란, 사이클로헥실메틸 에테르(CPME), 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE) 또는 디옥산; 글리콜 에테르, 예컨대 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글라임); 케톤, 예컨대 아세톤, 메틸이소부틸케톤(MIBK) 또는 부탄온; 아미드, 예컨대 아세트아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드(DMF) 또는 N-메틸피롤리돈(NMP); 니트릴, 예컨대 아세토니트릴; 설폭사이드, 예컨대 디메틸 설폭사이드(DMSO); 니트로 화합물, 예컨대 니트로메탄 또는 니트로벤젠; 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 메틸 아세테이트, 또는 상기 용매들의 혼합물 또는 물과의 혼합물을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

[0561] 반응 온도는 적합하게는 사용된 반응 단계 및 조건에 따라 약 -100°C 내지 300°C이다.

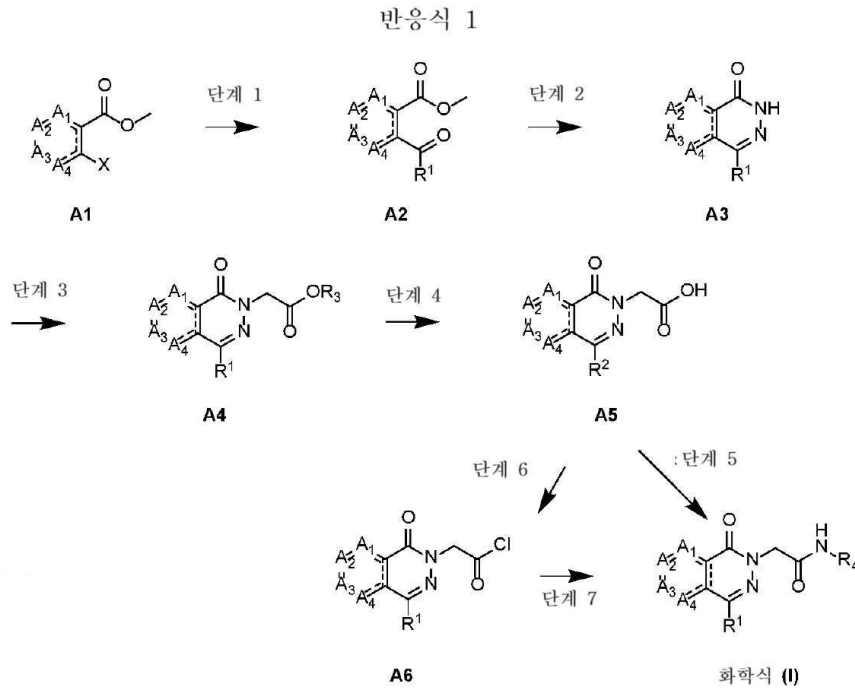
[0562] 반응 시간은 일반적으로 각각의 화합물의 반응성 및 각각의 반응 조건에 따라 수 분 내지 수 일의 범위 내에 있다. 적합한 반응 시간은 해당 기술 분야에 알려진 방법, 예를 들어, 반응 모니터링에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 상기 주어진 반응 온도에 근거할 때, 적합한 반응 시간은 일반적으로 10분 내지 48시간의 범위 내에 있다.

[0563] 더욱이, 본원에 기재된 절차를 해당 기술 분야의 통상의 기술과 함께 이용함으로써, 본 개시내용의 추가 화합물을 용이하게 제조할 수 있다. 해당 기술 분야에서 당업자는 하기 제조 절차의 조건 및 공정의 알려진 변경을 이용하여 그 화합물을 제조할 수 있다는 것을 용이하게 이해할 수 있을 것이다.

[0564] 유기 합성의 기술 분야에서 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 개시내용의 화합물은 다양한 합성 경로에 의해 용이하게 접근 가능하고, 상기 합성 경로 중 일부는 하기 실시예에 예시되어 있다. 당업자는 본 개시내용의 화합물을 수득하기 위해 어떤 종류의 시약 및 반응 조건을 사용해야 하는지, 그리고 필요하거나 유용한 경우에는 언제든지 이들을 어떻게 임의의 특정 경우에 적용하고 맞추어야 하는지를 용이하게 인식할 수 있을 것이다.

나아가, 본 개시내용의 화합물 중 일부는, 환원, 산화, 첨가 또는 치환 반응과 같은 표준 합성 방법을 적용하여, 예를 들어, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 적합한 전구체 분자에 존재하는 하나의 특정 작용기를 또 다른 작용기로 전환시킴으로써, 적합한 조건 하에 본 개시내용의 다른 화합물을 반응시킴으로써 용이하게 합성될 수 있는데, 이들 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 마찬가지로, 당업자는 필요하거나 유용한 경우에는 언제든지 합성 보호기(또는 보호성 기)를 적용할 수 있을 것이며, 적합한 보호기뿐만 아니라 이를 도입 및 제거하는 방법도 화학 합성의 기술 분야에서 당업자에게 잘 알려져 있는데, 예를 들어, 문헌[P.G.M. Wuts, T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition (2006) (John Wiley & Sons)]에 보다 상세히 기재되어 있다.

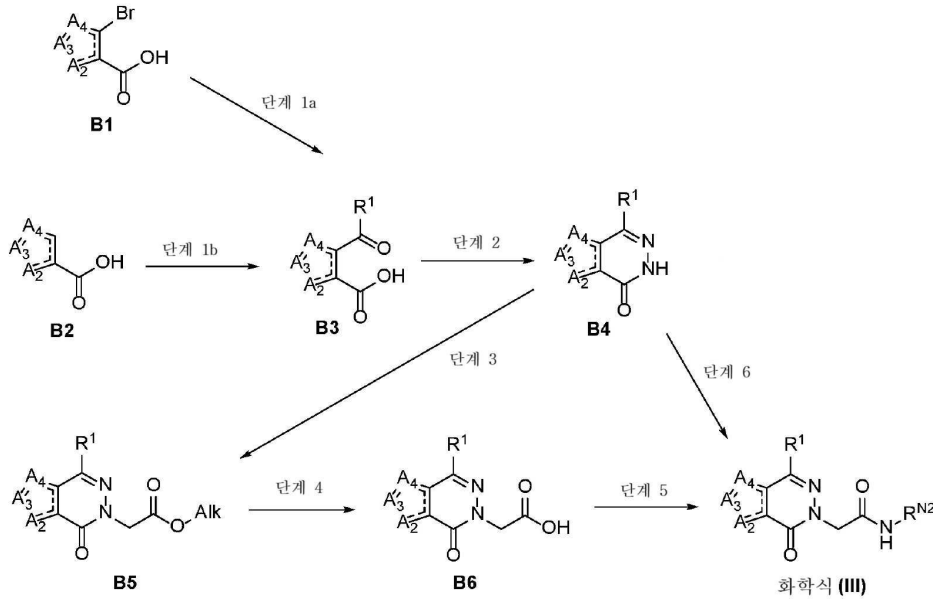
[0565] 화학식 (I) 내지 (III)의 화합물의 제조를 위한 일반적인 경로는 반응식 1 및 2에 기재되어 있다.



[0566]

[0567] 반응식 1은 적절하게 치환된 (2-할로페닐)카복실산 에스테르 A1을 팔라듐 촉매 하에 알데하이드와 커플링시켜 디카보닐 중 A2를 형성하는 것을 보여준다. 단계 2는 치환된 프탈라진-1(2H)-온 A3을 형성하기 위한 디카보닐 A2의 고리화이다. 브로모 또는 클로로 아세테이트 에스테르로 알킬화를 달성하여 A4를 생성한다. 가수분해는 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄(HATU) 및 적절한 염기와 같은 커플링 시약을 사용하여 amid 커플링 조건 하에 적절한 아민으로 직접 처리하거나 염소화제를 사용하여 산 염화물, 예컨대 염화옥살릴, 염화티오닐 또는 POCl₃으로 변환시킨 후, 아민으로 처리하여 화학식 (III)의 화합물을 형성할 수 있는 산 A5를 제공한다.

반응식 2



[0568]

[0569]

화학식 (III)의 화합물은 반응식 2에 따라 제조될 수 있다. 브로모 헤테로아릴 B1을 n-부틸리튬에 이어 웨인렘 (Weinreb) 아마이드로 처리하여 B3을 제공할 수 있다. 대안적으로, 유기금속성 염기(예를 들어, LDA)로 처리한 후 웨인렘 아마이드로 처리하여 B2로부터 B3을 합성할 수 있다. B3을 승온에서 적절한 용매(예를 들어, 에탄올) 중의 하이드라진 수화물로 처리하여 B4를 제공할 수 있다. 염기의 존재 하에 B4를 적절한 알킬화제로 처리함으로써 화학식 (III)의 화합물을 합성할 수 있다. B4를 또한 예를 들어, 에틸브로모아세테이트로 알킬화하여 B5(여기서 Alk는 알킬 기를 나타냄)를 제공할 수 있다. B5를 가수분해하여 B6을 제공할 수 있다. 아마이드 커플링 조건을 이용하여 B6으로부터 화학식 (III)의 화합물을 합성할 수 있다.

[0570]

생물학적 어세이

[0571]

전술된 방법에 의해 설계되고/되거나, 선택되고/되거나 최적화된 화합물이 일단 생성된 후, 해당 기술 분야에서 당업자에게 알려진 다양한 어세이를 이용하여 그 화합물을 특성화함으로써, 상기 화합물이 생물학적 활성을 갖는지를 확인할 수 있다. 예를 들어, 하기 어세이들을 포함하나 이들로 제한되지 않는 통상적인 어세이로 분자를 특성화함으로써, 상기 분자가 예측된 활성, 결합 활성 및/또는 결합 특이성을 갖는지를 확인할 수 있다.

[0572]

나아가, 고처리율 스크리닝을 이용하여 이러한 어세이를 이용한 분석을 가속화할 수 있다. 결과적으로, 해당 기술 분야에 알려진 기법을 이용하여 본원에 기재된 분자를 활성에 대해 신속히 스크리닝할 수 있다. 고처리율 스크리닝을 수행하는 일반적인 방법론은 예를 들어, 문헌[Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker]; 및 미국 특허 제5,763,263호에 기재되어 있다. 고처리율 어세이는 하기 어세이 기법들을 포함하나 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 상이한 어세이 기법들을 이용할 수 있다.

[0573]

다양한 시험관내 또는 생체내 생물학적 어세이가 본 개시내용의 화합물의 효과를 검출하는 데 적합할 수 있다. 이 시험관내 또는 생체내 생물학적 어세이는 효소 활성 어세이, 전기영동 이동성 변동 어세이, 레포터 유전자 어세이, 시험관내 세포 생존율 어세이 및 본원에 기재된 어세이를 포함할 수 있으나, 이들로 제한되지 않는다.

[0574]

일부 실시양태에서, 생물학적 어세이는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 NLRP3 활성화 시 IL-1 β 방출에 대한 억제 활성을 시험하는 생물학적 어세이이다.

[0575]

일부 실시양태에서, 생물학적 어세이는 PBMC IC₅₀ 측정 어세이이다. 일부 실시양태에서, 생물학적 어세이는 실시예 36에 기재된 PBMC IC₅₀ 측정 어세이이다.

[0576]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 혈액 세포(예를 들어, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC))에서 NLRP3 활성화 시 IL-1 β 방출에 대한 그의 억제 활성에 대해 시험될 수 있다.

[0577]

일부 실시양태에서, PBMC를 단리하여 플레이트의 웰에 시딩할 수 있고 일정 시간 동안(예를 들어, 지질다당류와 함께 3시간 동안) 인큐베이션할 수 있다. 인큐베이션을 수행한 후, 배지를 교체할 수 있고 화합물(예를 들어, 본 개시내용의 화합물)을 웰에 첨가하고 세포를 인큐베이션할 수 있다. 다음으로, 세포를 (예를 들어, ATP 또는

니게리신)으로 자극할 수 있고 추가 분석을 위해 세포 배양 배지를 수집할 수 있다.

- [0578] 일부 실시양태에서, 배지 내로의 IL-1 β 의 방출을 배지에서의 IL-1 β 의 정량적 검출(예를 들어, ELISA를 이용함)로 측정할 수 있다.
- [0579] 일부 실시양태에서, (예를 들어, 버피 코트로부터) PBMC를 단리할 수 있다. 단리된 세포를 웰에 시딩할 수 있고 (예를 들어, 지질다당류와 함께 3시간 동안) 인큐베이션할 수 있다. 이어서, 본 개시내용의 화합물을 첨가할 수 있고 세포를 인큐베이션할 수 있다. 다음으로, 세포를 자극할 수 있고 추가 분석을 위해 웰로부터 배지를 수집할 수 있다.
- [0580] 일부 실시양태에서, 배지 내로의 IL-1 β 의 방출을 정량적 검출(예를 들어, HTRF $\text{\textcircled{R}}$ 를 사용하여 배지에서 IL-1 β 를 정량적으로 검출함)로 측정할 수 있다.
- [0581] **약학 조성물**
- [0582] 일부 측면에서, 본 개시내용은 활성 성분으로서 본 개시내용의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0583] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 표 1로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0584] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 특정된 양의 특정된 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라, 특정된 양의 특정된 성분들의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성된 임의의 생성물도 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0585] 본 개시내용의 화합물은 정제, 캡슐제(각각의 캡슐제는 지속 방출 또는 시간 조절 방출 제제를 포함함), 환제, 산제, 과립제, 엘릭시르제, 톨크제, 현탁액제, 시럽제 및 에멀전제와 같은 형태로 경구 투여되도록 제제화될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 모두 약학 기술 분야에서 통상의 기술을 가진 당업자에게 잘 알려진 형태를 사용하는 정맥내(볼루스 또는 관주), 복강내, 국소, 피하, 근육내 또는 경피(예를 들어, 패치) 투여용으로 제제화될 수도 있다.
- [0586] 본 개시내용의 제제는 수성 비히클을 포함하는 수용액의 형태로 존재할 수 있다. 수성 비히클 성분은 물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 적합한 허용되는 부형제는 용해도 향상제, 킬레이트화제, 보존제, 장성 조절제, 점도/현탁화제, 완충제 및 pH 조절제(pH modifying agent), 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된 부형제를 포함한다.
- [0587] 임의의 적합한 용해도 향상제가 사용될 수 있다. 용해도 향상제의 예는 사이클로덱스트린, 예컨대 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린, 메틸- β -사이클로덱스트린, 무작위로 메틸화된 β -사이클로덱스트린, 에틸화된 β -사이클로덱스트린, 트리아세틸- β -사이클로덱스트린, 과아세틸화된 β -사이클로덱스트린, 카복시메틸- β -사이클로덱스트린, 하이드록시에틸- β -사이클로덱스트린, 2-하이드록시-3-(트리메틸암모니오)프로필- β -사이클로덱스트린, 글루코실- β -사이클로덱스트린, 황산염화된 β -사이클로덱스트린(S- β -CD), 말토실- β -사이클로덱스트린, β -사이클로덱스트린 설포부틸 에테르, 분지형 β -사이클로덱스트린, 하이드록시프로필- γ -사이클로덱스트린, 무작위로 메틸화된 γ -사이클로덱스트린 및 트리메틸- γ -사이클로덱스트린, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된 사이클로덱스트린을 포함한다.
- [0588] 임의의 적합한 킬레이트화제가 사용될 수 있다. 적합한 킬레이트화제의 예는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 이의 금속 염, 에데트산이나트륨, 에데트산삼나트륨 및 에데트산사나트륨, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된 킬레이트화제를 포함한다.
- [0589] 임의의 적합한 보존제가 사용될 수 있다. 보존제의 예는 4차 암모늄 염, 예컨대 할로겐화벤즈알코늄(바람직하게는 염화벤즈알코늄), 글루콘산클로르헥시딘, 염화벤즈에토늄, 염화세틸피리디늄, 브롬화벤질, 질산페닐수은, 아세트산페닐수은, 네오데칸산페닐수은, 메르티올레이트, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 소르브산, 소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 에틸 p-하이드록시벤조에이트, 프로필아미노프로필 비구아나이드 및 부틸 p-하이드록시벤조에이트, 및 소르브산, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된 보존제를 포함한다.
- [0590] 수성 비히클은 장성(삼투압)을 조절하기 위한 장성 조절제도 포함할 수 있다. 장성 조절제는 글리콜(예컨대, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜), 글리세롤, 텍스트로스, 글리세린, 만니톨, 염화칼륨 및 염화나트륨, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다.

- [0591] 수성 비히클은 점도/현탁화제도 함유할 수 있다. 적합한 점도/현탁화제는 셀룰로스 유도체, 예컨대 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400), 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 및 가교결합된 아크릴산 중합체(카보머), 예컨대 폴리알케닐 에테르 또는 디비닐 글리콜과 가교결합된 아크릴산의 중합체(카보폴(Carbopol), 예컨대 카보폴 934, 카보폴 934P, 카보폴 971, 카보폴 974 및 카보폴 974P), 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된 점도/현탁화제를 포함한다.
- [0592] 제제를 허용되는 pH(전형적으로 약 5.0 내지 약 9.0, 보다 바람직하게는 약 5.5 내지 약 8.5, 특히 약 6.0 내지 약 8.5, 약 7.0 내지 약 8.5, 약 7.2 내지 약 7.7, 약 7.1 내지 약 7.9, 또는 약 7.5 내지 약 8.0의 pH 범위)로 조절하기 위해서, 제제는 pH 조절제를 함유할 수 있다. pH 조절제는 전형적으로 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 염산, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된 무기 산 또는 수산화금속 염기, 바람직하게는 수산화나트륨 및/또는 염산이다. 이 산성 및/또는 염기성 pH 조절제는 제제를 목표 허용되는 pH 범위로 조절하기 위해 첨가된다. 따라서, 제제에 따라 산 및 염기 둘 다를 사용할 필요가 없을 수 있고, 산 또는 염기 중 하나의 첨가가 혼합물을 원하는 pH 범위로 조절하기에 충분할 수 있다.
- [0593] 수성 비히클은 pH를 안정화시키기 위해 완충제도 함유할 수 있다. 사용될 때, 완충제는 인산염 완충제(예컨대, 인산이수소나트륨 및 인산수소이나트륨), 붕산염 완충제(예컨대, 붕산, 또는 사붕산이나트륨을 포함하는 이의 염), 아세트산염 완충제(예컨대, 아세트산, 또는 아세트산나트륨을 포함하는 이의 염) 및 ε-아미노카프로산, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0594] 제제는 습윤제도 포함할 수 있다. 적합한 부류의 습윤제는 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중합체(플록사머), 피마자유의 폴리옥시화 에테르, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 에스테르(폴리소르베이트), 옥시에틸화 옥틸 페놀의 중합체(틸록사폴), 폴리옥실 40 스테아레이트, 지방산 글리콜 에스테르, 지방산 글리세릴 에스테르, 수크로스 지방 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 지방 에스테르, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된 습윤제를 포함한다.
- [0595] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 가능한 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 상기 조성물은 젤라틴 캡슐제 내에 봉입될 수 있거나 정제로 압착될 수 있다. 경구 치료 투여를 목적으로 할 경우, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼입될 수 있고 정제, 트로키제 또는 캡슐제의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 구강세정제로서 사용하기 위해 유체 담체를 사용함으로써 제조될 수도 있고, 여기서 유체 담체 중의 화합물은 경구 적용되고 헹구지고 뱉어지거나 삼켜진다. 약학적으로 적합한 결합제 및/또는 보조제 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등은 하기 성분 중 임의의 성분, 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정성 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 활택제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스; 유동화제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미제.
- [0596] 본 개시내용의 추가 측면에 따르면, 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 상기 정의된 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0597] 본 개시내용의 조성물은 경구 사용에 적합한 형태(예를 들어, 정제, 로젠지제, 경질 또는 연질 캡슐제, 수성 또는 유성 현탁제, 에멀전제, 분산 가능한 산제 또는 과립제, 시럽제 또는 엘릭시르제), 국소 사용에 적합한 형태(예를 들어, 크림제, 연고제, 겔제, 또는 수성 또는 유성 액제 또는 현탁제), 흡입에 의한 투여에 적합한 형태(예를 들어, 미분된 산제 또는 액상 에어로졸제), 취입에 의한 투여에 적합한 형태(예를 들어, 미분된 산제) 또는 비경구 투여에 적합한 형태(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투약을 위한 멸균 수성 또는 유성 액제, 또는 직장 투약을 위한 좌제)로 존재할 수 있다.
- [0598] 본 개시내용의 조성물은 해당 기술 분야에 잘 알려진, 통상적인 약학 부형제를 사용하는 통상적인 절차에 의해 수득될 수 있다. 따라서, 경구 사용을 위한 조성물은 예를 들어, 하나 이상의 착색제, 감미제, 향미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0599] 치료에 사용할 본 개시내용의 화합물의 유효량은 본원에서 언급된 인플라마즘 관련 병태를 치료 또는 예방하고/하거나, 그 병태의 진행을 지연하고/지연거나, 그 병태와 관련된 증상을 감소시키기에 충분한 양이다.
- [0600] 화학식 (III)의 화합물의 치료 또는 예방 목적을 위한 용량의 크기는 의약의 잘 알려진 원리에 따라 상기 병태의 성질과 중증도, 동물 또는 환자의 연령과 성별, 및 투여 경로에 따라 자연스럽게 달라질 것이다.

- [0601] **사용 방법**
- [0602] 일부 측면에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내) 인플라마좀(예를 들어, NLRP3 인플라마좀) 활성을 억제하는 방법으로서, 세포를 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0603] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0604] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0605] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 연관된 인플라마좀 활성과 관련된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 인플라마좀 활성과 연관된 질환 또는 장애이다.
- [0606] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 염증성 장애, 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환 또는 암이다.
- [0607] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 염증성 장애, 자가염증성 장애 및/또는 자가면역 장애이다.
- [0608] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 사이토카인 방출 증후군(CRS)이다.
- [0609] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS; 예를 들어, 가족성 한랭 자가염증성 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경학적 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아 발병 다기관 염증성 질환(NOMID)), 가족성 지중해열(FMF), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스성 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 피부과 질환(예를 들어, 여드름), 및 단백질 미스폴딩 질환(예를 들어, 프리온병)에서 발생하는 신경염증으로부터 선택된다.
- [0610] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경변성 질환이다.
- [0611] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 파킨슨병 또는 알츠하이머병이다.
- [0612] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 피부과 질환이다.
- [0613] 일부 실시양태에서, 피부과 질환은 여드름이다.
- [0614] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 암이다.
- [0615] 일부 실시양태에서, 암은 전이성 암, 위장암, 피부암, 비소세포 폐암종, 뇌암(예를 들어, 교모세포종) 또는 대장 선암종이다.
- [0616] 일부 측면에서, 본 개시내용은 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환 또는 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 장애, 질환 또는 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0617] 일부 측면에서, 본 개시내용은 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환 또는 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 장애, 질환 또는 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0618] 일부 측면에서, 본 개시내용은 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS; 예를 들어, 가족성 한랭 자가염증성 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경학적 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아 발병 다기관 염증성 질환(NOMID)), 가족성 지중해열(FMF), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스성 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 피부과 질환(예를 들어, 여드름), 및 단백질 미스폴딩 질환(예를 들어, 프리온병)에서

발생하는 신경염증으로부터 선택된 염증성 장애, 자가염증성 장애 및/또는 자가면역 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

- [0619] 일부 측면에서, 본 개시내용은 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS; 예를 들어, 가족성 한랭 자가염증성 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경학적 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아 발병 다기관 염증성 질환(NOMID)), 가족성 지중해열(FMF), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스성 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 피부과 질환(예를 들어, 여드름), 및 단백질 미스폴딩 질환(예를 들어, 프리온병)에서 발생하는 신경염증으로부터 선택된 염증성 장애, 자가염증성 장애 및/또는 자가면역 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0620] 일부 측면에서, 본 개시내용은 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 CRS를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, CRS는 COVID-19와 관련되어 있다. 일부 실시양태에서, CRS는 입양 세포 요법과 연관되어 있다.
- [0621] 일부 측면에서, 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 CRS를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, CRS는 COVID-19와 연관되어 있다. 일부 실시양태에서, CRS는 입양 세포 요법과 연관되어 있다.
- [0622] 일부 측면에서, 본 개시내용은 신경변성 질환(예를 들어, 파킨슨병 또는 알츠하이머병)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 신경변성 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0623] 일부 측면에서, 본 개시내용은 신경변성 질환(예를 들어, 파킨슨병 또는 알츠하이머병)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 신경변성 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0624] 일부 측면에서, 본 개시내용은 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0625] 일부 측면에서, 본 개시내용은 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0626] 일부 측면에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내) 인플라마솜(예를 들어, NLRP3 인플라마솜) 활성을 억제하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0627] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0628] 일부 측면에서, 본 개시내용은 염증성 장애, 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환 또는 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 장애, 질환 또는 암을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0629] 일부 측면에서, 본 개시내용은 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS; 예를 들어, 가족성 한랭 자가염증성 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경학적 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아 발병 다기관 염증성 질환(NOMID)), 가족성 지중해열(FMF), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스성 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형

당뇨병, 다발성 경화증, 및 단백질 미스폴딩 질환(예를 들어, 프리온병)에서 발생하는 신경염증으로부터 선택된 염증성 장애, 자가염증성 장애 및/또는 자가면역 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

- [0630] 일부 측면에서, 본 개시내용은 CRS의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 CRS를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0631] 일부 측면에서, 본 개시내용은 신경변성 질환(예를 들어, 파킨슨병 또는 알츠하이머병)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 신경변성 질환을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0632] 일부 측면에서, 본 개시내용은 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0633] 일부 측면에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내) 인플라마좀(예를 들어, NLRP3 인플라마좀) 활성을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0634] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0635] 일부 측면에서, 본 개시내용은 염증성 장애, 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환 또는 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 장애, 질환 또는 암을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0636] 일부 측면에서, 본 개시내용은 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS; 예를 들어, 가족성 한랭 자가염증성 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경학적 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아 발병 다기관 염증성 질환(NOMID)), 가족성 지중해열(FMF), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스성 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 피부과 장애(예를 들어, 여드름), 및 단백질 미스폴딩 질환(예를 들어, 프리온병)에서 발생하는 신경염증으로부터 선택된 염증성 장애, 자가염증성 장애 및/또는 자가면역 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0637] 일부 측면에서, 본 개시내용은 CRS의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 CRS를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0638] 일부 측면에서, 본 개시내용은 신경변성 질환(예를 들어, 파킨슨병 또는 알츠하이머병)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 신경변성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0639] 일부 측면에서, 본 개시내용은 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0640] 본 개시내용은 인플라마좀 활성의 억제제로서 작용하는 화합물을 제공한다. 따라서, 본 개시내용은 시험관내 또는 생체내 인플라마좀 활성을 억제하는 방법으로서, 세포를 본원에 정의된 유효량의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0641] 본 개시내용의 화합물의 효과는 해당 기술 분야에 기술된 바와 같이 상기 효과를 밝히는 표준 관행에 따라 산업에서 인정받는 어세이/질환 모델에 의해 측정될 수 있고 현재의 일반적인 지식 수준에서 확인된다.
- [0642] 본 개시내용은 인플라마좀 활성과 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이러한 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 본원에 정의된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법도 제공한다.
- [0643] 본 개시내용은 인플라마좀 활성과 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이러한 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 정의된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법도 제공한다.

- [0644] 일반적인 수준에서, IL-1 패밀리의 사이토카인의 성숙을 억제하는 본 개시내용의 화합물은 IL-1 패밀리의 사이토카인에 속하는 활성 형태의 사이토카인의 상승된 수준에 의해 매개되거나 이러한 상승된 수준과 관련된 모든 치료적 적응증에 효과적이다(Sims J. et al. Nature Reviews Immunology 10, 89-102 (February 2010)).
- [0645] 예시적 질환 및 상응하는 참고문헌은 다음과 같이 제공될 것이다: 염증성 질환, 자가염증성 질환 및 자가면역 질환, 예컨대 CAPS(Dinarello C. A. Immunity. 2004 Mar;20(3):243-4; Hoffman, H. M. et al. Reumatologia 2005; 21(3)), 통풍, 류마티스성 관절염(Gabay C et al. Arthritis Research & Therapy 2009, 11:230; Schett G. et al. Nat Rev Rheumatol. 2016 Jan;12(1):14-24), 크론병(Jung Mogg Kim Korean J Gastroenterol Vol. 58 No. 6, 300-310), COPD(Mortaz E. et al. Tanaffos. 2011; 10(2): 9-14), 섬유증(Gasse P. et al. Am J Respir Crit Care Med. 2009 May 15;179(10):903-13), 비만, 2형 당뇨병(Dinarello C. A. et al. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010 Aug;17(4):314-21), 다발성 경화증(문헌[Coll R. C. et al. Nat Med. 2015 Mar;21(3):248-55]의 EAE 모델 참조) 및 많은 기타 질환(Martinon F. et al. Immunol. 2009. 27:229-65), 예컨대 파킨슨병 또는 알츠하이머병(Michael T. et al. Nature 493, 674-678 (31 January 2013); Halle A. et al., Nat Immunol. 2008 Aug;9(8):857-65; Saresella M. et al. Mol Neurodegener. 2016 Mar 3;11:23) 및 일부 중양학적 장애.
- [0646] 본 개시내용에 따른 화합물은 적합하게는 사이토카인 방출 증후군(CRS), 염증성 질환, 자가염증성 질환, 자가면역 질환, 신경변성 질환 및 압으로 구성되는 군으로부터 선택된 질환의 치료를 위해 사용될 수 있다. 상기 염증성 질환, 자가염증성 질환 및 자가면역 질환은 적합하게는 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS, 예를 들어, 가족성 한랭 자가염증성 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경학적 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아 발병 다기관 염증성 질환(NOMID)), 가족성 지중해열(FMF), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 만성 신장 질환(CKD), 통풍, 류마티스성 관절염, 골관절염, 크론병, COPD, 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 피부과 질환(예를 들어, 여드름), 및 단백질 미스폴딩 질환, 예컨대 프리온병에서 발생하는 신경염증으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 상기 신경변성 질환은 파킨슨병 및 알츠하이머병을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.
- [0647] 따라서, 본 개시내용의 화합물은 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS, 예를 들어, 가족성 한랭 자가염증성 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경학적 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아 발병 다기관 염증성 질환(NOMID)), 가족성 지중해열(FMF), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 만성 신장 질환(CKD), 통풍, 류마티스성 관절염, 골관절염, 크론병, COPD, 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 피부과 질환(예를 들어, 여드름), 단백질 미스폴딩 질환, 예컨대 프리온병에서 발생하는 신경염증, 신경변성 질환(예를 들어, 파킨슨병, 알츠하이머병) 및 중양학적 장애로 구성되는 군으로부터 선택된 질환의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0648] *감염과 관련된 염증성 질환*
- [0649] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 염증성 질환이다.
- [0650] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 감염과 관련되어 있다.
- [0651] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 바이러스에 의한 감염과 관련되어 있다.
- [0652] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 RNA 바이러스에 의한 감염과 관련되어 있다. 일부 실시양태에서, RNA 바이러스는 단일 가닥 RNA 바이러스이다. 단일 가닥 RNA 바이러스는 군 IV(양성 가닥) 및 군 V(음성 가닥) 단일 가닥 RNA 바이러스를 포함한다. 군 IV 바이러스는 코로나바이러스를 포함한다.
- [0653] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 코로나바이러스에 의한 감염과 관련되어 있다. 일부 실시양태에서, 코로나바이러스는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV 2), SARS 코로나바이러스(SARS CoV) 또는 중동 호흡기 증후군 관련 코로나바이러스(MERS)이다.
- [0654] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 SARS-CoV 2에 의한 감염과 관련되어 있다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV 2 감염은 2019 신종 코로나바이러스 질환(COVID-19)을 유발한다.
- [0655] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 폐의 염증성 질환이다.
- [0656] 일부 실시양태에서, 폐의 염증성 질환은 SARS-CoV 2에 의한 감염과 관련되어 있다.
- [0657] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 포함한다.

- [0658] 일부 실시양태에서, 사이토카인 방출 증후군(CRS)은 SARS-CoV 2에 의한 감염과 관련되어 있다.
- [0659] *사이토카인 방출 증후군 및 면역요법*
- [0660] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 염증성 질환이다.
- [0661] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 면역요법과 관련되어 있다.
- [0662] 일부 실시양태에서, 면역 요법은 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 유발한다.
- [0663] CAR-T와 같은 면역요법의 효과는 이러한 요법이 사이토카인 방출 증후군을 유도하는 빈도에 의해 방해받는다. 이론에 의해 구속받고자 하는 것은 아니지만, 면역요법에 의해 유도된 CRS의 중증도는 IL-6, IL-1 및 NO 생성에 의해 매개되는 것으로 여겨진다(Giavridis et al. Nature Medicine; doi.org/10.1038/s41591-018-0041-7). 대안적으로, 또는 추가로, CRS는 입양 세포 요법에 의해 표적화된 세포가 프로그래밍된 세포 사멸의 고도 염증성 형태인 파이롭토시스를 겪을 때 발생할 수 있다. 파이롭토시스는 대식세포를 자극하여 염증촉진성 사이토카인을 생성하는 인자의 방출을 유발하여, CRS를 유발한다(Liu et al. Science Immunology (2020) V: eeax7969).
- [0664] 일부 실시양태에서, 면역요법은 항체 또는 입양 세포 요법을 포함한다.
- [0665] 일부 실시양태에서, 입양 세포 요법은 CAR-T 또는 TCR-T 세포 요법을 포함한다.
- [0666] 일부 실시양태에서, 입양 세포 요법은 암 요법을 포함한다. 예를 들어, 암 요법은 B 세포 림프종 또는 B 세포 급성 림프모구성 백혈병을 치료하는 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 입양 세포는 CD19+ B 세포 급성 림프모구성 백혈병 세포를 표적화하는 CAR을 발현할 수 있다.
- [0667] 일부 실시양태에서, 입양 세포 요법은 T 세포, B 세포 또는 NK 세포의 투여를 포함한다.
- [0668] 일부 실시양태에서, 입양 세포 요법은 자가이다.
- [0669] 일부 실시양태에서, 입양 요법은 동종이계이다.
- [0670] *암의 치료; 인플라마좀과의 연관성*
- [0671] 만성 염증은 오랫동안 다양한 유형의 암과 관련된 것으로 관찰되었다. 악성 형질전환 또는 암 요법 동안 인플라마좀은 위험 신호에 반응하여 활성화될 수 있고, 이 활성화는 암에서 유리한 효과 및 유해한 효과 둘 다를 나타낼 수 있다.
- [0672] IL-1 β 발현은 (유방암, 전립선암, 결장암, 폐암, 두경부암 및 흑색종을 포함하는) 다양한 암에서 상승되어 있고, IL-1 β 생성 증양을 가진 환자는 일반적으로 좋지 않은 예후를 가진다(Lewis, Anne M., et al. "Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment." Journal of translational medicine 4.1 (2006): 48).
- [0673] 상피 세포로부터 유래한 암(암종) 또는 분비선 내의 상피로부터 유래한 암(선암종)은 불균질하다; 다수의 상이한 세포 유형으로 구성된다. 이것은 특히 섬유아세포, 면역 세포, 지방세포, 내피 세포 및 주피세포를 포함할 수 있고, 이들 모두가 사이토카인/케모카인 분비 세포일 수 있다(Grivennikov, Sergei I., Florian R. Greten, and Michael Karin. "Immunity, inflammation, and cancer." Cell 140.6 (2010): 883-899). 이것은 면역 세포 침윤을 통해 암 관련 염증을 유발할 수 있다. 종양 내의 백혈구의 존재는 알려져 있으나, 염증성 미세환경이 모든 종양의 필수 성분이라는 것만 최근에 밝혀졌다. 대다수의 종양(>90%)은 생식세포주 돌연변이보다는 오히려 체세포 돌연변이 또는 환경적 요인의 결과이고, 암의 많은 환경적 원인은 만성 염증과 관련되어 있다(20%의 암이 만성 감염과 관련되어 있고, 30%의 암이 흡연/흡입 오염물질과 관련되어 있고, 35%의 암이 식이 요인과 관련되어 있다(모든 암의 20%는 비만과 관련되어 있다)(Aggarwal, Bharat B., R. V. Vijayalekshmi, and Bokyung Sung. "Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe." Clinical cancer Research 15.2 (2009): 425-430).
- [0674] *GI 암*
- [0675] 위장(GI)관의 암은 빈번히 만성 염증과 관련되어 있다. 예를 들어, 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*) 감염은 위암과 관련되어 있다(Amieva, Manuel, and Richard M. Peek. "Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer." Gastroenterology 150.1 (2016): 64-78). 대장암은 염증성 장 질환과 관련되어 있다

(Bernstein, Charles N., et al. "Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease." *Cancer* 91.4 (2001): 854-862). 위의 만성 염증은 IL-1 및 다른 사이토카인의 상향조절을 유발하고(Basso D, et al., (1996) *Helicobacter pylori* infection enhances mucosal interleukin-1 beta, interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2. *Int J Clin Lab Res* 26:207-210), IL-1 β 유전자의 다형성은 위암의 위험을 증가시킬 수 있다(Wang P, et al., (2007) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 120:552-562).

[0676] 19%의 위암 사례에서, 카스파제-1 발현이 감소되고, 이것은 병기, 림프절 전이 및 생존과 상관관계를 가진다(Jee et al., 2005). 마이코플라스마 하이오리니스(*Mycoplasma hyorhini*)는 위암의 발생과 관련되어 있고, 그의 NLRP3 인플라마솜 활성화는 그의 위암 전이 촉진과 관련될 수 있다(Xu et al., 2013).

[0677] 피부암

[0678] 자외선은 DNA 손상, 면역억제 및 염증을 유발함으로써 촉진되는 피부암에 대한 가장 큰 환경적 위험이다. 가장 악성 피부암인 흑색종은 염증성 사이토카인의 상향조절을 특징으로 하고, 이들 모두가 IL-1 β 에 의해 조절될 수 있다(Lazar-Molnar, Eszter, et al. "Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma." *Cytokine* 12.6 (2000): 547-554). 전신 염증은 생체내에서 IL-1 의존적 기작으로 흑색종 세포 전이 및 성장의 향상을 유도한다. B16F10 마우스 흑색종 모델에서 전이의 타이모퀸은 억제제의 이용은 NLRP3 인플라마솜의 억제에 의존하는 것으로 밝혀졌다(Ahmad, Israr, et al. "Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome." *Toxicology and applied pharmacology* 270.1 (2013): 70-76).

[0679] 교모세포종

[0680] NLRP3은 신경교종에서 방사선요법 내성에 기여한다. 방사선의 이온화는 NLRP3 발현을 유도할 수 있는 반면, 방사선 요법 후 NLRP3 억제는 종양 성장을 감소시켰고 마우스 생존을 연장시킬 수 있다. 따라서, NLRP3 인플라마솜 억제는 방사선 내성 신경교종에 대한 치료적 전략을 제공할 수 있다(Li, Lianling, and Yuguang Liu. "Aging-related gene signature regulated by Nlrp3 predicts glioma progression." *American journal of cancer research* 5.1 (2015): 442).

[0681] 전이

[0682] 보다 넓게는, 본 출원인은 NLRP3이 전이의 촉진에 관여한다고 생각하므로, NLRP3의 조절은 당연히 이것을 차단해야 한다. IL-1은 종양 발생, 종양 침습, 전이, 종양-숙주 상호작용(Apte, Ron N., et al. "The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumour invasiveness, metastasis and tumour-host interactions." *Cancer and Metastasis Reviews* 25.3 (2006): 387-408) 및 혈관신생(Voronov, Elena, et al. "IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.5 (2003): 2645-2650)에 관여한다.

[0683] IL-1 유전자는 여러 유형의 인간 암을 가진 환자로부터의 전이에서 빈번히 발현된다. 예를 들어, IL-1 mRNA는 구체적으로 비소세포 폐암종, 대장 선암종 및 흑색종 종양 샘플을 포함하는 모든 시험된 전이성 인간 종양 표본 중 절반 초과인 표본에서 높게 발현되었고(Elaraj, Dina M., et al. "The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts." *Clinical Cancer Research* 12.4 (2006): 1088-1096), IL-1RA는 IL-1 생성 종양에서 이중이식편 성장을 억제하나, 시험관내에서는 항-증식성 효과를 갖지 않는다.

[0684] 또한, IL-1 신호전달은 골 전이를 발생시킬 위험이 증가되어 있는 유방암 환자를 예측하기 위한 바이오마커이다. 마우스 모델에서, IL-1 β 및 이의 수용체는 전이하지 않은 세포에 비해 골로 전이한 유방암 세포에서 상향조절된다. 마우스 모델에서, IL-1 수용체 길항제 아나킨라는 종양 환경에 유의미한 효과를 발휘하여 골 전환을 마커인 IL-1 β 및 TNF 알파를 감소시키는 것 이외에 증식 및 혈관신생도 감소시켰다(Holen, Ingunn, et al. "IL-1 drives breast cancer growth and bone metastasis in vivo." *Oncotarget* (2016)).

[0685] IL-18은 인간 백혈병 세포주 HL-60에서 MMP-9의 생성을 유도함으로써, 세포외 매트릭스의 분해 및 암 세포의 이동과 침습을 유리하게 하였다(Zhang, Bin, et al. "IL-18 increases invasiveness of HL-60 myeloid leukemia cells: up-regulation of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) expression." *Leukemia research* 28.1 (2004): 91-95). 추가로, IL-18은 간 동모양혈관 내피 상에서의 VCAM-1의 발현을 유도함으로써 간에서 종양 전이의 발생을 뒷받침할 수 있다(Carrascal, Maria Teresa, et al. "Interleukin-18 binding protein reduces b16 melanoma hepatic metastasis by neutralizing adhesiveness and growth factors of sinusoidal

endothelium." *Cancer Research* 63.2 (2003): 491-497).

[0686]

CD36

[0687]

지방산 스캐빈저 수용체 CD36은 프로-IL-1 β 의 유전자 전사를 프라이밍하고 NLRP3 인플라마좀 복합체의 조립을 유도하는 데 있어서 이중 역할을 한다. CD36 및 TLR4-TLR6 이종이량체는 NLRP3 및 프로-IL-1 β 의 전사 상향조절을 유발하는 신호전달 경로를 시작하는 oxLDL을 인식한다(신호 1). CD36은 NLRP3 인플라마좀의 라이소좀 파열 및 활성화를 유도하는 결정이 형성되는 라이소좀 구획 내로의 oxLDL의 내재화도 매개한다(신호 2)(Kagan, J. and Horng T., "NLRP3 inflammasome activation: CD36 serves double duty." *Nature immunology* 14.8 (2013): 772-774).

[0688]

인간 구강 암종 세포의 하위집단은 고수준의 지방산 스캐빈저 수용체 CD36을 발현하고 전이를 시작하는 그의 능력 면에서 독특하다. 팔미트산 또는 고지방 식사는 CD36+ 세포의 전이력을 증강시켰다. 중화 항-CD36 항체는 인간 구강암의 정위(orthotopic) 마우스 모델에서 전이를 차단하였다. CD36+ 전이 시작 세포의 존재는 다수의 유형의 암종에 대한 좋지 않은 예후와 상관관계를 가진다. 식이 지질은 전이를 촉진할 수 있다고 암시되었다 (Pasqual, G, Avgustinova, A., Mejetta, S, Martin, M, Castellanos, A, Attolini, CS-0, Berenguer, A., Prats, N, Toll, A, Hueto, JA, Bescos, C, Di Croce, L, and Benitah, SA. 2017 "Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36" *Nature* 541:41-45).

[0689]

간세포 암종에서, 외인성 팔미트산은 상피-중간엽 전이(EMT) 유사 프로그램을 활성화시켰고 CD36 억제제인 설포-N-숙신이미딜 올레에이트에 의해 감소된 이동을 유도하였다(Nath, Aritro, et al. "Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma." *Scientific reports* 5 (2015)). 체질량 지수는 EMT의 정도와 관련되어 있지 않았는데, 이것은 CD36 및 유리 지방산이 실제로 중요함을 강조한다.

[0690]

암 줄기 세포(CSC)는 CD36을 사용하여 그의 유지를 촉진한다. CD36의 리간드인 산화된 인지질은 교모세포종에 존재하였고, CSC의 증식은 산화된 LDL에의 노출에 의해 증가되었으나, 비-CSC의 증식은 증가되지 않았다. CD36도 환자 예후와 상관관계를 가졌다.

[0691]

화학요법 내성

[0692]

직접적인 세포독성 효과 이외에, 화학요법제는 항-종양 활성에 기여하는 숙주 면역계를 활용한다. 그러나, 켄시타빈 및 5-FU는 골수 유래 억제자 세포에서 NLRP3을 활성화시켜, 항-종양 효능을 축소시키는 IL-1 β 의 생성을 유발하는 것으로 밝혀졌다. 기작 면에서, 이들 작용제는 라이소좀을 불안정화시켜 카텝신 B를 방출함으로써 NLRP3을 활성화시켰다. IL-1 β 는 화학요법의 효능을 둔화시키는, CD4+ T 세포로부터의 IL-17의 생성을 유도하였다. 켄시타빈 및 5-FU 둘 다에 대한 보다 높은 항-종양 효과는 종양이 NLRP3-/- 또는 Caps1-/- 마우스, 또는 IL-1RA로 치료받은 야생형 마우스에서 확립되었을 때 관찰되었다. 그러므로, 골수 유래 억제자 세포 NLRP3 활성화는 켄시타빈 및 5-FU의 항-종양 효능을 제한한다(Bruchard, Melanie, et al. "Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumour growth." *Nature medicine* 19.1 (2013): 57-64). 따라서, 본 개시내용의 화합물은 다양한 암을 치료하기 위한 화학요법에 유용할 수 있다.

[0693]

본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단일 요법으로서 단독으로 투여될 수 있거나, 하나 이상의 다른 물질 및/또는 치료와 함께 투여될 수 있다. 이러한 합동 치료는 치료의 개별 성분들의 동시적, 순차적 또는 개별적 투여에 의해 달성될 수 있다.

[0694]

예를 들어, 치료 효과는 보조제의 투여에 의해 향상될 수 있다(즉, 보조제는 그 자체로는 최소한의 치료 이익만을 가질 수 있으나, 또 다른 치료제와의 조합으로 개체에 대한 전체 치료 이익을 향상시킨다). 대안적으로, 단지 예로써, 개체에 의해 경험된 이익은 화학식 (III)의 화합물을, 마찬가지로 치료 이익을 가진 또 다른 치료제(치료법도 포함함)와 함께 투여함으로써 증가될 수 있다.

[0695]

본 개시내용의 화합물이 다른 치료제와의 조합으로 투여되는 경우, 본 개시내용의 화합물은 다른 치료제와 동일한 경로를 통해 투여될 필요가 없고, 상이한 물리적 및 화학적 특징 때문에 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 그의 우수한 혈액 수준을 생성하고 유지하기 위해 경구 투여될 수 있는 반면, 다른 치료제는 정맥내 투여될 수 있다. 초기 투여는 해당 기술 분야에 알려진 확립된 프로토콜에 따라 수행될 수 있고, 이어 따라 당업자로서 임상의는 관찰된 효과에 근거하여 용량, 투여 방식 및 투여 시간을 변경

할 수 있다.

- [0696] 다른 치료제의 구체적인 선택은 주치의의 진단 및 그의 개체 상태의 판단, 및 적절한 치료 프로토콜에 의해 좌우될 것이다. 본 개시내용의 이 측면에 따르면, 인플라마좀 활성화와 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 조합으로서, 상기 정의된 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 또 다른 적합한 작용제를 포함하는 조합이 제공된다.
- [0697] 본 개시내용의 추가 측면에 따르면, 적합한 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0698] 화학식 (III)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 치료 의약에 있어서의 그의 사용 이외에도, 신규 치료제에 대한 검색의 일부로서, 실험 동물, 예컨대 개, 토끼, 원숭이, 래트 및 마우스에서 인플라마좀의 억제제 효과를 평가하기 위한 시험관내 시험 시스템 및 생체내 시험 시스템의 개발 및 표준화에 있어서 약리학적 수단으로서도 유용하다.
- [0699] 본원에 기재된 본 개시내용의 거대분자의 대안적 실시양태 중 임의의 실시양태도 본 개시내용의 상기 언급된 약학 조성물, 공정, 방법, 용도, 약제 및 제조 특징 중 임의의 특징에 적용된다.
- [0700] 투여 경로
- [0701] 본 개시내용의 화합물, 또는 이 화합물을 포함하는 약학 조성물은 전신적/말초적이든 아니면 국소적이든(즉, 원하는 작용 부위에서) 임의의 편리한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0702] 투여 경로는 경구(예를 들어, 삼킴); 흡입; 설하; 경피(예를 들어, 패치, 반창고 등을 포함함); 경점막(예를 들어, 패치, 반창고 등을 포함함); 비강내(예를 들어, 비강 스프레이); 눈(예를 들어, 점안제); 폐(예를 들어, 입 또는 코를 통해, 예를 들어, 에어로졸을 사용하는, 예를 들어, 흡입 또는 취입 요법); 직장(예를 들어, 좌약제 또는 관장제); 질(예를 들어, 폐사리); 비경구, 예를 들어, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 수막 공간내, 척수내, 피막내, 피막하, 안구내, 복강내, 기관내, 포피하, 관절내, 지주막하 및 흉골내를 포함하는 주사; 데포(depot) 또는 저장소(reservoir)의 예를 들어, 피하 또는 근육내 이식을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.
- [0703] 정의
- [0704] 달리 언급되어 있지 않은 한, 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 하기 용어들은 이하에 제시된 하기 의미들을 가진다.
- [0705] 이러한 언급에 의해 제한받고자 하는 것은 아니지만, 가변기에 대한 다양한 옵션이 본원에 기술되어 있으나, 본 개시내용은 옵션의 조합을 가진 작동 가능한 실시양태를 포괄하는 것으로 의도된다는 점이 이해되어야 한다. 본 개시내용은 옵션의 특정 조합에 의해 야기된 작동 불가능한 실시양태를 배제하는 것으로서 해석될 수 있다.
- [0706] 본 개시내용의 화합물은 중성 형태, 양이온성 형태(예를 들어, 하나 이상의 양전하를 운반함), 또는 음이온성 형태(예를 들어, 하나 이상의 음전하를 운반함)로 묘사될 수 있고, 이들 모두가 본 개시내용의 범위에 포함되는 것으로 이해해되어야 한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물이 음이온성 형태로 기술될 때, 이러한 묘사는 화합물의 다양한 중성 형태, 양이온성 형태, 및 음이온성 형태도 지칭한다. 또 다른 예로서, 본 개시내용의 화합물이 음이온성 형태로 기술될 때, 이러한 기술은 화합물의 음이온성 형태의 다양한 염(예를 들어, 나트륨 염)도 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물의 아민은 양성자화된다.
- [0707] "치료 유효량"은 질환의 치료를 위해 포유동물에게 투여될 때 질환의 이러한 치료를 달성하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료 유효량"은 화합물, 질환과 이의 중증도, 및 치료되는 포유동물의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.
- [0708] 본원에서 사용된 바와 같이, "알킬", "C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 알킬" 또는 "C₁-C₆ 알킬"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 직쇄(선형) 포화 지방족 탄화수소 기, 및 C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 분지형 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, C₁-C₆ 알킬은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알킬의 예는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가진 모이어티, 예컨대 메틸(즉, CH₃), 에틸(즉, CH₂CH₃), n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸 또는 n-헥실을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알킬은 6개 이하의 탄소 원자를 갖고(예를 들어, 직쇄의 경우 C₁-C₆, 분지쇄의 경우

C₃-C₆), 또 다른 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알킬은 4개 이하의 탄소 원자를 가진다.

- [0709] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "임의로 치환된 알킬"은 비치환 알킬, 또는 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소 상의 하나 이상의 수소 원자를 치환하는 표시된 치환기를 가진 알킬을 지칭한다. 이러한 치환기는 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노를 포함함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 우레이도를 포함함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설페닐, 설펜네이트, 설펜과모일, 설펜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.
- [0710] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐"은 길이 및 가능한 치환이 전술된 알킬과 유사하나 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 불포화 지방족 기를 포함한다. 예를 들어, 용어 "알케닐"은 알케닐 기(예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐) 및 분지형 알케닐 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알케닐 기는 그의 골격에서 6개 이하의 탄소 원자를 가진다(예를 들어, 직쇄의 경우 C₂-C₆, 분지쇄의 경우 C₃-C₆). 용어 "C₂-C₆"은 2개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기를 포함한다. 용어 "C₃-C₆"은 3개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기를 포함한다.
- [0711] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "임의로 치환된 알케닐"은 비치환 알케닐, 또는 하나 이상의 탄화수소 골격 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소 원자를 치환하는 표시된 치환기를 가진 알케닐을 지칭한다. 이러한 치환기는 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노를 포함함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 우레이도를 포함함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설페닐, 설펜네이트, 설펜과모일, 설펜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.
- [0712] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알키닐"은 길이 및 가능한 치환이 전술된 알킬과 유사하나 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 불포화 지방족 기를 포함한다. 예를 들어, "알키닐"은 직쇄 알키닐 기(예를 들어, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐), 및 분지형 알키닐 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알키닐 기는 그의 골격에서 6개 이하의 탄소 원자를 가진다(예를 들어, 직쇄의 경우 C₂-C₆, 분지쇄의 경우 C₃-C₆). 용어 "C₂-C₆"은 2개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐 기를 포함한다. 용어 "C₃-C₆"은 3개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐 기를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "C₂-C₆ 알케닐렌 링커" 또는 "C₂-C₆ 알키닐렌 링커"는 C₂, C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 쇠(선형 또는 분지형) 2가 불포화 지방족 탄화수소 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, C₂-C₆ 알케닐렌 링커는 C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알케닐렌 링커 기를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0713] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "임의로 치환된 알키닐"은 비치환 알키닐, 또는 하나 이상의 탄화수소 골격 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소 원자를 치환하는 표시된 치환기를 가진 알키닐을 지칭한다. 이러한 치환기는 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노를 포함함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 우레이도를 포함함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 알킬설페닐, 설펜네이트, 설펜과모일, 설펜아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.
- [0714] 다른 임의로 치환된 모이어티(예컨대, 임의로 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴)은 비치환 모이어티, 및 표시된 치환기들 중 하나 이상의 치환기를 가진 모이어티 둘 다를 포함한다. 예를 들어, 치환된 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 알킬 기, 예컨대 2,2,6,6-테트라메틸-피페리디

닐 및 2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐로 치환된 헤테로사이클로알킬을 포함한다.

[0715] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"은 3개 내지 30개의 탄소 원자(예를 들어, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀, 또는 C₃-C₈)를 가진 포화 또는 부분 불포화 탄화수소 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭(예를 들어, 융합형, 가교형 또는 스피로형 고리) 시스템을 지칭한다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로펜텐일, 사이클로헥세닐, 사이클로헵텐일, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈레닐 및 아다만틸을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 폴리사이클릭 사이클로알킬의 경우, 사이클로알킬의 고리들 중 하나만이 비방향족일 필요가 있다.

[0716] 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 특정되어 있지 않은 한, 용어 "헤테로사이클로알킬"은 질소, 산소 및 황으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자(예컨대, O, N, S, P 또는 Se), 예를 들어, 1개, 또는 1개 또는 2개, 또는 1개 내지 3개, 또는 1개 내지 4개, 또는 1개 내지 5개, 또는 1개 내지 6개의 헤테로원자, 또는 예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 헤테로원자를 가진 포화 또는 부분 불포화 3원 내지 8원 모노사이클릭, 6원 내지 12원 비사이클릭(융합형, 가교형 또는 스피로형 고리) 또는 11원 내지 14원 트리아사이클릭(융합형, 가교형 또는 스피로형 고리) 고리 시스템을 지칭한다. 헤테로사이클로알킬의 예는 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 테트라하이드로푸라닐, 이소인돌리닐, 인돌리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 트리아졸리디닐, 옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1,4-디아제파닐, 1,4-옥사제파닐, 2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵타닐, 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데카닐, 1,4-디옥사스피로[4.5]데카닐, 1-옥사스피로[4.5]데카닐, 1-아자스피로[4.5]데카닐, 3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-이소벤조푸란]-일, 7'H-스피로[사이클로헥산-1,5'-푸로[3,4-b]피리딘]-일, 3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-푸로[3,4-c]피리딘]-일, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일, 1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 3,4,5,6,7,8-헥사하이드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-메틸-2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥타닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥탄-6-일 등을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 멀티사이클릭 헤테로사이클로알킬의 경우, 헤테로사이클로알킬의 고리들 중 하나만이 비방향족일 필요가 있다.

[0717] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 하나 이상의 방향족 고리를 가진 "공액" 또는 멀티사이클릭 시스템을 포함하는, 방향성을 가진 기를 포함하고, 고리 구조 내에 임의의 헤테로원자를 함유하지 않는다. 용어 아릴은 1가 중 및 2가 중 둘 다를 포함한다. 아릴 기의 예는 페닐, 비페닐, 나프틸 등을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 편리하게는, 아릴은 페닐이다.

[0718] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 탄소 원자 및 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어, 질소, 산소 및 황으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 또는 1개 또는 2개, 또는 1개 내지 3개, 또는 1개 내지 4개, 또는 1개 내지 5개, 또는 1개 내지 6개의 헤테로원자, 또는 예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 헤테로원자로 구성된 안정한 5원, 6원 또는 7원 모노사이클릭, 또는 7원, 8원, 9원, 10원, 11원 또는 12원 비사이클릭 방향족 헤테로사이클릭 고리를 포함하는 것으로 의도된다. 질소 원자는 치환될 수 있거나 비치환될 수 있다(즉, N 또는 NR, 여기서 R은 정의된 바와 같이 H 또는 다른 치환기이다). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다(즉, N→O 및 S(O)_p, 여기서 p = 1 또는 2). 방향족 헤테로환에서 S 및 O 원자의 총 수는 1보다 크지 않다는 것을 인지해야 한다. 헤테로아릴 기의 예는 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 등을 포함한다. 헤테로아릴 기는 멀티사이클릭 시스템(예를 들어, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[c]이속사졸릴)을 형성하도록 방향성을 갖지 않는 지환족 또는 헤테로사이클릭 고리와 융합되거나 가교될 수도 있다.

[0719] 나아가, 용어 "아릴" 및 "헤테로아릴"은 멀티사이클릭 아릴 및 헤테로아릴 기, 예를 들어, 트리아사이클릭, 비사이클릭, 예를 들어, 나프탈렌, 벤즈옥사졸, 벤조디옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프티리딘, 인돌, 벤조푸란, 퓨린, 데아자퓨린, 인돌리진을 포함한다.

[0720] 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 고리 위치(예를 들어, 고리 형성 탄소 또는 헤테로원자, 예컨대 N)에서 전술된 바와 같은 치환기, 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하

이드록실, 알콕시, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 알킬아미노카보닐, 아르알킬아미노카보닐, 알케닐아미노카보닐, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 아르알킬카보닐, 알케닐카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노를 포함함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 우레이도를 포함함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설퍼네이트, 설퍼모일, 설퍼아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티로 치환될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기는 멀티사이클릭 시스템(예를 들어, 테트라린, 메틸렌디옥시페닐, 예컨대 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)을 형성하도록 방향성을 갖지 않은 지환족 또는 헤테로사이클릭 고리와 융합되거나 가교될 수도 있다.

[0721] 본원에서 사용된 바와 같이, 표시된 원자의 정상 원자가가 초과되지 않고 치환이 안정한 화합물을 야기하는 한, 용어 "치환된"은 표시된 원자 상의 어느 하나 이상의 수소 원자가 표시된 기들로부터 선택된 기로 치환된다는 것을 의미한다. 치환기가 옥소 또는 케토(즉, =O)일 때, 원자 상의 2개의 수소 원자가 치환된다. 케토 치환기는 방향족 모이어티에 존재하지 않는다. 본원에서 사용된 바와 같이, 고리 이중 결합은 2개의 인접 고리 원자들 사이에 형성된 이중 결합(예를 들어, C=C, C=N 또는 N=N)이다. "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 유용한 순도까지 반응 혼합물로부터의 단리 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견딜 정도로 충분히 강한 화합물을 표시하는 것으로 의도된다.

[0722] 치환기에의 결합이 고리에서 2개의 원자들을 연결하는 결합과 교차하는 것으로 표시될 때, 이러한 치환기는 고리에서 임의의 원자에 결합될 수 있다. 이러한 치환기를 주어진 화학식의 화합물의 나머지 부분에 결합시키는 원자를 표시하지 않으면서 치환기를 나열할 때, 이러한 치환기는 이러한 화학식에서 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 야기할 때만 허용될 수 있다.

[0723] 임의의 가변기(예를 들어, R)가 화합물에 대한 임의의 구성요소 또는 화학식에서 1회 초과된 빈도로 존재할 때, 각각의 경우에서 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 무관하다. 따라서, 예를 들어, 기가 0개 내지 2개의 R 모이어티로 치환된 것으로 표시되는 경우, 상기 기는 최대 2개의 R 모이어티에 의해 임의로 치환될 수 있고, 각각의 경우에서 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 야기할 때만 허용될 수 있다.

[0724] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 또는 -O⁻를 가진 기를 포함한다.

[0725] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 지칭한다.

[0726] 용어 "할로알킬" 또는 "할로알콕실"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬 또는 알콕실을 지칭한다.

[0727] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "임의로 치환된 할로알킬"은 하나 이상의 탄화수소 골격 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소 원자를 치환하는 표시된 치환기를 가진 비치환 할로알킬을 지칭한다. 이러한 치환기는 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노를 포함함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 우레이도를 포함함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설퍼네이트, 설퍼모일, 설퍼아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0728] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알콕시" 또는 "알콕실"은 산소 원자에 공유결합된 치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기, 및 비치환 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 포함한다. 알콕시 기 또는 알콕실 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로톡시, 부톡시 및 펜톡시 기를 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 치환된 알콕시 기의 예는 할로겐화 알콕시 기를 포함한다. 알콕시 기는 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노를 포함함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 우레이도를 포함함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설퍼네이트, 설퍼모일,

설폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로 방향족 모이티드와 같은 기로 치환될 수 있다. 할로겐 치환된 알콕시 기의 예는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시 및 트리클로로메톡시를 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

[0729] 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 표시되지 않은 한, 표현 "A, B 또는 C 중 하나 이상", "하나 이상의 A, B 또는 C", "A, B 및 C 중 하나 이상", "하나 이상의 A, B 및 C", "A, B 및 C로 구성되는 군으로부터 선택된", "A, B 및 C로부터 선택된" 등은 교환 가능하게 사용되고, 모두 A, B 및/또는 C로 구성되는 군으로부터의 선택, 즉 하나 이상의 A, 하나 이상의 B, 하나 이상의 C 또는 이들의 임의의 조합을 지칭한다.

[0730] 본원에서 사용된 바와 같이, "중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV 2)"는 2019 신종 코로나바이러스 질환(COVID-19)을 일으킨 코로나바이러스를 지칭한다. COVID-19는 2019년 중국 우한에서 처음 확인되었으며, 현재 진행 중인 전 세계적인 대유행을 초래하였다. 2020년 8월 현재, 전 세계적으로 2,500만 건 초과 사례가 보고되었으며, 848,000명의 사망을 초래한 것으로 추정된다. COVID-19의 일반적인 증상은 발열, 기침, 피로, 숨가쁨, 및 후각과 미각 상실을 포함한다. 많은 사람들이 가벼운 증상을 갖지만, 일부 사람들은 사이토카인 방출 증후군(CRS), 다발장기 부전, 폐혈성 쇼크 및 혈전에 의해 유발될 수 있는 급성 호흡 곤란 증후군을 발생시킨다. 바이러스에의 노출부터 증상 발병까지의 시간은 전형적으로 약 5일이지만, 2일 내지 14일일 수 있다.

[0731] 본원에서 사용된 바와 같이, "사이토카인 방출 증후군(CRS)"은 약물, 감염, 예컨대 SARS-CoV 2, 및 면역요법, 예컨대 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T) 요법을 포함하나 이들로 제한되지 않는 다양한 요인에 의해 유발될 수 있는 전신 염증성 반응을 지칭한다. CRS에서, 다수의 면역 세포(예를 들어, T 세포)가 활성화되고 염증성 사이토카인을 방출하여, 결과적으로 추가 면역 세포를 활성화시킨다. 증상은 발열, 피로, 식욕 상실, 근육 및 관절 통증, 메스꺼움, 구토, 설사, 발진, 호흡 부전, 저혈압, 발작, 두통 및 착란을 포함한다. CRS는 IL-6 수용체 억제제, 및 고용량의 스테로이드에 반응할 수 있다.

[0732] 본원에서 사용된 바와 같이, "입양 세포 요법"은 암과 같은 질환을 치료하기 위해 면역 세포를 사용하는 치료 형태를 지칭한다. 면역 세포, 예를 들어, T 세포를 대상체 또는 또 다른 공급원으로부터 채취하고, 대량으로 생산시키고, 대상체에 이식하여 면역계가 질환과 싸우는 것을 돕는다. 입양 세포 요법의 유형은 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T) 요법, 종양 침윤 림프구(TIL) 요법, 및 T 세포 수용체 T 세포(TCR-T) 요법을 포함한다.

[0733] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "키메라 항원 수용체(CAR)"는, 예를 들어, 인공 T 세포 수용체, 키메라 T 세포 수용체, 또는 키메라 면역수용체를 지칭할 수 있고, 인공 특이성을 특정 면역 이펙터 세포에 이식하는 조작된 수용체를 포함한다. CAR은 단일클론 항체의 특이성을 T 세포에 부여함으로써, 예를 들어, 입양 세포 요법에 사용될 다수의 특이적 T 세포가 생성되게 하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, CAR은 CAR을 발현하는 세포의 특이성을 종양 관련 항원으로 향하게 할 수 있다. 일부 실시양태에서, CAR은 세포내 활성화 도메인, 막관통 도메인, 및 항원 결합 도메인을 포함하는 세포의 도메인, 및 임의로 세포의 힌지를 포함한다. 항원 결합 도메인은 항체, Fab, F(ab')₂, 나노바디, 단일 도메인 항원 결합 도메인, scFv, VHH 등으로부터 유래한 항원 결합 도메인을 포함하는, 해당 기술 분야에 공지된 임의의 항원 결합 도메인일 수 있다. 특정 측면에서, CAR은 CD3 막관통 도메인 및 엔도도메인에 융합된, 단일클론 항체로부터 유래한 단쇄 가변 단편(scFv)의 융합체를 포함한다. 특정 경우, CAR은 추가 보조자극 신호전달을 위한 도메인, 예컨대 CD3, FcR, CD27, CD28, CD137, DAP10, 및/또는 OX40을 포함한다.

[0734] "T 세포 수용체(TCR)"는 구조적 복합체(MHC) 분자에 결합된 펩티드로서 항원의 단편을 인식하는 역할을 하는, T 세포 또는 T 림프구의 표면에서 발견되는 단백질 복합체이다. T 세포 수용체는 특정 항원에 특이적인 항원 결합 도메인을 발현하도록 조작될 수 있고, 본원에 기재된 입양 세포 요법에 사용될 수 있다.

[0735] 본 개시내용은 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식의 화합물의 합성 방법을 제공하는 것으로 이해되어야 한다. 본 개시내용은 하기 반응식 및 실시예에 표시된 반응식에 따른 본 개시내용의 다양한 개시된 화합물의 상해한 합성 방법도 제공한다.

[0736] 설명 전체에 걸쳐 조성물이 특정 성분을 갖거나, 포괄하거나 포함하는 것으로서 기재된 경우, 상기 조성물은 본질적으로 언급된 성분으로 구성되거나, 언급된 성분으로 구성된다는 것도 고려되는 것으로 이해되어야 한다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정 공정 단계를 갖거나, 포괄하거나 포함하는 것으로서 기재된 경우, 상기 공정은 또한 본질적으로 언급된 공정 단계로 구성되거나, 언급된 공정 단계로 구성된다. 추가로, 본 발명이 작동 가능한 상태로 유지되는 한, 단계의 순서 또는 일부 조치를 수행하는 순서는 중요하지 않은 것으로 이해되어야

한다. 더욱이, 2개 이상의 단계 또는 조치는 동시에 수행될 수 있다.

- [0737] 본 개시내용의 합성 공정이 광범위한 작용기를 용인할 수 있으므로, 다양한 치환된 출발 물질이 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 비록 화합물을 이의 약학적으로 허용되는 염으로 더 전환시키는 것이 일부 경우 바람직할 수 있을지라도, 상기 공정은 일반적으로 전체 공정의 말기에 또는 말기 무렵에 원하는 최종 화합물을 제공한다.
- [0738] 본 개시내용의 화합물은 해당 기술 분야에서 당업자에게 알려져 있거나 본원의 교시에 비추어 볼 때 당업자에게 자명할 표준 합성 방법 및 절차를 이용함으로써 상업적으로 입수 가능한 출발 물질, 문헌에 알려져 있는 화합물, 또는 용이하게 제조된 중간체를 사용하는 다양한 방식에 의해 제조될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 유기 분자의 제조 및 작용기 변환과 조작용을 위한 표준 합성 방법 및 절차는 관련 과학 문헌 또는 해당 기술 분야의 표준 교재로부터 입수될 수 있다. 어느 한 자료 또는 여러 자료로 제한되지 않지만, 고전 교재, 예컨대 본원에 참고로 포함되는 문헌[Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001]; 문헌[Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999]; 문헌[R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989)]; 문헌[L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994)]; 및 문헌[L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)]은 당업자에게 알려진 유용한 인정받는 유기 합성 참고 교재이다.
- [0739] 해당 기술 분야에서 통상의 기술을 가진 자는 본원에 기재된 반응 순서 및 합성 반응식 동안 일부 단계의 순서, 예컨대 보호기의 도입 및 제거를 바꿀 수 있다는 것을 인지할 것이다. 해당 기술 분야에서 통상의 기술을 가진 당업자는 일부 기가 보호기의 사용을 통해 반응 조건으로부터의 보호를 요구할 수 있다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 보호기는 분자에서 유사한 작용기들을 구별하는 데에도 사용될 수 있다. 보호기의 목록 및 이 보호기를 도입 및 제거하는 방법은 문헌[Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999]에서 확인될 수 있다.
- [0740] 달리 언급되어 있지 않은 한, 치료 방법의 임의의 설명은 본원에 기재된 바와 같은 치료 또는 예방을 제공하기 위한 화합물의 용도뿐만 아니라, 이러한 질병을 치료 또는 예방하는 약제의 제조를 위한 화합물의 용도도 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 치료는 인간, 또는 설치류 및 다른 질환 모델을 포함하는 비인간 동물의 치료를 포함한다.
- [0741] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 인간 및 비인간 동물뿐만 아니라, 세포주, 세포 배양물, 조직 및 장기도 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 포유동물은 예를 들어, 인간 또는 적절한 비인간 포유동물, 예컨대 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 대상체는 조류 또는 가금류일 수도 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0742] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "필요로 하는 대상체"는 질환을 가진 대상체 또는 질환을 발생시킬 위험이 증가된 대상체를 지칭한다. 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애를 가진 것으로서 이미 진단되었거나 확인된 대상체일 수 있다. 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체일 수도 있다. 대안적으로, 필요로 하는 대상체는 전체적으로 집단에 비해 이러한 질환 또는 장애를 발생시킬 위험이 증가되어 있는 대상체(즉, 전체적으로 집단에 비해 이러한 장애를 발생시킬 소인을 가진 대상체)일 수 있다. 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 불응성 또는 내성 질환 또는 장애(즉, 치료에 반응하지 않거나 치료에 아직 반응하지 않은, 본원에 개시된 질환 또는 장애)를 가질 수 있다. 대상체는 치료 시작 시 내성을 가질 수 있거나 치료 동안 내성을 갖게 될 수 있다. 일부 실시양태에서, 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애에 대한 모든 알려진 효과적인 요법을 받았으나 실패하였다. 일부 실시양태에서, 필요로 하는 대상체는 적어도 하나의 선행 요법을 받았다.
- [0743] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료한다"는 질환, 질병 또는 장애와 싸우는 것을 목적으로 하는 환자의 관리 및 돌봄을 기술하고, 질환, 질병 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화시키거나, 질환, 질병 또는 장애를 제거하기 위한 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물의 투여를 포함한다. 용어 "치료한다"는 시험관내 세포 또는 동물 모델의 치료도 포함할 수 있다.
- [0744] 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물은 관련 질환, 질병 또는 장애

를 예방하는 데 사용될 수도 있거나, 이러한 목적에 적합한 후보를 찾는 데 사용될 수도 있는 것으로 이해되어야 한다.

- [0745] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "예방하는", "예방한다", "보호하는"은 이러한 질환, 질병 또는 장애의 증상 또는 합병증의 발병을 감소시키거나 제거하는 것을 기술한다.
- [0746] 해당 기술 분야에서 당업자는 본원에 논의된 알려진 기법 또는 동등한 기법의 상세한 설명을 위해 일반 참고 교재를 참고할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 이 교재는 문헌[Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005)]; 문헌[Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000)]; 문헌[Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.]; 문헌[Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.]; 및 문헌[Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990)]을 포함한다. 이 교재들은 당연히 본 개시내용의 측면을 만들거나 사용하는 데에도 참고될 수 있다.
- [0747] 본 개시내용은 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와의 조합으로 본원에 기재된 임의의 화합물을 포함하는 약학 조성물도 제공하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0748] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학 조성물"은 대상체에게 투여하기에 적합한 형태로 본 개시내용의 화합물을 함유하는 제제이다. 한 실시양태에서, 약학 조성물은 벌크 또는 유닛 제형으로 존재한다. 유닛 제형은 예를 들어, 캡슐제, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프 또는 바이알을 포함하는 다양한 제형 중 임의의 제형이다. 유닛 용량의 조성물 중의 활성 성분(예를 들어, 개시된 화합물, 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체의 제제)의 양은 유효량이고 이용된 구체적인 치료에 따라 변경된다. 해당 기술 분야에서 당업자는 환자의 연령 및 상태에 따라 용량을 관용적으로 변경시킬 필요가 종종 있다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 용량은 투여 경로에 의해서도 좌우될 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 협측, 설하, 흉막내, 수막공간내, 비강내 등을 포함하는 다양한 경로가 고려된다. 본 개시내용의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 제형은 산제, 분무제, 연고제, 페이스트제, 크림제, 로션제, 겔제, 액제, 패치제 및 흡입제를 포함한다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 약학적으로 허용되는 담체, 및 요구된 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 멸균 조건 하에 혼합된다.
- [0749] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용되는"은 합리적인 의학적 판단의 범위 내에서 적절한 이익/위험 비에 비해 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉되어 사용되기에 적합한 화합물, 음이온, 양이온, 물질, 조성물, 담체 및/또는 제형을 지칭한다.
- [0750] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고 무독성이고 생물학적으로 바람직할 뿐만 아니라 다른 방식으로도 바람직한 약학 조성물의 제조에 유용한 부형제를 의미하고, 인간 약학적 사용을 위해 허용될 수 있을 뿐만 아니라 수의학적 사용을 위해서도 허용될 수 있는 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 "약학적으로 허용되는 부형제"는 하나의 이러한 부형제 및 하나 초과, 둘 이상의 이러한 부형제 둘 다를 포함한다.
- [0751] 본 개시내용의 약학 조성물은 그의 의도된 투여 경로와 잘 맞도록 제제화되는 것으로 이해되어야 한다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 경구(예를 들어, 삼킴), 흡입, 경피(국소), 및 경점막 투여를 포함한다. 비경구, 피내 또는 피하 적용을 위해 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분들을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대 주사용수, 식염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예컨대 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트화제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대 아세트산염, 아세트염 또는 인산염; 및 장성 조절제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨에 의해 조절될 수 있다. 비경구 제제는 애플, 일회용 주사기, 또는 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 다회용량 바이알 내에 봉입될 수 있다.
- [0752] 본 개시내용의 화합물 또는 약학 조성물은 화학요법 치료를 위해 현재 이용되는 잘 알려진 방법 중 대다수의 방법에서 대상체에게 투여될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 혈류 또는 체강 내로 주사될 수 있거나, 경구 복용될 수 있거나, 패치를 사용함으로써 피부를 통해 도포될 수 있다. 선택된 용량은 효과적인 치료를 구성하기에 충분해야 하나, 허용 불가능한 부작용을 야기할 정도로 높지 않아야 한다.

질환 또는 질병(예를 들어, 본원에 개시된 질환 또는 장애)의 상태 및 환자의 건강은 바람직하게는 치료 동안 및 치료 후 적당한 기간 동안 면밀히 모니터링되어야 한다.

- [0753] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료 유효량"은 확인된 질환 또는 질병을 치료하거나, 완화하거나 예방하거나, 검출 가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내기 위한 약제의 양을 지칭한다. 상기 효과는 해당 기술 분야에 알려진 임의의 어세이 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체를 위한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 신장 및 건강; 질병의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 의해 좌우될 것이다. 소정의 상황에 대한 치료 유효량은 임상적 기술 및 판단 내에 있는 관용적인 실험에 의해 결정될 수 있다.
- [0754] 임의의 화합물에 대한 치료 유효량은 예를 들어, 생물체 세포의 세포 배양 어세이, 또는 동물 모델, 통상적으로 래트, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 먼저 추정될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 동물 모델은 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는 데에도 이용될 수 있다. 그 다음, 이러한 정보는 인간에 유용한 투여 용량 및 경로를 결정하는 데 이용될 수 있다. 치료/예방 효능 및 독성은 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학 절차, 예를 들어, ED₅₀(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량) 및 LD₅₀(집단의 50%에 치명적인 용량)에 의해 측정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이고, 비 LD₅₀/ED₅₀으로서 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 약학 조성물이 바람직하다. 용량은 사용된 제형, 환자의 민감성 및 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다.
- [0755] 용량 및 투여는 충분한 수준의 활성 작용제(들)를 제공하거나 원하는 효과를 유지하도록 조절된다. 고려될 수 있는 요인은 질환 상태의 중증도, 대상체의 일반적인 건강, 대상체의 연령, 체중 및 성별, 식습관, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감성, 및 요법에 대한 내성/반응을 포함한다. 장기 작용 약학 조성물은 구체적인 제제의 반감기 및 제거율에 따라 3일 또는 4일마다, 매주, 또는 2주마다 1회 투여될 수 있다.
- [0756] 본 개시내용의 활성 화합물을 함유하는 약학 조성물은 일반적으로 알려진 방식, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 사용함으로써 통상적인 방식에 의해 제제화될 수 있다. 당연히, 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의해 좌우된다.
- [0757] 주사 용도에 적합한 약학 조성물은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조용 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여의 경우, 적합한 담체는 생리식염수, 정균수, 크레모포르 EL™ (BASF, 뉴저지주 파시파니 소재) 또는 인산염 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우, 상기 조성물은 멸균되어야 하고 용이한 주사 가능성이 존재할 정도까지 유체이어야 한다. 상기 조성물은 제조 및 저장의 조건 하에 안정해야 하고, 미생물, 예컨대 세균 및 진균의 오염 작용으로부터 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액상 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어, 코팅제, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 요구된 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우, 등장화제, 예를 들어, 당, 폴리알코올, 예컨대 만니톨 및 소르비톨, 및 염화나트륨을 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 주사 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어, 모노스테아르산알루미늄 및 젤라틴을 상기 조성물에 포함시킴으로써 달성될 수 있다.
- [0758] 멸균 주사 용액은 요구된 양의 활성 화합물을 상기 나열된 성분 중 하나 또는 이들의 조합과 함께 적절한 용매에 혼합한 후, 필요한 경우 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을, 기본 분산 매질 및 상기 나열된 성분 중 요구된 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼합함으로써 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 활성 성분과 임의의 추가 원하는 성분의 분말을 이의 미리 멸균 여과된 용액으로부터 생성하는 진공 건조 및 냉동 건조이다.
- [0759] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 가능한 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 이 조성물은 젤라틴 캡슐에 봉입될 수 있거나 정제로 압착될 수 있다. 경구 치료 투여를 목적으로, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼합될 수 있고 정제, 트로키제 또는 캡슐제의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 구강정제제로서 사용하기 위해 유체 담체를 사용함으로써 제조될 수도 있고, 여기서 유체 담체 중의 화합물은 경구 적용되고 행귀지고 빨아지거나 삼켜진다. 약학적으로 적합한 결합제 및/또는 보조제 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등은 하기 성분 중 임의의 성분, 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있

다: 결합제, 예컨대 미세결정성 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔(Primogel) 또는 옥수수 전분; 활택제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스(Sterotes); 유통화제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미제.

[0760] 흡입에 의한 투여의 경우, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어, 이산화탄소와 같은 기체를 함유하는 가압된 용기 또는 분배기, 또는 분사기로부터 에어로졸 분무제의 형태로 전달된다.

[0761] 전신 투여는 경점막 또는 경피 수단에 의한 투여일 수도 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제제화에 사용된다. 이러한 침투제는 해당 기술 분야에 일반적으로 알려져 있고, 예를 들어, 경점막 투여의 경우, 세제, 담즙 염, 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 분무제 또는 좌약제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 해당 기술 분야에 일반적으로 알려진 바와 같이 연고제, 고약제, 겔제 또는 크림제로 제제화된다.

[0762] 활성 화합물은 이식물 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 조절 방출 제제와 같이 신체로부터의 빠른 제거로부터 화합물을 보호할 약학적으로 허용되는 담체를 사용함으로써 제조될 수 있다. 생체분해 가능한 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 해당 기술 분야에서 당업자에게 자명할 것이다. 상기 물질들은 알자 코포레이션(Alza Corporation) 및 노바 파마슈티칼스 인코포레이티드(Nova Pharmaceuticals, Inc.)로부터 상업적으로 입수될 수도 있다. (바이러스 항원에 대한 단일클론 항체를 사용함으로써 감염된 세포로 표적화된 리포솜을 포함하는) 리포솜 현탁액도 약학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이 현탁액은 해당 기술 분야에서 당업자에게 알려진 방법, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0763] 투여의 용이함 및 용량의 균일성을 위해 경구 또는 비경구 조성물을 유닛 제형으로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용된 유닛 제형은 치료되는 대상체를 위한 단위 용량으로서 맞추어진, 물리적으로 분리된 유닛을 지칭하고; 각각의 유닛은 요구된 약학 담체와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정의 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 개시내용의 유닛 제형에 대한 세부요건은 활성 화합물의 고유한 특성 및 달성될 구체적인 치료 효과에 의해 좌우되고 이러한 특성 및 효과에 직접 의존한다.

[0764] 치료 적용에 있어서, 본 개시내용에 따라 사용되는 약학 조성물의 용량은 선택된 용량에 영향을 미치는 다른 요인들 중에서 작용제, 수용 환자의 연령, 체중 및 임상적 상태, 및 요법을 투여하는 임상 의사의 또는 의사의 경험 및 판단에 따라 달라진다. 일반적으로, 용량은 본원에 개시된 질환 또는 장애의 증상을 늦추고 바람직하게는 퇴행시키고, 또한 바람직하게는 상기 질환 또는 장애의 완전한 퇴행을 유발하기에 충분해야 한다. 용량은 하루에 약 0.01 mg/kg 내지 하루에 약 5000 mg/kg일 수 있다. 바람직한 측면에서, 용량은 하루에 약 1 mg/kg 내지 하루에 약 1000 mg/kg일 수 있다. 한 측면에서, 용량은 (환자의 체중(kg), 신체 표면적(m²) 및 연령(세)에 대해 조절될 수 있는) 단일 용량, 분할된 용량 또는 연속 용량으로 약 0.1 mg/일 내지 약 50 g/일; 약 0.1 mg/일 내지 약 25 g/일; 약 0.1 mg/일 내지 약 10 g/일; 약 0.1 mg 내지 약 3 g/일; 또는 약 0.1 mg/일 내지 약 1 g/일의 범위 내에 있을 것이다. 약제의 유효량은 임상 의사의 또는 다른 자격 있는 관찰자에 의해 인지된, 객관적으로 확인될 수 있는 개선을 제공하는 양이다. 생존 및 성장의 개선은 퇴행을 표시한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "용량 효과적 방식"은 대상체 또는 세포에서 원하는 생물학적 효과를 생성하기 위한 활성 화합물의 양을 지칭한다.

[0765] 약학 조성물은 투여를 위한 설명서와 함께 용기, 팩 또는 분배기에 포함될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0766] 염도 형성할 수 있는 본 개시내용의 화합물의 경우, 모든 그의 형태도 청구된 본 개시내용의 범위 내에서 고려되는 것으로 이해되어야 한다.

[0767] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 모체 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형되어 있는, 본 개시내용의 화합물의 유도체를 지칭한다. 약학적으로 허용되는 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염, 산성 잔기, 예컨대 카복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 약학적으로 허용되는 염은 예를 들어, 무독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된, 모체 화합물의 통상적인 무독성 염 또는 4차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 무독성 염은 2-아세트시벤조산, 2-하이드록시에탄 설펡산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 설펡산, 벤조산, 중탄산, 탄산, 아세트산, 에데트산, 에탄 디설펡산, 1,2-에탄 설펡산, 푸마르산, 글리코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜리 아르사닐산, 핵실레소르신산, 하이드라밤산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 하이드록시말레산, 하이드록

시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴 설펜산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 설펜산, 납실산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 수바세트산, 숙신산, 설팜산, 설팜닐산, 황산, 탄닌산, 주석산, 톨루엔 설펜산, 및 흔히 발견되는 아미노산, 예를 들어, 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등으로부터 선택된 무기 산 및 유기 산으로부터 유도된 염을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

[0768] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 디에틸아민 염, 콜린 염, 메글루민 염, 벤자틴 염, 트로메타민 염, 암모니아 염, 아르기닌 염 또는 라이신 염이다.

[0769] 약학적으로 허용되는 염의 다른 예는 핵산산, 사이클로펜탄 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 4-클로로벤젠설펜산, 2-나프탈렌설펜산, 4-톨루엔설펜산, 캄포르설펜산, 4-메틸비사이클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 뮤콘산 등을 포함한다. 본 개시내용은 모체 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리성 토류 이온 또는 알루미늄 이온으로 치환되거나; 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 배위결합할 때 형성된 염도 포괄한다. 염 형태에서, 염의 화합물 대 양이온 또는 음이온의 비는 1:1, 또는 1:1 이외의 임의의 비, 예를 들어, 3:1, 2:1, 1:2 또는 1:3일 수 있는 것으로 이해된다.

[0770] 약학적으로 허용되는 염의 모든 언급은 본원에 정의된, 상기 염의 용매 부가 형태(용매화물) 또는 결정 형태(다형체)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0771] 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 경구, 비강, 경피, 폐, 흡입, 협측, 설하, 복강내, 피하, 근육내, 정맥내, 직장, 흉막내, 수막공간내 및 비경구 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물은 경구 투여된다. 해당 기술 분야에서 당업자는 일부 투여 경로의 장점을 인식할 수 있을 것이다.

[0772] 화합물을 사용하는 투약 용법은 환자의 유형, 중, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료되는 질병의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 구체적인 화합물 또는 이의 염을 포함하는 다양한 요인에 따라 선택된다. 통상의 기술을 가진 의사 또는 수의사는 질병을 예방하거나, 저지하거나 진행을 정지시키기 위해 요구된 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0773] 본 개시내용의 개시된 화합물의 제제화 및 투여 기법은 문헌[*Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)]에서 발견될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와의 조합으로 약학 제제에 사용된다. 적합한 약학적으로 허용되는 담체는 불활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균 수용액 또는 유기 용액을 포함한다. 화합물은 본원에 기재된 범위 내의 원하는 용량 양을 제공하기에 충분한 양으로 이러한 약학 조성물에 존재할 것이다.

[0774] 달리 표시되어 있지 않은 한, 본원에서 사용된 모든 퍼센트 및 비는 중량으로 표시되어 있다. 본 개시내용의 다른 특징 및 장점은 상이한 실시예들로부터 자명하다. 제공된 실시예들은 본 개시내용을 실시하는 데 유용한 상이한 성분 및 방법을 예시한다. 실시예는 청구된 개시내용을 제한하지 않는다. 숙련된 당업자는 본 개시내용을 기반으로 본 개시내용을 실시하는 데 유용한 다른 성분 및 방법을 확인하고 이용할 수 있다.

[0775] 본원에 기재된 합성 반응식에서, 화합물은 간결함을 위해 한 특정 배열로 도시되어 있을 수 있다. 이러한 특정 입체배열은 본 개시내용을 하나의 또는 또 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체로 제한하는 것으로서 해석되어서는 안되고, 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 배제하는 것도 안되며; 하지만 소정의 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체는 또 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

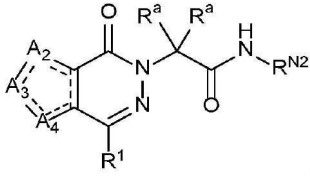
[0776] 본원에 인용된 모든 간행물 및 특허 문헌은 각각의 이러한 간행물 또는 문헌이 본원에 참고로 포함되는 것으로 구체적 및 개별적으로 표시된 것처럼 본원에 참고로 포함된다. 간행물 및 특허 문헌의 인용은 임의의 간행물 또는 특허 문헌이 관련 선행 기술이라는 것을 인정하기 위한 것이 아니고, 상기 간행물 또는 특허 문헌의 내용 또는 날짜에 대한 임의의 인정을 구성하는 것도 아니다. 본 발명은 지금부터 작성된 설명을 통해 기술되고, 해당 기술 분야에서 당업자는 본 발명이 다양한 실시양태에 의해 실시될 수 있는 것으로, 그리고 전술한 설명 및 후술한 실시예가 예시 목적으로 기술된 것이고 후술하는 청구범위를 제한할 목적으로 기술된 것이 아닌 것으로 인

식할 수 있을 것이다

[0777] 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "본 개시내용의 화합물"은 본원에 일반적 및 구체적으로 개시된 화합물을 지칭한다.

[0778] 예시적 실시양태

[0779] 실시양태 1. 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염:



(III),

[0780]

[0781] 상기 식에서,

[0782] 각각의 A_2 은 원자가가 허용할 때 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0783] A_2 는 원자가가 허용할 때 CR^2 , N, NR^{2a} , O 또는 S이고;

[0784] A_3 은 원자가가 허용할 때 CR^2 , N, NR^{2a} , O 또는 S이고;

[0785] A_4 는 원자가가 허용할 때 CR^2 , N, NR^{2a} , O 또는 S이고;

[0786] A_2 , A_3 또는 A_4 중 적어도 하나는 N, NR^{2a} , O 또는 S이고, 여기서 A_2 가 S인 경우, A_4 는 CR^2 , NR^{2a} , O 또는 S이고;

[0787] R^1 은 H, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐 또는 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐 또는 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{1S} 에 의해 임의로 치환되고;

[0788] 각각의 R^{1S} 는 독립적으로 할로젠, 시아노, $-\text{OH}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

[0789] 각각의 R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, 시아노, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환되고,

[0790] 또는 2개의 R^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환되고;

[0791] 각각의 R^{2S} 는 독립적으로 할로젠, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$ 또는 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬이고;

[0792] 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬 또는 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬)}$ 이고;

[0793] 각각의 R^a 는 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이거나, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 사이클로알킬을

형성하고;

[0794] R^{N2}는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O-(C₁-C₆ 알킬), -O-(C₂-C₆ 알케닐), -O-(C₂-C₆ 알키닐), -NH-(C₁-C₆ 알킬), -NH-(C₂-C₆ 알케닐), -NH-(C₂-C₆ 알키닐), C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴) 또는 -(C₁-C₆ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O-(C₁-C₆ 알킬), -O-(C₂-C₆ 알케닐), -O-(C₂-C₆ 알키닐), -NH-(C₁-C₆ 알킬), -NH-(C₂-C₆ 알케닐), -NH-(C₂-C₆ 알키닐), C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴) 또는 -(C₁-C₆ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)은 하나 이상의 R^{N2a}에 의해 임의로 치환되고;

[0795] 각각의 R^{N2a}는 독립적으로 옥소, 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -C(=O)H, -C(=O)OH, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴) 또는 -(C₁-C₆ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-(C₃-C₁₂ 사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬), -(C₁-C₆ 알킬)-(C₆-C₁₀ 아릴) 또는 -(C₁-C₆ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)은 하나 이상의 R^{N2ab}에 의해 임의로 치환되고;

[0796] 각각의 R^{N2ab}는 독립적으로 옥소, 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -C(=O)H, -C(=O)OH, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬) 또는 -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)₂이다.

[0797] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서,

[0798] R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 하나 이상의 R¹⁵에 의해 임의로 치환되고;

[0799] 각각의 R¹⁵는 독립적으로 할로젠이고;

[0800] 각각의 R²는 독립적으로 H, 할로젠, 시아노, -NH₂, C₁-C₆ 알킬, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₃-C₁₂ 사이클로알킬이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬 및 -NH(C₁-C₆ 알킬)은 하나 이상의 R^{2S}에 의해 임의로 치환되고;

[0801] 각각의 R^{2S}는 독립적으로 할로젠, -O(C₁-C₆ 알킬) 또는 -NH₂이고;

[0802] 각각의 R^{2a}는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬 또는 -(CH₂)₀₋₃-C₃-C₁₂ 사이클로알킬이고;

[0803] R^{N2}는 C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{N2a}에 의해

임의로 치환되고;

[0804] 각각의 R^{N2a} 는 독립적으로 할로젠, 시아노, -OH, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{12} 사이클로알킬, $-C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬)이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 R^{N2ab} 에 의해 임의로 치환되고;

[0805] 각각의 R^{N2ab} 는 독립적으로 $-C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬)인 화합물.

[0806] 실시양태 3. 실시양태 1 또는 실시양태 2에 있어서,

[0807] A_2 는 S이고, A_3 은 CR^2 이며, A_4 는 CR^2 이고; 또는

[0808] A_2 는 CR^2 이고, A_3 은 CR^2 이며, A_4 는 S이고; 또는

[0809] A_2 는 N이고, A_3 은 NR^{2a} 이며, A_4 는 CR^2 이고; 또는

[0810] A_2 는 O이고, A_3 은 CR^2 이며, A_4 는 CR^2 이고; 또는

[0811] A_2 는 NR^{2a} 이고, A_3 은 N이며, A_4 는 CR^2 이고; 또는

[0812] A_2 는 N이고, A_3 은 CR^2 이며, A_4 는 NR^{2a} 이고; 또는

[0813] A_2 는 CR^2 이고, A_3 은 N이며, A_4 는 NR^{2a} 이고; 또는

[0814] A_2 는 CR^2 이고, A_3 은 NR^{2a} 이며, A_4 는 N이고; 또는

[0815] A_2 는 CR^2 이고, A_3 은 CR^2 이며, A_4 는 O인 화합물.

[0816] 실시양태 4. 상기 실시양태 1 내지 3 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[0817] R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, 시아노, $-NH_2$, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6$ 알킬), $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, C_3-C_{12} 사이클로알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬 및 $-NH(C_1-C_6$ 알킬)은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.

[0818] 실시양태 5. 상기 실시양태 1 내지 4 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[0819] R^2 는 독립적으로 H, 할로젠(예컨대, 염소 또는 브롬), 시아노, $-NH_2$, C_1-C_6 알킬(예컨대, 메틸, 에틸 또는 프로필), $-O(C_1-C_6$ 알킬)(예컨대, -O-메틸 또는 -O-에틸), $-NH(C_1-C_6$ 알킬)(예컨대, -NH-메틸, -NH- CD_3 , -NH-에틸 또는 -NH-이소프로필), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$ (예컨대, -N(Me)(Et)), C_3-C_{12} 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필)이고, 여기서 C_1-C_6 알킬 및 $-NH(C_1-C_6$ 알킬)은 하나 이상의 R^{2S} 에 의해 임의로 치환되는(예컨대, $-CH_2-CF_3$, $-NHCH_2CHF_2$, $-CH_2-O$ -메틸, $-NHCH_2CH_2OMe$ 또는 $-CH_2-NH_2$) 것인 화합물.

[0820] 실시양태 6. 실시양태 1 내지 4 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[0821] R^2 는 독립적으로 H, 염소, 브롬, 시아노, $-NH_2$, 메틸, 에틸, 프로필, -O-메틸, -O-에틸, -NH-메틸, -NH- CD_3 , -NH-에틸, -NH-이소프로필, -N(Me)(Et), 사이클로프로필, $-CH_2-CF_3$, $-NHCH_2CHF_2$, $-CH_2-O$ -메틸, $-NHCH_2CH_2OMe$ 또는 $-CH_2-NH_2$ 인 화합물.

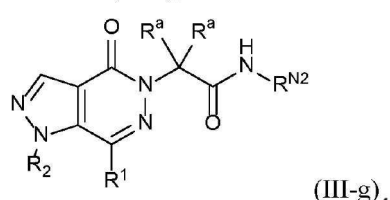
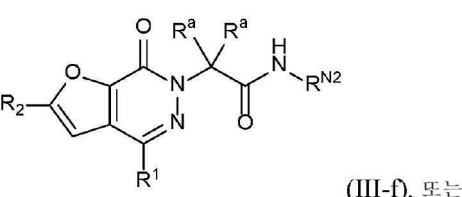
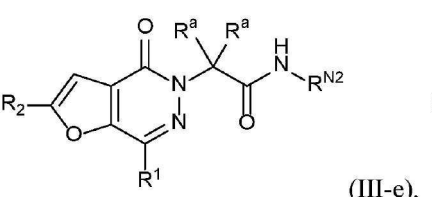
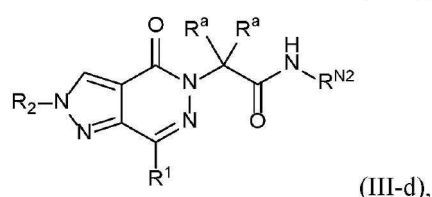
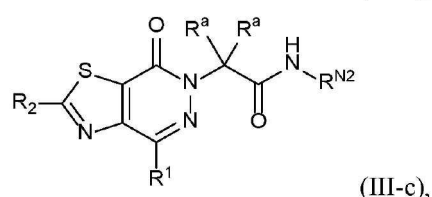
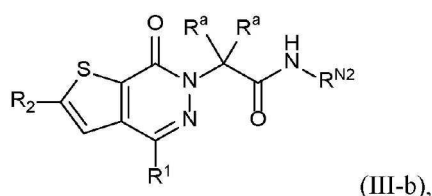
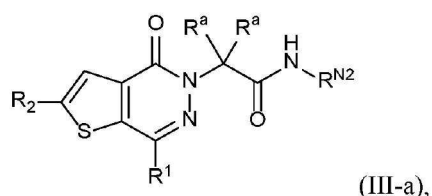
[0822] 실시양태 7. 상기 실시양태 1 내지 6 중 어느 한 실시양태에 있어서,

- [0823] 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ 사이클로알킬인 화합물.
- [0824] 실시양태 8. 실시양태 1 내지 6 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0825] 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 이소프로필) 또는 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸)인 화합물.
- [0826] 실시양태 9. 실시양태 1 내지 6 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0827] 각각의 R^{2a} 는 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸인 화합물.
- [0828] 실시양태 10. 상기 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0829] R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 R^{15} 에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.
- [0830] 실시양태 11. 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0831] R^1 은 C_1-C_6 알킬(예컨대, 메틸, 에틸 또는 이소프로필), C_2-C_6 알케닐(예컨대, 이소프로페닐), C_3-C_7 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 또는 하나 이상의 R^{15} 에 의해 임의로 치환된 C_6 알킬(예컨대, 플루오로메틸)인 화합물.
- [0832] 실시양태 12. 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0833] R^1 은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소프로페닐, 사이클로프로필 또는 플루오로메틸인 화합물.
- [0834] 실시양태 13. 상기 실시양태 1 내지 12 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0835] R^a 는 둘 다 H이거나, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 사이클로알킬을 형성하는 것인 화합물.
- [0836] 실시양태 14. 실시양태 1 내지 12 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0837] R^a 는 둘 다 H이거나, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_7 사이클로알킬을 형성하는 것인 화합물.
- [0838] 실시양태 15. 실시양태 1 내지 12 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0839] R^a 는 둘 다 H이거나, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬을 형성하는 것인 화합물.
- [0840] 실시양태 16. 실시양태 1 내지 12 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0841] R^a 는 둘 다 H이거나, 2개의 R^a 는 이들이 부착된 원자와 함께 사이클로프로필을 형성하는 것인 화합물.
- [0842] 실시양태 17. 상기 실시양태 1 내지 16 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0843] R^{N2} 는 C_3-C_{12} 사이클로알킬(예컨대, 사이클로부틸), 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬(예컨대, 피페리디닐, 옥타하이드로인돌리진-8-일 또는 옥사스피로[3.3]헵탄-6-일) 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴(예컨대, 옥사졸릴, 피리미디닐 또는 트리아졸릴피리디닐)이고, 여기서 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.
- [0844] 실시양태 18. 실시양태 1 내지 16 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0845] R^{N2} 는 사이클로부틸, 피페리디닐, 옥타하이드로인돌리진-8-일, 옥사스피로[3.3]헵탄-6-일, 옥사졸릴, 피리미디닐 또는 트리아졸릴피리디닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{N2a} 에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.
- [0846] 실시양태 19. 실시양태 1 내지 18 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[0847] R^{N2a}는 독립적으로 할로겐(예컨대, F 또는 Cl), 시아노, -OH, C₁-C₆ 알킬(예컨대, 메틸), C₃-C₁₂ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬)(예컨대, -COO-에틸)이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬(예컨대, 메틸)은 하나 이상의 R^{N2ab}(예컨대, -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), 특히 -C(=O)O(에틸))에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.

[0848] 실시양태 20. 실시양태 1 내지 19 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[0849] 화학식 (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f) 또는 (III-g)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



[0850] 실시양태 21. 실시양태 1 내지 19 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[0852] 화학식 (III-b), 화학식 (III-d) 또는 화학식 (III-e)의 화합물인 화합물.

[0853] 실시양태 22. 실시양태 1 내지 19 중 어느 한 실시양태에 있어서,

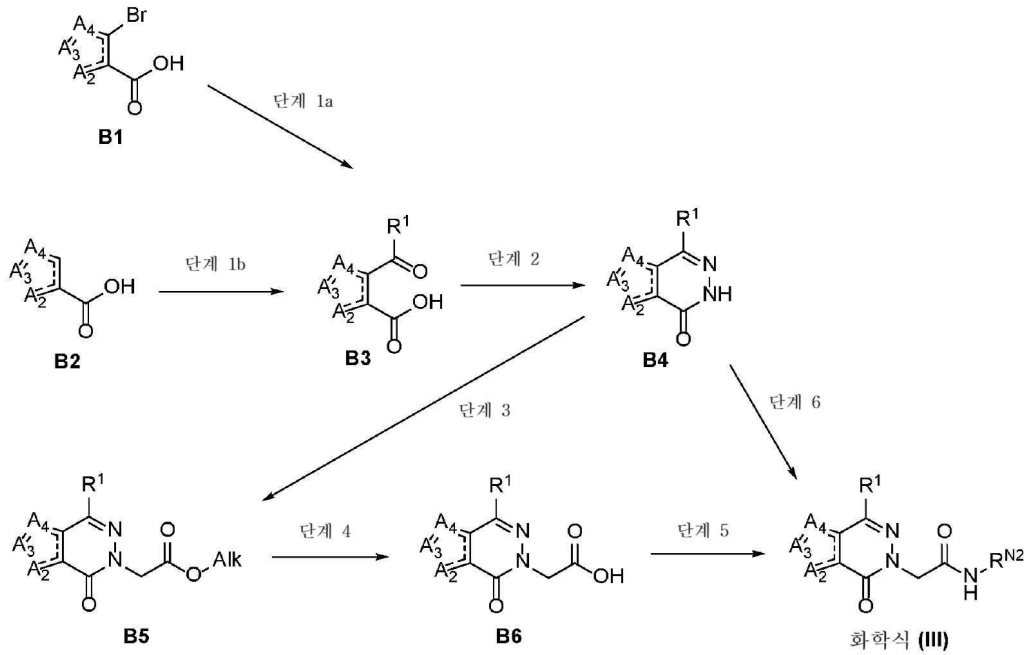
[0854] 화학식 (III-e)의 화합물인 화합물.

[0855] 실시양태 23. 상기 실시양태 1 내지 22 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[0856] 하기 표 1에 기재된 화합물, 및 이의 프로드러그 및 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택된 화합물.

[0857] 실시양태 24. 상기 실시양태 1 내지 23 중 어느 한 실시양태의 화합물의 동위원소 유도체인 화합물.

[0858] 실시양태 25. 하기 반응식을 포함하는, 상기 실시양태 1 내지 24 중 어느 한 실시양태의 화학식 (III)의 화합물의 제조 방법:



[0859]

[0860]

[0861]

[0862]

[0863]

[0864]

[0865]

[0866]

[0867]

[0868]

[0869]

실시양태 26. 실시양태 1 내지 24 중 어느 한 실시양태의 화합물 및 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물.

실시양태 27. 인플라마좀 활성을 억제하는 방법으로서, 세포를 실시양태 1 내지 24 중 어느 한 실시양태의 화합물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하고, 임의로 인플라마좀은 NLRP3 인플라마좀이고, 활성은 시험관내 또는 생체내 활성인 방법.

실시양태 28. 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 실시양태 1 내지 24 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 실시양태 26의 약학 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

실시양태 29. 실시양태 1 내지 24 중 어느 한 실시양태 또는 실시양태 26에 있어서, 인플라마좀 활성을 억제하는 데 사용하기 위한 화합물 또는 약학 조성물로서, 임의로 인플라마좀이 NLRP3 인플라마좀이고, 활성은 시험관내 또는 생체내 활성인, 화합물 또는 약학 조성물.

실시양태 30. 실시양태 1 내지 24 중 어느 한 실시양태 또는 실시양태 26에 있어서, 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, 화합물 또는 약학 조성물.

실시양태 31. 인플라마좀 활성을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 실시양태 1 내지 24 중 어느 한 실시양태의 화합물의 용도로서, 임의로 인플라마좀은 NLRP3 인플라마좀이고, 활성은 시험관내 또는 생체내 활성인 용도.

실시양태 32. 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 실시양태 1 내지 24 중 어느 한 실시양태의 화합물의 용도.

실시양태 33. 실시양태 27 내지 32 중 어느 한 실시양태에 있어서, 질환 또는 장애는 관련 인플라마좀 활성과 연관되어 있고, 임의로 상기 질환 또는 장애는 인플라마좀 활성이 관련되어 있는 질환 또는 장애인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

실시양태 34. 실시양태 27 내지 32 중 어느 한 실시양태에 있어서, 질환 또는 장애는 염증성 장애, 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환, 또는 암인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

실시양태 35. 실시양태 27 내지 34 중 어느 한 실시양태에 있어서, 질환 또는 장애는 염증성 장애, 자가염증성 장애 또는 자가면역 장애이고, 임의로 질환 또는 장애는 크리오피린 관련 자가염증성 증후군(CAPS; 예를 들어, 가족성 한랭 자가염증성 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경학적 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아 발병 다기관 염증성 질환(NOMID)), 가족성 지중해열(FMF), 비알코올성 지방간 질환(NAFD), 비알코올성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스성 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 피부과 질환(예를 들어, 여드름), 및 단백질 미스폴딩 질환

(예를 들어, 프리온병)에서 발생하는 신경염증으로부터 선택되는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

- [0870] 실시양태 36. 실시양태 27 내지 34 중 어느 한 실시양태에 있어서, 질환 또는 장애는 신경변성 질환이고, 임의로 질환 또는 장애는 파킨슨병 또는 알츠하이머병인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.
- [0871] 실시양태 37. 실시양태 27 내지 34 중 어느 한 실시양태에 있어서, 질환 또는 장애는 암이고, 임의로 암은 전이성 암, 뇌암, 위장암, 피부암, 비소세포 폐암종, 두경부 편평 세포 암종 또는 대장 선암종인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.
- [0872] 실시양태 38. 실시양태 27 내지 34 중 어느 한 실시양태에 있어서, 질환 또는 장애는 염증성 질환인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.
- [0873] 실시양태 39. 실시양태 38에 있어서, 염증성 질환은 감염과 연관되어 있는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.
- [0874] 실시양태 40. 실시양태 39에 있어서, 감염은 바이러스 감염인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.
- [0875] 실시양태 41. 실시양태 40에 있어서, 바이러스 감염은 단일 가닥 RNA 바이러스에 의해 유발되는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.
- [0876] 실시양태 42. 실시양태 41에 있어서, 단일 가닥 RNA 바이러스는 코로나바이러스인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.
- [0877] 실시양태 43. 실시양태 42에 있어서, 코로나바이러스는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV 2)인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.
- [0878] 실시양태 44. 실시양태 38에 있어서, 염증성 질환은 2019 신종 코로나바이러스 질환(COVID-19)을 유발하는 SARS-CoV 2에 의한 감염과 연관되어 있는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.
- [0879] 실시양태 45. 실시양태 38에 있어서, 염증성 질환은 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 포함하는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.
- [0880] 실시양태 46. 실시양태 45에 있어서, CRS는 COVID-19와 관련되는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.
- [0881] 실시양태 47. 실시양태 45에 있어서, CRS는 입양 세포 요법과 관련되는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.
- [0882] 실시양태 48. 실시양태 47에 있어서, 입양 세포 요법은 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T) 요법을 포함하는 것인, 방법, 화합물, 약학 조성물 또는 용도.

[0883] **실시에**

[0884] 예시 목적으로, 화학식 (III)의 화합물의 염을 실시에에서 합성하고 시험한다. 실시에에 기재된 예시적 절차를 이용하여 화학식 (III)의 중성 화합물을 유사하게 합성하고 시험할 수 있는 것으로 이해된다. 추가로, 해당 기술 분야에서 관용적인 기법(예를 들어, pH 조절, 및 임의로 (예를 들어, 수층으로의) 추출을 이용하여 화학식 (III)의 화합물의 염(예를 들어, 나트륨 염)을 상응하는 중성 화합물로 전환시킬 수 있는 것으로 이해된다.

[0885] **화합물의 합성**

[0886] 화학식 (III)의 화합물은 본원에 설명된 방법을 이용함으로써 제조될 수 있다. 해당 기술 분야에서 당업자는 개시된 화학식 (III)의 화합물을 제조하고 추가 변형하기 위해서 다양한 출발 물질 및 시약을 사용하는 대안적 합성 경로를 예상할 수 있다. 예시 목적으로, 화학식 (III)의 화합물의 일부의 염을 실시에에서 합성하고 시험한다. 화학식 (III)의 중성 화합물은 실시에에 기재된 예시적 절차를 이용함으로써 유사하게 합성되고 시험될 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 화학식 (III)의 화합물의 염(예를 들어, 염산염)은 해당 기술 분야에서 관용적인 기법(예를 들어, pH 조절, 및 임의로 (예를 들어, 수층으로의) 추출을 이용함으로써 상응하는 중성 화합물로 전환될 수 있는 것으로 이해된다.

[0887] ¹H, ¹³C 및 ¹⁹F 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼을 언급된 바와 같이 400 MHz 또는 300 MHz에서 기록하였고, 달리 언급되지 않은 한, 300.3K에서 기록하였고; 적용 가능한 경우, 관련 커플링 상수(J)와 함께 보고된 잔류 용매 피크 및 다중도를 기준으로 화학적 이동(δ)을 백만분율(ppm)로 기록하였다. 8회, 16회, 32회 또는 64회 스캔으로 브루커(Bruker) 또는 바리안(Varian) 기기를 이용하여 스펙트럼을 기록하였다.

[0888] C-18 컬럼, 예컨대 루나(Luna)-C18 2.0 x 30 mm 또는 엑스브리지 쉴드(Xbridge Shield) RPC18 2.1 x 50 mm를 사용한 아질런트(Agilent) 1200 또는 시마즈(Shimadzu) LC-20 AD&MS 2020을 이용하여 LC-MS 크로마토그램 및 스펙트럼을 기록하였다. 주사 부피는 0.7 내지 8.0 μ l이었고, 유속은 전형적으로 0.8 또는 1.2 ml/분이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 또는 증발 광 산란(ELSD) 및 양이온 전기분무 이온화이었다. MS 범위는 100 내지 1000 Da이었다. 용매는 둘 다 변형제(전형적으로 0.01% 내지 0.04%), 예컨대 트리플루오로아세트산 또는 탄산암모늄을 함유하는 물과 아세토니트릴의 구배였다.

[0889] 액유티(Acquity) I-클래스 샘플 매니저-FL, 액유티 I-클래스 이원 용매 매니저 및 액유티 UPLC 컬럼 매니저로 구성된 워터스 액유티 UPLC 시스템에서 UPLC-MS 분석을 수행하였다. 액유티 UPLC PDA 검출기(210 내지 400 nm에서 스캐닝)를 이용하여 UV 검출을 수행한 반면, 액유티 QDa 검출기(100 내지 1250 Da에서 질량 스캐닝, 양성 모드와 음성 모드 동시)를 이용하여 질량 검출을 달성하였고, 액유티 UPLC ELS 검출기를 사용하여 ELS 검출을 달성하였다. 워터스 액유티 UPLC BEH C18 컬럼(2.1 \times 50 mm, 1.7 mm)을 사용하여 피분석물을 분리하였다.

[0890] 전형적으로 (초음파처리를 이용하거나 이용하지 않고) 물 중의 50%(v/v) MeCN 1 ml에 용해하여 샘플을 제조하였다. 이어서, 생성된 용액을 0.2 mm 주사기 필터를 통해 여과한 후 분석을 위해 제출하였다. 포름산 및 36% 암모니아 용액을 포함하는 모든 용매를 HPLC 등급으로서 구입하였다. 용매는 둘 다 포름산 또는 암모니아와 같은 변형제(전형적으로 0.01% 내지 0.04%)를 함유하는 물과 아세토니트릴의 구배였다.

약어

Ac	아세테이트
ACN, MeCN	아세토니트릴
AcOH	아세트산
CAN	세력 질산암모늄
CDCl ₃	클로로포름- <i>d</i>
DCM	디클로로메탄
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DME	디메틸 에테르
DMEDA	1,2-디메틸에틸렌디아민
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO- <i>d</i> ₆	디메틸 설펡사이드- <i>d</i> ₆
dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
dtbbpy	4,4'-디- <i>tert</i> -부틸-2,2'-비피리딘
eq.	당량
ESI	전기분무 이온화
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
FCC	플래쉬 컬럼 크로마토그래피
h	시(s)
HATU	(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5- <i>b</i>]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트, 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광측정
LiHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
MeOH- <i>d</i> ₄	중수소화 메탄올
MeOH	메탄올
min	분(s)
n-BuLi	n-부틸리튬
MTBE	메틸 <i>tert</i> -부틸에테르
NMR	핵 자기 공명
RM	반응 혼합물
RP	역상
rt	실온
s-Phos	2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐
TBHP	<i>Tert</i> -부틸 과산화수소
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
TMS	트리메틸실릴
TTMSS	트리스-(트리메틸실릴)실란,
Y	수율

[0891]

[0892] 본 개시내용의 화합물의 제조를 위한 일반적인 경로는 반응식 1 내지 3에 기재되어 있다.

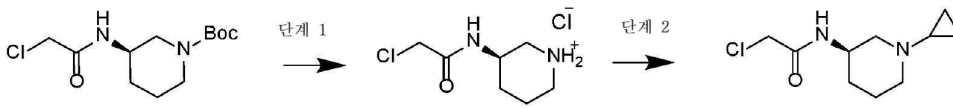
[0893] **중간체 A1. tert-부틸 (3R)-3-[(2-클로로아세틸)아미노]피페리딘-1-카복실레이트**



[0894]

[0895] TEA(10.4 ml, 74.9 mmol)를 25°C에서 THF(150 ml) 중의 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카복실레이트(10 g, 49.9 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반한 후, 2-클로로아세틸 클로라이드(3.97 ml, 49.93 mmol)를 첨가하였다. RM을 1시간 동안 교반하고, 물(100 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 150 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 98%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.85 - 3.50 (m, 3H), 3.00 - 2.57 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.46 - 1.24 (m, 11H). LCMS (ESI): m/z: [M-55]⁺ = 221.0.

[0896] **중간체 A2. 2-클로로-N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]아세트아미드**

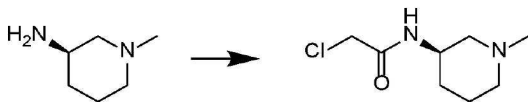


[0897]

[0898] **단계 1. 2-클로로-N-[(3R)-3-피페리딜]아세트아미드 하이드로클로라이드.** tert-부틸 (3R)-3-[(2-클로로아세틸)아미노]피페리딘-1-카복실레이트(1.5 g, 5.42 mmol)를 25°C에서 EtOAc(50 ml) 중의 4 N HCl에서 1시간 동안 교반하였다. RM을 진공에서 농축하여 정제 없이 사용된 황색 고체(정량적)로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0899] **단계 2. tert-부틸 (3R)-3-[(2-클로로아세틸)아미노]피페리딘-1-카복실레이트.** AcOH(0.25 ml, 4.35 mmol) 및 NaBH₃CN(1.37 g, 21.8 mmol)을 MeOH(10 ml) 중의 2-클로로-N-[(3R)-3-피페리딜]아세트아미드 하이드로클로라이드(1.16 g, 5.44 mmol)와 (1-에톡시사이클로프로폭시)-트리메틸-실란(6.02 ml, 29.9 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 45°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응을 총 3회 수행하였고, 배치(batch)를 합하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 물(10 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였고, 이를 정제 없이 다음 반응에 사용하였다(5.4 g, 미정제)

[0900] **중간체 A3. 2-클로로-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아세트아미드**



[0901]

[0902] TEA(1.83 ml, 13.1 mmol) 및 2-클로로아세틸 클로라이드(836 μl, 10.5 mmol)를 25°C에서 DCM(10 ml) 중의 (3R)-1-메틸피페리딘-3-아민(1.0 g, 8.76 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 물(10 ml)로 희석하고, DCM(3 x 10 ml)으로 추출하였다. 유기층을 합하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18, 80 x 40 mm, 3 μm; 이동상: [물(0.04% HCl) - ACN]; B: 1% 내지 5%, 4분)로 정제하였다. ACN을 감압 하에 분획으로부터 제거하였다. 수층을 포화 Na₂CO₃ 수용액으로 pH 8로 염기성화하고 용액을 DCM(3 x 10 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 60%.

[0903] **중간체 A4**



[0904]

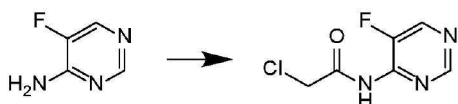
[0905] **단계 1. tert-부틸 N-[(3R)-1-사이클로부틸-3-피페리딜]카바메이트.** AcOH(71.4 ml, 1.25 mol)를 25°C에서 DCE(500 ml) 중의 tert-부틸 N-[(3R)-3-피페리딜]카바메이트(100 g, 499 mmol)와 사이클로부탄온(48.5 ml, 649

mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, NaBH(OAc)₃(265 g, 1.25 mol)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 Na₂CO₃(500 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 용액을 DCM(3 x 300 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(300 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 95%.

[0906] 단계 2. (3R)-1-사이클로부틸피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드. tert-부틸 N-[(3R)-1-사이클로부틸-3-피페리딘]카바메이트(120 g, 472 mmol)를 25℃에서 EtOAc(1 L) 중의 4 N HCl에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축하여 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. 이것을 더 정제하지 않고 사용하였다.

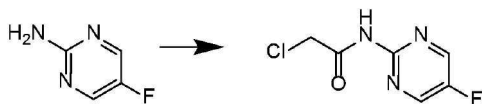
[0907] 단계 3. 2-클로로-N-[(3R)-1-사이클로부틸-3-피페리딘]아세트아미드. TEA(197 ml, 1.42 mol) 및 2-클로로아세틸 클로라이드(37.5 ml, 472 mmol)를 25℃에서 THF(1 L) 중의 (3R)-1-사이클로부틸피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드(90 g, 1.42 mol)의 혼합물에 첨가하였다. RM을 25℃에서 1시간 동안 교반한 후 진공에서 농축하였다. 잔사를 물(300 ml)에 붓고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 300 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(300 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 66%.

[0908] 중간체 B1. 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-4-일)아세트아미드



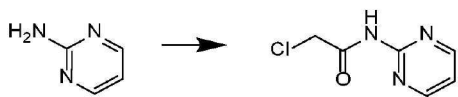
[0909] [0910] CHCl₃(4 ml) 중의 2-클로로아세틸 클로라이드(773 μl, 9.72 mmol)의 용액을 N₂ 하에 25℃에서 CHCl₃(10 ml) 및 Et₃N(1.84 ml, 13.2 mmol) 중의 5-플루오로피리미딘-4-아민(1.0 g, 8.84 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 물(15 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 DCM(3 x 15 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 50% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 48%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.90 - 8.80 (m, 2H), 4.49 (s, 2H).

[0911] 중간체 B2. 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드



[0912] [0913] TEA(3.69 ml, 26.5 mmol)를 CHCl₃(20 ml) 중의 5-플루오로피리미딘-2-아민(2.0 g, 17.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, CHCl₃(8 ml) 중의 2-클로로아세틸 클로라이드(2.11 ml, 26.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하고, 물(20 ml)로 희석하고, DCM(20 ml x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 분취용 TLC(SiO₂, 100% EtOAc)는 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 54%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 4.45 (s, 2H).

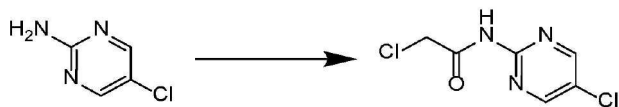
[0914] 중간체 B3. 클로로-N-피리미딘-2-일-아세트아미드



[0915] [0916] TEA(110 ml, 789 mmol) 및 DCM(50 ml) 중의 2-클로로아세틸 클로라이드(62.7 ml, 789 mmol)의 용액을 0℃에서 DCM(500 ml) 중의 피리미딘-2-아민(50 g, 526 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 물(500 ml) 및 DCM(500 ml)으로 희석하고, 여과하고, 고체를 진공 하에 건조하여 희색 고체로서 표제 화합

물을 제공하였다. Y = 61%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H).

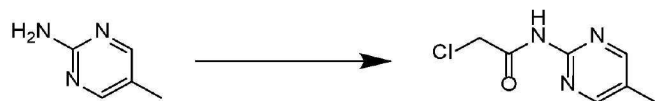
[0917] **중간체 B4. 2-클로로-N-(5-클로로피리미딘-2-일)아세트아미드**



[0918]

[0919] Et₃N(16.1 ml, 115 mmol)에 이어 CHCl₃(20 ml) 중의 2-클로로아세틸 클로라이드(116 mmol, 9.2 ml)의 용액을 N₂ 하에 0°C에서 CHCl₃(100 ml) 중의 5-클로로피리미딘-2-아민(10.0 g, 77.2 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반한 다음, H₂O(150 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 DCM(3 x 150 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(150 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 50%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 4.48 (s, 2H).

[0920] **중간체 B5. 2-클로로-N-(5-메틸피리미딘-2-일)아세트아미드**



[0921]

[0922] Et₃N(572 μl, 4.11 mmol)을 N₂ 하에 0°C에서 CHCl₃(3 ml) 중의 5-메틸피리미딘-2-아민(0.30 g, 2.75 mmol)의 용액에 첨가한 후, 0°C에서 CHCl₃(1 ml) 중의 2-클로로아세틸 클로라이드(328 μl, 4.12 mmol)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반한 후 H₂O(5 ml)로 희석하고, DCM(3 x 5 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 39%.

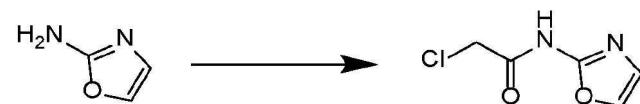
[0923] **중간체 B6. 2-클로로-N-((1s,3s)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)아세트아미드**



[0924]

[0925] TEA(2.9 ml, 20.8 mmol)를 0°C에서 CHCl₃(300 ml) 중의 시스-3-아미노-1-메틸-사이클로부탄올(1.4 g, 13.8 mmol)의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반한 후, CHCl₃(30 ml) 중의 2-클로로아세틸 클로라이드(1.21 ml, 15.2 mmol)의 용액을 0°C에서 생성된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 TLC(SiO₂, 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 45%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.85 - 3.60 (m, 1H), 2.32 - 2.13 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

[0926] **중간체 B7. 2-클로로-N-(옥사졸-2-일)아세트아미드**

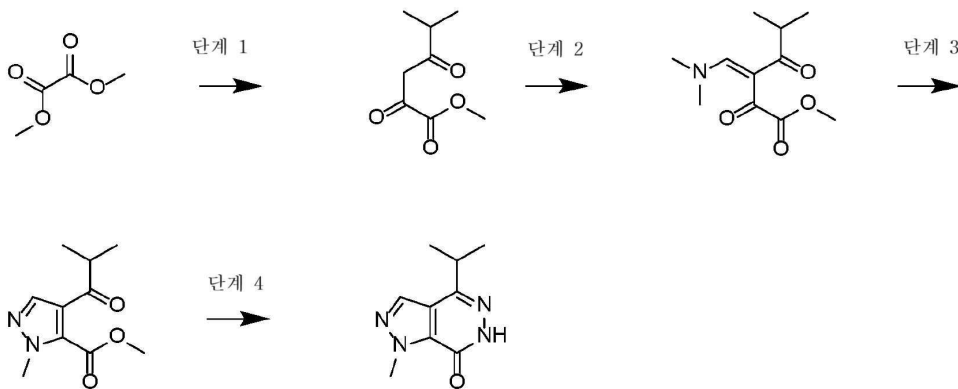


[0927]

[0928] TEA(226 mmol, 31 ml) 및 2-클로로아세틸 클로라이드(9.89 ml, 124 mmol)를 0°C에서 DCM(100 ml) 중의 옥사졸-

2-아민(9.5 g, 113 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(100 ml)로 희석하고, DCM(100 ml)으로 추출하였다. 유기층을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르 중의 0% 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 22%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.35 (s, 2H).

[0929] **중간체 C1. 4-이소프로필-1-메틸-1,6-디하이드로-7H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7-온**



[0930]

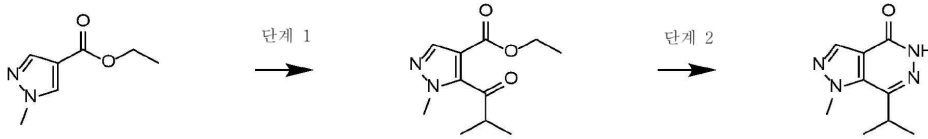
[0931] **단계 1. 메틸 5-메틸-2,4-디옥소-헥사노에이트.** THF(20 ml) 중의 KO^tBu(5.70 g, 50.8 mmol)의 용액을 톨루엔(50 ml) 중의 디메틸 옥살레이트(5.0 g, 42.3 mmol)와 3-메틸부탄-2-온(4.98 ml, 46.6 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물(50 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 35 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(35 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 71%.

[0932] **단계 2. 메틸 (3Z)-3-(디메틸아미노메틸렌)-5-메틸-2,4-디옥소-헥사노에이트.** 1,1-디메톡시-N,N-디메틸-메탄아민(10.4 g, 11.6 ml, 87.1 mmol)과 메틸 5-메틸-2,4-디옥소-헥사노에이트(15 g, 87.1 mmol)의 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 물(125 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 DCM(125 ml x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 황색 액체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 79%.

[0933] **단계 3. 메틸 2-메틸-4-(2-메틸프로파노일)피라졸-3-카복실레이트.** 아세트산(1.3 ml, 22.7 mmol) 및 EtOH(80 ml) 중의 메틸하이드라진(물 중의 40%, 3.13 ml)의 용액을 25℃에서 EtOH(80 ml) 중의 메틸 (3Z)-3-(디메틸아미노메틸렌)-5-메틸-2,4-디옥소-헥사노에이트(3.0 g, 13.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 60℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였고, 이를 물(50 ml)에 현탁시키고 EtOAc(3 x 60 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(60 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르: EtOAc, 25:1 내지 20:1)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 22%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 1.06 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0934] **단계 4. 4-이소프로필-1-메틸-6H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7-온.** 하이드라진 수화물(1.42 ml, 28.5 mmol)을 25℃에서 EtOH(3 ml) 중의 메틸 2-메틸-4-(2-메틸프로파노일)피라졸-3-카복실레이트(300 mg, 1.43 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 진공 하에 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 80%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.60 - 12.10 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0935] 중간체 C2. 7-이소프로필-1-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온

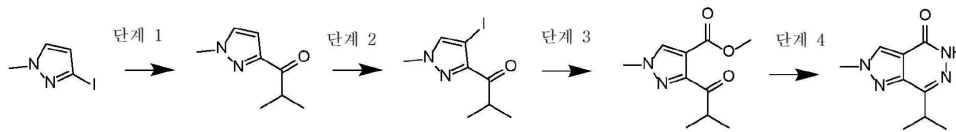


[0936]

[0937] 단계 1. 에틸 1-메틸-5-(2-메틸프로파노일)피라졸-4-카복실레이트. LDA 용액(THF 중의 2 M, 4.86 ml, 9.72 mmol)을 N₂ 분위기 하에 -78°C에서 THF(10 ml) 중의 에틸 1-메틸피라졸-4-카복실레이트(1.0 g, 6.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, THF(10 ml) 중의 N-메톡시-N,2-디메틸-프로판아미드(1.02 g, 7.78 mmol)의 용액을 -78°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 하에 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 수용액(5 ml) 및 물(10 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 25%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0938] 단계 2. 7-이소프로필-1-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온. 하이드라진 수화물(331 μl, 6.69 mmol)을 25°C에서 EtOH(1 ml) 중의 에틸 1-메틸-5-(2-메틸프로파노일)피라졸-4-카복실레이트(150 mg, 669 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 86%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.4 - 12.3 (br. s, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 6H).

[0939] 중간체 C3. 7-이소프로필-2-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온



[0940]

[0941] 단계 1. 2-메틸-1-(1-메틸피라졸-3-일)프로판-1-온. THF(5 ml) 중의 3-요오도-1-메틸-피라졸(1.3 g, 6.25 mmol)의 용액을 0°C에서 THF(13 ml) 중의 1 M 이소프로필마그네슘 클로라이드(6.25 ml, 6.25 mmol)의 용액에 첨가하였다. 25°C에서 1시간 동안 교반한 후, THF(3 ml) 중의 N-메톡시-N,2-디메틸-프로판아미드(574 mg, 4.38 mmol)의 용액을 첨가하고, RM을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 수용액(5 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 분취용 TLC(SiO₂, 석유 에테르 중의 25% EtOAc)로 정제하여 적색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 63%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 1.09 (d, J = 7 Hz, 6H).

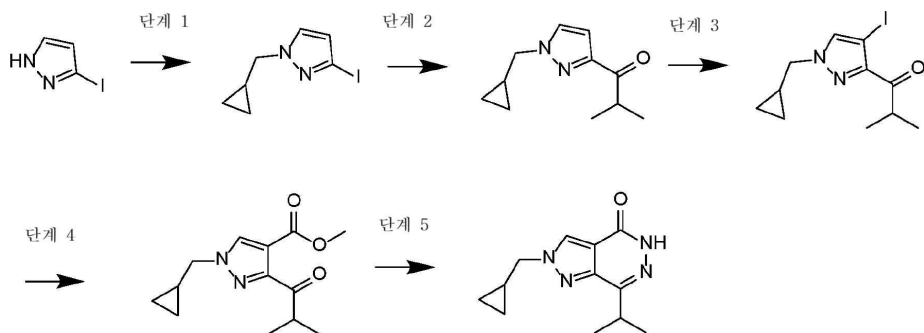
[0942] 단계 2. 1-(4-요오도-1-메틸-피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온. N-요오도숙신이미드(1.22 g, 5.42 mmol)를 25°C에서 AcOH(5.7 ml) 중의 2-메틸-1-(1-메틸피라졸-3-일)프로판-1-온(550 mg, 3.61 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하고, 물(6 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 6 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 6 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 적색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 85%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 1.07 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0943] 단계 3. 메틸 1-메틸-3-(2-메틸프로파노일)피라졸-4-카복실레이트. TEA(1.0 ml, 7.19 mmol) 및 PdCl₂(dppf)(105 mg, 144 μmol)을 25°C에서 MeOH(12.8 ml) 중의 1-(4-요오도-1-메틸-피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온(0.40 g, 1.44 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 CO(가스)로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 CO(가스, 50 Psi) 하에 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 물(5 ml)로

회석하고, EtOAc(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

[0944] 단계 4. 7-이소프로필-2-메틸-5H-피라졸로[3,4-*d*]피리다진-4-온. 하이드라진 수화물(354 μl, 7.14 mmol)을 25 °C에서 EtOH(1.5 ml) 중의 메틸 1-메틸-3-(2-메틸프로파노일)피라졸-4-카복실레이트(150 mg, 714 μmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. RM을 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 88%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.93 (br. s, 1H), 8.62 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

[0945] 중간체 C4. 2-(사이클로프로필메틸)-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-*d*]피리다진-4-온



[0946]

[0947] 단계 1. 1-(사이클로프로필메틸)-3-요오도-피라졸. 브로모메틸사이클로프로판(1.97 ml, 20.6 mmol) 및 K₂CO₃(8.55 g, 61.9 mmol)을 25°C에서 DMF(40 ml) 중의 3-요오도-1H-피라졸(4.0 g, 20.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 12시간 동안 교반하고, 물(40 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 40 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 40 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 20% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 92%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.68 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 1.23 - 1.19 (m, 1H), 0.50 - 0.47 (m, 2H), 0.35 - 0.33 (m, 2H).

[0948] 단계 2. 1-[1-(사이클로프로필메틸)피라졸-3-일]-2-메틸-프로판-1-온. THF(8 ml) 중의 1-(사이클로프로필메틸)-3-요오도-피라졸(2.0 g, 8.06 mmol)의 용액을 0°C에서 THF(20 ml) 중의 1 M 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드(8.06 ml, 8.06 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반한 후, THF(3 ml) 중의 N-메톡시-N-(2-디메틸)-프로판아미드(740 mg, 5.64 mmol)의 용액을 25°C에서 첨가하였다. RM을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. RM을 포화 NH₄Cl 수용액(10 ml)으로 쉐킷하고, 물(20 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 20 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 65%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 1.29 - 1.25 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 0.56 - 0.52 (m, 2H), 0.41 - 0.38 (m, 2H).

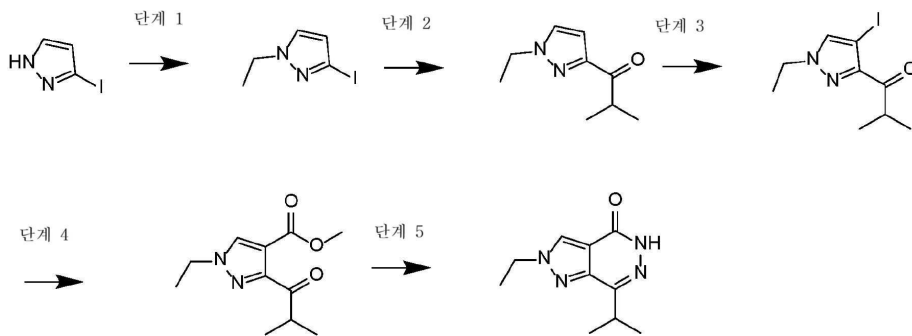
[0949] 단계 3. 1-[1-(사이클로프로필메틸)-4-요오도-피라졸-3-일]-2-메틸-프로판-1-온. N-요오도숙신이미드(878 mg, 3.90 mmol)를 25°C에서 AcOH(5 ml) 중의 1-[1-(사이클로프로필메틸)피라졸-3-일]-2-메틸-프로판-1-온(500 mg, 2.60 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(6 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 6 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 6 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 60%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 1H),

1.30 - 1.24 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 0.56 - 0.52 (m, 2H), 0.41 - 0.38 (m, 2H).

[0950] 단계 4. 메틸 1-(사이클로프로필메틸)-3-(2-메틸프로파노일)피라졸-4-카복실레이트. TEA(919 μ l, 6.60 mmol) 및 PdCl₂(dppf)(96 mg, 132 μ mol)를 25°C에서 MeOH(5 ml) 중의 1-[1-(사이클로프로필메틸)-4-요오도-피라졸-3-일]-2-메틸-프로판-1-온(420 mg, 1.32 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 CO(가스)로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 CO(가스, 50 Psi) 하에 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 물(5 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 적색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 88%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 0.56 - 0.56 (m, 2H), 0.40 - 0.39 (m, 2H).

[0951] 단계 5. 2-(사이클로프로필메틸)-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온. 하이드라진 수화물(575 μ l, 11.6 mmol)을 25°C에서 EtOH(1.5 ml) 중의 메틸 1-(사이클로프로필메틸)-3-(2-메틸프로파노일)피라졸-4-카복실레이트(290 mg, 1.16 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공에서 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 74%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 4.25 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 1.41 - 1.34 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 0.60 - 0.53 (m, 2H), 0.48 - 0.41 (m, 2H).

[0952] 중간체 C5. 2-에틸-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온



[0953]

[0954] 단계 1. 1-에틸-3-요오도-피라졸. Cs₂CO₃(30.2 g, 92.8 mmol)을 DMF(60 ml) 중의 3-요오도-1H-피라졸(6.0 g, 30.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10분 동안 교반한 후, 요오도에탄(4.95 ml, 61.9 mmol)을 첨가하였다. RM을 2시간 동안 교반하고, 물(60 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 60 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 60 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 20% EtOAc)로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 41%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

[0955] 단계 2. 1-(1-에틸피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온. THF(7 ml) 중의 1-에틸-3-요오도-피라졸(1.85 g, 8.33 mmol)의 용액을 0°C에서 THF(20 ml) 중의 1 M 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드(8.33 ml, 8.33 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF(10 ml) 중의 N-메톡시-N-(2-디메틸)프로판아미드(765 mg, 5.83 mmol)의 용액을 첨가하였다. RM을 N₂ 하에 25°C에서 12시간 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl 수용액(5 ml) 및 물(20 ml)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하고 합한 유기층을 염수(3 x 20 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 16% EtOAc)로 정제하여 적색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 72%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 1.40 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

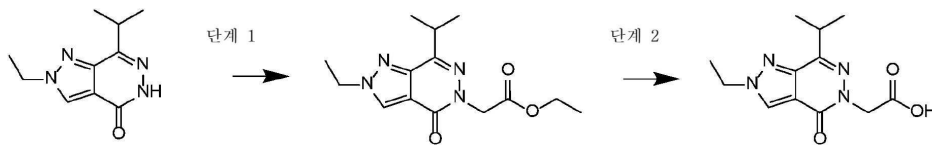
[0956] 단계 3. 1-(1-에틸-4-요오도-피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온. N-요오도숙신아미드(1.83 g, 8.12 mmol)를 25°C에서 AcOH(9 ml) 중의 1-(1-에틸피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온(900 mg, 5.41 mmol)의 용액에 첨가하였다.

RM을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 물(10 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 89%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0957] 단계 4. 메틸 1-에틸-3-(2-메틸프로파노일)피라졸-4-카복실레이트. TEA(3.34 ml, 24.0 mmol) 및 PdCl₂(dppf)(351 mg, 479 μmol)을 25℃에서 MeOH(15 ml) 중의 1-(1-에틸-4-요오도-피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온(1.4 g, 4.79 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 CO(가스)로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 CO(가스, 50 psi) 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 물(15 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 15 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 적색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 93%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0958] 단계 5. 2-에틸-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온. 하이dra진 수화물(2.28 g, 44.6 mmol)을 25℃에서 EtOH(5 ml) 중의 메틸 1-에틸-3-(2-메틸프로파노일)피라졸-4-카복실레이트(1.0 g, 4.46 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 감압 하에 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 87%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.90 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 1.47 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0959] 중간체 C6. 2-(2-에틸-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트산

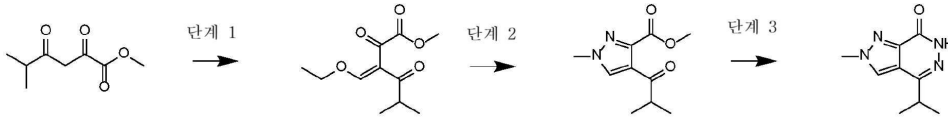


[0960]

[0961] 단계 1. 에틸 2-(2-에틸-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세테이트. K₂CO₃(302 mg, 2.18 mmol) 및 2-에틸-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(150 mg, 727 μmol)을 25℃에서 DMF(2 ml) 중의 에틸 2-브로모아세테이트(121 μl, 1.09 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 80℃에서 5시간 동안 교반하고, 물(3 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 3 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 100% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 80%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.43 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 1.49 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0962] 단계 2. 2-(2-에틸-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트산. LiOH·H₂O(48.8 mg, 1.16 mmol)을 25℃에서 THF(2 ml) 및 물(0.5 ml) 중의 에틸 2-(2-에틸-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세테이트(170 mg, 582 μmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 물(3 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 3 ml)로 추출하였다. pH = 4 내지 5일 때까지 2 M HCl을 적가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 78%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 - 12.89 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.43 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 1.48 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0963] **중간체 C7. 4-이소프로필-2-메틸-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7-온**



[0964]

[0965] **단계 1. 메틸-3-(에톡시메틸렌)-5-메틸-2,4-디옥소헥사노에이트.** 디에톡시메톡시에탄(2.32 ml, 13.9 mmol)을 25 °C에서 Ac₂O(2.18 ml, 23.2 mmol) 중의 메틸 5-메틸-2,4-디옥소-헥사노에이트(2.0 g, 11.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 N₂ 하에 120 °C에서 4시간 동안 교반한 후 진공에서 농축하여 갈색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 정량적.

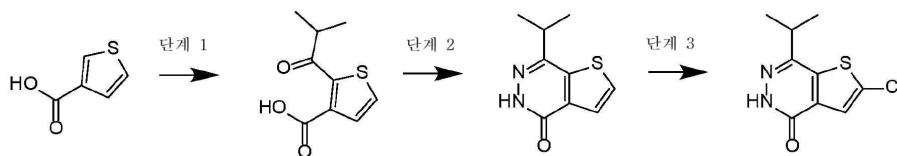
[0966]

단계 2. 메틸 4-이소부티릴-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트. 메틸 하이드라진(1.50 ml, THF 중의 40%, 11.4 mmol)을 0 °C에서 THF(30 ml) 중의 메틸-3-(에톡시메틸렌)-5-메틸-2,4-디옥소헥사노에이트(2.6 g, 11.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 N₂ 하에 0 °C에서 4시간 동안 교반한 후 진공에서 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Agela DuraShell C18, 250 x 70 mm, 10 μm; 이동상: [물(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 12% 내지 42%, 20분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 40%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

[0967]

단계 3. 4-이소프로필-2-메틸-6H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7-온. 하이드라진 수화물(1.42 ml, 28.5 mmol)을 25 °C에서 EtOH(3 ml) 중의 메틸 4-이소부티릴-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트(300 mg, 1.43 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 N₂ 하에 80 °C에서 4시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축하여 갈색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 정량적.

[0968] **중간체 C8. 2-클로로-7-이소프로필-5H-티에노[2,3-d]피리다진-4-온**



[0969]

[0970] **단계 1. 2-(2-메틸프로파노일)티오펜-3-카복실산.** N₂ 하에 교반하면서 THF 중의 2 M LDA(8.59 ml, 17.18 mmol)를 0 °C에서 THF(10 ml) 중의 티오펜-3-카복실산(1.0 g, 7.80 mmol)의 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 15분 동안 교반하였다. THF(5 ml) 중의 N-메톡시-N,2-디메틸프로판아미드(1.13 g, 8.58 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가하였다. RM을 25 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2 M HCl으로 pH 4로 조절하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 적색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.14 (br. s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 3.35 - 3.25 (m, 1 H), 1.10 (d, *J* = 7 Hz, 6 H).

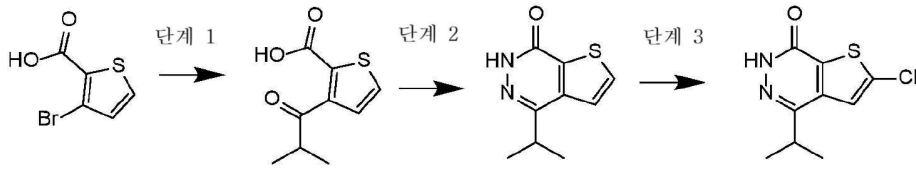
[0971]

단계 2. 7-이소프로필-5H-티에노[2,3-d]피리다진-4-온. 하이드라진 수화물(1.63 ml, 32.8 mmol)을 EtOH(8 ml) 중의 2-(2-메틸프로파노일)티오펜-3-카복실산(650 mg, 3.28 mmol)의 용액에 첨가하고, RM을 80 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 71%.

[0972]

단계 3. 2-클로로-7-이소프로필-5H-티에노[2,3-d]피리다진-4-온. N-클로로숙신이미드(124 mg, 927 μmol)를 25 °C에서 DMF(1 ml) 중의 7-이소프로필-5H-티에노[2,3-d]피리다진-4-온(90 mg, 463 μmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 25 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 Na₂S₂O₃ 수용액(2 ml)을 첨가하고, 혼합물을 0 °C에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 분취용 TLC(SiO₂, 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 66%.

[0973] 중간체 C9. 2-클로로-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온



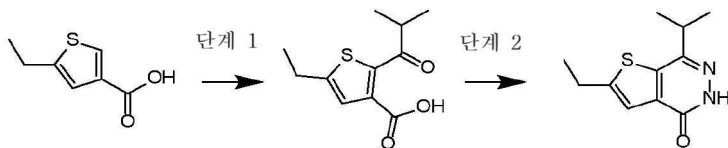
[0974]

[0975] 단계 1. 3-(2-메틸프로파노일)티오펜-2-카복실산. n-BuLi(2.5 M, 6.18 ml, 15.5 mmol)을 -78°C에서 THF(16 ml) 중의 3-브로모티오펜-2-카복실산(1.6 g, 7.73 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. N-메톡시-N,2-디메틸-프로판아미드(1.22 g, 9.27 mmol)를 N₂ 하에 -78°C에서 첨가하고, RM을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl(10 ml)을 0°C에서 첨가하여 반응 혼합물을 켈칭한 후, 1 M HCl(8 ml)으로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 50% 내지 100% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 78%.

[0976] 단계 2. 4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온. 하이드라진 수화물(2.58 g, 50.4 mmol)을 25°C에서 EtOH(6 ml) 중의 3-(2-메틸프로파노일)티오펜-2-카복실산(500 mg, 2.52 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 필터 케이크를 진공에서 건조하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 80%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.69 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0977] 단계 3. 2-클로로-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온. LDA(THF 중의 2 M, 1.16 ml, 2.32 mmol)를 -78°C에서 THF(3 ml) 중의 4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(180 mg, 927 μmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 후, 헥사클로로에탄(105 μl, 927 μmol)을 -25°C에서 첨가하였다. RM을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물(2 ml)을 0°C에서 첨가하여 반응 혼합물을 켈칭하고, EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(석유 에테르 중의 20% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 71%.

[0978] 중간체 C10. 2-에틸-7-이소프로필-5H-티에노[2,3-d]피리다진-4-온

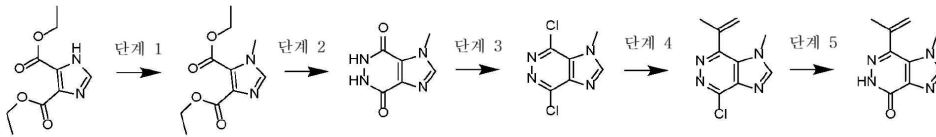


[0979]

[0980] 단계 1. 5-에틸-2-(2-메틸프로파노일)티오펜-3-카복실산. LDA(THF 중의 2 M, 3.20 ml, 6.40 mmol)를 N₂ 하에 -78°C에서 THF(6 ml) 중의 5-에틸티오펜-3-카복실산(500 mg, 3.20 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. N-메톡시-N,2-디메틸 프로판아미드(420 mg, 3.20 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 물(5 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 50% EtOAc)는 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 73%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.23 (br. s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 3H), 1.09 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0981] 단계 2. 2-에틸-7-이소프로필-5H-티에노[2,3-d]피리다진-4-온. 하이드라진 수화물(1.04 g, 20.3 mmol)을 25°C에서 EtOH(2 ml) 중의 5-에틸-2-(2-메틸프로파노일)티오펜-3-카복실산(230 mg, 1.02 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축하였다. 잔사를 25°C에서 5분 동안 석유 에테르로 분쇄한 다음, 고체를 여과하여 모으고 진공에서 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 31%.

[0982] **중간체 C11. 1-메틸-7-(프로프-1-엔-2-일)-1H,4H,5H-이미다조[4,5-d]피리다진-4-온**



[0983]

[0984] **단계 1. 디에틸 1-메틸이미다졸-4,5-디카복실레이트.** K_2CO_3 (13.0 g, 94.3 mmol) 및 CH_3I (2.93 ml, 47.1 mmol)를 25°C에서 DMF(150 ml) 중의 디에틸 1H-이미다졸-4,5-디카복실레이트(10 g, 47.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 2시간 동안 교반하였다. 물(50 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 갈색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (s, 1H), 4.38 - 4.12 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 6H).

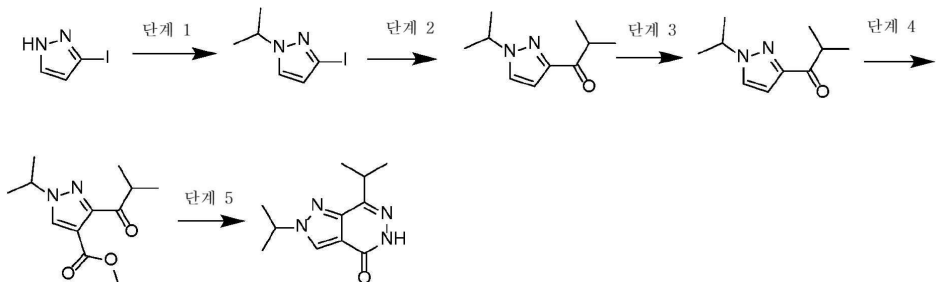
[0985] **단계 2. 3-메틸-5,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피리다진-4,7-디온.** 하이드라진 수화물(13.2 ml, 265 mmol)을 25°C에서 EtOH(250 ml) 중의 디에틸 1-메틸이미다졸-4,5-디카복실레이트(10 g, 44.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 80°C에서 2시간 동안 교반한 후 냉각시키고 생성된 고체를 여과로 모아 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0986] **단계 3. 4,7-디클로로-3-메틸-이미다조[4,5-d]피리다진.** 3-메틸-5,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피리다진-4,7-디온(600 mg 3.61 mmol)과 $POCl_3$ (10 ml)의 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축하고 클로로포름(3 x 20 ml)과 공비혼합하여 황색 검으로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0987] **단계 4. 4-클로로-7-이소프로페닐-1-메틸-이미다조[4,5-d]피리다진.** 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(579 mg, 3.45 mmol), Na_2CO_3 (1.83 g, 17.2 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (398 mg, 345 μ mol)을 25°C에서 물(3 ml) 및 THF(15 ml) 중의 4,7-디클로로-3-메틸-이미다조[4,5-d]피리다진(700 mg, 3.45 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 N_2 하에 90°C에서 12시간 동안 교반한 후, 물(10 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Kromasil C18(250 x 50 mm, 10 μ m); 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 1% 내지 20%, 10분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 9%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

[0988] **단계 5. 1-메틸-7-(프로프-1-엔-2-일)-1H,4H,5H-이미다조[4,5-d]피리다진-4-온.** NaOAc(76.7 mg, 934 μ mol)을 25°C에서 AcOH(2 ml) 중의 4-클로로-7-이소프로페닐-1-메틸-이미다조[4,5-d]피리다진(65 mg, 312 μ mol)의 용액에 첨가하였다. RM을 50°C에서 12시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다(y = 정량적).

[0989] **중간체 C12. 2,7-디이소프로필-2,5-디하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온**



[0990]

[0991] **단계 1. 3-요오도-1-이소프로필-피라졸.** NaHMDS(THF 중의 1 M, 30.9 ml, 30.9 mmol)를 0°C에서 DMF(1 ml) 중의 3-요오도-1H-피라졸(5.0 g, 25.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 2-요오도프로판(3.09 ml, 30.9 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. RM을 포화 NH_4Cl (10 ml)으로 킨칭하고, 물(40 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 50 ml)로 세척하고,

Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex C18, 250 x 70 mm, 10 μm; 이동상: [물 (NH₃H₂O+NH₄HCO₃) - ACN]; B: 35% 내지 60%, 20분)로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 41%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7 Hz, 6H).

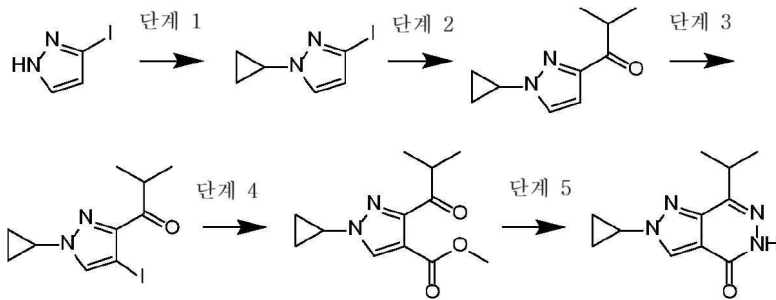
[0992] 단계 2. 1-(1-이소프로필피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온. THF(10 ml) 중의 3-요오도-1-이소프로필-피라졸(2.4 g, 10.2 mmol)의 용액을 0℃에서 THF(10 ml) 중의 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드(THF 중의 1 M, 10.2 ml, 10.2 mmol)에 첨가하였다. 1시간 후, THF(10 ml) 중의 N-메톡시-N, -(2-디메틸)프로판아미드(934 mg, 7.12 mmol)의 용액을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고 포화 NH₄Cl(10 ml)으로 켄칭하고, 물(20 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 20 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 분취용 TLC(SiO₂, 석유 에테르 중의 25% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 60%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0993] 단계 3. 1-(4-요오도-1-이소프로필-피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온. N-요오도숙신아미드(1.87 g, 8.32 mmol)를 25℃에서 AcOH(10 ml) 중의 1-(1-이소프로필피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온(1.0 g, 5.55 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 물(10 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 88%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.08 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0994] 단계 4. 메틸 1-이소프로필-3-(2-메틸프로파노일)피라졸-4-카복실레이트. TEA(2.43 g, 24.0 mmol, 3.34 ml) 및 PdCl₂(dppf)(351 mg, 480 μmol)을 25℃에서 MeOH(8 ml) 중의 1-(4-요오도-1-이소프로필-피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온(1.47 g, 4.80 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 CO 가스로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 CO(50 Psi) 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 물(15 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 15 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 87%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.08 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0995] 단계 5. 2,7-다이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온. 하이드라진 수화물(2.08 ml, 42.0 mmol)을 25℃에서 EtOH(10 ml) 중의 메틸 1-이소프로필-3-(2-메틸프로파노일)피라졸-4-카복실레이트(1.0 g, 4.20 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 진공에서 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 65%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 1.52 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.30 (d, J = 7 Hz, 6H).

[0996] 중간체 C13. 2-사이클로프로필-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온



[0997]

[0998]

단계 1. 1-사이클로프로필-3-요오도-피라졸. Na_2CO_3 (5.46 g, 51.6 mmol), 2-(2-피리딜)피리딘(4.03 g, 25.8 mmol) 및 구리(II) 디아세테이트(4.68 g, 25.8 mmol)를 DCE(50 ml) 중의 3-요오도-1H-피라졸(5.0 g, 25.8 mmol)과 사이클로프로필보론산(4.43 g, 51.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 70°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 25°C로 냉각시키고 AcOH(5 ml)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔사를 물(50 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 50 ml)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. FCC(SiO_2 , 석유 에테르 중의 15% EtOAc)로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 83%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.68 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.97 - 0.89 (m, 2H).

[0999]

단계 2. 1-(1-사이클로프로필피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온. 1-사이클로프로필-3-요오도-피라졸(5.0 g, 21.4 mmol)을 0°C에서 THF(50 ml) 중의 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드(1 M, 21.4 ml, 21.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후, THF(50 ml) 중의 N-메톡시-N-(2-디메틸)-프로판아미드(2.80 g, 21.4 mmol)를 첨가하고, RM을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (30 ml)으로 킨칭하고, 물(20 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 30 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO_2 , 석유 에테르 중의 25% EtOAc)로 정제하여 무색 액체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 91%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 1.20 - 1.16 (m, 8H), 1.10 - 1.04 (m, 2H).

[1000]

단계 3. 1-(1-사이클로프로필-4-요오도-피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온. N-요오도숙신이미드(6.44 g, 28.6 mmol)를 AcOH(35 ml) 중의 1-(1-사이클로프로필피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온(3.4 g, 19.1 mmol)에 첨가하였다. RM을 25°C에서 8시간 동안 교반하고, 물(30 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO_2 , 석유 에테르 중의 25% EtOAc)로 정제하여 갈색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 1.25 - 1.15 (m, 8H), 1.13 - 1.08 (m, 2H).

[1001]

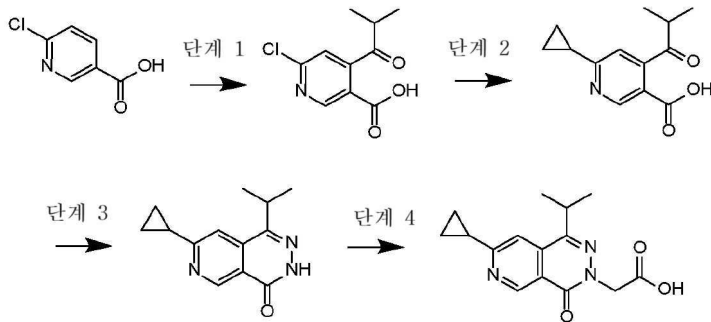
단계 4. 메틸 1-사이클로프로필-3-(2-메틸프로파노일)피라졸-4-카복실레이트. TEA(4.58 ml, 32.9 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (481 mg, 658 μmol)을 25°C에서 MeOH(50 ml) 중의 1-(1-사이클로프로필-4-요오도-피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온(2.0 g, 6.58 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 CO(가스, 50 psi) 하에 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. FCC(SiO_2 , 석유 에테르 중의 20% EtOAc)로 정제하여 갈색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 84%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8.23 (s, 1H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 - 3.45 (m, 1H), 1.20 - 1.17 (m, 2H), 1.15 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.12 - 1.06 (m, 2H).

[1002]

단계 5. 2-사이클로프로필-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온. 하이드라진 수화물(1.68 ml, 33.9 mmol)을 25°C에서 EtOH(4 ml) 중의 메틸 1-사이클로프로필-3-(2-메틸프로파노일)피라졸-4-카복실레이트(800 mg, 3.39 mmol)에 첨가하였다. RM을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 건조하여 녹색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 81% 수율. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.90 (s, 1H),

8.74 (s, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 1.30 - 1.23 (m, 8H), 1.14 - 1.07 (m, 2H).

[1003] 중간체 C14. 2-(7-사이클로프로필-1-이소프로필-4-옥소-피리도[3,4-d]피리다진-3-일)아세트산



[1004]

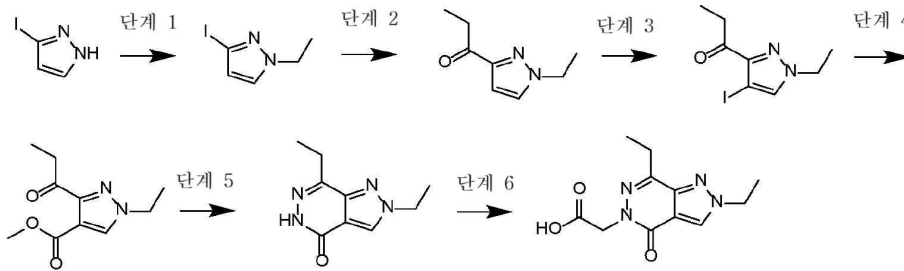
[1005] 단계 1. 6-클로로-4-(2-메틸프로파노일)피리딘-3-카복실산. 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(16.2 ml, 95.2 mmol)을 -78℃에서 THF(130 ml) 중의 n-BuLi 용액(2.5 M, 50.8 ml, 127 mmol)에 첨가하고, RM을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. THF(10 ml) 중의 6-클로로피리딘-3-카복실산(5 g, 31.7 mmol)의 용액을 -78℃에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 이 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. N-메톡시-N-(2-디메틸)프로판아미드(16.7 g, 127 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 0℃에서 물(100 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭하고, EtOAc(3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 100 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 25% 내지 100% EtOAc)는 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 14%.

[1006] 단계 2. 6-사이클로프로필-4-(2-메틸프로파노일)피리딘-3-카복실산. 디옥산(25 ml) 중의 6-클로로-4-(2-메틸프로파노일)피리딘-3-카복실산(1.0 g, 4.39 mmol), 사이클로프로필보론산(1.13 g, 13.2 mmol), K₃PO₄(1.96 g, 9.22 mmol) 및 PdCl₂(dppf)(161 mg, 220 μmol)의 혼합물을 N₂ 하에 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. RM을 감압 하에 농축한 다음, 물(30 ml)로 희석하고, DCM(3 x 30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 30 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 25% 내지 100% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 98%.

[1007] 단계 3. 7-사이클로프로필-1-이소프로필-3H-피리도[3,4-d]피리다진-4-온. 하이dra진 수화물(1.83 ml, 36.9 mmol)을 25℃에서 EtOH(3 ml) 중의 6-사이클로프로필-4-(2-메틸프로파노일)피리딘-3-카복실산(0.43 g, 1.84 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 25℃로 냉각시키고, 여과하고, 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 47%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.12 - 1.08 (m, 4H).

[1008] 단계 4. 2-(7-사이클로프로필-1-이소프로필-4-옥소-피리도[3,4-d]피리다진-3-일)아세트산. LiO^tBu(267 μl, 2.97 mmol) 및 7-사이클로프로필-1-이소프로필-3H-피리도[3,4-d]피리다진-4-온(0.17 g, 741 μmol)을 THF(1 ml) 중의 2-브로모아세트산(80.1 μl, 155 mg)의 용액에 첨가하였다. RM을 80℃에서 3시간 동안 교반하고, 냉각시키고, pH = 4일 때까지 2 M HCl을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 물(2 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 3 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 94%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.00 (br. s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.12 - 1.07 (m, 4H).

[1009] 중간체 C15. 2-(2,7-디에틸-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트산



[1010]

[1011]

단계 1. 1-에틸-3-요오도-피라졸. Cs₂CO₃(95.7 g, 294 mmol)을 DMF(100 ml) 중의 3-요오도-1H-피라졸(19 g, 98.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 25°C에서 30분 동안 교반한 후, 요오도에탄(15.7 ml, 196 mmol)을 첨가하고, RM을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 100 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 20% EtOAc)로 정제하여 연한 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 52%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1012]

단계 2. 1-(1-에틸피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온. THF(7 ml) 중의 1-에틸-3-요오도-피라졸(3.0 g, 13.5 mmol)의 용액을 0°C에서 THF(20 ml) 중의 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드(1 M, 13.5 ml, 13.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 25°C에서 1시간 동안 교반한 후, THF(10 ml) 중의 N-메톡시-N,2-디메틸-프로판아미드(1.24 g, 9.46 mmol)의 용액을 첨가하였다. RM을 N₂ 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하고, 포화 NH₄Cl(10 ml)으로 킨칭하고, 물(30 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 20 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 20% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 58%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 7 Hz, 6H).

[1013]

단계 3. 1-(1-에틸-4-요오도-피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온. NIS(2.64 g, 11.7 mmol)를 25°C에서 AcOH(15 ml) 중의 1-(1-에틸피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온(1.3 g, 7.82 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 12시간 동안 교반하고, 물(15 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 15 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 92%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 7 Hz, 6H).

[1014]

단계 4. 메틸 1-에틸-3-프로파노일-피라졸-4-카복실레이트. TEA(2.50 ml, 18.0 mmol) 및 PdCl₂(dppf)(263 mg, 360 μmol)을 25°C에서 MeOH(10 ml) 중의 1-(1-에틸-4-요오도-피라졸-3-일)프로판-1-온(1.0 g, 3.60 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 CO(가스, 50 Psi) 하에 70°C에서 12시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음, 여액을 물(15 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 15 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 93%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.92 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.05 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1015]

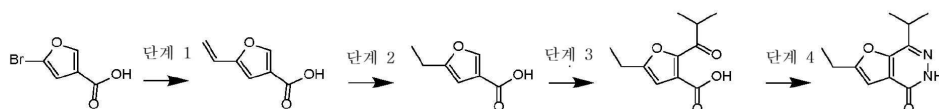
단계 5. 2,7-디에틸-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온. 하이드라진 수화물(1.65 ml, 33.3 mmol)을 25°C에서 EtOH(7 ml) 중의 메틸 1-에틸-3-프로파노일-피라졸-4-카복실레이트(0.70 g, 3.33 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 80°C에서 12시간 동안 교반하고, 여과하고, 감압 하에 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 78%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.90 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.81 (q, J =

7 Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

[1016] 단계 6. 2-(2,7-디에틸-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트산. 리튬 *tert*-부톡사이드(328 μ l, 3.64 mmol) 및 2-브로모아세트산(98.3 μ l, 1.37 mmol)을 25°C에서 THF(3 ml) 중의 2,7-디에틸-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(175 mg, 910 μ mol)의 용액에 첨가하였다. RM을 N₂ 하에 80°C에서 3시간 동안 교반한 후, 물(1 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 1 ml)로 세척하였다. pH = 4 내지 5일 때까지 2 M HCl을 적가하고 수층을 EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 79%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.84 (br. s, 1H), 8.81 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.43 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.84 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.48 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

[1017] 중간체 C16. 2-에틸-7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온

[1018]



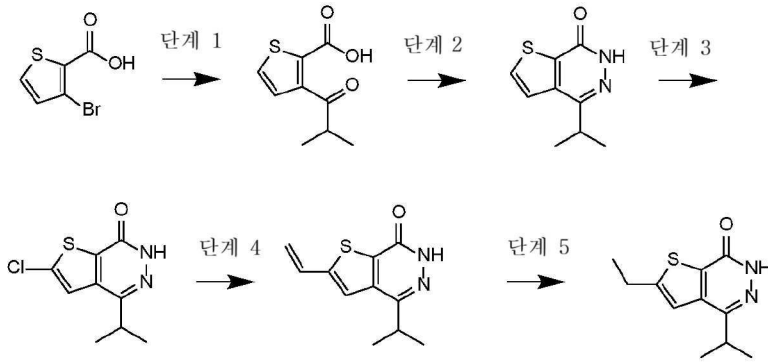
[1019] 단계 1. 5-비닐푸란-3-카복실산. Na₂CO₃(555 mg, 5.24 mmol), Pd Cl₂(dppf)(383 mg, 524 μ mol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(666 μ l, 3.93 mmol)을 25°C에서 디옥산(10 ml) 및 물(2 ml) 중의 5-브로모푸란-3-카복실산(500 mg, 2.62 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 1 M HCl을 첨가하여 pH를 약 3으로 조절하였다. 물(3 ml)을 첨가하고, 용액을 에틸 아세테이트(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 83% 수율.

[1020] 단계 2. 5-에틸푸란-3-카복실산. Pd/C(200 mg, 탄소상 10%, 물 중의 50%)를 N₂ 하에 25°C에서 MeOH(5 ml) 중의 5-비닐푸란-3-카복실산(270 mg, 1.95 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 H₂(15 psi) 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여액을 포화 NaHCO₃(2 ml)으로 pH = 8로 조절하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 ml)로 세척하였다. 수층을 1 M HCl으로 pH = 2로 조절하고 에틸 아세테이트(3 x 1 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수(1 x 1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 갈색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 91%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.55 (br. s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 2.62 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

[1021] 단계 3. 5-에틸-2-(2-메틸프로파노일)푸란-3-카복실산. LDA(THF 중의 2 M, 535 μ l, 1.07 mmol)를 N₂ 하에 -70°C에서 THF(1 ml) 중의 5-에틸푸란-3-카복실산(50 mg, 357 μ mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 30분 동안 교반한 다음, N-메톡시-N-(2-디메틸)프로판아미드(93.6 mg, 714 μ mol)를 첨가하였다. RM을 -70°C에서 1시간 동안 교반하고, 0°C에서 포화 NH₄Cl(3 ml)으로 킨칭하고, 1 M HCl으로 pH = 3으로 조절하였다. 생성된 혼합물을 물(1 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 분취용 TLC(SiO₂, 1:1 석유 에테르:에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 20%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.64 (s, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 2.73 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 1.23 - 1.19 (m, 3H), 1.11 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

[1022] 단계 4. 2-에틸-7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온. 하이드라진 수화물(519 μ l, 10.5 mmol)을 25°C에서 EtOH(3 ml) 중의 5-에틸-2-(2-메틸프로파노일)푸란-3-카복실산(110 mg, 523 μ mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 93%.

[1023] 중간체 C17. 2-에틸-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온



[1024]

[1025] 단계 1. 3-(2-메틸프로파노일)티오펜-2-카복실산. n-BuLi(2.5 M, 7.73 ml, 19.3 mmol)을 -78℃에서 THF(20 ml) 중의 3-브로모티오펜-2-카복실산(2.0 g, 9.66 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 후, THF(3 ml) 중의 N-메톡시-N-(2-디메틸)프로판아미드(1.52 g, 11.6 mmol)를 첨가하고, RM을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 2 M HCl(10 ml)을 첨가하여 RM을 pH 4 내지 5로 조절하였다. 생성된 혼합물을 물(5 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 52%.

[1026]

단계 2. 4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온. 하이드라진 수화물(2.50 ml, 50.4 mmol)을 25℃에서 EtOH(5 ml) 중의 3-(2-메틸프로파노일)티오펜-2-카복실산(0.50 g, 2.52 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 진공에서 농축한 다음, 여과하고, 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 71%.

[1027]

단계 3. 2-클로로-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온. THF 중의 2 M LDA(2.25 ml, 4.50 mmol)를 -78℃에서 THF(4 ml) 중의 4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(350 mg, 1.80 mmol)에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 1,1,1,2,2,2-헥사클로로에탄(204 μl, 1.80 mmol)을 -25℃에서 첨가하였다. RM을 0℃에서 2시간 동안 교반하고 0℃에서 물(3 ml)로 켄칭하고, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(3 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 20% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 39%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.87 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 1.24 (d, J = 7 Hz, 6H).

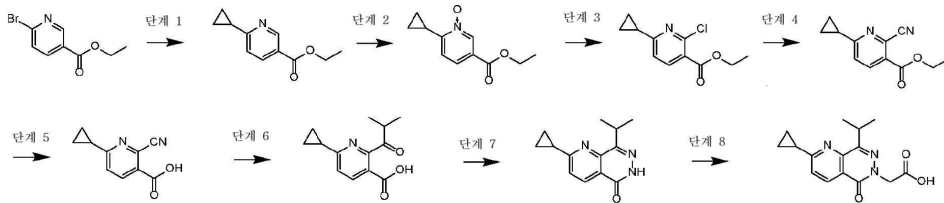
[1028]

단계 4. 4-이소프로필-2-비닐-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온. 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(445 μl, 2.62 mmol), Na₂CO₃(463 mg, 4.37 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(101 mg, 87.5 μmol)를 25℃에서 THF(4 ml) 및 물(0.8 ml) 중의 2-클로로-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(200 mg, 875 μmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 80℃에서 12시간 동안 교반하고, 물(5 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 25% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 57%.

[1029]

단계 5. 2-에틸-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온. Pd/C(70 mg, 탄소상 10% Pd, 물 중의 50%)을 EtOH(2 ml) 중의 4-이소프로필-2-비닐-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(70 mg, 318 μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 H₂(15 psi) 하에 1시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 정량적.

[1030] 중간체 C18. 2-(2-사이클로프로필-8-이소프로필-5-옥소-피리도[2,3-d]피리다진-6-일)아세트산



[1031]

[1032] 단계 1. 에틸 6-사이클로프로필피리딘-3-카복실레이트. 디옥산(150 ml) 중의 에틸 6-브로모피리딘-3-카복실레이트(13.4 g, 58.1 mmol), 사이클로프로필 보론산(12.5 g, 145 mmol), K₃PO₄(25.9 g, 122 mmol) 및 PdCl₂(dppf)(2.13 g, 2.91 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에 100°C에서 8시간 동안 교반하였다. RM을 감압 하에 농축하고, 물(100 ml)로 희석하고, DCM(3 x 100 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 45%. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.91 (dd, J = 1, 2 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 4H).

[1033] 단계 2. 에틸 6-사이클로프로필-1-옥시도-피리딘-1-움-3-카복실레이트. m-CPBA(10.6 g, 52.3 mmol)를 25°C에서 DCM(50 ml) 중의 에틸 6-사이클로프로필피리딘-3-카복실레이트(5.0 g, 26.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고 포화 Na₂S₂O₃(50 ml)로 킨칭하였다. 물(50 ml)을 첨가하고, 용액을 DCM(3 x 100 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 100 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 100% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 92%.

[1034] 단계 3. 에틸 2-클로로-6-사이클로프로필-피리딘-3-카복실레이트. POCl₃(50 ml, 538 mmol) 중의 에틸 6-사이클로프로필-1-옥시도-피리딘-1-움-3-카복실레이트(4.8 g, 23.2 mmol)를 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25°C로 냉각시킨 다음, 물(200 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 200 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 100 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 93%. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.04 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.10 - 1.03 (m, 4H).

[1035] 단계 4. 에틸 2-시아노-6-사이클로프로필-피리딘-3-카복실레이트. Zn(CN)₂(1.13 ml, 17.72 mmol), 아연(69.5 mg, 1.06 mmol), Pd₂(dba)₃(81.2 mg, 88.6 μmol) 및 DPPF(98.3 mg, 177 μmol)를 25°C에서 DMA(16 ml) 중의 에틸 2-클로로-6-사이클로프로필-피리딘-3-카복실레이트(2.0 g, 8.86 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 N₂ 하에 20°C에서 2시간 동안 1교반하고, 물(30 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 30 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 10% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 94%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 1.34 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.16 - 1.10 (m, 2H), 1.05 - 1.00 (m, 2H).

[1036] 단계 5. 2-시아노-6-사이클로프로필-피리딘-3-카복실산. LiOH·H₂O(699 mg, 16.7 mmol)을 25°C에서 물(3 ml) 및 THF(15 ml) 중의 에틸 2-시아노-6-사이클로프로필-피리딘-3-카복실레이트(1.8 g, 8.32 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하고, 물(10 ml)로 희석하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물의 Li 염을 제공하였다. Y = 정량적. LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 189.1.

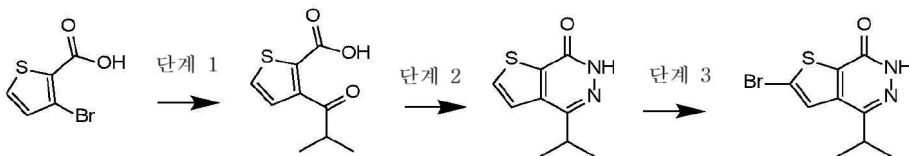
[1037] 단계 6. 6-사이클로프로필-2-(2-메틸프로파노일)피리딘-3-카복실산. 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중의 2 M, 2.05 ml, 4.1 mmol)를 0°C에서 THF(8 ml) 중의 2-시아노-6-사이클로프로필-피리딘-3-카복실산(0.80 g, 4.10

mmol)에 첨가하였다. RM을 25℃에서 5시간 동안 교반하고, 0℃에서 물(5 ml)로 켄칭하고, EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 5% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 52%.

[1038] 단계 7. 2-사이클로프로필-8-이소프로필-6H-피리도[2,3-d]피리다진-5-온. 하이dra진 수화물(2.13 ml, 42.9 mmol)을 25℃에서 EtOH(5 ml) 중의 6-사이클로프로필-2-(2-메틸프로파노일)피리딘-3-카복실산(0.50 g, 2.14 mmol)에 첨가하였다. RM을 80℃에서 12시간 동안 교반하고, 점차적으로 25℃로 냉각시키고, 여과하고, 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 37%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.56 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 2.43 - 2.28 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.22 - 1.00 (m, 4H).

[1039] 단계 8. 2-(2-사이클로프로필-8-이소프로필-5-옥소-피리도[2,3-d]피리다진-6-일)아세트산. 리튬 tert-부톡사이드(267 μl, 2.97 mmol) 및 2-브로모아세트산(80.1 μl, 1.11 mmol)을 25℃에서 THF(1.7 ml) 중의 2-사이클로프로필-8-이소프로필-6H-피리도[2,3-d]피리다진-5-온(0.17 g, 741 μmol)에 첨가하였다. RM을 80℃에서 3시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 수성 2 M HCl을 사용하여 pH를 pH 4로 조절하였다. 용액을 물(3 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 3 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 94%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54 (br. s, 1H), 8.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.72 (q, J = 7 Hz, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 1.24 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.17 - 1.10 (m, 4H).

[1040] 중간체 C19. 2-브로모-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온



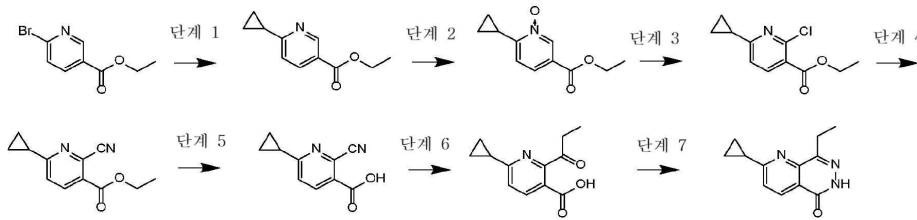
[1041] 단계 1. 3-(2-메틸프로파노일)티오펜-2-카복실산. n-BuLi(THF 중의 2.5 M, 11.6 ml)을 -78℃에서 THF(30 ml) 중의 3-브로모티오펜-2-카복실산(3.0 g, 14.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, N-메톡시-N-(2-디메틸)프로판아미드(2.28 g, 17.4 mmol)를 N₂ 하에 -78℃에서 첨가하였다. RM을 25℃에서 1시간 동안 교반한 후, 0℃에서 포화 NH₄Cl(20 ml)으로 켄칭하였다. 물(20 ml)을 첨가하고, 용액을 EtOAc(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 50% 내지 100% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 97%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.44 (br. s, 1H), 7.98 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 1.06 (d, J = 7 Hz, 6H).

[1043] 단계 2. 4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온. 하이dra진 수화물(14.0 ml, 282 mmol)을 25℃에서 EtOH(30 ml) 중의 3-(2-메틸프로파노일)티오펜-2-카복실산(2.8 g, 14.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음 냉각시키고 여과하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 55%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (br., 1H), 8.24 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7 Hz, 6H).

[1044] 단계 3. 2-브로모-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온. LDA(THF 중의 2 M, 8.37 ml, 16.7 mmol)를 -78℃에서 THF(15 ml) 중의 4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(1.3 g, 6.69 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로-에탄(965 μl, 8.03 mmol)을 -78℃에서 첨가하였다. RM을 N₂ 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃에서 물(15 ml)을 첨가하여 RM을 켄칭하고, EtOAc(3 x 25 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(8 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 30% 내지 100% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 52%.

= 82%.

[1045] **중간체 C20. 2-사이클로프로필-8-에틸-6H-피리도[2,3-d]피리다진-5-온**



[1046]

[1047]

단계 1. 에틸 6-사이클로프로필피리딘-3-카복실레이트. 디옥산(150 ml) 중의 에틸 6-브로모피리딘-3-카복실레이트(13.4 g, 58.1 mmol), 사이클로프로필보론산(12.5 g, 145 mmol), K_3PO_4 (25.9 g, 122 mmol) 및 $PdCl_2(dppf)$ (2.13 g, 2.91 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100°C에서 8시간 동안 교반하였다. RM을 감압 하에 농축하고, 물(100 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 DCM(3 x 100 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO_2 , 석유 에테르 중의 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 45%. 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 8.91 (dd, $J = 1, 2$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 1, 8$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.38 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 4H).

[1048]

단계 2. 에틸 6-사이클로프로필-1-옥시도피리디늄-3-카복실레이트. m-CPBA(10.62 g, 52.29 mmol)를 25°C에서 DCM(50 ml) 중의 에틸 6-사이클로프로필피리딘-3-카복실레이트(5 g, 26.15 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 25°C에서 포화 $Na_2S_2O_3$ (50 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 H_2O (50 ml)로 희석하고, DCM(100 ml x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 ml x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO_2 , 석유 에테르 중의 10% 내지 100% EtOAc)는 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 92%.

[1049]

단계 3. 에틸 2-클로로-6-사이클로프로필-피리딘-3-카복실레이트. $POCl_3$ (50 ml, 538 mmol) 중의 에틸 6-사이클로프로필-1-옥시도-피리디늄-3-카복실레이트(4.8 g, 23.2 mmol)를 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25°C로 냉각시킨 다음, 물(200 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 200 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO_2 , 석유 에테르 중의 10% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 93%. 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 8.04 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.37 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.10 - 1.03 (m, 4H).

[1050]

단계 4. 에틸 2-시아노-6-사이클로프로필-피리딘-3-카복실레이트. $Zn(CN)_2$ (1.13 ml, 17.7 mmol), Zn(69.5 mg, 1.06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (81.2 mg, 88.6 μ mol) 및 DPPF(98.3 mg, 177 μ mol)를 DMA(16 ml) 중의 에틸 2-클로로-6-사이클로프로필피리딘-3-카복실레이트(2.0 g, 8.86 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 30 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO_2 , 석유 에테르 중의 10% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 94%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.28 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.16 - 1.10 (m, 2H), 1.05 - 1.00 (m, 2H).

[1051]

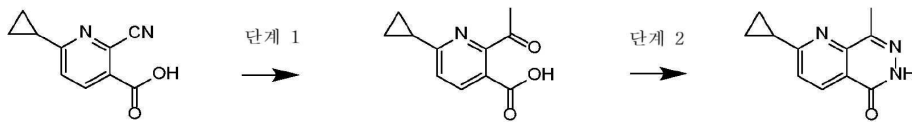
단계 5. 2-시아노-6-사이클로프로필피리딘-3-카복실산. $LiOH \cdot H_2O$ (699 mg, 16.7 mmol)를 25°C에서 물(3 ml) 및 THF(15 ml) 중의 에틸 2-시아노-6-사이클로프로필피리딘-3-카복실레이트(1.8 g, 8.32 mmol)의 용액에 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 THF를 제거하고, H_2O (10 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 100%, Li 염. LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ =

189.1.

[1052] 단계 6. 6-사이클로프로필-2-프로파노일피리딘-3-카복실산. 에틸마그네슘 브로마이드(디에틸 에테르 중의 3 M, 1.28 ml, 3.84 mmol)를 0°C에서 THF(5 ml) 중의 2-시아노-6-사이클로프로필피리딘-3-카복실산(0.5 g, 2.56 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 5시간 동안 교반하고, 0°C에서 물(5 ml)로 켄칭하고, EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 5% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 39%.

[1053] 단계 7. 2-사이클로프로필-8-에틸-6H-피리도[2,3-d]피리다진-5-온. 하이드라진 수화물(950 μl, 19.2 mmol)을 25°C에서 EtOH(2 ml) 중의 6-사이클로프로필-2-프로파노일피리딘-3-카복실산(0.21 g, 958 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 73%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.94 (q, J = 8 Hz, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 1.22 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.17 - 1.09 (m, 4H).

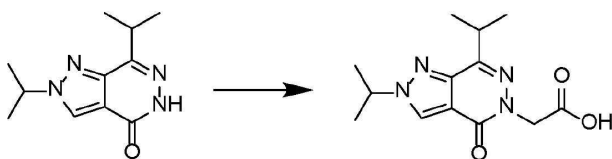
[1054] 중간체 C21. 2-사이클로프로필-8-메틸-6H-피리도[2,3-d]피리다진-5-온



[1055] 단계 1. 2-아세틸-6-사이클로프로필피리딘-3-카복실산. 에틸마그네슘 브로마이드(디에틸 에테르 중의 3 M, 1.28 ml, 3.84 mmol)를 0°C에서 THF(5 ml) 중의 2-시아노-6-사이클로프로필피리딘-3-카복실산(0.5 g, 2.56 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 5시간 동안 교반하고, 0°C에서 물(5 ml)로 켄칭하고, EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. FCC(SiO₂, 석유 에테르 중의 5% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 32%.

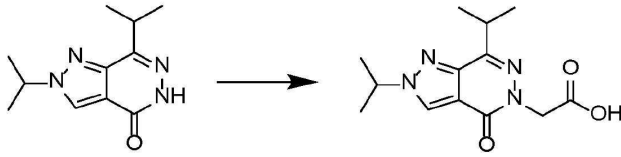
[1057] 단계 2. 2-사이클로프로필-8-메틸-6H-피리도[2,3-d]피리다진-5-온. 하이드라진 수화물(725 μl, 14.6 mmol)을 25°C에서 EtOH(1.5 ml) 중의 2-아세틸-6-사이클로프로필피리딘-3-카복실산(0.15 g, 731 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 82%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 1.17 - 1.12 (m, 4H).

[1058] 중간체 C21. 2-(2,7-디이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트산



[1059] 단계 1. 2-(2,7-디이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트산. 2,7-디이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(중간체 C12, 100 mg, 454 μmol) 및 LiO^tBu(164 μl, 1.82 mmol)을 25°C에서 THF(2 ml) 중의 2-브로모아세트산(39.2 μl, 545 μmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 N₂ 하에 80°C에서 3시간 동안 교반하고, 물(2 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 2 M HCl을 pH = 4 내지 5일 때까지 천천히 적가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 63%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.85 (br. s, 1H), 8.80 (s, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 1H), 1.53 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 7 Hz, 6H).

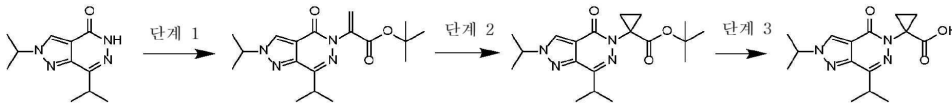
[1061] 중간체 C22. 2-(2,7-디이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트산



[1062]

[1063] 2,7-디이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(중간체 C12, 100 mg, 454 μmol) 및 LiO^tBu(145 mg, 1.82 mmol)을 25℃에서 THF(2 ml) 중의 2-브로모아세트산(39.2 μl, 545 μmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 80℃에서 3시간 동안 교반한 후 물(2 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 2 M HCl(aq)을 사용하여 혼합물을 pH = 4 내지 5로 산성화하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 63%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.85 (br. s, 1H), 8.80 (s, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 1H), 1.53 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.32 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

[1064] 중간체 C23. 2,7-디이소프로필-2,5-디하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온



[1065]

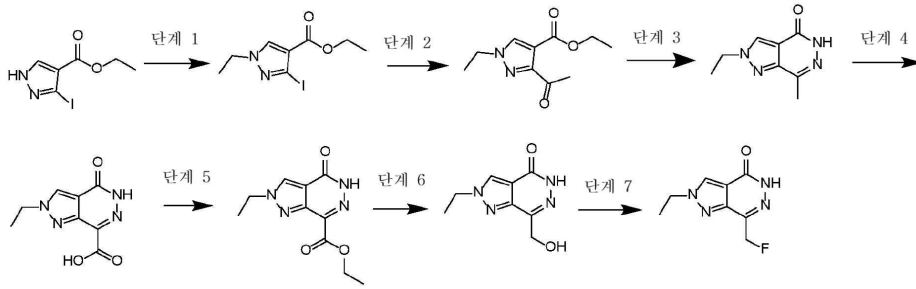
[1066] 단계 1. *tert*-부틸 2-(2,7-디이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아크릴레이트. PPh₃(488 mg, 1.86 mmol)에 이어 *tert*-부틸 프로프-2-이노에이트(282 μl, 2.05 mmol)를 0℃에서 DCM(8 ml) 중의 2,7-디이소프로필-2,5-디하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(중간체 C22, 410 mg, 1.86 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 ml)로 희석하고, DCM(3 x 10 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 TLC(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 85%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 1.53 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.33 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

[1067] 단계 2. *tert*-부틸 1-(2,7-디이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)사이클로프로판-1-카복실레이트. NaH(127 mg, 3.18 mmol, 미네랄 오일 중의 60%)를 25℃에서 DMSO(6 ml) 중의 트리메틸설폭소늄 요오다이드(699 mg, 3.18 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 40분 동안 교반하였다. DMSO(5 ml) 중의 *tert*-부틸 2-(2,7-디이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)프로프-2-에노에이트(550 mg, 1.59 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 0℃에서 H₂O(5 ml)를 첨가하여 반응 혼합물을 쉐킷하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 8 ml)로 추출하고 합한 유기층을 염수(2 x 8 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 49%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 3.25 - 3.27 (m, 1H), 1.66 - 1.61 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.41 - 1.37 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 15H).

[1068] 단계 3. 1-(2,7-디이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)사이클로프로판-1-카복실산. *tert*-부틸 1-(2,7-디이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)사이클로프로판 카복실레이트(280 mg, 776 μmol)와 EtOAc 중의 HCl 용액(3 ml, 4 M)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 감압 하에 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 63%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.42 (br. s, 1H), 8.76 (s, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 1.66 -

1.65 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.44 - 1.38 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

[1069] **중간체 C24. 2-(2-에틸-7-(플루오로메틸)-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1070]

[1071] **단계 1. 에틸 1-에틸-3-요오도-1H-피라졸-4-카복실레이트.** EtI(1.82 ml, 22.7 mmol) 및 Cs₂CO₃(13.5 g, 41.4 mmol)을 25°C에서 DMF(80 ml) 중의 에틸 3-요오도-1H-피라졸-4-카복실레이트(5.5 g, 20.7 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(60 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 60 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(60 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 3:1)로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 61%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (s, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 4H), 1.36 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

[1072] **단계 2. 에틸 3-아세틸-1-에틸-1H-피라졸-4-카복실레이트.** 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난(6.37 ml, 18.9 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(883 mg, 1.26 mmol)을 25°C에서 톨루엔(30 ml) 중의 에틸 1-에틸-3-요오도-피라졸-4-카복실레이트(3.70 g, 12.6 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 100°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고 THF(20 ml) 및 2 N HCl(aq)(20 ml)을 미정제 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 KF 수용액(20 ml)으로 희석하고, EtOAc(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 20 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 2:1)로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 60%. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.18 (s, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.50 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

[1073] **단계 3. 2-에틸-7-메틸-2,5-디하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온.** N₂H₄·H₂O(8.26 ml, 166 mmol)를 25°C에서 EtOH(20 ml) 중의 에틸 3-아세틸-1-에틸-피라졸-4-카복실레이트(1.4 g, 6.66 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 정량적. 물질을 단계 4에서 미정제 상태로 사용하였다.

[1074] **단계 4. 2-에틸-4-옥소-4,5-디하이드로-2H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7-카복실산.** KMnO₄(399 mg, 2.53 mmol) 및 K₂CO₃(70 mg, 505 μmol)을 25°C에서 H₂O(2 ml) 중의 2-에틸-7-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(150 mg, 842 μmol)의 용액에 첨가한 후, 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 설명된 정확한 조건을 사용하여 반응을 동시에 두 번 더 수행하였다. 포화 Na₂SO₃(aq) 용액(5 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 키텡한 후, 2 M HCl을 첨가하여 생성된 혼합물을 pH = 5로 조절하고, 여과하고, 여액을 EtOAc(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 1% 내지 20%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 38%.

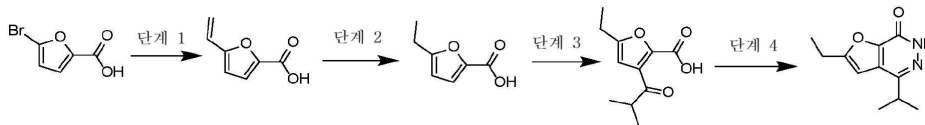
[1075] **단계 5. 에틸 2-에틸-4-옥소-4,5-디하이드로-2H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7-카복실레이트.** SOCl₂(697 μl, 9.61 mmol)를 25°C에서 EtOH(5 ml) 중의 2-에틸-4-옥소-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7-카복실산(200 mg, 961 μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하여 반응 혼합물

을 pH 7 내지 8로 조절하고, 혼합물을 EtOAc(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 66%.

[1076] 단계 6. 2-에틸-7-(하이드록시메틸)-2,5-디하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온. LiCl(108 mg, 2.54 mmol)을 25°C에서 EtOH(4 ml) 및 THF(1 ml) 중의 에틸 2-에틸-4-옥소-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7-카복실레이트(150 mg, 635 μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. NaBH₄(96 mg, 2.54 mmol)을 0°C에서 혼합물에 첨가한 후, 혼합물을 25°C로 가온하고 12시간 동안 교반하였다. 0°C에서 H₂O(2 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 쉐킷하고, EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 1% 내지 15%, 10분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 36%.

[1077] 단계 7. 2-에틸-7-(플루오로메틸)-2,5-디하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온. BAST(1.00 mmol, 220 μl)를 0°C에서 DCM(1 ml) 중의 2-에틸-7-(하이드록시메틸)-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(65 mg, 335 μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 0°C에서 H₂O(1 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 쉐킷하고, 생성된 혼합물을 DCM(3 x 1 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 1% 내지 35%, 10분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 38%. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.57 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.51 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.59 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

[1078] 중간체 C25. 2-에틸-4-이소프로필푸로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[1079]

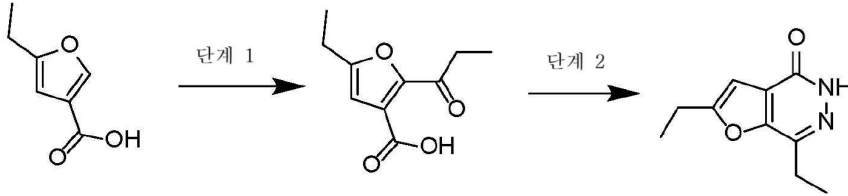
[1080] 단계 1. 5-비닐푸란-2-카복실산. 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(5.33 ml, 31.4 mmol), Na₂CO₃(4.44 g, 41.9 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(3.07 g, 4.19 mmol)을 N₂ 하에 25°C에서 디옥산(100 ml) 및 H₂O(20 ml) 중의 5-브로모푸란-2-카복실산(4 g, 20.94 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O(40 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 40 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(40 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 갈색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 99%.

[1081] 단계 2. 5-에틸푸란-2-카복실산. 탄소상 팔라듐(900 mg, 10% wt, H₂O 중의 50%)을 N₂ 하에 MeOH(40 ml) 중의 5-비닐푸란-2-카복실산(2.85 g, 20.6 mmol) 용액에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고 H₂로 3회 다시 채웠다. 혼합물을 H₂(15 psi) 하에 25°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 45%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.81 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 2.65 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 8 Hz, 3H).

[1082] 단계 3. 5-에틸-3-이소부틸푸란-2-카복실산. n-BuLi(THF 중의 2.5 M, 1.71 ml, 4.28 mmol)을 N₂ 하에 -78°C에서 THF(6 ml) 중의 5-에틸푸란-2-카복실산(300 mg, 2.14 mmol)의 용액에 첨가한 후, N-메톡시-N,2-디메틸-프로판아미드(842 mg, 6.42 mmol)를 -78°C에서 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 포화 수성 NH₄Cl(2 ml)으로 쉐킷한 다음, 1 M HCl(aq)을 첨가하여 생성된 혼합물을 pH = 2로 조절하고 EtOAc(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 TLC(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 78%.

[1083] 단계 4. 2-에틸-4-이소프로필푸로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온. $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1.49 ml, 30.0 mmol)를 N_2 하에 25°C에서 EtOH(3 ml) 중의 5-에틸-3-(2-메틸프로파노일)푸란-2-카복실산(300 mg, 1.43 mmol)의 용액에 첨가한 후, 혼합물을 80°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 EtOH(15 ml)을 제거하고, 생성된 침전물을 모으고 진공 하에 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 34%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.84 (s, 1H), 6.68 (br. s, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 9H).

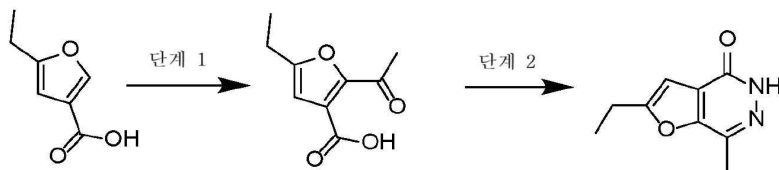
[1084] 중간체 C26. 2,7-디에틸푸로[2,3-d]피리다진-4(5H)-온



[1085] 단계 1. 5-에틸-2-프로피오닐푸란-3-카복실산. LDA(THF 중의 2 M, 1.25 ml, 2.5 mmol)를 N_2 하에 -78°C에서 THF(3 ml) 중의 5-에틸푸란-3-카복실산(100 mg, 714 μ mol)의 용액에 첨가하고 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, N-메톡시-N-메틸-프로판아미드(251 mg, 2.14 mmol)를 -78°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 5.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 가온하고 H_2O (2 ml)을 첨가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하고 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 TLC(SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트= 1:1)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 71%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.53 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.98 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.72 (q, J = 8 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1087] 단계 2. 2,7-디에틸푸로[2,3-d]피리다진-4(5H)-온. $N_2H_4 \cdot H_2O$ (12.8 mmol, 637 μ l)를 25°C에서 EtOH(1 ml) 중의 5-에틸-2-프로피오닐-푸란-3-카복실산(120 mg, 611 μ mol)의 용액에 첨가한 다음, 혼합물을 N_2 하에 80°C에서 21시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 진공 하에 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 99%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (br. s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 4H), 1.35 - 1.20 (m, 6H).

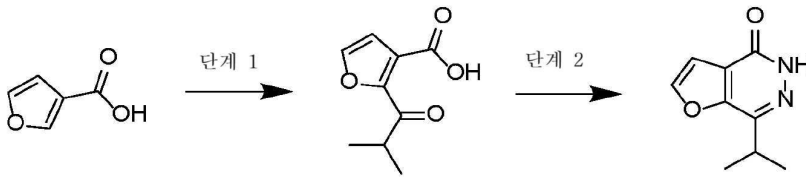
[1088] 중간체 C27. 2-에틸-7-메틸푸로[2,3-d]피리다진-4(5H)-온



[1089] 단계 1. 2-아세틸-5-에틸푸란-3-카복실산. LDA(THF 중의 2 M, 1.07 ml, 2.14 mmol)를 N_2 하에 -78°C에서 THF(1 ml) 중의 5-에틸푸란-3-카복실산(100 mg, 714 μ mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 다음, N-메톡시-N-메틸아세트아미드(152 μ l, 1.43 mmol)를 -78°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl 수용액(2 ml)을 첨가하여 반응을 켄칭하고, 생성된 혼합물을 수성 1 M HCl(3 ml)으로 pH = 3으로 조절하고 에틸 아세테이트(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 황색 검으로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 77%.

[1091] 단계 2. 2-에틸-7-메틸푸로[2,3-d]피리다진-4(5H)-온. $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1.0 mmol, 544 μ l)를 25°C에서 EtOH(2 ml) 중의 2-아세틸-5-에틸-푸란-3-카복실산(100 mg, 549 μ mol)의 용액에 첨가한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여, 그 자체로 사용된 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 80 mg.

[1092] 중간체 C28. 7-이소프로필푸로[2,3-d]피리다진-4(5H)-온

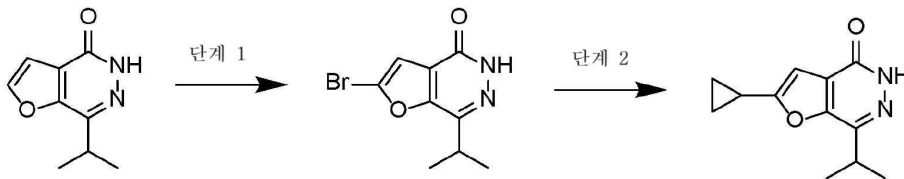


[1093]

[1094] 단계 1. 2-이소부틸푸란-3-카복실산. LDA(THF 중의 2 M, 26.8 ml, 53.6 mmol)를 N₂ 하에 -78°C에서 THF(50 ml) 중의 푸란-3-카복실산(3.0 g, 26.8 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 0.5시간 동안 교반하였다. N-메톡시-N,2-디메틸-프로판아미드(5.27 g, 40.2 mmol)를 -78°C에서 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(30 ml)으로 켄칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(5 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 30 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 92%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.65 - 3.49 (m, 1H), 1.65 - 0.96 (m, 6H).

[1095] 단계 2. 7-이소프로필푸로[2,3-d]피리다진-4(5H)-온. N₂H₄·H₂O(10.9 ml, 222 mmol) 및 TsOH(3.78 g, 22.0 mmol)을 25°C에서 n-BuOH(30 ml) 중의 2-(2-메틸프로파노일)푸란-3-카복실산(2.0 g, 11.0 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 환류 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

[1096] 중간체 C29. 2-사이클로프로필-7-이소프로필푸로[2,3-d]피리다진-4(5H)-온

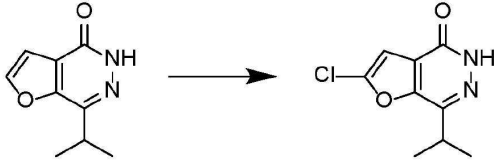


[1097]

[1098] 단계 1. 2-브로모-7-이소프로필푸로[2,3-d]피리다진-4(5H)-온. n-BuLi(THF 중의 2.5 M, 3.59 ml, 8.98 mmol)을 N₂ 하에 -78°C에서 THF(15 ml) 중의 7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C28, 800 mg, 4.49 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 다음, 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로-에탄(647 μl, 5.39 mmol)을 -78°C에서 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 20 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 1:1)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 24%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (s, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7 Hz, 6H).

[1099] 단계 2. 2-사이클로프로필-7-이소프로필푸로[2,3-d]피리다진-4(5H)-온. 사이클로프로필보론산(140 mg, 1.63 mmol), Pd(OAc)₂(12 mg, 55 μmol), 트리사이클로헥실포스핀(31 mg, 109 μmol) 및 K₃PO₄(809 mg, 3.81 mmol)을 N₂ 하에 25°C에서 톨루엔(5 ml) 및 H₂O(0.5 ml) 중의 2-브로모-7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(280 mg, 1.09 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25°C로 냉각시키고, H₂O(5 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 2:1)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 21%.

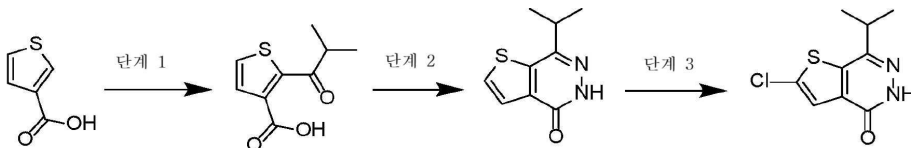
[1100] 중간체 C30. 2-클로로-7-이소프로필푸로[2,3-d]피리다진-4(5H)-온



[1101]

[1102] NCS(300 mg, 2.25 mmol)를 25°C에서 DMF(3 ml) 중의 7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C28, 200 mg, 1.12 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 N₂ 하에 2시간 동안 교반하였다. 0°C에서 포화 Na₂S₂O_{3(aq)}(3 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭한 후, 에틸 아세테이트(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 TLC(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 15%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 1.28 (d, J = 7 Hz, 6H).

[1103] 중간체 C31. 2-클로로-7-이소프로필티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온



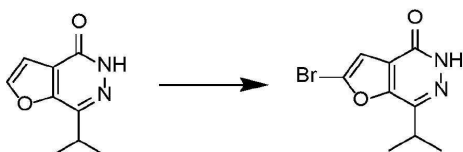
[1104]

[1105] 단계 1. 2-이소부틸티오펜-3-카복실산. LDA(2 M, 8.59 ml, 17.2 mmol)를 N₂ 하에 0°C에서 THF(10 ml) 중의 티오펜-3-카복실산(1.0 g, 7.80 mmol)의 교반 용액에 적가한 후, 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하였다. THF(5 ml) 중의 N-메톡시-N,2-디메틸프로판아미드(1.13 g, 8.58 mmol)의 용액을 0°C에서 혼합물에 적가한 후, 반응 혼합물을 25°C로 가온한 다음, 2시간 더 교반하였다. 2 N HCl(aq) 용액을 첨가하여 반응 혼합물을 pH = 4로 조절하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여, 그 자체로 사용된 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.14 (br., 1 H), 7.84 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 5 Hz, 1 H), 3.35 - 3.25 (m, 1 H), 1.10 (d, J = 7 Hz, 6 H).

[1106] 단계 2. 7-이소프로필티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온. 하이드라진 수화물(32.8 mmol, 1.63 ml)을 EtOH(8 ml) 중의 2-(2-메틸프로파노일)티오펜-3-카복실산(650 mg, 3.28 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 71%.

[1107] 단계 3. 2-클로로-7-이소프로필티에노[2,3-d]피리다진-4(5H)-온. NCS(124 mg, 927 μmol)를 25°C에서 DMF(1 ml) 중의 7-이소프로필-5H-티에노[2,3-d]피리다진-4-온(90 mg, 463 μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 포화 Na₂S₂O_{3(aq)} 용액(2 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 후 에틸 아세테이트(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 여액을 진공 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 TLC(SiO₂, 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 66%.

[1108] 중간체 C32. 2-브로모-7-이소프로필푸로[2,3-d]피리다진-4(5H)-온

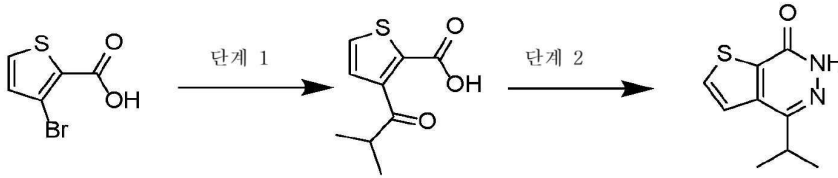


[1109]

[1110] NBS(240 mg, 1.35 mmol)를 N₂ 하에 25°C에서 DMF(2 ml) 중의 7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C28, 120 mg, 673 μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 포화 Na₂S₂O_{3(aq)} 용액(2 ml)을

첨가하여 반응 혼합물을 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 0.5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 0.5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 35%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.77 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

[1111] **중간체 C33. 4-이소프로필티에노[2,3-d]피리다진-7(6H)-온**

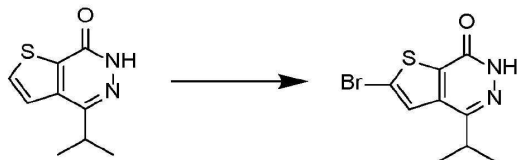


[1112]

[1113] **단계 1. 3-이소부틸티오펜-2-카복실산.** n-BuLi(2.5 M, 7.73 ml, 19.3 mmol)을 N₂ 하에 -78°C에서 THF(20 ml) 중의 3-브로모티오펜-2-카복실산(2.0 g, 9.66 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. THF(3 ml) 중의 N-메톡시-N,2-디메틸-프로판아미드(1.52 g, 11.6 mmol)의 용액을 -78°C에서 첨가하고, 혼합물을 25°C로 가온한 후, 1시간 동안 교반하였다. 2 M HCl(10 ml)을 첨가하여 혼합물을 pH = 4 내지 5로 조절하고, 생성된 혼합물을 H₂O(5 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 3:1)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 52%.

[1114] **단계 2. 4-이소프로필티에노[2,3-d]피리다진-7(6H)-온.** N₂H₄·H₂O(50.4 mmol, 2.50 ml)를 25°C에서 EtOH(5 ml) 중의 3-(2-메틸프로파노일)티오펜-2-카복실산(0.50 g, 2.52 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 진공에서 부분적으로 농축한 후, 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 71%.

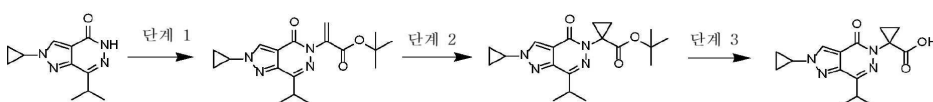
[1115] **중간체 C34. 2-브로모-4-이소프로필티에노[2,3-d]피리다진-7(6H)-온**



[1116]

[1117] LDA(THF 중의 2 M, 8.37 ml, 16.7 mmol)를 질소 하에 -78°C에서 THF(15 ml) 중의 4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(중간체 C33, 1.3 g, 6.69 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로-에탄(965 μl, 8.03 mmol)을 -78°C에서 반응 혼합물에 첨가하고, 반응물을 25°C로 가온한 후 추가 2시간 동안 교반하였다. 0°C에서 H₂O(15 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭한 후 EtOAc(3 x 25 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(8 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1 내지 0:1)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 82%.

[1118] **중간체 C35. 1-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)사이클로프로판-1-카복실산**



[1119]

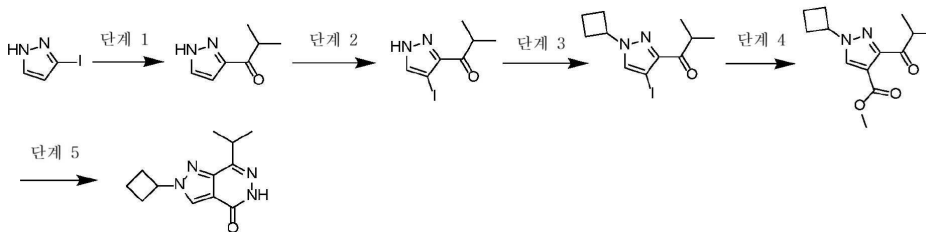
[1120] **단계 1. tert-부틸 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아크릴레이트.**

PPh₃(661 mg, 2.52 mmol)을 0℃에서 DCM(10 ml) 중의 2-사이클로프로필-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(중간체 C13, 1.1 g, 5.04 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, tert-부틸 프로프-2-이노에이트(954 mg, 7.56 mmol, 1.04 ml)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. H₂O(15 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭하고, EtOAc(3 x 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트=1:1)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 69%.

[1121] 단계 2. tert-부틸 1-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)사이클로프로판-1-카복실레이트. NaH(116 mg, 2.90 mmol, 미네랄 오일 중의 60%)를 25℃에서 DMSO(5 ml) 중의 트리메틸설폭소늄 요오다이드(639 mg, 2.90 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. DMSO(5 ml) 중의 tert-부틸 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)프로프-2-에노에이트(500 mg, 1.45)의 용액을 25℃에서 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 150 x 30 mm, 5 μm; 이동상: [(A) 물(TFA) - (B) ACN]; B: 55% 내지 85%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 38%.

[1122] 단계 3. 1-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)사이클로프로판-1-카복실산. EtOAc(2.79 ml) 중의 tert-부틸 1-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)사이클로프로판카복실레이트(200 mg, 558 μmol)와 4 M HCl의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 89%.

[1123] 중간체 C36. 2-사이클로부틸-7-이소프로필-2,5-디하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온



[1124] 단계 1. 2-메틸-1-(1H-피라졸-3-일)프로판-1-온. N-메톡시-N,2-디메틸-프로판아미드(5.07 g, 38.7 mmol)를 N₂ 하에 0℃에서 THF(1.3 M, 59.5 ml, 77.4 mmol) 중의 i-PrMgCl·LiCl 착물 용액과 THF(100 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 3-요오도-1H-피라졸(5.0 g, 25.8 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 25℃로 가온한 후 추가 3시간 동안 교반하였다. 25℃에서 포화 NH₄Cl(aq)(100 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 50 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다.

[1126] 단계 2. 1-(4-요오도-1H-피라졸-3-일)-2-메틸프로판-1-온. NIS(12.2 g, 54.3 mmol)를 N₂ 하에 25℃에서 AcOH(60 ml) 중의 2-메틸-1-(1H-피라졸-3-일)프로판-1-온(5.0 g, 36.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 8시간 동안 교반한 다음, H₂O(60 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 1:1)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 62%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.78 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 1H), 1.08 (d, J = 7 Hz, 6H).

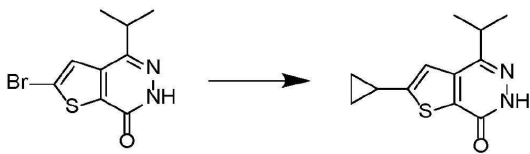
[1127] 단계 3. 1-(1-사이클로부틸-4-요오도-1H-피라졸-3-일)-2-메틸프로판-1-온. 브로모사이클로부탄(33.5 mmol, 3.16 ml)을 25℃에서 DMF(60 ml) 중의 1-(4-요오도-1H-피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온(5.9 g, 22.3 mmol)과 K₂CO₃(4.63 g, 33.5 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을

H₂O(50 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 50 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 1:1)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 51%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 5.20 - 4.70 (m, 1H), 3.95 - 3.50 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 4H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

[1128] 단계 4. 메틸 1-사이클로부틸-3-이소부틸-1H-피라졸-4-카복실레이트. TEA(1.31 ml, 9.43 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(230 mg, 314 μmol)을 25°C에서 MeOH(10 ml) 중의 1-(1-사이클로부틸-4-요오도-피라졸-3-일)-2-메틸-프로판-1-온(1.0 g, 3.14 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 진공 퍼지하고 CO로 3회 다시 채운 후 CO 하에 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. H₂O(10 ml)을 미정제 물질에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여, 그 자체로 사용된 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

[1129] 단계 5. 2-사이클로부틸-7-이소프로필-2,5-디하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온. N₂H₄·H₂O(6.34 ml, 128 mmol)을 N₂ 하에 25°C에서 EtOH(20 ml) 중의 메틸 1-사이클로부틸-3-(2-메틸프로파노일)피라졸-4-카복실레이트(1.6 g, 6.39 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 25°C로 냉각시키고 1 M HCl(aq)(25 ml)으로 희석하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 감압 하에 건조하여 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 40%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 1H), 5.20 - 4.80 (m, 1H), 3.50 - 3.10 (m, 1H), 2.58 - 2.44 (m, 4H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

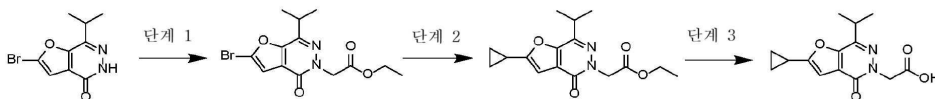
[1130] 중간체 C37. 2-사이클로프로필-4-이소프로필티에노[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[1131]

[1132] 사이클로프로필보론산(245 mg, 2.86 mmol), 트리사이클로헥실포스핀(62 mg, 220 μmol, 10 mol%), K₃PO₄(1.63 g, 7.69 mmol) 및 Pd(OAc)₂(25 mg, 110 μmol)을 N₂ 하에 25°C에서 톨루엔(6 ml) 및 H₂O(0.3 ml) 중의 2-브로모-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(중간체 C34, 600 mg, 2.20 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 ml)로 희석한 다음 EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 39%.

[1133] 중간체 C38. 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소푸로[2,3-d]피리다진-5(4H)-일)아세트산



[1134]

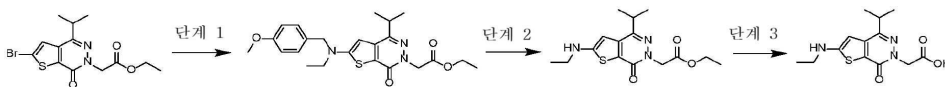
[1135] 단계 1. 에틸 2-(2-브로모-7-이소프로필-4-옥소푸로[2,3-d]피리다진-5(4H)-일)아세테이트. K₂CO₃(1.13 g, 8.17 mmol) 및 에틸 2-브로모아세테이트(361 μl, 3.27 mmol)를 25°C에서 DMF(10 ml) 중의 2-브로모-7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C32, 700 mg, 2.72 mmol)의 용액에 첨가한 후, 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 황색 오일로서 표제 화합

물을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

[1136] 단계 2. 에틸 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소푸로[2,3-*d*]피리다진-5(4*H*)-일)아세테이트. 사이클로프로필보르산(375 mg, 4.37 mmol), Pd(OAc)₂(33 mg, 146 μmol), P(Cy)₃(83 mg, 291 μmol) 및 K₃PO₄(2.16 g, 10.2 mmol)을 25°C에서 톨루엔(20 ml) 및 H₂O(2 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-*d*]피리다진-5-일)아세테이트(1.0 g, 2.91 mmol)의 용액에 첨가한 후, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C로 냉각시키고, H₂O(20 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 1:1)로 정제하여 황색 검으로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 68%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.80 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.19 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 1.00 - 0.93 (m, 2H).

[1137] 단계 3. 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소푸로[2,3-*d*]피리다진-5(4*H*)-일)아세트산. LiOH·H₂O(62 mg, 1.48 mmol)을 25°C에서 THF(2 ml) 및 H₂O(0.4 ml) 중의 에틸 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-*d*]피리다진-5-일)아세테이트(150 mg, 493 μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 M HCl(aq)으로 pH 약 4로 조절하고 에틸 아세테이트(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 40%.

[1138] 중간체 C39. 2-(2-(에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소티에노[2,3-*d*]피리다진-6(7*H*)-일)아세트산



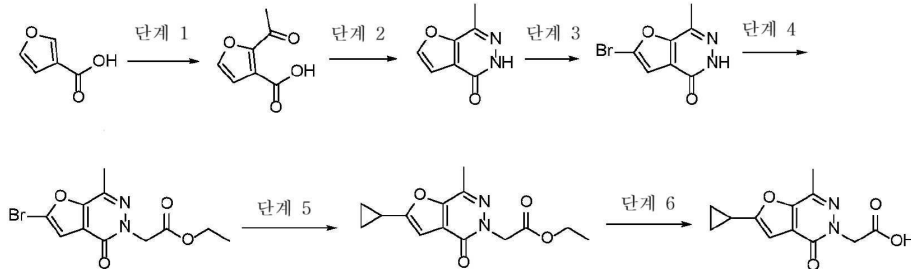
[1139] 단계 1. 에틸 2-(2-(에틸(4-메톡시벤질)아미노)-4-이소프로필-7-옥소티에노[2,3-*d*]피리다진-6(7*H*)-일)아세테이트. BINAP(69 mg, 111 μmol), N-[(4-메톡시페닐)메틸]에탄아민(552 mg, 3.34 mmol), Pd(OAc)₂(25.0 mg, 111 μmol) 및 Cs₂CO₃(544 mg, 1.67 mmol)을 25°C에서 디옥산(4 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-*d*]피리다진-6-일)아세테이트(중간체 D4, 400 mg, 1.11 mmol)의 용액에 첨가한 후, 혼합물을 105°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 H₂O(4 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 4 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(4 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 81%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.26 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 1.25 - 1.11 (m, 12H).

[1141] 단계 2. 에틸 2-(2-(에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소티에노[2,3-*d*]피리다진-6(7*H*)-일)아세테이트. 에틸 2-[2-(에틸-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-*d*]피리다진-6-일)아세테이트(200 mg, 451 μmol)와 TFA(2 ml)의 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 86%.

[1142] 단계 3. 2-(2-(에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소티에노[2,3-*d*]피리다진-6(7*H*)-일)아세트산. LiOH·H₂O(65 mg, 1.55 mmol)을 25°C에서 THF(1 ml) 및 H₂O(1 ml) 중의 에틸 2-[2-(에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-*d*]피리다진-6-일)아세테이트(250 mg, 773 μmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(3 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 3 ml)로 추출하였다. 이어서, 수층을 2 N HCl 수용액으로 pH = 4 내지 5로 조절하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 3 ml)

로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 88%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.65 (br., 1H), 7.65 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.35 - 3.02 (m, 3H), 1.24 - 1.17 (m, 9H).

[1143] 중간체 D1. 2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트산



[1144]

[1145] 단계 1. 2-아세틸푸란-3-카복실산. LDA(THF 중의 2 M, 223 ml)를 N₂ 하에 -78°C에서 THF(200 ml) 중의 푸란-3-카복실산(25 g, 223 mmol, 1 eq)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. N-메톡시-N-메틸-아세트아미드(35.57 ml, 335 mmol)를 생성된 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(200 ml)으로 킨칭하고, 2 M HCl을 사용하여 pH 약 5로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc(5 x 200 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 200 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 23%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.47 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H).

[1146] 단계 2. 7-메틸-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온. NH₂NH₂·H₂O(50.5 ml, 1.04 mol) 및 TsOH(17.9 g, 104 mmol)를 25°C에서 n-BuOH(100 ml) 중의 2-아세틸푸란-3-카복실산(8.0 g, 51.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 140°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 침전된 고체를 모으고 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 58%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.63 (br. s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

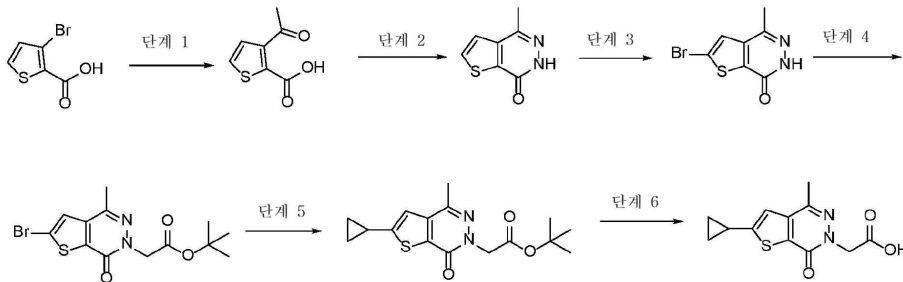
[1147] 단계 3. 2-브로모-7-메틸-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온. n-BuLi(n-헥산 중의 2.5 M, 22.9 ml, 45.8 mmol)을 N₂ 하에 -78°C에서 THF(50 ml) 중의 7-메틸-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(4.3 g, 28.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄(3.44 ml, 28.6 mmol)을 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 0°C에서 H₂O(30 ml)를 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 12%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.74 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

[1148] 단계 4. 에틸 2-(2-브로모-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트. K₂CO₃(1.45 g, 10.5 mmol) 및 에틸 2-브로모아세테이트(444 μl, 4.02 mmol)를 25°C에서 DMF(20 ml) 중의 2-브로모-7-메틸-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(800 mg, 3.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 정량적. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.40 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

[1149] 단계 5. 에틸 2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트. 사이클로프로필보론산 (450 mg, 5.24 mmol), Pd(OAc)₂(39 mg, 175 μmol, 0.05 eq), P(Cy)₃(98 mg, 349 μmol) 및 K₃PO₄(2.59 g, 12.2 mmol)을 N₂ 하에 25°C에서 톨루엔(20 ml) 및 H₂O(2 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트(1.1 g, 3.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 45%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.80 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.10 - 1.04 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H).

[1150] 단계 6. 2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트산. LiOH·H₂O(196 mg, 4.67 mmol)을 25°C에서 THF(10 ml) 및 H₂O(2.5 ml) 중의 에틸 2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트(430 mg, 1.56 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 2 M HCl을 사용하여 pH를 약 5로 조절하고 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 정량적. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (br. s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.10 - 1.02 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H).

[1151] 중간체 D2. 2-(2-사이클로프로필-4-메틸-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세트산



[1152] 단계 1. 3-아세틸티오펜-2-카복실산. n-BuLi(헥산 중의 2.5 M, 116 ml, 290 mmol)을 질소 하에 -78°C에서 THF(200 ml) 중의 3-브로모티오펜-2-카복실산(20 g, 96.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. N-메톡시-N-메틸-아세트아미드(12.32 ml, 116 mmol)를 생성된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 포화 NH₄Cl 수용액(100 ml)으로 킨칭한 다음, 생성된 혼합물을 1 M HCl으로 pH 약 2로 조절하고 EtOAc(3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 52%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.17 (br. s, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

[1154] 단계 2. 4-메틸-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온. NH₂NH₂·H₂O(96.2 ml, 1.94 mol)을 25°C에서 EtOH(165 ml) 중의 3-아세틸티오펜-2-카복실산(16.5 g, 97.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 감압 하에 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 56%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.56 (br. s, 1H), 8.23 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

[1155] 단계 3. 2-브로모-4-메틸-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온. n-BuLi(헥산 중의 2.5 M, 18.3 ml, 36.6 mmol)을 -78°C에서 THF(55 ml) 중의 4-메틸-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(3.8 g, 22.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후, 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라플루오로에탄(17.8 g, 68.6 mmol)으로 처리하였다. 생성된 용액을 N₂ 하에 추가 2시간 동안 -78°C에서 교반하였다. 0°C에서 포화 NH₄Cl 수용액(20 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭한 후, 생성된 혼합물을 H₂O(20 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 30 ml)로 추출하였다.

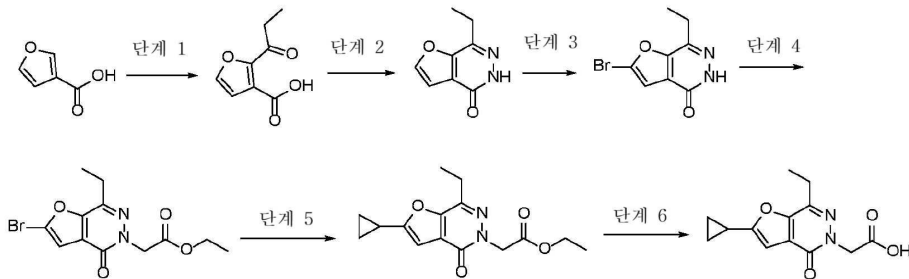
합한 유기층을 염수(2 x 20 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 TLC(SiO₂, 1:1 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 32%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 2.45 (s, 3H).

[1156] 단계 4. tert-부틸 2-(2-브로모-4-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트. tert-부틸 2-브로모아세테이트(588 μl, 3.98 mmol)를 25°C에서 DMF(6.5 ml) 중의 2-브로모-4-메틸-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(650 mg, 2.65 mmol)과 Cs₂CO₃(2.59 g, 7.96 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(7 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 7 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(7 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 25% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 63%.

[1157] 단계 5. tert-부틸 2-(2-사이클로프로필-4-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트. Pd(OAc)₂(14.7 mg, 65.4 μmol), K₃PO₄(972 mg, 4.58 mmol), P(Cy)₃(42.4 μl, 131 μmol) 및 사이클로프로필보론산(112 mg, 1.31 μmol)을 25°C에서 톨루엔(5 ml) 및 H₂O(0.25 ml) 중의 tert-부틸 2-(2-브로모-4-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(470 mg, 1.31 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 환류 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 72%.

[1158] 단계 6. 2-(2-사이클로프로필-4-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세트산. TFA(541 μl, 7.30 mmol)를 0°C에서 DCM(2.6 ml) 중의 tert-부틸 2-(2-사이클로프로필-4-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(260 mg, 811 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 98%.

[1159] 중간체 D3. 2-(2-사이클로프로필-7-에틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트산



[1160]

[1161] 단계 1. 2-프로파노일푸란-3-카복실산. LDA(THF 중의 2 M, 44.6 ml, 89.2 mmol)를 -78°C에서 THF(50 ml) 중의 푸란-3-카복실산(5.0 g, 44.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반한 후, N-메톡시-N-메틸-프로판아미드(7.84 g, 66.9 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 N₂ 하에 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(50 ml)으로 켄칭하고, 생성된 혼합물을 수성 2 M HCl으로 pH 약 5로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc(5 x 70 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 70 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 41%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.45 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.00 (q, J = 8 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 8 Hz, 3H).

[1162] 단계 2. 7-에틸-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온. TsOH(6.14 g, 35.7 mmol) 및 N₂H₄·H₂O(17.70 ml, 357 mmol)을 25°C에서 n-BuOH(30 ml) 중의 2-프로파노일푸란-3-카복실산(3.0 g, 17.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 환류 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였고, 필터 케이크를 감압 하에 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 55%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65

(s, 1H), 8.20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 2.85 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 8$ Hz, 3H).

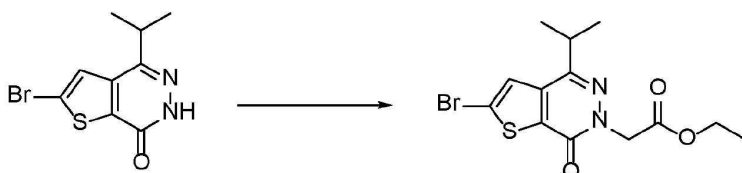
[1163] 단계 3. 2-브로모-7-에틸-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온. n-BuLi(n-헥산 중의 2.5 M, 6.1 ml, 15.3 mmol)을 -78 °C에서 THF(10 ml) 중의 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄(1.46 ml, 12.2 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 7-에틸-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(1.0 g, 6.09 mmol)을 -78°C에서 생성된 용액에 첨가한 후, 용액을 N₂ 하에 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl(10 ml)을 첨가하여 혼합물을 채킹하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 x 30 mm 3 μm; 이동상: [물(HCl) - ACN]; B: 20% 내지 40%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 14%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 2.81 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 8$ Hz, 3H).

[1164] 단계 4. 에틸 2-(2-브로모-7-에틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트. 에틸 2-브로모아세테이트(100 μl, 0.91 mmol) 및 Cs₂CO₃(804 mg, 2.47 mmol)을 25°C에서 DMF(1.6 ml) 중의 2-브로모-7-에틸-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(200 mg, 0.82 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(2 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 6 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 81%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.16 - 4.13 (m, 2H), 2.83 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 1.24 - 1.20 (m, 6H).

[1165] 단계 5. 에틸 2-(2-사이클로프로필-7-에틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트. 에틸 2-(2-브로모-7-에틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트(0.22 g, 0.67 mmol), K₃PO₄(497 mg, 2.34 mmol), P(Cy)₃(21.7 μl, 67 μmol) 및 Pd(OAc)₂(7.5 mg, 33.4 μmol)을 25°C에서 톨루엔(4 ml) 및 H₂O(0.4 ml) 중의 사이클로프로필보론산(69 mg, 0.80 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(4 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 4 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(4 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 TLC(SiO₂, 석유 에테르 중의 1:5 EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 41%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.80 (s, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 2H), 4.14 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.30 - 1.15 (m, 6H), 1.10 - 1.04 (m, 2H), 1.00 - 0.93 (m, 2H).

[1166] 단계 6. 2-(2-사이클로프로필-7-에틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트산. LiOH·H₂O(34.7 mg, 0.83 mmol)을 25°C에서 THF(0.8 ml) 및 H₂O(0.2 ml) 중의 에틸 2-(2-사이클로프로필-7-에틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트(80 mg, 0.28 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(1 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 수층을 2 M HCl 으로 pH 약 5로 조절하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 61%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.98 (br. s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.82 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1.09 - 1.04 (m, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 2H).

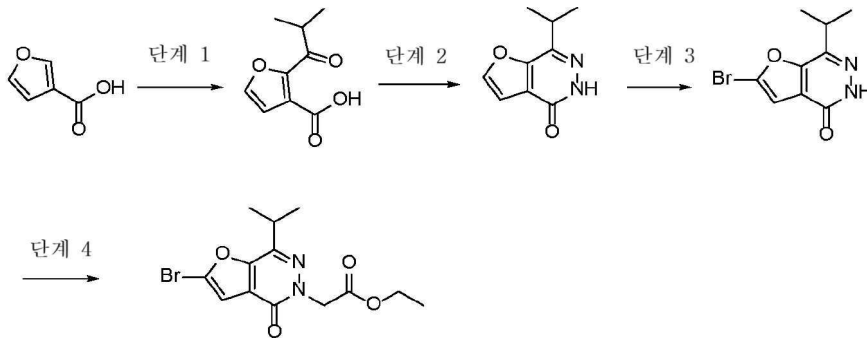
[1167] 중간체 D4. 에틸 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트



[1168]

[1169] 에틸 2-브로모아세테이트(526 μ l, 4.76 mmol)를 25°C에서 DMF(10 ml) 중의 2-브로모-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(중간체 C19, 1.0 g, 3.66 mmol)과 Cs₂CO₃(3.58 g, 11.0 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O(10 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 25% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 76%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (s, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 4.25 - 4.10 (m, 2 H), 3.35 - 3.32 (m, 1 H), 1.23 (d, J = 7 Hz, 6 H), 1.25 - 1.15 (m, 3 H).

[1170] **중간체 D5. 에틸 2-[2-브로모-4-옥소-7-(프로판-2-일)-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]아세테이트**



[1171]

[1172] **단계 1. 2-(2-메틸프로파노일)푸란-3-카복실산.** LDA(THF 중의 2 M, 26.8 ml, 53.6 mmol)를 -78°C에서 THF(50 ml) 중의 푸란-3-카복실산(3.0 g, 26.8 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. RM을 -78°C에서 N-메톡시-N,2-디메틸-프로판아미드(5.27 g, 40.2 mmol)로 처리하고, 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(30 ml)으로 킨칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(5 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 30 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(100% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 92%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.65 - 3.49 (m, 1H), 1.65 - 0.96 (m, 6H).

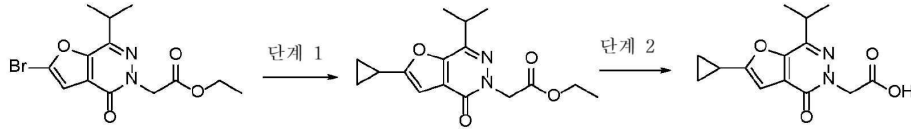
[1173] **단계 2. 7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온.** NH₂NH₂·H₂O(10.9 ml, 220 mmol) 및 TsOH(3.78 g, 22.0 mmol)를 25°C에서 n-BuOH(30 ml) 중의 2-(2-메틸프로파노일)푸란-3-카복실산(2.0 g, 11.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여, 그 자체로 사용된 황색 고체로서 표제 화합물(2.0 g)을 제공하였다.

[1174] **단계 3. 2-브로모-7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온.** n-BuLi(THF 중의 2.5 M, 3.59 ml, 7.18 mmol)을 -78°C에서 THF(15 ml) 중의 7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(800 mg, 4.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄(647 μ l, 5.39 mmol)으로 처리하였다. 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 H₂O(10 ml)을 첨가하여 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 20 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 10% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 24%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (s, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7 Hz, 6H).

[1175] **단계 4. 에틸 2-[2-브로모-4-옥소-7-(프로판-2-일)-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]아세테이트.** K₂CO₃(1.13 g, 8.17 mmol) 및 에틸 2-브로모아세테이트(361 μ l, 3.27 mmol)를 25°C에서 DMF(10 ml) 중의 2-브로모-7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(700 mg, 2.72 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수

(10 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여, 그 자체로 사용된 황색 오일로서 표제 화합물(1.0 g)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

[1176] **중간체 D6. 2-[2-사이클로프로필-4-옥소-7-(프로판-2-일)-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]아세트산**

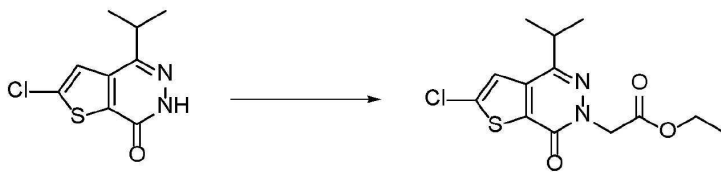


[1177]

[1178] **단계 1. 에틸 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트.** 사이클로프로필 보론산(375 mg, 4.37 mmol), Pd(OAc)₂(33 mg, 0.15 mmol), P(Cy)₃(94 μl, 0.29 mmol) 및 K₃PO₄(2.16 g, 10.2 mmol)을 25°C에서 톨루엔(20 ml) 및 H₂O(2 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트(중간체 D5, 1.0 g, 2.91 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 10% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 황색 검으로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 68%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.80 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.19 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 1.00 - 0.93 (m, 2H).

[1179] **단계 2. 2-[2-사이클로프로필-4-옥소-7-(프로판-2-일)-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]아세트산.** LiOH · H₂O(62 mg, 1.48 mmol)을 25°C에서 THF(2 ml) 및 H₂O(0.4 ml) 중의 에틸 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트(150 mg, 0.49 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 M HCl로 pH 약 4로 조절하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 40%.

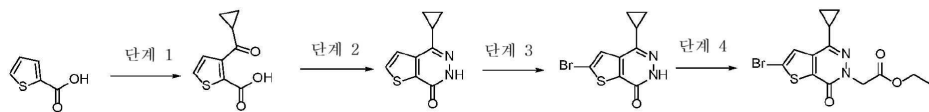
[1180] **중간체 D7. 에틸 2-(2-클로로-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트**



[1181]

[1182] 중간체 C9 및 에틸 브로모아세테이트를 사용하여 중간체 D4와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 81%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.16 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

[1183] **중간체 D8. 에틸 2-(2-브로모-4-사이클로프로필-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트**



[1184]

[1185] **단계 1. 3-(사이클로프로판카보닐)티오펜-2-카복실산.** n-BuLi(헥산 중의 2.5 M, 187 ml, 468 mmol)을 N₂ 하에 -78°C에서 THF(300 ml) 중의 티오펜-2-카복실산(30 g, 234 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후, N-메톡시-N 메틸-사이클로프로판 카복사미드(39.3 g, 304 mmol)로 적가 처리하였다. RM을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 25°C에서 포화 수성 NH₄Cl(300 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀘칭하였다.

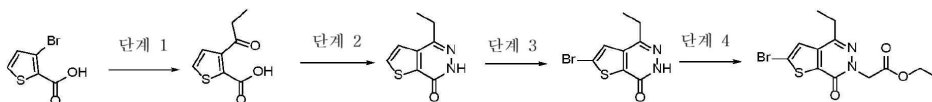
생성된 혼합물을 디클로로메탄(3 x 300 ml)으로 추출하였다. 수층을 2 M HCl으로 pH 약 3으로 산성화하고 H₂O(300 ml)로 희석하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄(3 x 300 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(300 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 37%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.80 (br. s, 1H), 7.87 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.5 - 2.40 (m, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 4H).

[1186] 단계 2. 4-사이클로프로필-6H-티오펜-2-카복실산(13 g, 66.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 환류 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 EtOH을 제거하였다. 잔사를 H₂O(130 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 130 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(130 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 79%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 1.01 - 0.90 (m, 4H).

[1187] 단계 3. 2-브로모-4-사이클로프로필-6H-티오펜-2-카복실산(5.0 g, 26.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 질소 하에 -78°C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로-에탄(3.75 ml, 31.2 mmol)으로 처리하였다. 용액을 N₂ 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl(50 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 키펀칭하고, 반응 혼합물을 H₂O(50 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 상기 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Agela DuraShell C18 250 x 70 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 27% 내지 50%, 20분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 30%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.86 - 12.57 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.01 - 0.85 (m, 4H).

[1188] 단계 4. 에틸 2-(2-브로모-4-사이클로프로필-7-옥소-6H,7H-티오펜-2-일)아세테이트. Cs₂CO₃(2.34 g, 7.19 mmol) 및 에틸 2-브로모아세테이트(345 μl, 3.12 mmol)를 N₂ 하에 25°C에서 DMF(6.5 ml) 중의 2-브로모-4-사이클로프로필-6H-티오펜-2-카복실산(650 mg, 2.40 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(6.5 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 6.5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(6.5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 91%.

[1189] 중간체 D9. 에틸 2-(2-브로모-4-에틸-7-옥소-6H,7H-티오펜-2-일)아세테이트



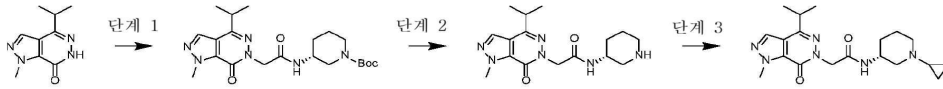
[1190]

[1191] 단계 1. 3-프로파노일티오펜-2-카복실산. n-BuLi(헥산 중의 2.5 M, 241 ml, 241 mmol)을 -78°C에서 THF(500 ml) 중의 3-브로모티오펜-2-카복실산(50 g, 241 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반한 후, N-메톡시-N-메틸-프로판아미드(34.0 g, 290 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 -78°C에서 6시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl(500 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 키펀칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 500 ml)로 추출하였다. 수층을 2 M HCl으로 pH 약 2로 조절하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 500 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수(500 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 0% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 67%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 13.52 (br. s, 1H), 7.88 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5 Hz, 1H),

2.83 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J = 8$ Hz, 3H).

[1192] 단계 2, 3 및 4는 중간체 D8과 유사하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 7.95 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.15 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 2.88 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 1.23 - 1.18 (m, 6H).

[1193] **화합물 1.** N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]-2-(4-이소프로필-1-메틸-7-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-6-일)아세트아미드

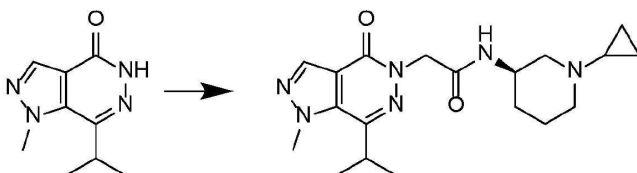


[1194] 단계 1. *tert*-부틸 (3R)-3-[[2-(4-이소프로필-1-메틸-7-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-6-일)아세트]아미노]피페리딘-1-카복실레이트. Cs_2CO_3 (1.07 g, 3.28 mmol) 및 *tert*-부틸 (3R)-3-[(2-클로로아세트)아미노]피페리딘-1-카복실레이트(중간체 B1, 453 mg, 1.64 mmol)를 25°C에서 DMF(2.1 ml) 중의 4-이소프로필-1-메틸-6H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7-온(중간체 C1, 210 mg, 1.09 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. RM을 감압 하에 농축하고, 물(10 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. FCC(SiO_2 , 석유 에테르 중의 2% 내지 5% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. $Y = 85\%$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.76 - 4.59 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.01 - 2.70 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 11H), 1.27 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

[1196] 단계 2. 2-(4-이소프로필-1-메틸-7-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-6-일)-N-[(3R)-3-피페리딜]아세트아미드 하이드로클로라이드. EtOAc 중의 4 M HCl(4 ml) 중의 *tert*-부틸 (3R)-3-[[2-(4-이소프로필-1-메틸-7-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-6-일)아세트]아미노]피페리딘-1-카복실레이트(400 mg, 925 μmol)의 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여, 정제 없이 사용된 황색 고체로서 표제 화합물(정량적)을 제공하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 - 9.05 (m, 2H), 8.43 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 3H), 2.91 - 2.66 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.70 - 1.67 (m, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

[1197] 단계 3. N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]-2-(4-이소프로필-1-메틸-7-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-6-일)아세트아미드. (1-에톡시사이클로프로폭시)-트리메틸-실란(409 μl , 2.04 mmol), NaBH_3CN (93.0 mg, 1.48 mmol) 및 AcOH(16.9 μl , 296 μmol)을 N_2 하에 25°C에서 MeOH(1.5 ml) 중의 2-(4-이소프로필-1-메틸-7-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-6-일)-N-[(3R)-3-피페리딜]아세트아미드 하이드로클로라이드(150 mg, 370 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 12시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과하여 모으고 진공에서 건조하였다. 고체를 물(3 ml)로 분쇄하고 진공에서 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. $Y = 33\%$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.74 - 3.52 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.73 - 1.54 (m, 3H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.25 - 1.10 (m, 1H), 0.39 - 0.37 (m, 2H), 0.27 - 0.17 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373.2$.

[1198] **화합물 2.** N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]-2-(7-이소프로필-1-메틸-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트아미드



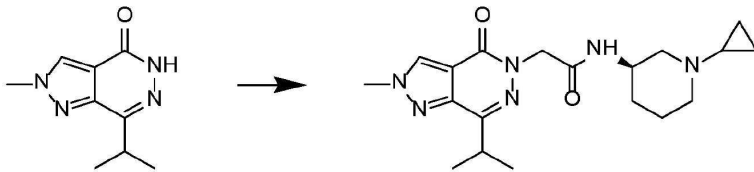
[1199]

[1200]

2-클로로-N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]아세트아미드(중간체 A2, 16.9 μl , 1.04 mmol)를 25°C에서 DMF(1 ml) 중의 7-이소프로필-1-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(중간체 C2, 100 mg, 0.52 mmol)과 Cs₂CO₃(339 mg, 1.04 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. RM을 60°C에서 12시간 동안 교반하고, 물(1 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini NX-C₁₈(75 x 30 mm, 3 μm); 이동상: [물(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 13% 내지 43%, 10분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 41%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 2.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.18 (t, J = 10 Hz, 1H), 2.04 (t, J = 10 Hz, 1H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.22 - 1.09 (m, 1H), 0.40 - 0.35 (m, 2H), 0.26 - 0.18 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 373.3.

[1201]

화합물 3. N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]-2-(7-이소프로필-2-메틸-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트아미드



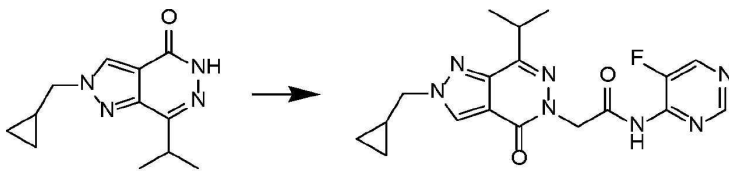
[1202]

[1203]

2-클로로-N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]아세트아미드(중간체 A2, 169 mg 0.78 mmol)를 25°C에서 DMF(1 ml) 중의 7-이소프로필-2-메틸-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(중간체 C3, 100 mg, 0.52 mmol)과 Cs₂CO₃(339 mg, 1.04 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. RM을 물(1 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C₁₈, 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [물(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 23% 내지 53%, 10분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 14%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.75 - 3.50 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.88 - 2.70 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.75 - 1.50 (m, 4H), 1.49 - 1.40 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 0.50 - 0.35 (m, 2H), 0.30 - 0.15 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 373.3.

[1204]

화합물 4. 2-[2-(사이클로프로필메틸)-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일]-N-(5-플루오로피리미딘-4-일)아세트아미드



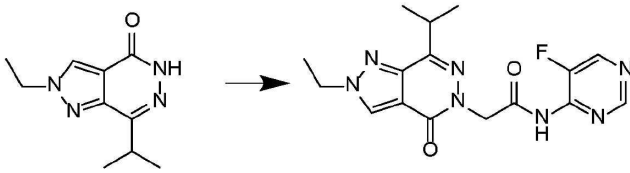
[1205]

[1206]

LiHMDS(THF 중의 1 M, 258 μl , 0.258 mmol)를 0°C에서 DMF(1 ml) 중의 2-(사이클로프로필메틸)-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(중간체 C4, 30 mg, 129 μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. DMF(0.5 ml) 중의 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-4-일)아세트아미드(중간체 B1, 36.7 mg, 194 μmol)의 용액을 0°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 30°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액(1 ml)으로 킨칭하고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C₁₈, 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [물(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 15% 내지 40%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 47%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.82 - 8.79 (m,

2H), 8.78 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.27 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 0.61 - 0.54 (m, 2H), 0.49 - 0.43 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 386.2$.

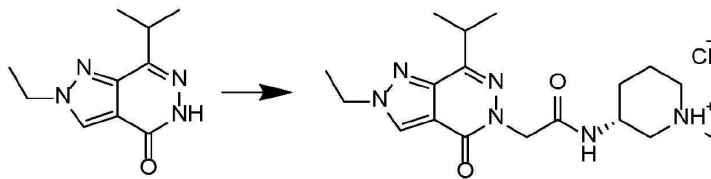
[1207] **화합물 5.** 2-(2-에틸-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(5-플루오로피리미딘-4-일)아세트아미드



[1208]

[1209] LiHMDS(THF 중의 1 M, 1.94 ml, 1.94 mmol)을 0°C에서 DMF(1 ml) 중의 2-에틸-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(중간체 C5, 200 mg, 0.97 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. DMF(0.5 ml) 중의 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-4-일)아세트아미드(중간체 B1, 276 mg, 1.45 mmol)의 용액을 0°C에서 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 30°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(1 ml)으로 킨칭하고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 x 30 mm, 3 μm; 이동상: [물(0.04% HCl) - ACN]; B: 5% 내지 30%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 30%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.43 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 1.49 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 7$ Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 360.1$.

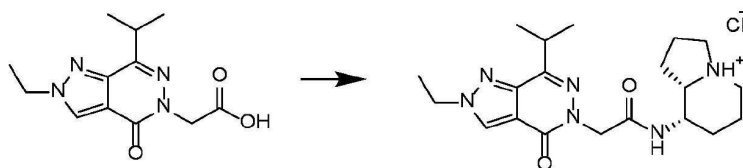
[1210] **화합물 6.** 2-(2-에틸-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아세트아미드



[1211]

[1212] DMF(1 ml) 중의 2-클로로-N-[(3R)-1-메틸-3-피페리딜]아세트아미드(중간체 A3, 97.1 mg, 509 μmol), Cs₂CO₃(442 mg, 1.36 mmol) 및 2-에틸-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(중간체 C5, 70 mg, 339 μmol)의 혼합물을 60°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C₁₈, 75 x 30 mm, 3 μm; 이동상: [물(0.04% HCl)-ACN]; B: 1% 내지 25%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 25%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 - 10.36 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 - 8.26 (m, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.40 - 3.08 (m, 3H), 2.90 - 2.70 (m, 4H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 1.92 - 1.61 (m, 3H), 1.48 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 7$ Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 361.2$.

[1213] **화합물 7.** N-[시스-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타하이드로인돌리진-8-일]-2-(2-에틸-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트아미드 하이드로클로라이드

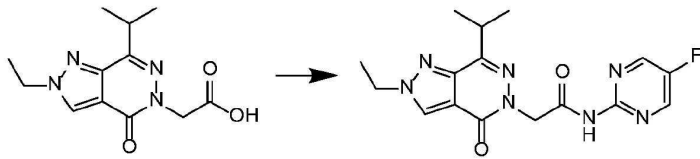


[1214]

[1215] HATU(86.3 mg, 227 μmol)를 0°C에서 DMF(1 ml) 중의 2-(2-에틸-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트산(중간체 C6, 60 mg, 227 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다.

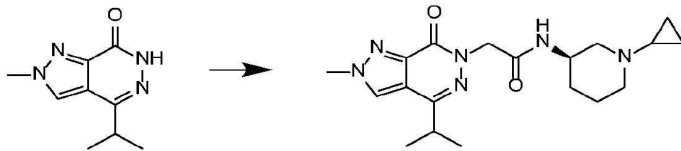
시스-1,2,3,5,6,7,8,8a-옥타하이드로인돌리진-8-아민 하이드로클로라이드(40.1 mg, 227 μ mol) 및 DIPEA(119 μ l, 681 μ mol)를 0°C에서 첨가하였다. RM을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C₁₈, 80 x 30 mm, 3 μ m; 이동상: [물(HCl) - ACN]; B: 1% 내지 30%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 31%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 - 10.39 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.28 - 8.16 (m, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.56 - 3.33 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.14 - 2.90 (m, 2H), 2.89 - 2.73 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 4H), 1.80 - 1.58 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 4H), 1.30 (d, J = 7 Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 387.2.

[1216] **화합물 8.** 2-(2-에틸-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드



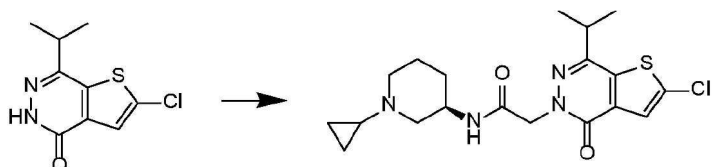
[1217] [1218] 2-(2-에틸-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트산(중간체 C6, 400 mg, 1.51 mmol), COMU(843 mg, 1.97 mmol) 및 N-메틸모르폴린(166 μ l, 1.51 mmol)을 25°C에서 ACN(5 ml) 중의 5-플루오로피리미딘-2-아민(중간체 B2, 257 mg, 2.27 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C₁₈, 250 x 50 mm, 10 μ m; 이동상: [물(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 10% 내지 50%, 10분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 50%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 3H), 5.01 (s, 2H), 4.43 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 1.49 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 7 Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 360.2.

[1219] **화합물 9.** N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]-2-(4-이소프로필-2-메틸-7-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-6-일)아세트아미드



[1220] [1221] 2-클로로-N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]아세트아미드(중간체 A2, 338 mg, 1.56 mmol) 및 Cs₂CO₃(509 mg, 1.56 mmol)을 25°C에서 DMF(3 ml) 중의 4-이소프로필-2-메틸-6H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7-온(중간체 C7, 150 mg, 780 μ mol)의 용액에 첨가하였다. RM을 N₂ 하에 50°C에서 17시간 동안 교반한 후 여과하고, 여액을 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C₁₈, 150 x 40 mm, 10 μ m; 이동상: [물(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 15% 내지 45%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 18%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.71 - 3.57 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.82 (d, J = 9 Hz, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.18 (t, J = 9 Hz, 1H), 2.04 (t, J = 9 Hz, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 7H), 0.41 - 0.34 (m, 2H), 0.26 - 0.16 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 373.1.

[1222] **화합물 10.** 2-(2-클로로-7-이소프로필-4-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-5-일)-N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]아세트아미드



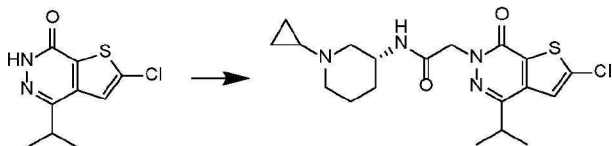
[1223]

[1224]

2-클로로-N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]아세트아미드(중간체 A2, 133 mg, 612 μmol) 및 Cs_2CO_3 (299 mg, 918 μmol)을 DMF(2 ml) 중의 2-클로로-7-이소프로필-5H-티에노[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C8, 70 mg, 306 μmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18, 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 40% 내지 60%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 48%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.91 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.55 - 3.71 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.86 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.75 (m, 1H), 2.18 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 2.04 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 1.53 - 1.74 (m, 3H), 1.45 - 1.20 (m, 8H), 0.32 - 0.47 (m, 2H), 0.15 - 0.29 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409.2$.

[1225]

화합물 11. 2-(2-클로로-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)-N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]아세트아미드



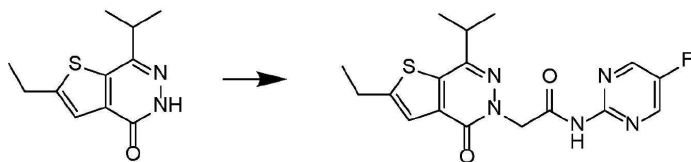
[1226]

[1227]

2-클로로-N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]아세트아미드(중간체 A2, 71.1 mg, 328 μmol) 및 Cs_2CO_3 (107 mg, 328 μmol)을 25°C에서 DMF(1 ml) 중의 2-클로로-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(중간체 C8, 50 mg, 219 μmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 50°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 25 mm, 5 μm ; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 25% 내지 65%, 10분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 51%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.98 - 7.89 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 2.84 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.18 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.74 - 1.54 (m, 3H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.30 - 1.15 (m, 7H), 0.43 - 0.33 (m, 2H), 0.29 - 0.17 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409.2$.

[1228]

화합물 12. 2-(2-에틸-7-이소프로필-4-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-5-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드

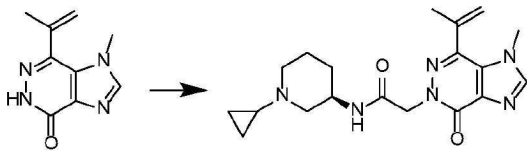


[1229]

[1230]

2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B2, 85.3 mg, 450 μmol) 및 Cs_2CO_3 (220 mg, 675 μmol)을 25°C에서 DMF(2 ml) 중의 2-에틸-7-이소프로필-5H-티에노[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C10, 50 mg, 225 μmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 80°C에서 2시간 동안 교반한 후 진공에서 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [물(NH_4HCO_3) - ACN]; B: 30% 내지 60%, 10분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 59%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.99 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 9H). LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 376.2$.

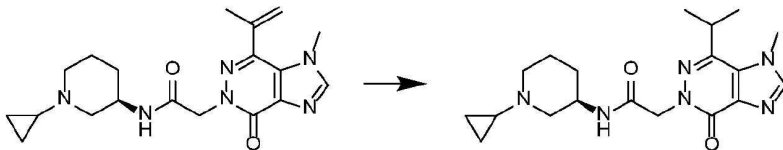
[1231] **화합물 13.** N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]-2-(7-이소프로페닐-1-메틸-4-옥소-이미다조[4,5-d]피리다진-5-일)아세트아미드



[1232]

[1233] NaH(미네랄 오일 중의 60%, 25.2 mg, 631 μmol) 및 2-클로로-N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]아세트아미드(중간체 A2, 137 mg, 631 μmol)를 0°C에서 THF(2 ml) 중의 4-이소프로페닐-3-메틸-6H-이미다조[4,5-d]피리다진-7-온(중간체 C11, 60 mg, 315 μmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 55°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물(1 ml)을 적가하고 생성된 혼합물을 5분 동안 교반한 다음 에틸 아세테이트(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 25 mm, 5 μm ; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 5% 내지 45%, 10분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 53%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 - 3.56 (m, 1H), 2.84 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.74 - 1.53 (m, 3H), 1.47 - 1.13 (m, 2H), 0.45 - 0.30 (m, 2H), 0.29 - 0.19 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 371.3$.

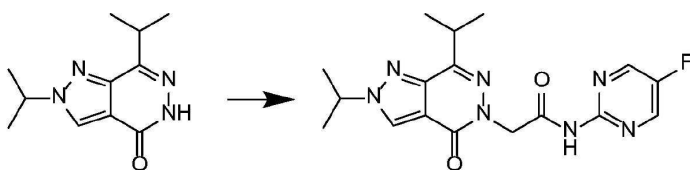
[1234] **화합물 14.** N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]-2-(7-이소프로페닐-1-메틸-4-옥소-이미다조[4,5-d]피리다진-5-일)아세트아미드



[1235]

[1236] 탄소상 10% Pd(물 중의 50%, 40 mg)을 N_2 하에 25°C에서 MeOH(1 ml) 중의 N-[(3R)-1-사이클로프로필-3-피페리딜]-2-(7-이소프로페닐-1-메틸-4-옥소-이미다조[4,5-d]피리다진-5-일)아세트아미드(화합물 13, 40 mg, 108 μmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 H_2 로 여러 번 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 (15 psi) 하에 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 25 mm, 5 μm ; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 20% 내지 50%, 10분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 40%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 2.83 (d, J = 9 Hz, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.25 - 1.99 (m, 2H), 1.71 - 1.52 (m, 3H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 1.30 - 1.16 (m, 7H), 0.42 - 0.34 (m, 2H), 0.26 - 0.18 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373.3$.

[1237] **화합물 15.** 2-(2,7-다이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드

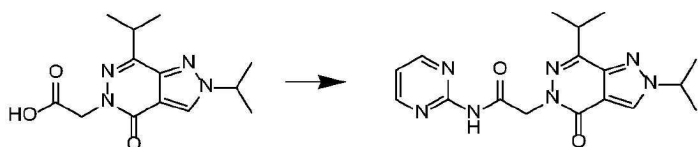


[1238]

[1239] LiHMDS(THF 중의 1 M, 0.91 ml, 0.91 mmol)를 0°C에서 DMF(0.5 ml) 중의 2,7-다이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(100 mg, 454 μmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 후, DMF(0.5 ml) 중의 2-클로로-N-(5-플루오

로피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B2, 129 mg, 681 μmol)의 용액을 첨가하였다. RM을 25°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl (1 ml)으로 켄칭하고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 25 mm, 5 μm ; 이동상: [물(NH_4HCO_3) - ACN]; B: 20% 내지 50%, 10분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 24%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 1.54 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 7 Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 374.0.

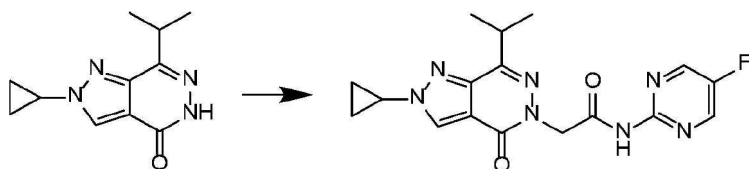
[1240] **화합물 16. 2-(2,7-디이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-피리미딘-2-일-아세트아미드**



[1241]

[1242] 2-(2,7-디이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트산(중간체 C12, 50 mg, 180 μmol), COMU(115 mg, 269 μmol) 및 N-메틸모르폴린(20 μl , 180 μmol)을 25°C에서 ACN(1 ml) 중의 피리미딘-2-아민(25.6 mg, 269 μmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [물(NH_4HCO_3) - ACN]; B: 20% 내지 50%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 25%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.87 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 1.54 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 7 Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 356.2.

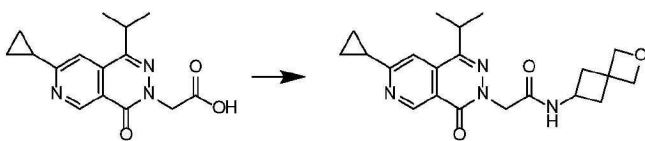
[1243] **화합물 17. 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1244]

[1245] LiHMDS(THF 중의 1 M, 1.37 ml, 1.37 mmol) 및 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B2, 130 mg, 687 μmol)를 25°C에서 DMF(3 ml) 중의 2-사이클로프로필-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(중간체 C13, 0.15 g, 687 μmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [물(NH_4HCO_3) - ACN]; B: 20% 내지 50%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 10%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 1.30 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.28 - 1.25 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 372.0.

[1246] **화합물 18. 2-(7-사이클로프로필-1-이소프로필-4-옥소-피리도[3,4-d]피리다진-3-일)-N-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)아세트아미드**

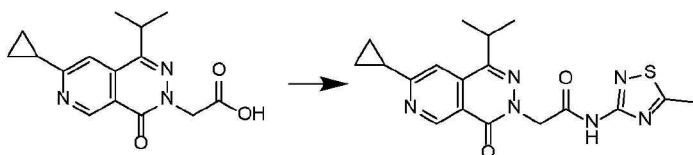


[1247]

[1248] HATU(105 mg, 277 μmol)를 0°C에서 DMF(1 ml) 중의 2-(7-사이클로프로필-1-이소프로필-4-옥소-피리도[3,4-d]피리다진-3-일)아세트산(중간체 C14, 53 mg, 184 μmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분

동안 교반하였다. 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-아민 하이드로클로라이드(41.4 mg, 277 μmol) 및 DIPEA(112 μl , 646 μmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2 ml)로 희석하고, DCM(3 x 2 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18, 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 20% 내지 50%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 71%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 1.24 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.13 - 1.07 (m, 4H). LCMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ = 383.2.

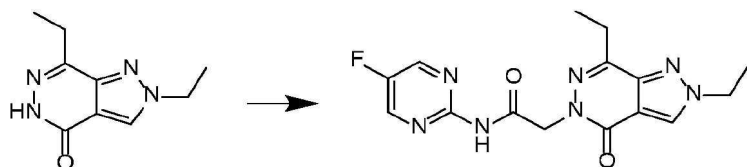
[1249] **화합물 19.** 2-(7-사이클로프로필-1-이소프로필-4-옥소-피리도[3,4-d]피리다진-3-일)-N-(5-메틸-1,2,4-티아디아졸-3-일)아세트아미드



[1250]

[1251] COMU(112 mg, 261 μmol), 5-메틸-1,2,4-티아디아졸-3-아민(39.6 mg, 344 μmol) 및 N-메틸모르폴린(19.1 μl , 174 μmol)을 25°C에서 ACN(0.5 ml) 중의 2-(7-사이클로프로필-1-이소프로필-4-옥소-피리도[3,4-d]피리다진-3-일)아세트산(중간체 C14, 50 mg, 174 μmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반한 후 진공에서 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18, 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [물(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 25% 내지 50%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 60% 수율. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.51 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.16 - 1.08 (m, 4H). LCMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ = 385.2.

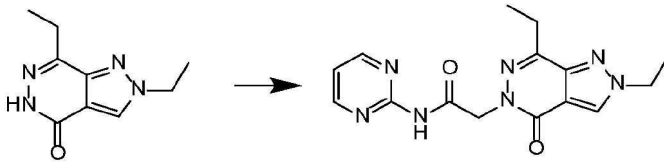
[1252] **화합물 20.** 2-(2,7-디에틸-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드



[1253]

[1254] LiHMDS(THF 중의 1 M, 728 μl)를 0°C에서 DMF(1 ml) 중의 2,7-디에틸-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(합성에 대해서는 중간체 C15 참조)(70 mg, 364 μmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. DMF(0.2 ml) 중의 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B2, 104 mg, 546 μmol)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. RM을 25°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NH₄Cl(1 ml)으로 켄칭하고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [물(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 10% 내지 40%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 32%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.77 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 4.43 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.84 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7 Hz, 3H). LC-MS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ = 346.2.

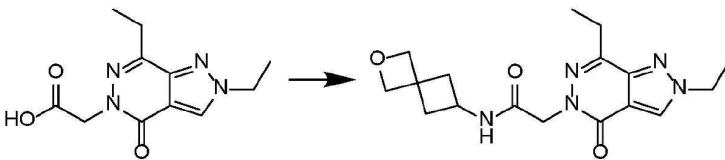
[1255] **화합물 21. 2-(2,7-디에틸-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-피리미딘-2-일-아세트아미드**



[1256]

[1257] LiHMDS(THF 중의 1 M, 1.04 ml, 1.04 mmol)를 0°C에서 DMF(1 ml) 중의 2,7-디에틸-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(합성에 대해서는 중간체 C15 참조)(100 mg, 0.52 mmol)의 용액에 첨가하였다. 20분 동안 교반한 후, DMF(0.5 ml) 중의 2-클로로-N-피리미딘-2-일-아세트아미드(중간체 B3, 134 mg, 780 μmol)의 용액을 적가하였다. RM을 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 물(3 ml)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18, 100 x 30 mm, 10 μm; 이동상: [물(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 5% 내지 35%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 28%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.43 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.84 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ = 328.2.

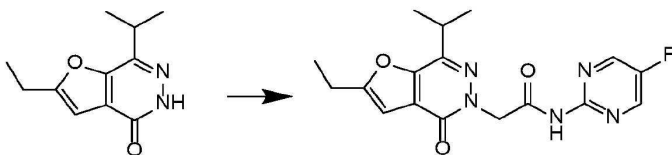
[1258] **화합물 22. 2-(2,7-디에틸-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)아세트아미드**



[1259]

[1260] HATU(98.8 mg, 260 μmol)를 0°C에서 DMF(0.5 ml) 중의 2-(2,7-디에틸-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트산(중간체 C15, 50 mg, 200 μmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, DIPEA(139 μl, 799 μmol) 및 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-아민 하이드로클로라이드(44.8 mg, 300 μmol)를 첨가하였다. RM을 N₂ 하에 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18, 100 x 30 mm, 10 μm; 이동상: [물(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 5% 내지 35%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 39%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.68 - 4.51 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.45 - 4.38 (m, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.82 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.51 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.48 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7 Hz, 3H). LC-MS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ = 346.2.

[1261] **화합물 23. 2-(2-에틸-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드**

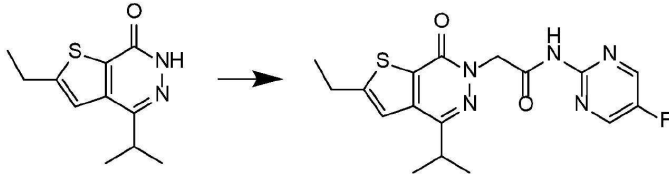


[1262]

[1263] Cs₂CO₃(158 mg, 485 μmol) 및 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B2, 91.9 mg, 485 μmol)를 25°C에서 DMF(1 ml) 중의 2-에틸-7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C16, 50 mg, 242 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 30% 내지 60%, 10분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 17%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (br. s, 1H), 8.76 (s, 2H), 6.81

(s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 2.85 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 9H). LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 360.0$.

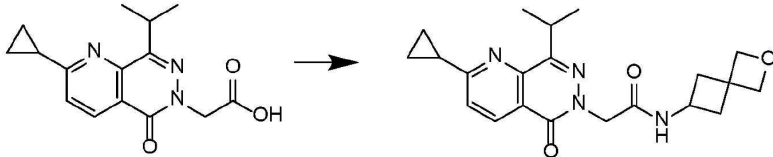
[1264] **화합물 24.** 2-(2-에틸-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드



[1265]

[1266] Cs_2CO_3 (440 mg, 1.35 mmol) 및 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드 (중간체 B2, 128 mg, 675 μ mol)를 25°C에서 DMF (2 ml) 중의 2-에틸-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온 (중간체 C17, 100 mg, 450 μ mol)의 용액에 첨가하였다. RM을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (3 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트 (3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (3 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC (컬럼: Waters Xbridge BEH C_{18} 100 x 30 mm, 10 μ m; 이동상: [물 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 30% 내지 60%, 10분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. $Y = 13\%$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 3.01 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 7$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 376.1$.

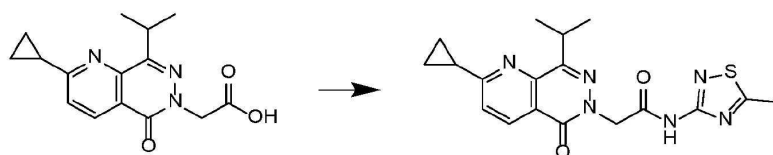
[1267] **화합물 25.** 2-(2-사이클로프로필-8-이소프로필-5-옥소-피리도[2,3-d]피리다진-6-일)-N-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)아세트아미드



[1268]

[1269] HATU (99 mg, 261 μ mol)를 0°C에서 DMF (1 ml) 중의 2-(2-사이클로프로필-8-이소프로필-5-옥소-피리도[2,3-d]피리다진-6-일)아세트산 (중간체 C18, 50 mg, 174 μ mol, Li 염)의 용액에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-아민 하이드로클로라이드 (39.1 mg, 261 μ mol) 및 DIPEA (106 μ l, 609 μ mol)를 0°C에서 첨가하였다. RM을 25°C에서 2시간 동안 교반하고, 물 (3 ml)로 희석하고, DCM (3 x 5 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (2 x 10 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC (컬럼: Waters Xbridge BEH C_{18} , 100 x 30 mm, 10 μ m; 이동상: [물 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 30% 내지 55%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. $Y = 45\%$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.21 - 1.09 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 383.2$.

[1270] **화합물 26.** 2-(2-사이클로프로필-8-이소프로필-5-옥소-피리도[2,3-d]피리다진-6-일)-N-(5-메틸-1,2,4-티아디아졸-3-일)아세트아미드



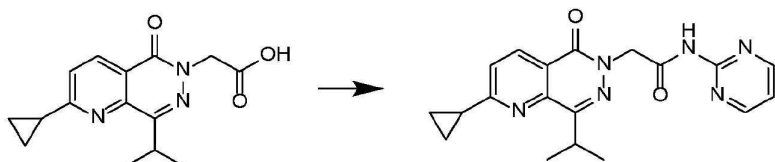
[1271]

[1272] COMU (112 mg, 261 μ mol), 5-메틸-1,2,4-티아디아졸-3-아민 (39.5 mg, 343 μ mol) 및 N-메틸모르폴린 (19.1 μ l,

174 μmol)을 25°C에서 ACN(0.5 ml) 중의 2-(2-사이클로프로필-8-이소프로필-5-옥소-피리도[2,3-d]피리다진-6-일)아세트산(중간체 C18, 50 mg, 174 μmol , Li 염)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반한 후, 진공 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18, 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 30% 내지 60%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

Y = 39%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.47 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.19 - 1.09 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 385.2$.

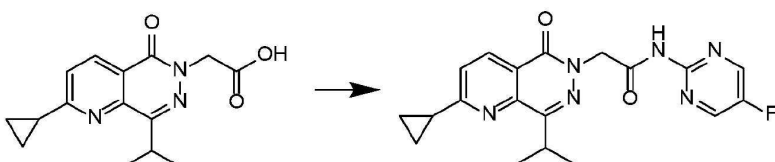
[1273] **화합물 27. 2-(2-사이클로프로필-8-이소프로필-5-옥소-피리도[2,3-d]피리다진-6-일)-N-피리미딘-2-일-아세트아미드**



[1274]

[1275] 피리미딘-2-아민(24.8 mg, 261 μmol), COMU(112 mg, 261 μmol) 및 N-메틸모르폴린(19.1 μl , 174 μmol)을 25°C에서 ACN(0.5 ml) 중의 2-(2-사이클로프로필-8-이소프로필-5-옥소-피리도[2,3-d]피리다진-6-일)아세트산(중간체 C18, 50 mg, 174 μmol , Li 염)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 x 30 mm, 3 μm ; 이동상: [물(HCl) - ACN]; B: 15% 내지 65%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 24%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 8.44 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 2.41 - 2.39 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.20 - 1.12 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365.2$.

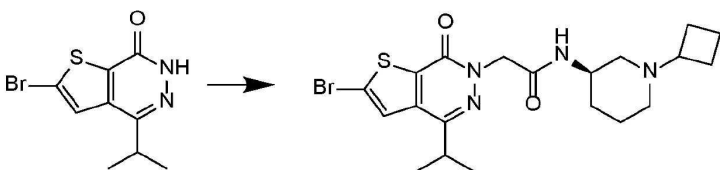
[1276] **화합물 28. 2-(2-사이클로프로필-8-이소프로필-5-옥소-피리도[2,3-d]피리다진-6-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1277]

[1278] 5-플루오로-2-아미노 피리미딘을 사용하여 화합물 27과 동일한 절차로 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. Y = 24%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.44 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 2.41 - 2.39 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.20 - 1.10 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 383.2$; RT=2.994분.

[1279] **화합물 29. 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)-N-[(3R)-1-사이클로부틸-3-피페리딜]아세트아미드**

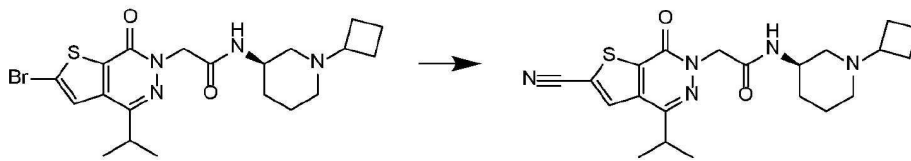


[1280]

[1281] Cs_2CO_3 (453 mg, 1.39 mmol) 및 2-클로로-N-[(3R)-1-사이클로부틸-3-피페리딜]아세트아미드(중간체 A4, 481 mg,

2.09 mmol)를 25°C에서 THF(6 ml) 중의 2-브로모-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(중간체 C19, 380 mg, 1.39 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 60°C에서 3시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(5 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 8 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Diacel Chiralpak AD(250 mm x 30 mm, 10 μm); 이동상: [MeOH 중의 0.1% NH₃H₂O]; B: 45%, 10분)로 정제하여 라세미체로서 표제 화합물을 제공하였다. SFC(조건: NH₃H₂O)에 의한 키랄 분리는 100% ee로 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 51% 수율. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz 1H), 4.70 (s, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 3.31 - 3.29 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.82 - 1.53 (m, 8H), 1.43 - 1.39 (m, 2H), 1.24 (d, J = 7 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 467.1.

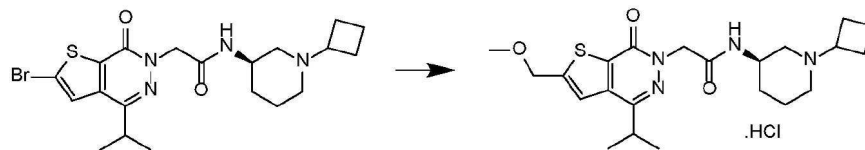
[1282] **화합물 30.**
2-(2-시아노-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)-N-[(3R)-1-사이클로부틸-3-피페리딜]아세트아미드



[1283]

[1284] Zn(CN)₂(60 μl, 941 μmol), Pd₂(dba)₃(39 mg, 43 μmol) 및 DPPF(47 mg, 86 μmol)를 25°C에서 DMF(2 ml) 중의 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)-N-[(3R)-1-사이클로부틸-3-피페리딜]아세트아미드(화합물 29, 200 mg, 428 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 반응기에서 N₂ 하에 120°C에서 1시간 동안 가열하였다. RM을 물(2 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18, 100 x 30 mm, 10 μm; 이동상: [물(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 35% 내지 55%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 10%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.51 (m, 9H), 1.48 - 1.35 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7 Hz, 7H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 414.1.

[1285] **화합물 31.** N-[(3R)-1-사이클로부틸-3-피페리딜]-2-[4-이소프로필-2-(메톡시메틸)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트아미드 하이드로클로라이드

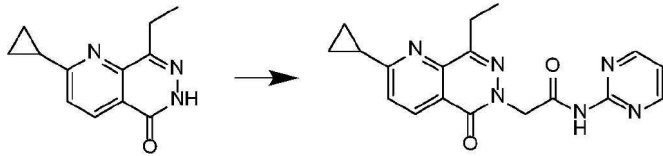


[1286]

[1287] 칼륨 트리플루오로(메톡시메틸)보라뉴이드(13.0 mg, 85.6 μmol), 디클로로니켈 1,2-디메톡시에탄(94 μg, 4.28 μmol), 4-tert-부틸-2-(4-tert-부틸-2-피리딜)피리딘(1.2 mg, 4.3 μmol), Na₂CO₃(13.6 mg, 128 μmol) 및 비스[3,5-디플루오로-2-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]이리듐 2-(2-피리딜)피리딘헥사플루오로포스페이트(2.2 mg, 2.1 μmol)를 25°C에서 DMA(0.6 ml) 중의 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)-N-[(3R)-1-사이클로부틸-3-피페리딜]아세트아미드(화합물 29, 20 mg, 42.8 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 26W CFL 조명 및 N₂ 분위기 하에 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. RM을 물(5 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 8 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 분취용 TLC(SiO₂, EtOAc:MeOH = 3:1)로 정제하여 유리 염기로서 표제 화합물을 제공하였다. 이것을 1 M HCl(2 ml)로 처리하고 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 6%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 - 9.77 (br. s, 1H), 8.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.78 (s,

2H), 4.72 (s, 2H), 3.94 - 3.65 (m, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.23 - 2.06 (m, 4H), 2.05 - 1.78 (m, 3H), 1.77 - 1.52 (m, 4H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 7$ Hz, 6H).
 LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 433.2$.

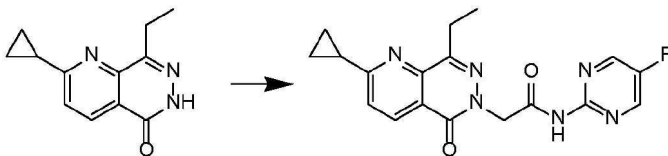
[1288] **화합물 32. 2-(2-사이클로프로필-8-에틸-5-옥소-피리도[2,3-d]피리다진-6-일)-N-피리미딘-2-일-아세트아미드**



[1289]

[1290] NaH(미네랄 오일 중의 60%, 32.5 mg, 813 μmol)를 0°C에서 DMF(0.5 ml) 중의 2-사이클로프로필-8-에틸-6H-피리도[2,3-d]피리다진-5-온(중간체 C20, 50 mg, 232 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 후, DMF(0.5 ml) 중의 2-클로로-N-피리미딘-2-일-아세트아미드(중간체 B3, 79.7 mg, 465 μmol)를 0°C에서 첨가하였다. RM을 25°C에서 2시간 동안 교반하고, 0°C에서 물(1 ml)로 켄칭하고, EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 2 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18, 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: 물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 25% 내지 55%, 10분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. $Y = 22\%$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 8.43 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.98 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.19 - 1.13 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 351.2$.

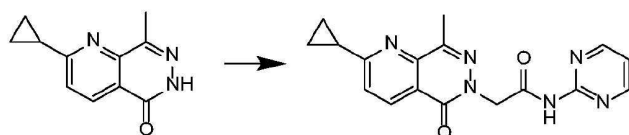
[1291] **화합물 33. 2-(2-사이클로프로필-8-에틸-5-옥소-피리도[2,3-d]피리다진-6-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1292]

[1293] 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B2)를 사용하여 화합물 32와 동일한 절차로 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. $Y = 27\%$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.43 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.98 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 369.1$.

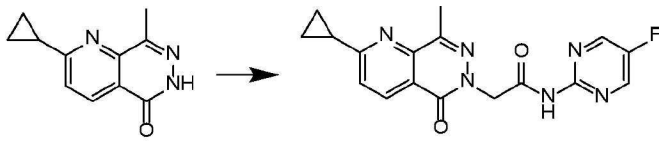
[1294] **화합물 34. 2-(2-사이클로프로필-8-메틸-5-옥소-피리도[2,3-d]피리다진-6-일)-N-피리미딘-2-일-아세트아미드**



[1295]

[1296] 2-사이클로프로필-8-메틸-6H-피리도[2,3-d]피리다진-5-온(중간체 C21) 및 2-클로로-N-피리미딘-2-일-아세트아미드(중간체 B3)를 사용하여 화합물 32와 동일한 절차로 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. $Y = 19\%$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.96 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 8.43 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 - 2.36 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 4H). ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8.63 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 8.47 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 1.29 - 1.16 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 337.1$.

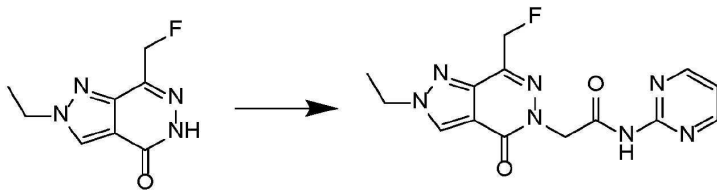
[1297] **화합물 35.** 2-(2-사이클로프로필-8-메틸-5-옥소-피리도[2,3-d]피리다진-6-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드



[1298]

[1299] 2-사이클로프로필-8-메틸-6H-피리도[2,3-d]피리다진-5-온(중간체 C21) 및 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B3)를 사용하여 화합물 32와 동일한 절차로 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. Y = 37%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.43 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 1.23 - 1.13 (m, 4H). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.59 (s, 2H), 8.47 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 4H). LCMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ = 355.2.

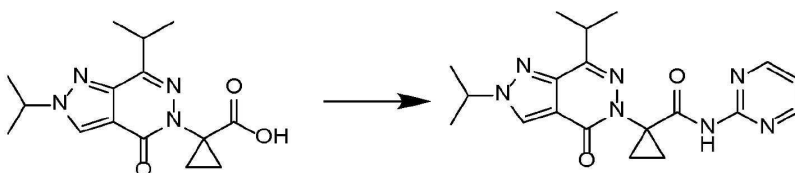
[1300] **화합물 40.** 2-(2-에틸-7-(플루오로메틸)-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1301]

[1302] NaH(15 mg, 382 μmol, 미네랄 오일 중의 60%)을 0°C에서 DMF(0.5 ml) 중의 2-에틸-7-(플루오로메틸)-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(25 mg, 127 μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, DMF(0.5 ml) 중의 2-클로로-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B3, 33 mg, 191 μmol)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 0°C에서 H₂O(0.5 ml)를 첨가하여 반응 혼합물을 쉐킷한 후, EtOAc(3 x 0.5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(0.5 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 1% 내지 35%, 10분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 19%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.47 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.51 (t, *J* = 7 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ = 332.2.

[1303] **화합물 50.** 1-(2,7-디이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(피리미딘-2-일)사이클로프로판-1-카복사미드

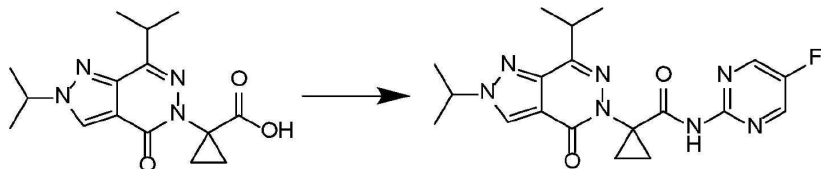


[1304]

[1305] 1-(2,7-디이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)사이클로프로판카복실산(중간체 C23, 80 mg, 263 μmol), NMM(29 μl, 263 μmol) 및 COMU(146 mg, 342 μmol)를 25°C에서 ACN(1 ml) 중의 피리미딘-2-아민(38 mg, 394 μmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 25% 내지 50%, 10분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을

제공하였다. Y = 35%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 3.28 - 3.26 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.40 - 1.37 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 7 Hz, 6H). LC-MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ = 382.2.

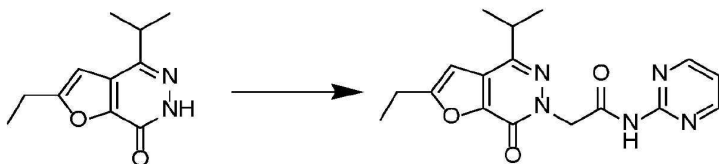
[1306] **화합물 51. 1-(2,7-디이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)사이클로프로판-1-카복사미드**



[1307]

[1308] 5-플루오로피리미딘-2-아민(17 mg, 148 μmol), COMU(55 mg, 128 mmol) 및 NMM(99 μmol, 11 μl)을 25°C에서 ACN(0.5 ml) 중의 1-(2,7-디이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)사이클로프로판 카복실산(30 mg, 99 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Odb C18 150 x 40 mm, 10 μm; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 25% 내지 60%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 63%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 3H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.39 - 1.36 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 7 Hz, 6H). LC-MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ 400.2.

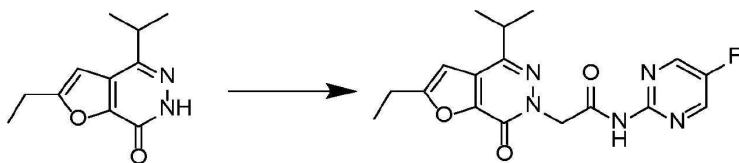
[1309] **화합물 52. 2-(2-에틸-4-이소프로필-7-옥소푸로[2,3-d]피리다진-6(7H)-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1310]

[1311] NaH(54 mg, 1.36 mmol, 미네랄 오일 중의 60%)을 0°C에서 DMF(2 ml) 중의 2-에틸-4-이소프로필-6H-푸로[2,3-d]피리다진-7-온(중간체 C25, 70 mg, 339 μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, DMF(1 ml) 중의 2-클로로-N-피리미딘-2-일-아세트아미드(87 mg, 509 μmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 25°C에서 5.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl(5 ml)을 첨가하여 혼합물을 킨칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 x 30 mm, 3 μm; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 20% 내지 30%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 17%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.86 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 9H). LCMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ = 342.2.

[1312] **화합물 53. 2-(2-에틸-4-이소프로필-7-옥소푸로[2,3-d]피리다진-6(7H)-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드**

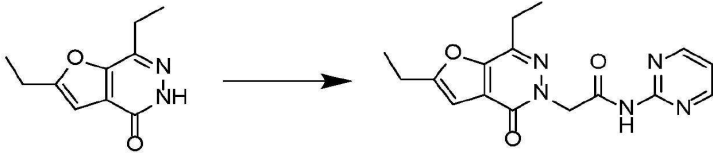


[1313]

[1314] 2-에틸-4-이소프로필-6H-푸로[2,3-d]피리다진-7-온(중간체 C25, 60 mg, 291 μmol) 및 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B2, 83 mg, 436 μmol)를 사용하여 화합물 52와 동일한 방식으로 반응을 수

행하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μ m; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN] B: 25% 내지 55%, 10분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 19%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.86 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 9H). LCMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ = 360.2.

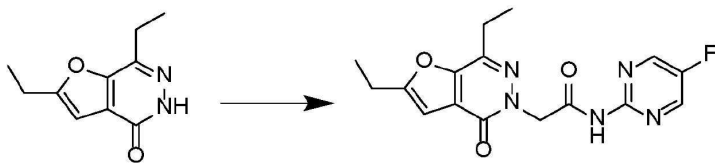
[1315] **화합물 54. 2-(2,7-디에틸-4-옥소푸로[2,3-d]피리다진-5(4H)-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1316]

[1317] 2,7-디에틸푸로[2,3-d]피리다진-4(5H)-온(중간체 C26, 60 mg, 312 μ mol) 및 2-클로로-N-피리미딘-2-일-아세트아미드(중간체 B3, 80 mg, 468 μ mol)를 사용하여 화합물 52와 동일한 방식으로 반응을 수행하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C₁₈ 100 x 30 mm, 10 μ m; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN] B: 20% 내지 50%, 10분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 35%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 1.30 - 1.20 (m, 6H). LCMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ = 328.2.

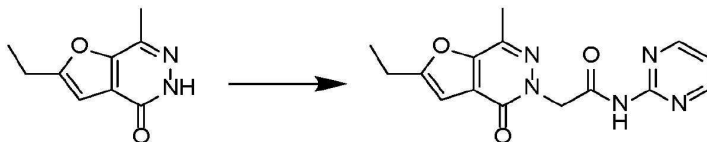
[1318] **화합물 55. 2-(2,7-디에틸-4-옥소푸로[2,3-d]피리다진-5(4H)-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1319]

[1320] 2,7-디에틸-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C26, 60 mg, 312 μ mol) 및 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B2, 89 mg, 468 μ mol)를 사용하여 화합물 52와 동일한 방식으로 반응 및 후처리를 수행하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C₁₈ 100 x 30 mm, 10 μ m; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN] B: 25% 내지 55%, 10분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 45%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 4H), 1.35 - 1.20 (m, 6H). LCMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ = 346.2.

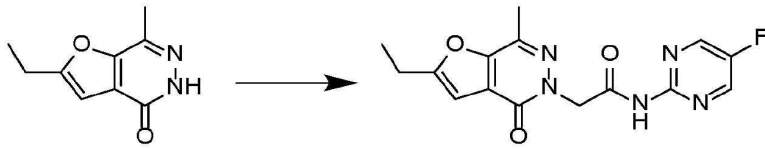
[1321] **화합물 56. 2-(2-에틸-7-메틸-4-옥소푸로[2,3-d]피리다진-5(4H)-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1322]

[1323] 2-에틸-7-메틸-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C27, 30 mg, 168 μ mol) 및 2-클로로-N-피리미딘-2-일-아세트아미드(중간체 B3, 58 mg, 337 μ mol)를 사용하여 화합물 52와 동일한 방식으로 반응 및 후처리를 수행하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C₁₈ 100 x 30 mm, 10 μ m; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN] B: 15% 내지 45%, 10분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 19%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.89 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 8 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ = 314.1.

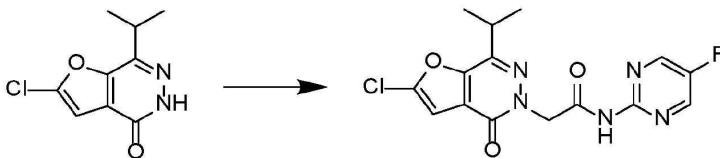
[1324] **화합물 57. 2-(2-에틸-7-메틸-4-옥소푸로[2,3-d]피리다진-5(4H)-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1325]

[1326] 2-에틸-7-메틸-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C27, 10 mg, 56 μmol) 및 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드(21 mg, 112 μmol)를 사용하여 화합물 52와 동일한 방식으로 반응 및 후처리를 수행하였다. 잔사를 동일한 규모의 반응으로부터 얻은 또 다른 배치의 잔사와 합하고, 합한 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C₁₈ 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 20% 내지 50%, 10분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 26%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.84 (q, J = 8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.28 (t, J = 8 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 332.1.

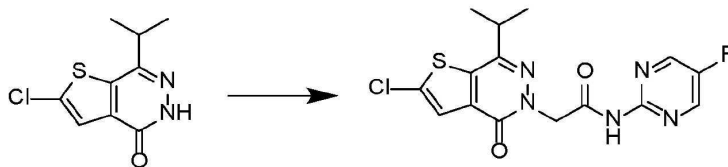
[1327] **화합물 58. 2-(2-클로로-7-이소프로필-4-옥소푸로[2,3-d]피리다진-5(4H)-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1328]

[1329] Cs₂CO₃(213 mg, 653 μmol)을 25°C에서 DMF(1 ml) 중의 2-클로로-7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C30, 50 mg, 235 μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B2, 103 mg, 544 μmol)를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 H₂O(0.5 ml)로 희석하였다. 반응 혼합물을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Obd C18 150 x 40 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 25% 내지 55%, 8분)로 직접 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다. Y = 16%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.30 -3.20 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 366.1.

[1330] **화합물 59. 2-(2-클로로-7-이소프로필-4-옥소티에노[2,3-d]피리다진-5(4H)-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드**

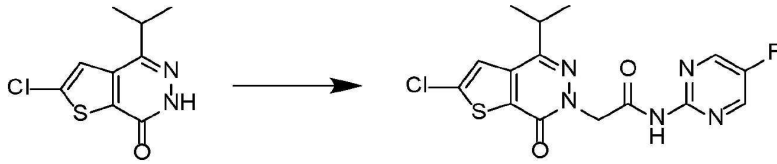


[1331]

[1332] 2-클로로-7-이소프로필-5H-티에노[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C31, 45 mg, 197 μmol) 및 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B2, 75 mg, 394 μmol)를 사용하여 화합물 52와 동일한 방식으로 반응을 수행하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Obd C18 150 x 40 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 28% 내지 58%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 23%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.15 -3.05 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 382.1.

[1333] **화합물 60. 2-(2-클로로-4-이소프로필-7-옥소티에노[2,3-d]피리다진-6(7H)-일)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아**

세트아미드



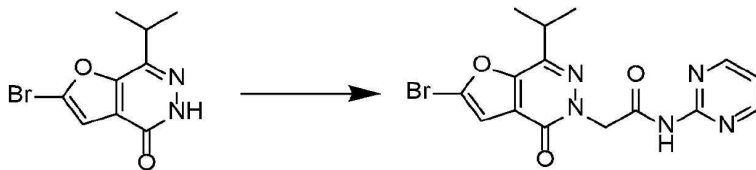
[1334]

[1335]

2-클로로-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(중간체 C9, 70 mg, 306 μmol) 및 2-클로로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B2, 87 mg, 459 μmol)를 사용하여 화합물 52와 동일한 방식으로 반응을 수행하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 30% 내지 60%, 10분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 33%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 7$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z [M+H] = 382.1.

[1336]

화합물 62. 2-(2-브로모-7-이소프로필-4-옥스피로[2,3-d]피리다진-5(4H)-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



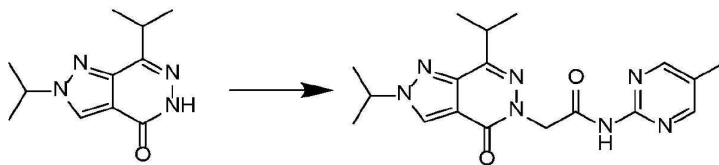
[1337]

[1338]

2-브로모-7-이소프로필-5H-피로[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C32, 50 mg, 194 μmol) 및 2-클로로-N-피리미딘-2-일-아세트아미드(중간체 B3, 67 mg, 389 μmol)를 사용하여 화합물 52와 동일한 방식으로 반응을 수행하였다. H_2O (0.5 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭하고, 생성된 혼합물을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 25% 내지 55%, 10분)로 직접 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 13%. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.22 - 3.27 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 7$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 392.1.

[1339]

화합물 63. 2-(2,7-디이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(5-메틸피리미딘-2-일)아세트아미드

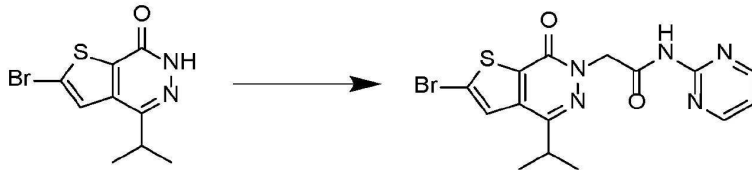


[1340]

[1341]

LiHMDS (THF 중의 1 M, 794 μl , 794 μmol)를 0°C에서 DMF(0.5 ml) 중의 2,7-디이소프로필-2,5-디하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(중간체 C12, 70 mg, 318 μmol)의 교반 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, DMF(0.5 ml) 중의 2-클로로-N-(5-메틸피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B5, 88 mg, 477 μmol)의 용액을 0°C에서 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl 수용액(2 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭하고, EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Obsd C18 150 x 40 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 20% 내지 50%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 15%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.75 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 3.27 - 3.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.32 (d, $J = 7$ Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 370.2.

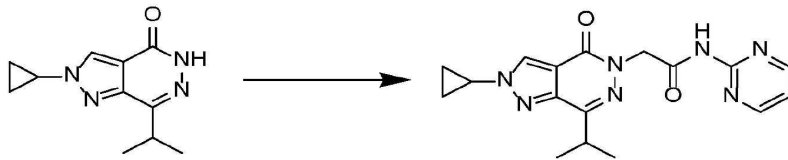
[1342] **화합물 64.** 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소티에노[2,3-d]피리다진-6(7H)-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1343]

[1344] 2-브로모-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(중간체 C34, 140 mg, 513 μmol) 및 2-클로로-N-피리미딘-2-일-아세트아미드(중간체 B3, 264 mg, 1.54 mmol)를 사용하여 화합물 52와 동일한 방식으로 반응을 수행하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Obd C18 150 x 40 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 15% 내지 45%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 24%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97 (s, 1 H), 8.68 (d, $J = 5$ Hz, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 7.21 (t, $J=5$ Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 3.39 - 3.33 (m, 1 H), 1.25 (d, $J=7$ Hz, 6 H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408.0$.

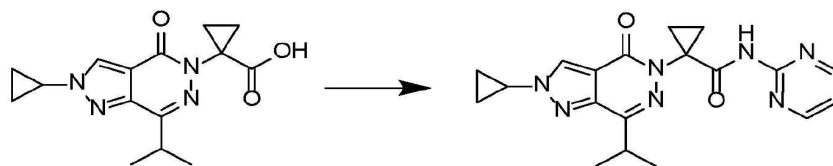
[1345] **화합물 65.** 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1346]

[1347] 0°C에서 2-사이클로프로필-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(중간체 C13, 100 mg, 458 μmol) 및 2-클로로-N-피리미딘-2-일-아세트아미드(중간체 B3, 157 mg, 916 μmol)를 사용하여 화합물 52와 동일한 방식으로 반응을 수행하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Obd C₁₈ 150 x 40 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 15% 내지 45%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 19%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.91 - 10.61 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.29 - 1.25 (m, 2H), 1.17 - 1.06 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354.0$.

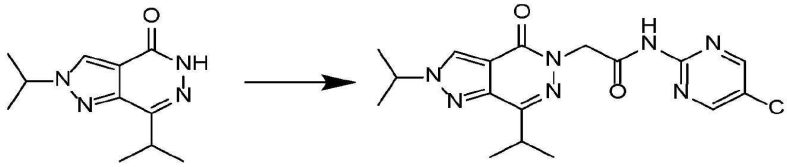
[1348] **화합물 66.** 1-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(피리미딘-2-일)사이클로프로판-1-카복사미드



[1349]

[1350] 1-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)사이클로프로판카복실산(중간체 C35, 100 mg, 331 μmol) 및 피리미딘-2-아민(47 mg, 496 μmol)을 사용하여 화합물 50과 동일한 방식으로 반응을 수행하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Obd C18 150 x 40 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 15% 내지 45%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 19%. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.00 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (d, $J=5$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J=5$ Hz, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 1H), 3.35 - 3.15 (m, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 8H), 1.26 - 1.21 (m, 2H), 1.17 - 1.08 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380.2$.

[1351] **화합물 67.** N-(5-클로로피리미딘-2-일)-2-(2,7-디이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)아세트아미드



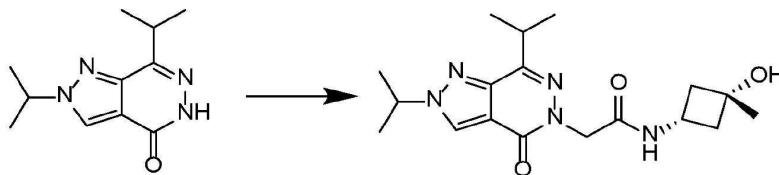
[1352]

[1353]

NaH(54 mg, 1.36 mmol, 미네랄 오일 중의 60%)을 0°C에서 DMF(3 ml) 중의 2,7-다이소프로필-2,5-디하이드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(중간체 C22, 100 mg, 454 μmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 2-클로로-N-(5-클로로피리미딘-2-일)아세트아미드(중간체 B4, 187 mg, 908 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C로 가온한 다음 추가 2시간 동안 교반하였다. 포화 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ 용액(2 ml)을 0°C에서 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 2 ml)로 추출하고 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) $\text{NH}_4\text{HCO}_3_{(\text{aq})}$ 용액 - (B) ACN]; B: 30% 내지 60%, 10분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 25%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.32 (d, $J = 7$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390.1$.

[1354]

화합물 68. 2-(2,7-다이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)아세트아미드



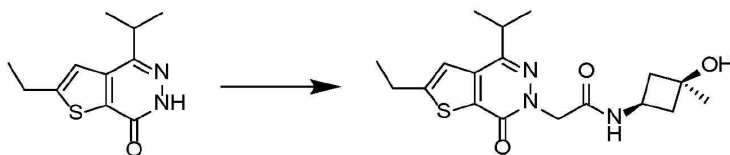
[1355]

[1356]

시스-2-클로로-N-(3-하이드록시-3-메틸-사이클로부틸)아세트아미드(중간체 B6, 97 mg, 545 μmol) 및 Cs_2CO_3 (355 mg, 1.09 mmol)을 25°C에서 DMF(0.8 ml) 중의 2,7-다이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(80 mg, 363 μmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (2 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Obd C18 150 x 40 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 25% 내지 55%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 51%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.31 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.21 (s, 3H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 362.1$.

[1357]

화합물 69. 2-(2-에틸-4-이소프로필-7-옥소티에노[2,3-d]피리다진-6(7H)-일)-N-((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)아세트아미드



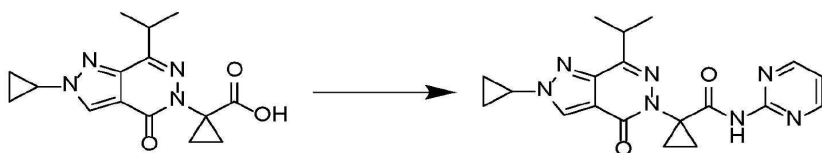
[1358]

[1359]

Cs_2CO_3 (440 mg, 1.35 mmol) 및 시스-2-클로로-N-(3-하이드록시-3-메틸-사이클로부틸)아세트아미드(중간체 B6, 160 mg, 900 μmol)를 25°C에서 DMF(1 ml) 중의 2-에틸-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(중간체 C17, 100 mg, 450 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (2 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(2 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고,

무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 80 x 40 mm, 3 μm; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 10% 내지 40%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 32%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 4.97 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 3.80 - 3.70 (m, 1 H), 3.31 - 3.25 (m, 1 H), 3.00 (q, J = 8 Hz, 2 H), 2.25 - 2.19 (m, 2 H), 1.97 - 1.90 (m, 2 H), 1.33 (t, J = 8 Hz, 3 H), 1.26 - 1.20 (m, 9 H). LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 364.2.

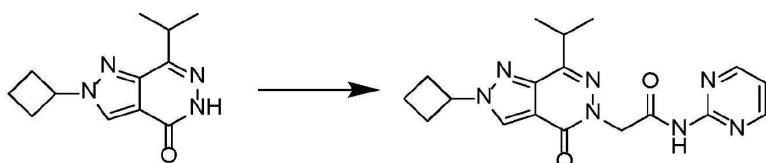
[1360] **화합물 70.** 1-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(피리미딘-2-일)사이클로프로판-1-카복사미드



[1361]

[1362] 피리미딘-2-아민(47 mg, 496 μmol), COMU(212 mg, 496 μmol) 및 NMM(36 μl, 332 μmol)을 25°C에서 ACN(1 ml) 중의 1-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)사이클로프로판카복실산(중간체 C35, 100 mg, 331 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. H₂O(1 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 희석하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Obd C18 150 x 40 mm, 10 μm; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 15% 내지 45%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 9%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 1H), 3.35 - 3.15 (m, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 8H), 1.26 - 1.21 (m, 2H), 1.17 - 1.08 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 380.2.

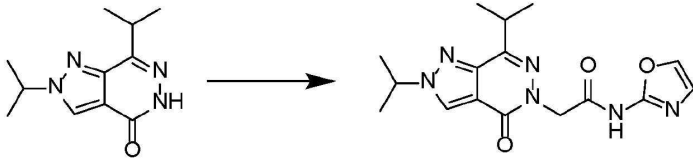
[1363] **화합물 71.** 2-(2-사이클로부틸-7-이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1364]

[1365] LiHMDS(THF 중의 1 M, 689 μl, 689 μmol)를 0°C에서 DMF(1 ml) 중의 2-사이클로부틸-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온(중간체 C36, 80 mg, 344 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 후, DMF(1 ml) 중의 2-클로로-N-피리미딘-2-일-아세트아미드(중간체 B3, 89 mg, 517 μmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 8시간 동안 교반한 후 포화 NH₄Cl(aq)(2 ml)을 첨가하여 쉐킹하고, EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 x 30 mm, 3 μm; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 25% 내지 35%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 26%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.30 - 5.00 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 4H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 368.0.

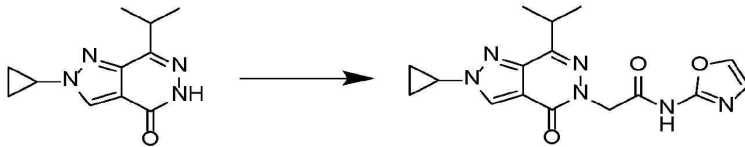
[1366] **화합물 72.** 2-(2,7-디이소프로필-4-옥소-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-옥사졸-2-일-아세트아미드



[1367]

[1368] t-BuOLi (55 mg, 681 μmol) 및 2-클로로-N-옥사졸-2-일-아세트아미드 (중간체 B7, 55 mg, 340 μmol)를 25°C에서 DMF (1 ml) 중의 2,7-디이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온 (중간체 C12, 50 mg, 227 μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (1 ml)로 희석하고, EtOAc (3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (3 x 1 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC (컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃)-(B) ACN]; B: 20% 내지 50%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 74%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 1.54 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 7 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 345.2.

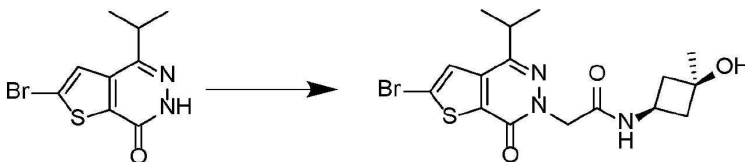
[1369] **화합물 73.** 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-2,4-디하이드로-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-5-일)-N-(옥사졸-2-일)아세트아미드



[1370]

[1371] 2-사이클로프로필-7-이소프로필-5H-피라졸로[3,4-d]피리다진-4-온 (중간체 C13, 60 mg, 275 μmol) 및 클로로-N-옥사졸-2-일-아세트아미드 (66 mg, 412 μmol)를 사용하여 화합물 72와 동일한 방식으로 반응을 수행하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC (컬럼: Waters Xbridge Prep Odb C₁₈ 150 x 40 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃)-(B) ACN]; B: 15% 내지 45%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 27%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 1.30 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.24-1.29 (m, 2H), 1.09-1.16 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 343.2.

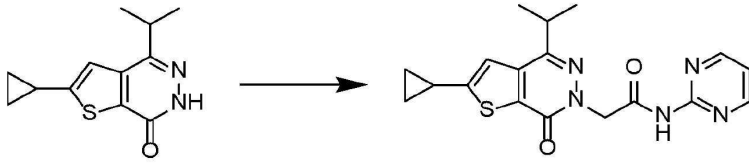
[1372] **화합물 74.** 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소티에노[2,3-d]피리다진-6(7H)-일)-N-(시스-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)아세트아미드



[1373]

[1374] 2-브로모-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온 (중간체 C34, 100 mg, 366 μmol) 및 시스-2-클로로-N-(3-하이드록시-3-메틸-사이클로부틸)아세트아미드 (중간체 B6, 130 mg, 732 μmol)를 사용하여 화합물 68과 동일한 방식으로 반응을 수행하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75 x 30 mm, 3 μm ; 이동상: [(A) 물(NH₄HCO₃)-(B) ACN]; B: 25% 내지 35%, 12분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 35%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (d, J=7 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 4.97 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 3.79 - 3.70 (m, 1 H), 3.36 - 3.32 (m, 1 H), 2.24 - 2.20 (m, 2 H), 1.96 - 1.90 (m, 2 H), 1.23 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.21 (s, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 414.1.

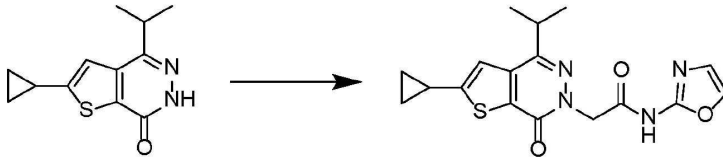
[1375] **화합물 75. 2-(2-사이클로프로필-4-이소프로필-7-옥소티에노[2,3-d]피리다진-6(7H)-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1376]

[1377] 2-사이클로프로필-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(중간체 C37, 80 mg, 341 μmol) 및 2-클로로-N-피리미딘-2-일-아세트아미드(중간체 B3, 88 mg, 512 μmol)를 사용하여 화합물 52와 동일한 방식으로 반응을 수행하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 x 30 mm, 3 μm ; 이동상: [(A) 물(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 30% 내지 45%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 9%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.93 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.50 - 3.30 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.21 - 1.16 (m, 2H), 0.95 - 0.88 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 370.1.

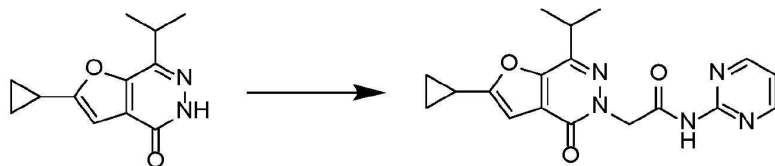
[1378] **화합물 76. 2-(2-사이클로프로필-4-이소프로필-7-옥소티에노[2,3-d]피리다진-6(7H)-일)-N-(옥사졸-2-일)아세트아미드**



[1379]

[1380] 25°C에서 2-사이클로프로필-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(중간체 C37, 100 mg, 427 μmol) 및 2-클로로-N-옥사졸-2-일-아세트아미드(중간체 B7, 137 mg, 854 μmol)를 사용하여 화합물 72와 동일한 방식으로 반응을 수행하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Ovd C18 150 x 40 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 25% 내지 45%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 12%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (br., 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 3.30 - 3.25 (m, 1 H), 2.45 - 2.25 (m, 1 H), 1.25 (d, $J = 7$ Hz, 6 H), 1.15 - 1.21 (m, 2 H), 0.86 - 0.96 (m, 2 H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 359.1.

[1381] **화합물 77. 2-(2-사이클로프로필-4-이소프로필-7-옥소푸로[2,3-d]피리다진-6(7H)-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드**

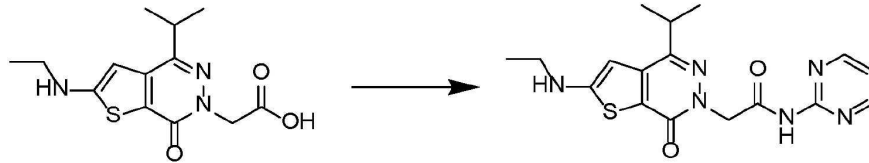


[1382]

[1383] DMF(2 ml) 중의 2-사이클로프로필-7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C29, 50 mg, 229 μmol)을 사용하여 화합물 72와 동일한 방식으로 반응을 수행하고 2-클로로-N-피리미딘-2-일-아세트아미드(중간체 B3, 79 mg, 458 μmol)를 첨가하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 25% 내지 50%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 21%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.91 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.12 - 1.04 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 354.1.

[1384] **화합물 78. 2-(2-(에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소티에노[2,3-d]피리다진-6(7H)-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트**

아미드



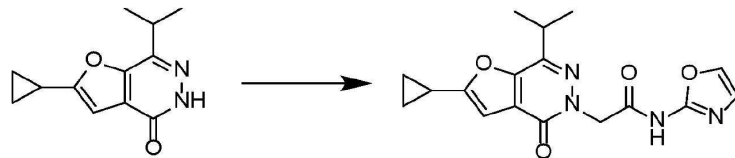
[1385]

[1386]

COMU(218 mg, 508 μmol), NMM(339 μmol , 37 μl) 및 피리미딘-2-아민(48 mg, 508 μmol)을 N_2 하에 25°C에서 ACN(1 ml) 중의 2-[2-(에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트산(중간체 C39, 100 mg, 339 μmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반한 다음, H_2O (1 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 x 30 mm, 3 μm ; 이동상: [(A) 물(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 25% 내지 45%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 17%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.86 (br., 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 3H), 1.25 - 1.15 (m, 9H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 373.2.

[1387]

화합물 79. 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소푸로[2,3-d]피리다진-5(4H)-일)-N-(옥사졸-2-일)아세트아미드



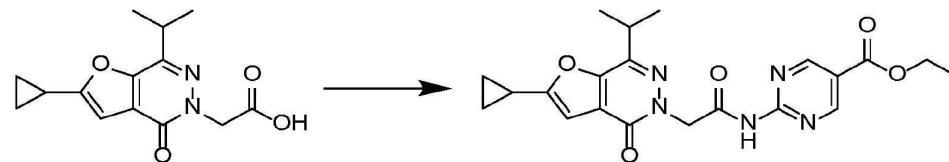
[1388]

[1389]

2-사이클로프로필-7-이소프로필-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(중간체 C29, 50 mg, 229 μmol) 및 2-클로로-N-옥사졸-2-일-아세트아미드(중간체 B7, 74 mg, 458 μmol)를 사용하여 화합물 72와 동일한 방식으로 반응을 수행하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 20% 내지 50%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 23%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.52 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 343.1.

[1390]

화합물 80. 에틸 2-(2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소푸로[2,3-d]피리다진-5(4H)-일)아세트아미도)피리미딘-5-카복실레이트

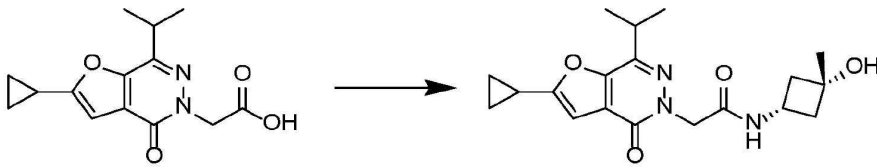


[1391]

[1392]

2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트산(55 mg, 199 μmol) 및 에틸 2-아미노피리미딘-5-카복실레이트(50 mg, 299 μmol)를 사용하여 화합물 78과 동일한 방식으로 반응을 수행하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 35% 내지 65%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 11%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.77 (br., 1H), 9.09 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.35 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.12 - 1.03 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 425.8.

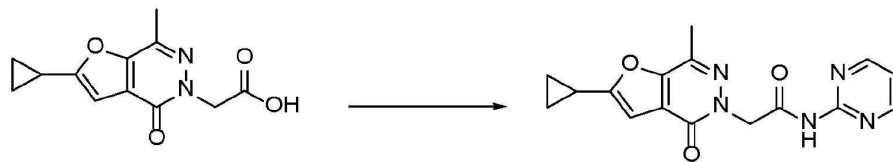
[1393] **화합물 81. 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소푸로[2,3-d]피리다진-5(4H)-일)-N-((1s,3s)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)아세트아미드**



[1394]

[1395] HATU(83 mg, 217 μmol)를 0°C에서 DMF(1 ml) 중의 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트산(중간체 C38, 40 mg, 145 μmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25°C로 가온한 후 3-아미노-1-메틸-사이클로부탄을 하이드로클로라이드(22 mg, 160 μmol) 및 DIPEA(76 μl , 434 μmol)를 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Ovd C18 150 x 40 mm, 10 μm ; 이동상: [(A) 물(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 20% 내지 50%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 86%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360.2$.

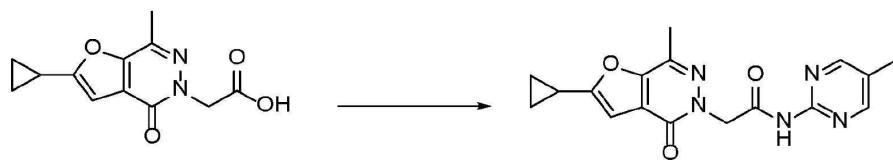
[1396] **화합물 82. 2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1397]

[1398] 피리미딘-2-아민(115 mg, 1.21 mmol), COMU(518 mg, 1.21 mmol) 및 NMM(89 μl , 0.81 mmol)을 N_2 하에 25°C에서 ACN(5 ml) 중의 2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트산(중간체 D1, 200 mg, 0.81 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Ovd C18 150 x 40 mm x 10 μm ; 이동상: [물(NH_4HCO_3) - ACN]; B: 20% 내지 50%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 42%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.91 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.10 - 1.04 (m, 2H), 0.98 - 0.94 (m, 2H).

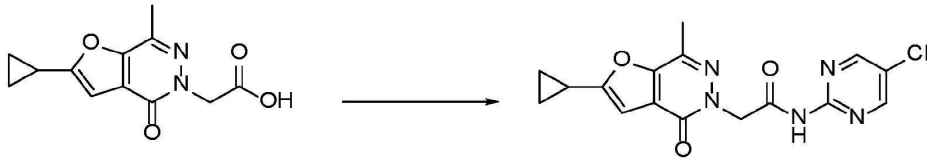
[1399] **화합물 83. 2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)-N-(5-메틸피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1400]

[1401] 중간체 D1 및 5-메틸피리미딘-2-아민을 사용하여 화합물 82와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 14%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.75 (br. s, 0.5 H), 8.52 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 - 2.17 (m, 1H), 1.09 - 1.04 (m, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.50 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.18 (m, 1H), 1.09 - 1.05 (m, 2H), 0.96 - 0.92 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340.1$.

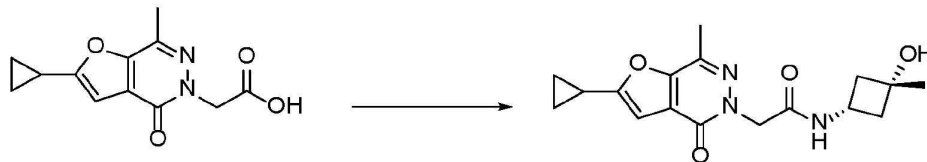
[1402] **화합물 84.** N-(5-클로로피리미딘-2-일)-2-{2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일}아세트아미드



[1403]

[1404] 중간체 D1 및 5-클로로피리미딘-2-아민을 사용하여 화합물 82와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 12%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.09 - 1.04 (m, 2H), 0.98 - 0.94 (m, 2H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8.76 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.09 - 1.04 (m, 2H), 0.97 - 0.93 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 360.1.

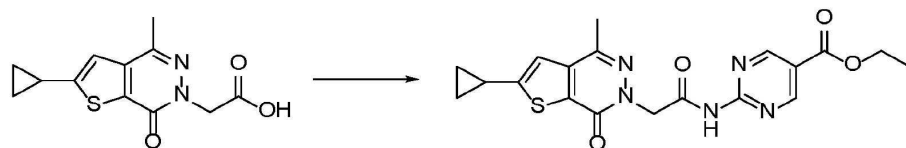
[1405] **화합물 85.** 2-{2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일}-N-[시스-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸]아세트아미드



[1406]

[1407] 중간체 D1 및 시스-3-아미노-1-메틸사이클로부탄올을 사용하여 화합물 82와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 56%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 2H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 6.76 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.11 - 1.00 (m, 2H), 0.97 - 0.90 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 332.2.

[1408] **화합물 86.** 에틸 2-(2-{2-사이클로프로필-4-메틸-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일}아세트아미도)피리미딘-5-카복실레이트

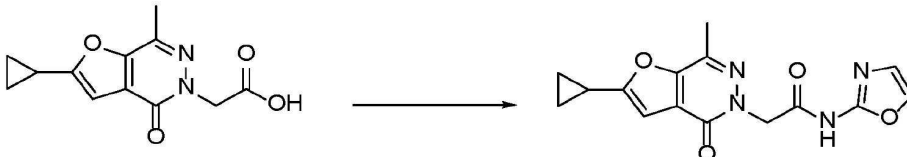


[1409]

[1410] 에틸 2-아미노피리미딘-5-카복실레이트(94.9 mg, 568 μmol), COMU(243 mg, 568 μmol) 및 NMM(41.6 μl, 378 μmol)을 25℃에서 ACN(1 ml) 중의 2-(2-사이클로프로필-4-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세트산(중간체 D2, 100 mg, 378 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(1 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 x 30 mm x 3 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 15% 내지 35%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 3.2%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s, 1 H), 9.09 (s, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 4.35 (q, J = 7 Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.40 - 2.30 (m, 1 H), 1.45 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.21 - 1.16 (m, 2 H), 0.93 - 0.88 (m, 2 H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 9.06 (s, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.41 - 4.27 (m, 2 H), 2.46 - 2.31 (m, 4 H), 1.41-1.27 (m, 3 H), 1.25 - 1.15

(m, 2 H), 0.92 - 0.86 (m, 2 H). LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 414.1$.

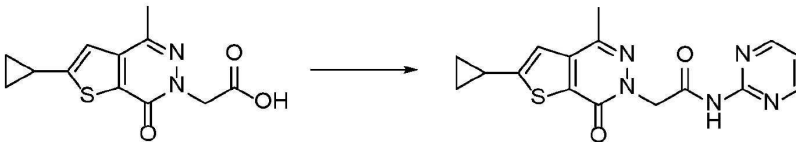
[1411] **화합물 87.** 2-{2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일}-N-(1,3-옥사졸-2-일)아세트아미드



[1412]

[1413] 중간체 D1 및 2-아미노옥사졸을 사용하여 화합물 82와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 26%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (br. s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O) δ 7.80 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.10 - 1.02 (m, 2H), 0.97 - 0.90 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 315.1$.

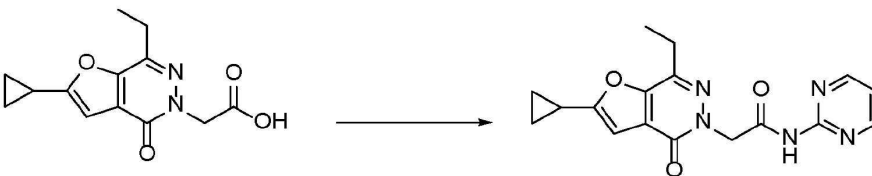
[1414] **화합물 88.** 2-{2-사이클로프로필-4-메틸-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일}-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1415]

[1416] 중간체 D2 및 2-아미노피리미딘을 사용하여 화합물 86과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 9.6%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 1.22 - 1.14 (m, 2H), 0.95 - 0.88 (m, 2H). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O) δ 8.62 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 2H), 0.91 - 0.81 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 342.1$.

[1417] **화합물 89.** 2-{2-사이클로프로필-7-에틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일}-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드

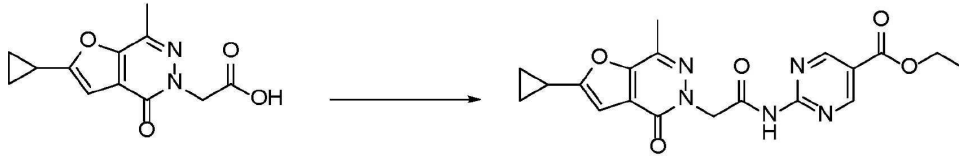


[1418]

[1419] 중간체 D3 및 피리미딘-2-아민 아미노피리미딘을 사용하여 화합물 82와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 52%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (br. s, 1H), 8.67 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.82 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1.10 - 1.04 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O) δ 8.65 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.81 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1.10 - 1.04 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 340.1$.

[1420] **화합물 90.** 에틸 2-(2-{2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일}아세트아미도)피리미

딘-5-카복실레이트



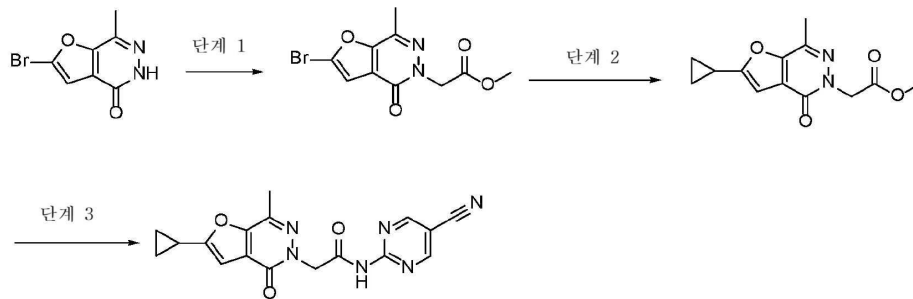
[1421]

[1422]

중간체 D1 및 에틸 2-아미노피리미딘-5-카복실레이트를 사용하여 화합물 82와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 10%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.38 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.33 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.10 - 1.00 (m, 2H), 0.99 - 0.94 (m, 2H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 9.06 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.31 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.09 - 1.02 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 2H). LCMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ = 398.2.

[1423]

화합물 91. N-(5-시아노피리미딘-2-일)-2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트아미드



[1424]

[1425]

단계 1. 메틸 2-(2-브로모-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트. Cs₂CO₃(726 mg, 2.23 mmol) 및 메틸 2-브로모아세테이트(77.1 μl, 0.82 mmol)를 25°C에서 DMF(2 ml) 중의 2-브로모-7-메틸-5H-푸로[2,3-d]피리다진-4-온(합성에 대해서는 중간체 D1 참조)(170 mg, 0.74 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 98%.

[1426]

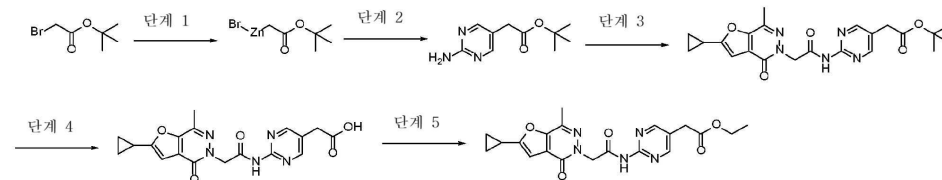
단계 2. 메틸 2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트. 사이클로프로필보론산(94 mg, 1.10 mmol), Pd(OAc)₂(8.2 mg, 37 μmol), 트리사이클로헥실포스핀(20.5 mg, 73 μmol) 및 K₃PO₄(543 mg, 2.56 mmol)을 N₂ 하에 25°C에서 톨루엔(5 ml) 및 H₂O(0.5 ml) 중의 메틸 2-(2-브로모-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트(220 mg, 0.73 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 하에 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 52%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.80 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.10 - 1.03 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H).

[1427]

단계 3. N-(5-시아노피리미딘-2-일)-2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트아미드. Al(CH₃)₃(톨루엔 중의 2 M, 0.95 ml)를 0°C에서 톨루엔(2 ml) 중의 2-아미노피리미딘-5-카보니트릴(115 mg, 0.95 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 0°C에서 메틸 2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트(100 mg, 0.38 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액(2 ml)으로 켄칭하고, EtOAc(3 x 2 ml)로

추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Odb C18 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 20% 내지 45%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 27%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.09 - 1.04 (m, 2H), 0.98 - 0.94 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 351.0.

[1428] **화합물 92. 에틸 2-[2-(2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트아미도)피리미딘-5-일]아세테이트**



[1429] 단계 1. 브로모-(2-tert-부톡시-2-옥소-에틸)아연. TMSCl(6.83 ml, 53.8 mmol)을 N₂ 하에 20℃에서 THF(1050 ml) 중의 Zn(53 g, 0.81 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. tert-부틸 2-브로모아세테이트(53.0 ml, 359 mmol)를 N₂ 하에 25℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하여 THF 중의 0.34 M 용액으로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 정량적.

[1430] 단계 2. tert-부틸 2-(2-아미노피리미딘-5-일)아세테이트. Pd₂(dba)₃(1.58 g, 1.72 mmol) 및 Xphos(1.64 g, 3.45 mmol)를 N₂ 하에 25℃에서 THF(180 ml) 중의 5-브로모피리미딘-2-아민(6.0 g, 34.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, N₂ 하에 25℃에서 브로모-(2-tert-부톡시-2-옥소-에틸)아연(THF 중의 0.34 M, 609 ml)으로 처리하였다. 혼합물을 N₂ 하에 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 0℃에서 포화 NH₄Cl 수용액(80 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭하고, EtOAc(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 20 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C₁₈ 250 x 100 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 15% 내지 45%, 18 분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 35%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

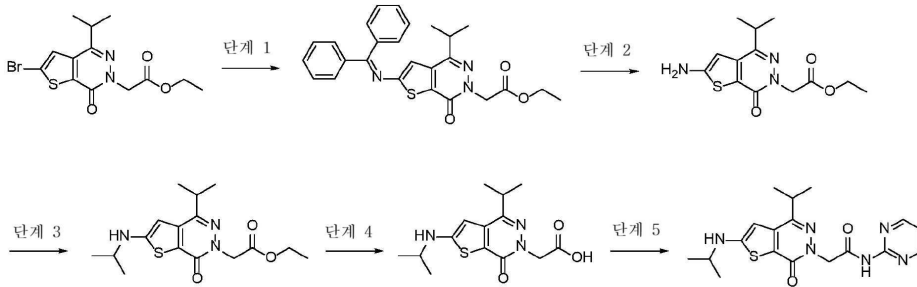
[1432] 단계 3. tert-부틸 2-[2-[[2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세틸]아미노]피리미딘-5-일]아세테이트. tert-부틸 2-(2-아미노피리미딘-5-일)아세테이트(164 mg, 0.79 mmol), COMU(336 mg, 0.79 mmol) 및 NMM(58 μl, 0.52 mmol)을 25℃에서 ACN(4 ml) 중의 2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트산(130 mg, 0.52 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 하에 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 87%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.20 - 2.16 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.10 - 1.04 (m, 2H), 0.99 - 0.94 (m, 2H).

[1433] 단계 4. 2-[2-[[2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세틸]아미노]피리미딘-5-일]아세트산. TFA(2 ml)를 DCM(2 ml) 중의 tert-부틸 2-[2-[[2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세틸]아미노]피리미딘-5-일]아세테이트(180 mg, 0.41 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 99%.

[1434] 단계 5. 에틸 2-[2-(2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트아미도)피리미딘-5-일]아세테이트. SOCl₂(59 μl, 0.81 mmol)을 0℃에서 EtOH(3 ml) 중의 2-[2-[[2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세틸]아미노]피리미딘-5-일]아세트산(155 mg, 0.40 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 진공 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters

Xbridge Prep OBD C18 150 x 40 mm x 10 μ m; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 25% 내지 55%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 26%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.70 (br. s, 0.4 H), 8.58 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.11 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.09 - 1.04 (m, 2H), 0.98 - 0.94 (m, 2H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8.55 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.09 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.09 - 1.03 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H). LCMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ = 412.0.

[1435] **화합물 93. 2-[7-옥소-4-(프로판-2-일)-2-[(프로판-2-일)아미노]-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1436]

[1437]

단계 1. 에틸 2-[2-(벤즈하이드릴리텐아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트레이트. Pd(OAc)₂(44 mg, 0.19 mmol), 디페닐메탄이민(392 μ l, 2.34 mmol), (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판(113 mg, 0.20 mmol) 및 Cs₂CO₃(1.27 g, 3.90 mmol)을 25°C에서 디옥산(7 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세트레이트(중간체 D4, 0.70 g, 1.95 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 105°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 ml)로 희석하고, DCM(3 x 10 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 10% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 89%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 4H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 4.82 (s, 2H), 4.12 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 1.25 - 1.15 (m, 9H).

[1438]

단계 2. 에틸 2-[2-[(디페닐메틸리텐)아미노]-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트레이트. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(93 mg, 1.34 mmol) 및 아세트산나트륨(97 mg, 1.18 mmol)을 25°C에서 MeOH(2 ml) 중의 에틸 2-[2-(벤즈하이드릴리텐아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트레이트(0.20 g, 0.39 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 H₂O(1 ml)로 희석하고, DCM(3 x 1 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 40 mm x 10 μ m; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; 구배: 8분에 걸쳐 20% 내지 50%)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 25%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 7 Hz, 6H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8.64 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.20 - 2.95(m, 1H), 1.20 (d, *J* = 7 Hz, 6H). LCMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ = 345.2.

[1439]

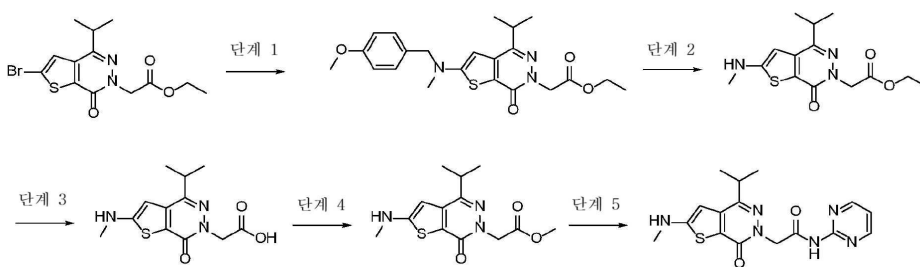
단계 3. 에틸 2-[4-이소프로필-2-(이소프로필아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트레이트. 2-메톡시프로펜(439 mg, 6.09 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(646 mg, 3.05 mmol) 및 AcOH(290 μ l, 5.08 mmol)를 N₂ 하에 25°C에서 DCM(3 ml) 중의 에틸 2-(2-아미노-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-

일)아세테이트(300 mg, 1.02 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(5 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 25% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 76%.

[1440] 단계 4. 2-[4-이소프로필-2-(이소프로필아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트산. LiOH·H₂O(65 mg, 1.54 mmol)을 N₂ 하에 25℃에서 THF(2 ml) 및 H₂O(2 ml) 중의 에틸 2-[4-이소프로필-2-(이소프로필아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(260 mg, 0.77 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2 M HCl으로 pH 4로 조절하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 84%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (br. s, 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 12H).

[1441] 단계 5. 2-[7-옥소-4-(프로판-2-일)-2-[(프로판-2-일)아미노]-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드. 피리미딘-2-아민(138 mg, 1.45 mmol), NMM(53 μl, 0.48 mmol) 및 COMU(415 mg, 0.97 mmol)를 25℃에서 ACN(2 ml) 중의 2-[4-이소프로필-2-(이소프로필아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트산(150 mg, 0.48 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(2 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C₁₈ 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 25% 내지 55%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 24%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 1.21 (t, J = 6 Hz, 12H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.66 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 12H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 387.2.

[1442] 화합물 94. 2-[2-(메틸아미노)-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1443]

[1444] 단계 1. 에틸 2-[4-이소프로필-2-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트. BINAP(87 mg, 139 μmol), 1-(4-메톡시페닐)-N-메틸-메탄아민(631 mg, 4.18 mmol), Cs₂CO₃(680 mg, 2.09 mmol) 및 Pd(OAc)₂(31 mg, 139 μmol)을 25℃에서 디옥산(5 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(중간체 D4, 500 mg, 1.39 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 105℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(6 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 6 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(6 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C₁₈ 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 15% 내지 45%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 87%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 - 7.16 (m, 2H), 7.02 - 6.85 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.59

(s, 2H), 4.13 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.29 - 1.13 (m, 9H).

[1445] 단계 2. 에틸 2-[4-이소프로필-2-(메틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트. 에틸 2-[4-이소프로필-2-((4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(300 mg, 0.70 mmol)와 TFA(3 ml)의 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(3 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 10% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. $Y = 97\%$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.59 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.14 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.86 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.20 - 1.15 (m, 3H).

[1446] 단계 3. 2-[4-이소프로필-2-(메틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트산. LiOH·H₂O(54 mg, 1.29 mmol)을 25°C에서 THF(1 ml) 및 H₂O(1 ml) 중의 에틸 2-[4-이소프로필-2-(메틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(200 mg, 0.65 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(3 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 10% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. $Y = 93\%$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.87 (s, 1H), 7.70 - 7.31 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.15 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

[1447] 단계 4. 메틸 2-[4-이소프로필-2-(메틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트. TMSCl(6.3 μ l, 50 μ mol)을 25°C에서 MeOH(1.5 ml) 중의 2-[4-이소프로필-2-(메틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트산(140 mg, 0.50 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. $Y = 95\%$.

[1448] 단계 5. 2-[2-(메틸아미노)-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드. 피리미딘-2-아민(68 mg, 0.71 mmol)을 25°C에서 THF(1.5 ml) 중의 메틸 2-[4-이소프로필-2-(메틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(140 mg, 0.47 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 LiHMDS(THF 중의 1 M, 1.04 ml, 1.04 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Odb C18 150 x 40 mm x 10 μ m; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 15% 내지 40%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. $Y = 29\%$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.56 (q, $J = 5$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.86 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 7$ Hz, 6H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8.64 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 7$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z : [M+H]⁺ = 359.2.

[1449] 화합물 95. 2-{2-[(2,2-디플루오로에틸)아미노]-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일}-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



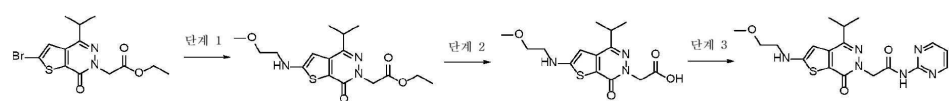
[1450] 단계 1. 에틸 2-[2-(2,2-디플루오로에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트. Cs₂CO₃(816 mg, 2.51 mmol), Pd(OAc)₂(18.8 mg, 84 μ mol) 및 (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페

닐-포스판(48 mg, 84 μ mol)을 N₂ 하에 25°C에서 디옥산(3 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(중간체 D4, 300 mg, 0.84 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 2,2-디플루오로에탄아민(66 μ l, 2.51 mmol)으로 처리하고 용액을 105°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(5 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 TLC(SiO₂, 석유 에테르 중의 1:1 EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 43%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 7.88 (t, J = 7 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.36 - 6.07 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.16 - 4.11 (m, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 3.71 - 3.65 (m, H), 3.18 - 3.16 (m, 1H), 1.25 - 1.23 (m, 6H), 1.22 - 1.18 (m, 3H).

[1452] 단계 2. 2-[2-(2,2-디플루오로에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트산. LiOH · H₂O(42 mg, 1.00 mmol)을 N₂ 하에 0°C에서 THF(2 ml) 및 H₂O(2 ml) 중의 에틸 2-[2-(2,2-디플루오로에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(120 mg, 0.33 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 H₂O(3 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 1 ml)로 세척하였다. 수층을 2 M HCl으로 pH 약 5로 조절하고 에틸 아세테이트(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (t, J = 7 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.38 - 6.06 (m, 1H) 4.71 (s, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.17 - 3.14 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7 Hz, 6H).

[1453] 단계 3. 2-{2-[(2,2-디플루오로에틸)아미노]-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일}-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드. COMU(145 mg, 0.34 mmol) 및 NMM(25 μ l, 226 μ mol)을 25°C에서 ACN(1 ml) 중의 2-[2-(2,2-디플루오로에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트산(75 mg, 226 μ mol)과 피리미딘-2-아민(65 mg, 0.68 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 N₂ 하에 50°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Obd C18 150 x 40 mm x 10 μ m; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 20% 내지 50%, 8분)로 직접 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 40%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.85 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.39 - 6.07 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 1H), 1.23 (d, J = 7 Hz, 6H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.64 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.32 - 6.03 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 1.22 - 1.20 (d, J = 7 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 409.2.

[1454] 화합물 96. 2-{2-[(2-메톡시에틸)아미노]-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일}-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1455]

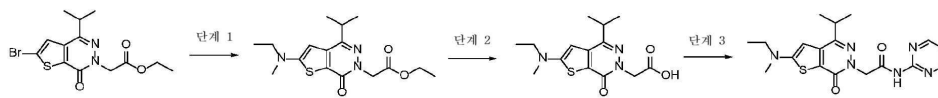
[1456] 단계 1. 에틸 2-[4-이소프로필-2-(2-메톡시에틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트. BINAP(121 mg, 195 μ mol), 2-메톡시에탄아민(508 μ l, 5.85 mmol), Cs₂CO₃(952 mg, 2.92 mmol) 및 Pd(OAc)₂(44 mg, 195 μ mol)을 25°C에서 디옥산(7 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(중간체 D4, 700 mg, 1.95 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 105°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(10 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 25% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 20%.

[1457] 단계 2. 2-[4-이소프로필-2-(2-메톡시에틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트산. LiOH · H₂O(31

mg, 0.74 mmol)을 N₂ 하에 25℃에서 THF(1 ml) 및 H₂O(1 ml) 중의 에틸 2-[4-이소프로필-2-(2-메톡시에틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(130 mg, 0.37 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 2 M HCl으로 pH 약 4로 조절하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 84%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84 (br. s, 1H), 7.68 (t, J = 6 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7 Hz, 6H).

[1458] 단계 3. 2-{2-[(2-메톡시에틸)아미노]-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일}-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드. 피리미딘-2-아민(88 mg, 0.92 mmol), NMM(34 μl, 0.31 mmol) 및 COMU(263 mg, 0.61 mmol)를 25℃에서 ACN(1 ml) 중의 2-[4-이소프로필-2-(2-메톡시에틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트산(100 mg, 0.31 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(3 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C₁₈ 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 20% 내지 50%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 31%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7 Hz, 6H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.66 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 403.2.

[1459] 화합물 97. 2-[2-[에틸(메틸)아미노]-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1460] 단계 1. 에틸 2-[2-[에틸(메틸)아미노]-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트 BINAP(138 mg, 222 μmol), N-메틸에탄아민(573 μl, 6.67 mmol), Cs₂CO₃(2.17 g, 6.67 mmol) 및 Pd(OAc)₂(50 mg, 222 μmol)을 N₂ 하에 25℃에서 디옥산(7 ml) 중의 에틸 2-(2-클로로-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(0.70 g, 2.22 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 105℃에서 12시간 동안 교반하였다. RM을 H₂O(2 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(5 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 TLC(SiO₂, 석유 중의 25% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 53%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.20 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.24 - 1.14 (m, 12H).

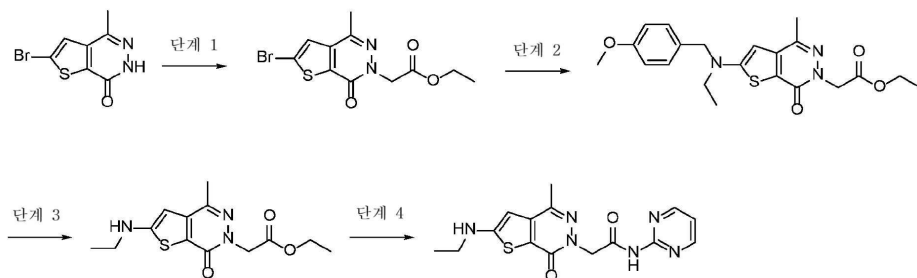
[1462] 단계 2. 2-[2-[에틸(메틸)아미노]-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트산 LiOH·H₂O(75 mg, 1.78 mmol)을 25℃에서 THF(3 ml) 및 H₂O(1 ml) 중의 에틸 2-[2-[에틸(메틸)아미노]-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(300 mg, 0.89 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 M HCl으로 pH 약 4로 조절하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 91%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.19 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.47 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.23 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.16 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1463]

단계 3. 2-[2-[에틸(메틸)아미노]-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드. COMU(208 mg, 0.48 mmol), 피리미딘-2-아민(92 mg, 0.97 mmol) 및 NMM(36 μ l, 0.32 mmol)을 25°C에서 ACN(1 ml) 중의 2-[2-[에틸(메틸)아미노]-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트산(0.10 g, 323 μ mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 ACN(1 ml)을 제거하였다. 잔사를 H₂O(2 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 DCM(3 x 2 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Obd C18 150 x 40 mm x 10 μ m; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 25% 내지 55%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 27%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.47 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.23 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.16 (t, J = 7 Hz, 3H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 10.86 (s, 0.1H), 8.66 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.47 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.23 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.16 (t, J = 7Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 387.2.

[1464]

화합물 98. 2-[2-(에틸아미노)-4-메틸-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1465]

[1466]

단계 1. 에틸 2-(2-브로모-4-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세트레이트. 에틸 2-브로모아세트레이트(271 μ l, 2.45 mmol) 및 K₂CO₃(451 mg, 3.26 mmol)을 N₂ 하에 25°C에서 DMF(4 ml) 중의 2-브로모-4-메틸-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(합성에 대해서는 중간체 D2 참조)(400 mg, 1.63 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(8 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 6 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 25% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 93%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.22 - 1.19 (m, 3H).

[1467]

단계 2. 에틸 2-[2-[에틸-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트레이트 BINAP(36 mg, 57 μ mol), N-[(4-메톡시페닐)메틸]에탄아민(284 mg, 1.72 mmol), Pd(OAc)₂(13 mg, 57 μ mol) 및 Cs₂CO₃(280 mg, 0.86 mmol)을 N₂ 하에 25°C에서 디옥산(2 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-4-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세트레이트(190 mg, 0.57 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 105°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 ml)로 희석하고, 에틸 아세트레이트(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 17% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 42%.

[1468]

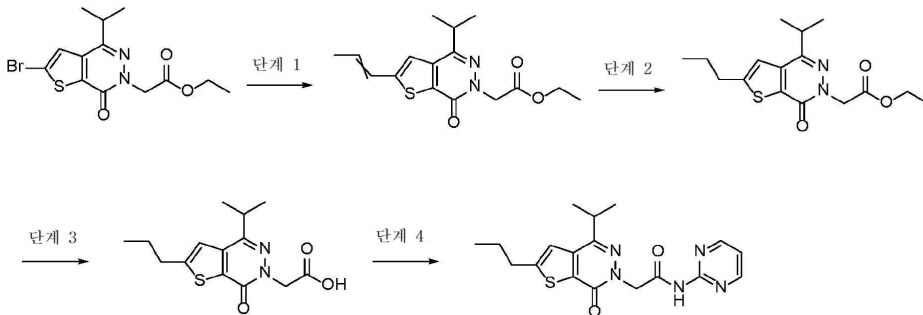
단계 3. 에틸 2-[2-(에틸아미노)-4-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트레이트. 에틸 2-[2-[에틸-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트레이트(500 mg, 1.20 mmol)와 TFA(5 ml)의 혼합물을 N₂ 하에 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압 하에 농축하고, 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 25% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 42%.

[1469]

단계 4. 피리미딘-2-일 2-[2-(에틸아미노)-4-메틸-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트레이트.

COMU(264 mg, 0.62 mmol), 피리미딘-2-아민(78 mg, 0.82 mmol) 및 NMM(45 μ l, 0.41 mmol)을 N₂ 하에 25°C에서 ACN(1.5 ml) 중의 2-[2-(에틸아미노)-4-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트산(110 mg, 0.41 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(2 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Odb C18 150 x 40 mm x 10 μ m; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 10% 내지 40%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 28%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7 Hz, 3H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8.65 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.26 - 3.08 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 345.2.

[1470] **화합물 99. 2-[7-옥소-4-(프로판-2-일)-2-프로필-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드**



[1471]

[1472] **단계 1. 에틸 2-[7-옥소-2-(프로프-1-엔-1-일)-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트** Na₂CO₃(236 mg, 2.23 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(163 mg, 0.22 mmol)을 N₂ 하에 25°C에서 디옥산(3 ml) 및 H₂O(1 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(중간체 D4, 400 mg, 1.11 mmol)와 4,4,5,5-테트라메틸-2-프로프-1-에닐-1,3,2-디옥사보롤란(281 mg, 1.67 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(3 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 5 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 20% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 98%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.55 (s, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.53 - 6.42 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.23 - 1.18 (m, 3H).

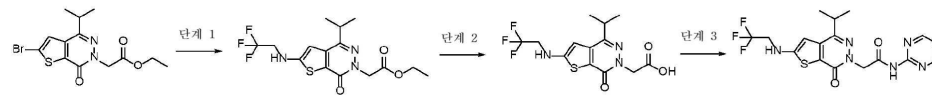
[1473] **단계 2. 에틸 2-(4-이소프로필-7-옥소-2-프로필-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트.** 10% Pd/C(물 중의 50 wt%, 50 mg)을 N₂ 하에 EtOH(10 ml) 중의 에틸 2-[7-옥소-2-(프로프-1-엔-1-일)-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(0.35 g, 1.09 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 H₂로 여러 번 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 psi) 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 91%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.46 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.96 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 1.73 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 1.26 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

[1474] **단계 3. 2-(4-이소프로필-7-옥소-2-프로필-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세트산.** LiOH·H₂O(83 mg, 1.98 mmol)을 THF(4 ml) 및 H₂O(1 ml) 중의 에틸 2-(4-이소프로필-7-옥소-2-프로필-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(320 mg, 0.99 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 2 M HCl을 사용하

여 반응물을 pH 약 4로 조절하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 3 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 89%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.00 (br. s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 2.96 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.73 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 7 Hz, 6H), 0.96 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1475] 단계 4. 2-[7-옥소-4-(프로판-2-일)-2-프로필-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드. COMU(218 mg, 0.51 mmol) 및 NMM(56 μl, 0.51 mmol)을 25°C에서 ACN(2 ml) 중의 2-(4-이소프로필-7-옥소-2-프로필-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세트산(100 mg, 0.34 mmol)과 피리미딘-2-아민(39 mg, 0.41 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Odb C₁₈ 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 30% 내지 60%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 17%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.21 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 2.97 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.26 (d, J = 7 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.66 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.35 - 3.30 (m, 1H), 2.96 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.25 (d, J = 7 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 372.2.

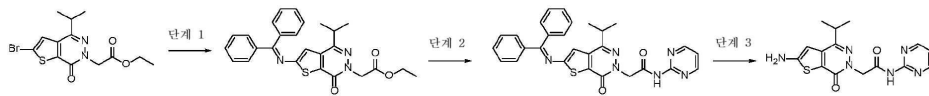
[1476] 화합물 100. 2-[7-옥소-4-(프로판-2-일)-2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1477]

[1478] 화합물 95와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 8.05 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 1.23 (d, J = 7 Hz, 6H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.65 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 427.1.

[1479] 화합물 101. 2-[2-아미노-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



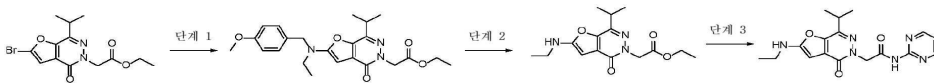
[1480]

[1481] 단계 1. 에틸 2-[2-(벤즈하이드릴리덴아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트아미드. Pd(OAc)₂(44 mg, 0.19 mmol), 디페닐메탄이민(392 μl, 2.34 mmol), (5-디페닐포스포닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판(113 mg, 0.19 mmol) 및 Cs₂CO₃(1.27 g, 3.90 mmol)을 25°C에서 디옥산(7 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세트아미드(중간체 D4, 0.70 g, 1.95 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 105°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 ml)로 희석하고, DCM(3 x 10 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 10% 내지 25% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 89%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 4H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 4.82 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 1.25 - 1.15 (m, 9H).

[1482] 단계 2. 2-[2-(벤즈하이드릴리텐아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-피리미딘-2-일-아세트아미드. LiHMDS(THF 중의 1 M, 2.39 ml, 2.39 mmol)를 0°C에서 THF(5 ml) 중의 에틸 2-[2-(벤즈하이드릴리텐아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(0.50 g, 1.09 mmol)와 피리미딘-2-아민(207 mg, 2.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 0°C에서 H₂O(5 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀸칭한 후, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Odb C18 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 45% 내지 75%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 15%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 4H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7 Hz, 6H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.63 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 4H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.18 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.32 - 3.12 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 509.2.

[1483] 단계 3. 2-[2-아미노-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(93 mg, 1.34 mmol) 및 아세트산나트륨(97 mg, 1.18 mmol)을 25°C에서 MeOH(2 ml) 중의 2-[2-(벤즈하이드릴리텐아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-피리미딘-2-일-아세트아미드(0.20 g, 0.39 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 MeOH(2 ml)을 제거하였다. 잔사를 H₂O(1 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 DCM(3 x 1 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Odb C18 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; 구배: 8분에 걸쳐 20% 내지 50% B)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 25%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7 Hz, 6H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.64 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.20 - 2.95 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 345.2.

[1484] 화합물 102. 2-[2-(에틸아미노)-4-옥소-7-(프로판-2-일)-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



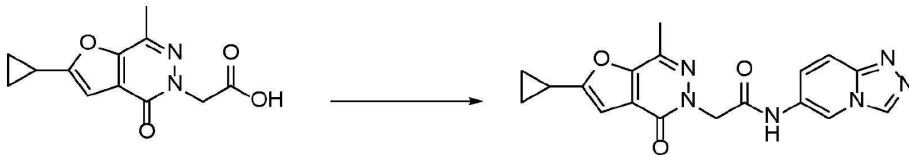
[1485] 단계 1. 에틸 2-[2-[에틸-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]아세테이트. N-[(4-메톡시페닐)메틸]에탄아민(0.97 g, 5.86 mmol), BINAP(122 mg, 0.20 mmol), Pd(OAc)₂(44 mg, 0.20 mmol) 및 Cs₂CO₃(0.95 g, 2.93 mmol)을 25°C에서 디옥산(10 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트(중간체 D5, 670 mg, 1.95 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 105°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 36%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 (d, J = 9 Hz, 2H) 6.91 (d, J = 9 Hz, 2H) 5.64 (s, 1H) 4.80 (s, 2H) 4.52 (s, 2H) 4.13 (q, J = 7 Hz, 2H) 3.73 (s, 3H) 3.43 (q, J = 7 Hz, 2H) 3.20 - 3.05 (m, 1H) 1.26 (d, J = 7 Hz, 6H) 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H) 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1487] 단계 2. 에틸 2-[2-(에틸아미노)-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]아세테이트. TFA(87 μl, 1.17 mmol)를 25°C에서 DCM(3 ml) 중의 에틸 2-[2-[에틸-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-7-이소프로필-4-옥소-푸로

[2,3-d]피리다진-5-일]아세테이트(500 mg, 1.17 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 TLC(SiO₂, 1:1 EtOAc/석유)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 28%.

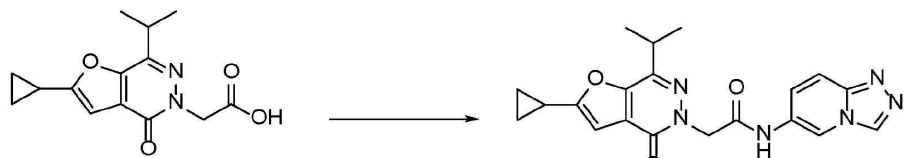
[1488] 단계 3. 2-[2-(에틸아미노)-4-옥소-7-(프로판-2-일)-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드. LiHMDS(THF 중의 1 M, 0.57 ml, 0.57 mmol)를 0℃에서 THF(1 ml) 중의 에틸 2-[2-(에틸아미노)-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]아세테이트(80 mg, 0.26 mmol)와 피리미딘-2-아민(37 mg, 0.39 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Odb C₁₈ 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 20% 내지 50%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 31%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H) 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H) 7.43 (t, J = 6 Hz, 1H) 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H) 5.45 (s, 1H) 5.09 (s, 2H) 3.20 - 3.09 (m, 3H) 1.28 (d, J = 7 Hz, 6H) 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.65 (d, J = 5 Hz, 2H) 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H) 5.45 (s, 1H) 5.07 (s, 2H) 3.22 - 3.07 (m, 3H) 1.27 (d, J = 7 Hz, 6H) 1.16 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 357.2.

[1489] 화합물 103. 2-{2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일}-N-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아세트아미드



[1490] 중간체 D1 및 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민을 사용하여 화합물 82와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 41%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.38 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 1.00 - 0.94 (m, 2H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 9.38 - 9.32 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.10 - 1.03 (m, 2H), 0.97 - 0.90 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 365.0.

[1492] 화합물 104. 2-[2-사이클로프로필-4-옥소-7-(프로판-2-일)-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]-N-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아세트아미드

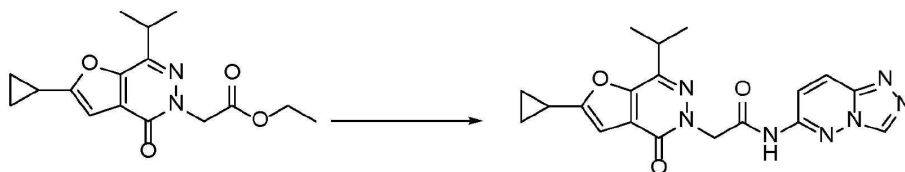


[1493] HATU(275 mg, 0.72 mmol)를 25℃에서 DMF(1 ml) 중의 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트산(중간체 D6, 100 mg, 0.36 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반한 다음, 25℃에서 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민(97 mg, 0.72 mmol) 및 DIPEA(126 μl, 0.72 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(1 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Odb C₁₈ 150

x 40 mm x 10 μ m; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 35% 내지 65%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 85%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.38 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 10, 2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.11 - 1.06 (m, 2H), 0.99 - 0.94 (m, 2H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 9.32 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.81 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 10, 2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.10 - 1.06 (m, 2H), 0.95 - 0.90 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 393.2.

[1495]

화합물 105. 2-[2-사이클로프로필-4-옥소-7-(프로판-2-일)-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]-N-([1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)아세트아미드



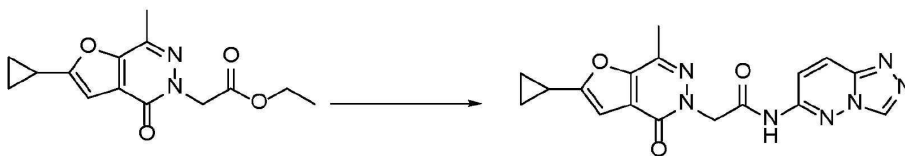
[1496]

[1497]

LiHMDS(THF 중의 1 M, 0.61 ml, 0.61 mmol)를 N₂ 하에 0°C에서 THF(2 ml) 중의 에틸 2-(2-사이클로프로필-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트(합성에 대해서는 중간체 D6 참조)(85 mg, 0.28 mmol)와 [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-아민(38 mg, 0.28 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 H₂O(1 ml)을 첨가하여 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C₁₈ 150 x 40 mm x 10 μ m; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 30% 내지 60%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 18%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.33 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.30 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.11 - 1.06 (m, 2H), 0.99 - 0.94 (m, 2H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 9.47 (s, 1H), 8.30 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.11 - 1.06 (m, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 394.0.

[1498]

화합물 106. 2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)-N-([1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)아세트아미드



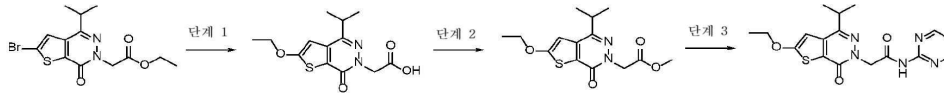
[1499]

[1500]

LiHMDS(THF 중의 1 M, 0.48 ml, 0.48 mmol)를 0°C에서 THF(0.6 ml) 중의 에틸 2-(2-사이클로프로필-7-메틸-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트(합성에 대해서는 중간체 D1 참조)(60 mg, 0.22 mmol)와 [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-아민(44 mg, 0.33 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl(1 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C₁₈ 150 x 40 mm x 10 μ m; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 15% 내지 45%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 37%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.32 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 10 Hz,

1H), 6.81 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.10 - 1.03 (m, 2H), 1.00 - 0.93 (m, 2H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 9.49 (s, 1H), 8.32 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.11 - 1.03 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 366.0.

[1501] **화합물 107. 2-[2-에톡시-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드**



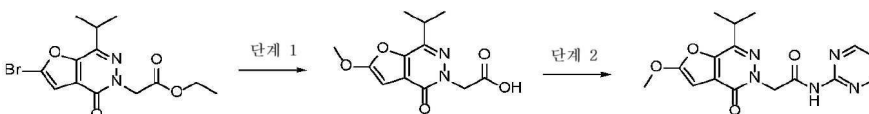
[1502]

[1503] **단계 1. 2-(2-에톡시-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세트산.** 나트륨 에톡사이드(379 mg, 5.57 mmol) 및 CuO(111 mg, 1.39 mmol)를 25°C에서 EtOH(10 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(중간체 D4, 1.0 g, 2.78 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 ml)로 침전시키고, DCM(3 x 10 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 33% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 81%.

[1504] **단계 2. 메틸 2-(2-에톡시-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트.** TMSCl(29 μl, 0.23 mmol)을 25°C에서 MeOH(7 ml) 중의 2-(2-에톡시-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세트산(670 mg, 2.26 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(8 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 8 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(8 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 33% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 14%.

[1505] **단계 3. 2-[2-에톡시-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드.** LiHMDS(THF 중의 1 M, 0.71 ml, 0.71 mmol)를 0°C에서 THF(1 ml) 중의 메틸 2-(2-에톡시-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(100 mg, 0.32 mmol)와 피리미딘-2-아민(46 mg, 0.48 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(1 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 30% 내지 60%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 18%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.36 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 1.42 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 7 Hz, 6H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.64 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 7 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 374.2.

[1506] **화합물 108. 2-[2-메톡시-4-옥소-7-(프로판-2-일)-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드**



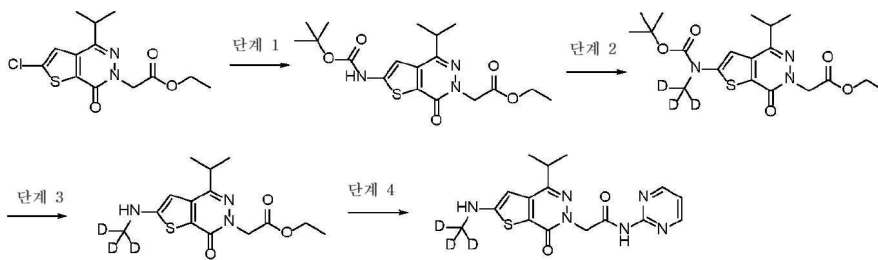
[1507]

[1508] **단계 1. 2-(7-이소프로필-2-메톡시-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트산.** MeOH(10.2 mmol) 중의 30% 나트륨 메톡사이드 및 CuBr(63 mg, 0.44 mmol)를 25°C에서 MeOH(5 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트(500 mg, 1.46 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 환류 온도에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 2 M HCl으로 pH 약 3으로 조절하였다. 이것을 감압 하

에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 x 30 mm x 3 μ m; 이동상: [물(HCl) - ACN]; B: 20% 내지 50%, 8분)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 35%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (br. s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 1.28 - 1.26 (m, 6H).

[1509] 단계 2. 2-[2-메톡시-4-옥소-7-(프로판-2-일)-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드. NMM(33 μ l, 0.30 mmol), COMU(167 mg, 0.39 mmol) 및 피리미딘-2-아민(43 mg, 0.45 mmol)을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 ACN(0.8 ml) 중의 2-(7-이소프로필-2-메톡시-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세트산(80 mg, 0.30 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Obd C18 150 x 40 mm x 10 μ m; 이동상: [물(NH_4HCO_3) - ACN]; B: 20% 내지 50%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 14%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 1.28 - 1.27 (m, J = 7 Hz, 6H). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.65 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 1.27 - 1.25 (m, 6H). LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 344.1.

[1510] 화합물 109. 2-{2-트리듀테로메틸아미노-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일}-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1511]

[1512] 단계 1. 에틸 2-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트. Cs_2CO_3 (4.14 g, 12.7 mmol), tert-부틸 카바메이트(893 mg, 7.62 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (58 mg, 64 μ mol) 및 (5-디페닐포스포닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판(110 mg, 0.19 mmol)을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 톨루엔(20 ml) 중의 에틸 2-(2-클로로-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(중간체 D7, 2.0 g, 6.35 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 105 $^\circ\text{C}$ 에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(40 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 10% 내지 33% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 44%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.26 - 1.19 (m, 9H).

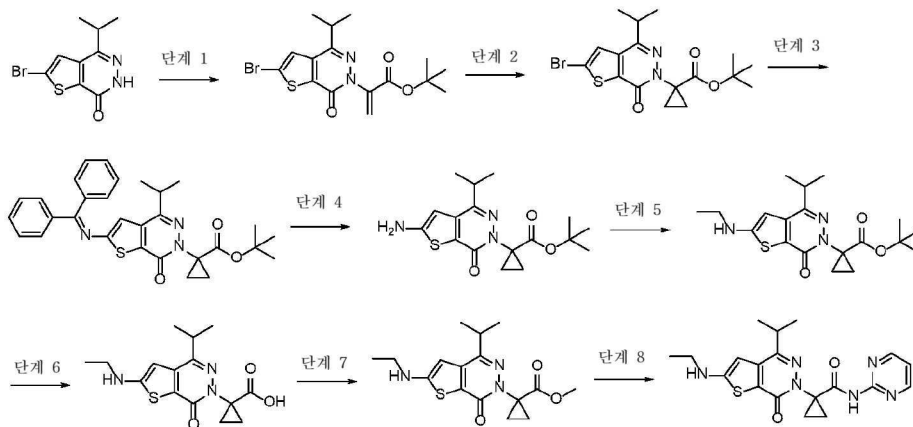
[1513] 단계 2. 에틸 2-[2-[tert-부톡시카보닐(트리듀테리오메틸)아미노]-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트. Cs_2CO_3 (824 mg, 2.53 mmol) 및 트리듀테리오(오오도)메탄(94 μ l, 1.52 mmol)을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 DMF(40 ml) 및 THF(10 ml) 중의 에틸 2-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(500 mg, 1.26 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80 $^\circ\text{C}$ 에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (1 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 10% 내지 33% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 77%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.06 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.25 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H).

[1514] 단계 3. 에틸 2-[4-이소프로필-7-옥소-2-(트리듀테리오메틸아미노)티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트.

EtOAc(4 ml) 중의 에틸 2-[2-[tert-부톡시카보닐(트리테티리오메틸)아미노]-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(400 mg, 0.97 mmol)와 4 M HCl의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 그 자체로 사용된 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다.

[1515] 단계 4. 2-(2-트리테티로메틸아미노-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드. LiHMDS(THF 중의 1 M, 0.49 ml, 0.49 mmol)를 0°C에서 THF(1 ml) 중의 에틸 2-[4-이소프로필-7-옥소-2-(트리테티리오메틸아미노)티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(70 mg, 0.20 mmol)와 피리미딘-2-아민(32 mg, 0.34 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(1 ml)으로 킨칭하고, H₂O(1 ml)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 5% 내지 45%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 25%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 1.23 (d, J = 7 Hz, 6H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.64 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.50 (s, 0.1H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7 Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 362.1.

[1516] 화합물 110. 1-[2-(에틸아미노)-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)사이클로프로판-1-카복사미드



[1517]

[1518] 단계 1. tert-부틸 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)프로프-2-에노에이트. PPh₃(960 mg, 3.66 mmol) 및 tert-부틸 프로프-2-에노에이트(1.51 ml, 11.0 mmol)를 N₂ 하에 0°C에서 DCM(20 ml) 중의 2-브로모-4-이소프로필-6H-티에노[2,3-d]피리다진-7-온(중간체 C19, 2.0 g, 7.32 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. H₂O(20 ml)를 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭하고, DCM(3 x 20 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 25% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 68%.

[1519] 단계 2. tert-부틸 1-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)사이클로프로판카복실레이트. NaH(미네랄 오일 중의 60%, 200 mg, 5.01 mmol)을 N₂ 하에 25°C에서 DMSO(10 ml) 중의 트리메틸실록소늄 요오다이드(1.10 g, 5.01 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 tert-부틸 2-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)프로프-2-에노에이트(1.0 g, 2.50 mmol)로 처리한 다음, 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. H₂O(10 ml)를 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 25% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을

제공하였다. Y = 34%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 3.33 - 3.31 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.24 (d, J = 7 Hz, 6H).

[1520] 단계 3. tert-부틸 1-[2-(벤즈하이드릴리덴아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실레이트. Cs_2CO_3 (585 mg, 1.80 mmol), BINAP(80 mg, 128 μmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (29 mg, 128 μmol) 및 디페닐메탄이민(258 μl , 1.54 mmol)을 N_2 하에 25 $^\circ\text{C}$ 에서 톨루엔(5 ml) 중의 tert-부틸 1-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)사이클로프로판카복실레이트(530 mg, 1.28 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 105 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하였다. H_2O (5 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 25% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 62%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.76 - 7.37 (m, 11H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.22 (d, J = 7 Hz, 6H).

[1521] 단계 4. tert-부틸 1-(2-아미노-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)사이클로프로판카복실레이트. 아세트산나트륨(131 mg, 1.60 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(277 mg, 4.0 mmol)를 N_2 하에 25 $^\circ\text{C}$ 에서 MeOH(5 ml) 중의 tert-부틸 1-[2-(벤즈하이드릴리덴아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실레이트(410 mg, 0.80 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. H_2O (5 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭하고, EtOAc(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 25% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.97 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.13 - 2.95 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.21 (d, J = 7 Hz, 6H).

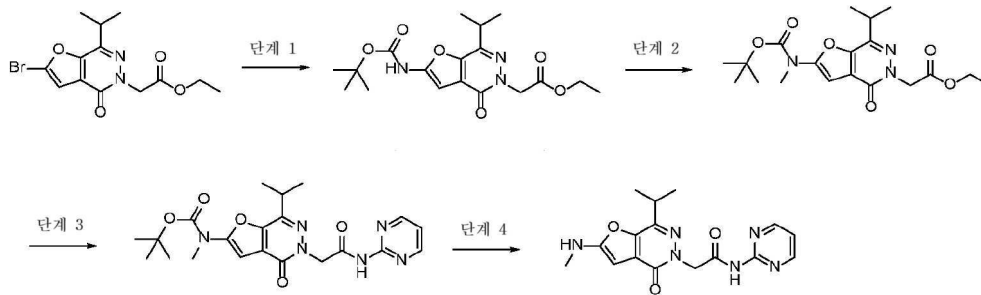
[1522] 단계 5. tert-부틸 1-[2-(에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실레이트. 아세트알데하이드(물 중의 40%, 60 μl , 0.43 mmol) 및 아세트산(41 μl , 0.72 mmol)을 DCE(3 ml) 중의 tert-부틸 1-(2-아미노-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)사이클로프로판카복실레이트(100 mg, 286 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, 나트륨 트리야세톡시보라나이드(121 mg, 0.57 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. H_2O (1 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭하고, EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 TLC(SiO_2 , 1:1 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 56%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.53 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.20 - 3.16 (m, 2H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.43 - 1.37 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.25 - 1.17 (m, 9H).

[1523] 단계 6. 1-[2-(에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실산. TFA(0.5 ml, 6.75 mmol)를 25 $^\circ\text{C}$ 에서 DCM(0.5 ml) 중의 tert-부틸 1-[2-(에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실레이트(110 mg, 0.29 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (1 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 96%.

[1524] 단계 7. 메틸 1-[2-(에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판 카복실레이트. TMSCl (3.4 μl , 26 μmol)을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 MeOH(2 ml) 중의 1-[2-(에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실산(85 mg, 0.26 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50 $^\circ\text{C}$ 에서 4시간 동안 교반하였다. H_2O (1 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 96%.

[1525] 단계 8. 1-[2-(에틸아미노)-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)사이클로프로판-1-카복사미드. 피리미딘-2-아민(36 mg, 0.38 mmol)을 25°C에서 THF(1 ml) 중의 메틸 1-[2-(에틸아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실레이트(85 mg, 0.25 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 LiHMDS(THF 중의 1 M, 0.56 ml, 0.56 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 N₂ 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. H₂O(1 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Odb C18 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 20% 내지 50%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물 사이클로프로판카복사미드를 제공하였다. Y = 15%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.45 - 1.37 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8.61 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.17 - 3.15 (m, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.17 (t, *J* = 7 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ = 399.2.

[1526] 화합물 111. 2-[2-(메틸아미노)-4-옥소-7-(프로판-2-일)-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1527]

[1528] 단계 1. 에틸 2-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]아세테이트. Cs₂CO₃(0.95 g, 2.92 mmol), 에틸 2-(2-브로모-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일)아세테이트(중간체 D5, 0.50 g, 1.46 mmol), Pd₂(dba)₃(13 mg, 15 μmol) 및 잔트포스(25 mg, 44 μmol)를 25°C에서 톨루엔(5 ml) 중의 tert-부틸 카바메이트(205 mg, 1.75 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 105°C에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(3 ml)로 희석하고, DCM(3 x 5 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 TLC(SiO₂, 1:1 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 45%.

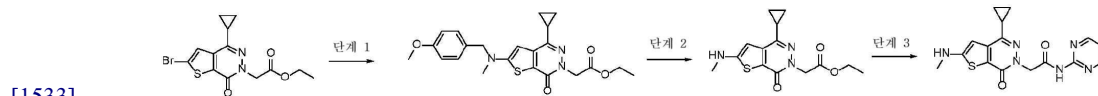
[1529] 단계 2. 에틸 2-[2-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]아세테이트. Cs₂CO₃(515 mg, 1.58 mmol)을 25°C에서 DMF(16 ml) 및 THF(4 ml) 중의 에틸 2-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]아세테이트(0.20 g, 0.53 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 다음 CH₃I(43 μl, 0.69 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. H₂O(5 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭하고, EtOAc(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 x 5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 TLC(SiO₂, 1:1 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 82%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.67 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.31 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

[1530] 단계 3. tert-부틸 N-[7-이소프로필-4-옥소-5-[2-옥소-2-(피리미딘-2-일아미노)에틸]푸로[2,3-d]피리다진-2-일]-N-메틸 카바메이트. LiHMDS(THF 중의 1 M, 1.0 ml, 1.0 mmol)를 N₂ 하에 0°C에서 THF(2 ml) 중의 에틸 2-

[2-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]-7-이소프로필-4-옥소-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]아세테이트(0.18 g, 0.46 mmol)와 피리미딘-2-아민(52 mg, 0.55 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 0°C에서 H₂O(3 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 TLC(SiO₂, 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 49%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.31 (d, J = 7 Hz, 6H).

[1531] 단계 4. 2-[2-(메틸아미노)-4-옥소-7-(프로판-2-일)-4H,5H-푸로[2,3-d]피리다진-5-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드. TMSCl(50 μl, 0.39 mmol)을 25°C에서 TFE(1 ml) 중의 tert-부틸 N-[7-이소프로필-4-옥소-5-[2-옥소-2-(피리미딘-2-일아미노)에틸]푸로[2,3-d]피리다진-2-일]-N-메틸카바메이트(90 mg, 0.20 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉 포화 Na₂CO₃ 수용액에 적가하고 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep Odb C18 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 10% 내지 40%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 20%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.36 (q, J = 5 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 2.78 (d, J = 5 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 7 Hz, 6H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.65 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.26 (d, J = 7 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 343.2.

[1532] **화합물** 112.
2-[4-사이클로프로필-2-(메틸아미노)-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



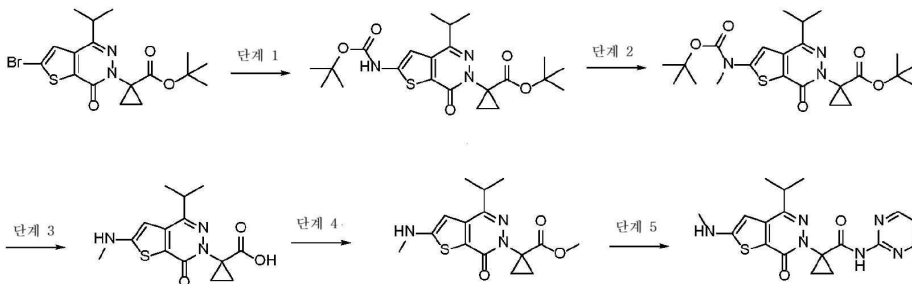
[1534] 단계 1. 에틸 2-[4-사이클로프로필-2-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트아미드. Pd(OAc)₂(49 mg, 218 μmol), BINAP(136 mg, 218 μmol), Cs₂CO₃(2.13 g, 6.55 mmol) 및 1-(4-메톡시페닐)-N-메틸-메탄아민(660 mg, 4.37 mmol)을 N₂ 하에 25°C에서 디옥산(8 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-4-사이클로프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세트아미드(780 mg, 2.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 105°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(8 ml)로 희석하고, 에틸 아세트아미드(3 x 8 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(8 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 43%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.96 - 0.81 (m, 4H).

[1535] 단계 2. 에틸 2-[4-사이클로프로필-2-(메틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트아미드. 에틸 2-[4-사이클로프로필-2-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세트아미드(201 mg, 0.47 mmol)와 TFA(2 ml)의 혼합물을 N₂ 하에 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 Na₂CO₃으로 pH 약 9로 조절하고 에틸 아세트아미드(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 50% EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 83%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (q, J = 5 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 5 Hz, 3H), 2.20 - 2.14

(m, 1H), 1.17 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.86 - 0.81 (m, 2H).

[1536] 단계 3. 2-[4-사이클로프로필-2-(메틸아미노)-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드. LiHMDS(THF 중의 1 M, 0.72 ml, 0.72 mmol)를 N₂ 하에 0°C에서 THF(1 ml) 중의 에틸 2-[4-사이클로프로필-2-(메틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(100 mg, 325 μmol)와 피리미딘-2-아민(46 mg, 0.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 0°C에서 H₂O(1 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀘칭하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 10% 내지 50%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 23%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.87 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2.18 - 2.15 (m, 1H), 0.92 - 0.84 (m, 4H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.65 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 0.95 - 0.85 (m, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 357.1.

[1537] **화합물** 113.
1-[2-(메틸아미노)-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)사이클로프로판-1-카복사미드



[1538]

[1539] 단계 1. tert-부틸 1-[2-(tert-부톡시 카보닐아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실레이트. Cs₂CO₃(158 mg, 0.48 mmol), (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판(4.2 mg, 7.3 μmol), Pd₂(dba)₃(2.2 mg, 2.4 μmol) 및 tert-부틸 카바메이트(34 mg, 0.29 mmol)를 N₂ 하에 25°C에서 톨루엔(1 ml) 중의 tert-부틸 1-(2-브로모-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)사이클로프로판카복실레이트(합성에 대해서는 화합물 110 참조)(100 mg, 0.24 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(1 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 1 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 25% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 46%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.47 - 1.42 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.24 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

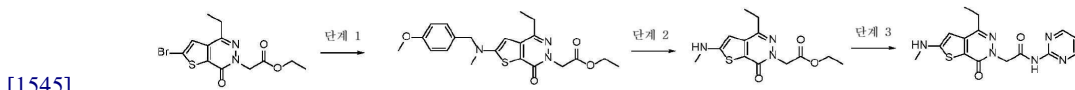
[1540] 단계 2. tert-부틸 1-[2-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실레이트. Cs₂CO₃(261 mg, 0.80 mmol)을 N₂ 하에 25°C에서 DMF(12 ml) 및 THF(3 ml) 중의 tert-부틸 1-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실레이트(120 mg, 0.27 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반한 후, MeI(22 μl, 0.35 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(2 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 2 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 25% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 97%.

[1541] 단계 3. 1-[4-이소프로필-2-(메틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실산. TFA(0.5 ml)를 N₂ 하에 25°C에서 DCM(0.5 ml) 중의 tert-부틸 1-[2-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실레이트(110 mg, 0.24 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(1 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 33% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 96%.

[1542] 단계 4. 메틸 1-[4-이소프로필-2-(메틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실레이트. TMSCl(2.1 μl, 16 μmol)을 25°C에서 MeOH(0.5 ml) 중의 1-[4-이소프로필-2-(메틸 아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실산(50 mg, 0.16 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(1 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 96%.

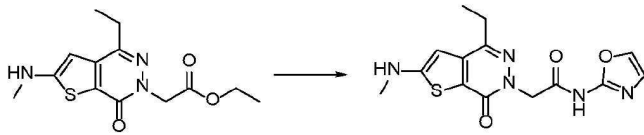
[1543] 단계 5. 1-[2-(메틸아미노)-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)사이클로프로판-1-카복사미드. 피리미딘-2-아민(22 mg, 0.23 mmol)을 N₂ 하에 25°C에서 THF(2.6 ml) 중의 메틸 1-[4-이소프로필-2-(메틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]사이클로프로판카복실레이트(50 mg, 0.16 mmol)의 용액에 첨가하였다. RM을 0°C로 냉각시키고 LiHMDS(THF 중의 1 M, 0.34 ml, 0.34 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 0°C에서 H₂O(1 ml)를 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 1 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 25% 내지 55%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 26%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.21 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.85 (d, J = 5 Hz, 3H), 1.79 - 1.73 (m, 2H), 1.44 - 1.38 (m, 2H), 1.26 (d, J = 7 Hz, 6H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.59 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.12 (q, J = 7 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.22 (d, J = 7 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 385.2.

[1544] 화합물 114. 2-[4-에틸-2-(메틸아미노)-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1546] 중간체 D9를 사용하여 화합물 112와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.58 (q, J = 5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.86 (d, J = 5 Hz, 3H), 2.74 (q, J = 8 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 8 Hz, 3H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.71 (q, J = 8 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 8 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 345.1.

[1547] 화합물 115. 2-[4-에틸-2-(메틸아미노)-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(1,3-옥사졸-2-일)아세트아미드



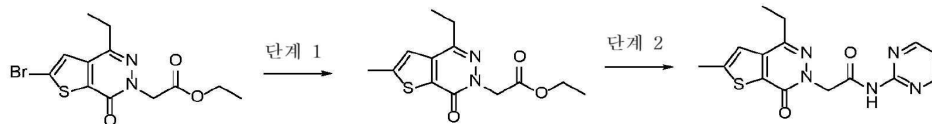
[1548]

[1549]

옥사졸-2-아민(85 mg, 1.02 mmol)을 25°C에서 THF(3 ml) 중의 에틸 2-[4-에틸-2-(메틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(합성에 대해서는 화합물 114 참조)(200 mg, 0.68 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 LiHMDS(THF 중의 1 M, 1.49 ml, 1.49 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(3 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 10% 내지 50%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 13%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.52 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (q, *J* = 5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.86 (d, *J* = 5 Hz, 3H), 2.74 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 8 Hz, 3H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 7.82 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.72 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 8 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ = 334.1.

[1550]

화합물 116. 2-(4-에틸-2-메틸-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)-N-(1,3-옥사졸-2-일)아세트아미드



[1551]

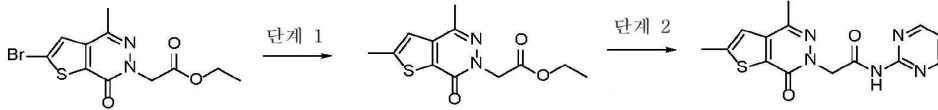
[1552]

단계 1. 에틸 2-(4-에틸-2-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트, 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리아자트리보리란(405 μl, 2.90 mmol), K₃PO₄(922 mg, 4.35 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂(59 mg, 72 μmol)을 N₂ 하에 25°C에서 DME(12.5 ml) 및 H₂O(2.5 ml) 중의 에틸 2-(2-브로모-4-에틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(중간체 D9, 500 mg, 1.45 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(15 ml)로 희석하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 중의 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 15%.

[1553]

단계 2. 2-(4-에틸-2-메틸-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)-N-(1,3-옥사졸-2-일)아세트아미드 피리미딘-2-아민(25 mg, 0.27 mmol)을 25°C에서 THF(2.5 ml) 중의 에틸 2-(4-에틸-2-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(50 mg, 0.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 LiHMDS(THF 중의 1 M, 0.39 ml, 0.39 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(3 ml)로 희석하고, EtOAc(3 x 3 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 40 mm x 10 μm; 이동상: [물(NH₄HCO₃) - ACN]; B: 20% 내지 60%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 9%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.86 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 8 Hz, 3H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8.68 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.85 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 8 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ = 330.1.

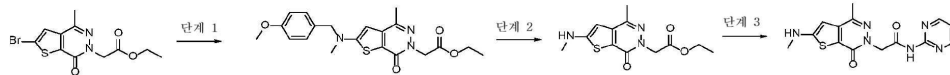
[1554] **화합물 117.** 2-(2,4-디메틸-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1555]

[1556] 에틸 2-(2-브로모-4-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(합성에 대해서는 화합물 98 참조)를 사용하여 화합물 116과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.94 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.66 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.63 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316.0$.

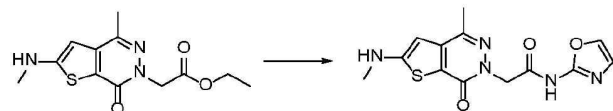
[1557] **화합물 118.** 2-[4-메틸-2-(메틸아미노)-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1558]

[1559] 에틸 2-(2-브로모-4-메틸-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트(합성에 대해서는 화합물 98 참조)를 사용하여 화합물 112와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.87 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.86 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.64 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333.1$.

[1560] **화합물 119.** 2-[4-메틸-2-(메틸아미노)-7-옥소-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(1,3-옥사졸-2-일)아세트아미드

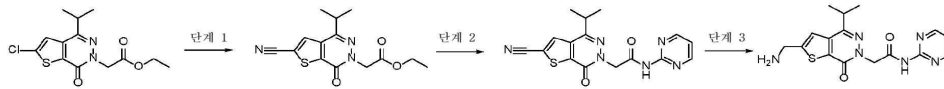


[1561]

[1562] LiHMDS(THF 중의 1 M, 0.39 ml, 0.39 mmol)를 0°C에서 THF(1 ml) 중의 에틸 2-[4-메틸-2-(메틸아미노)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]아세테이트(합성에 대해서는 화합물 118 참조)(50 mg, 178 μmol)와 옥사졸-2-아민(22 mg, 0.27 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 0°C에서 H_2O (1 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭한 후, H_2O (1 ml)로 희석하였다. 유기물을 EtOAc (3 x 1 ml)로 추출하고, 염수(3 x 1 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 40 mm x 10 μm ; 이동상: $[\text{물}(\text{NH}_4\text{HCO}_3) - \text{ACN}]$; B: 1% 내지 30%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. $Y = 33\%$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.52 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (q, $J = 5$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.86 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.74 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.82 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2.34 (s, 3H). LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320.1$.

[1563]

화합물 120. 2-[2-(아미노메틸)-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드



[1564]

[1565]

단계 1. 에틸 2-(2-시아노-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트. $Zn(CN)_2$ (887 μ l, 14.0 mmol), DPPF (352 mg, 0.64 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (291 mg, 0.32 mmol)을 25°C에서 DMF (20 ml) 중의 에틸 2-(2-클로로-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트 (중간체 D7, 2.0 g, 6.35 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 140°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 H_2O (20 ml)로 킨칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (석유 중의 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 52%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.73 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 1.35 - 1.16 (m, 9H).

[1566]

단계 2. 2-(2-시아노-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)-N-피리미딘-2-일-아세트아미드. LiHMDS (THF 중의 1 M, 4.32 ml, 4.32 mmol)를 N_2 하에 0°C에서 THF (6 ml) 중의 에틸 2-(2-시아노-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)아세테이트 (0.60 g, 1.96 mmol)와 피리미딘-2-아민 (280)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (8 ml)로 희석하고, EtOAc (3 x 8 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (8 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC (컬럼: Waters Xbridge BEH C18 250 x 50 mm x 10 μ m; 이동상: [물(NH_4HCO_3) - ACN]; B: 20% 내지 50%, 10분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 43%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.00 (s, 1H) 8.84 - 8.58 (m, 3H) 7.21 (t, J = 5 Hz, 1H) 5.23 (s, 2H) 3.45 - 3.36 (m, 1H) 1.27 (d, J = 7 Hz, 6H).

[1567]

단계 3. 2-[2-(아미노메틸)-7-옥소-4-(프로판-2-일)-6H,7H-티에노[2,3-d]피리다진-6-일]-N-(피리미딘-2-일)아세트아미드. 라니(Raney)-Ni (100 mg) 및 25% $NH_3 \cdot H_2O$ (1.74 ml, 11.3 mmol)을 N_2 하에 EtOH (10 ml) 중의 2-(2-시아노-4-이소프로필-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-6-일)-N-피리미딘-2-일-아세트아미드 (200 mg, 0.56 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고 H_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 (15 Psi) 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC (컬럼: Waters Xbridge Prep Obd C18 150 x 40 mm x 10 μ m; 이동상: [물(NH_4HCO_3) - ACN]; B: 10% 내지 40%, 8분)로 정제하고, 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. Y = 3%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.80 (br. s, 1H), 8.68 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.21 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7 Hz, 6H). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6 + D_2O$) δ 8.66 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.23 - 3.34 (m, 1H), 1.19 - 1.32 (m, 6H). LCMS (ESI): m/z [M+H] $^+$ = 359.1.

[1568]

예시적 화합물의 생물학적 활성

[1569]

본원에 기재된 어세이를 이용하여 본 개시내용의 화합물의 생물학적 활성을 측정하였다.

[1570]

PBMC IC₅₀ 측정 어세이. 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 NLRP3 활성화 시 IL-1 β 방출에 대한 본 개시내용의 화합물의 억제 활성을 시험하였다.

[1571]

프로토콜 A. 히스토파크(Histopaque)-1077(Sigma, 카탈로그 번호 10771) 상에서의 밀도 구배 원심분리로 버피 코트로부터 PBMC를 단리하였다. 단리된 세포를 96웰 플레이트의 웰에 시딩하고 지질다당류(LPS)와 함께 3시간 동안 인큐베이션하였다. 배지 교체 후, 본 개시내용의 화합물을 첨가하였고(웰당 단일 화합물), 상기 세포를 30분 동안 인큐베이션하였다. 그 다음, 상기 세포를 1시간 동안 ATP (5 mM) 또는 니게리신(nigericin) (10 μ M)으로 자극하였고, 추가 분석을 위해 웰로부터 세포 배양 배지를 채취하였다.

[1572]

IL-1 β 효소 연결 면역흡착 어세이(ELISA) Ready-SET-Go!(eBioscience 카탈로그 번호 88-7261-88)를 사용하여

상기 배지에서 IL-1 β 를 정량적으로 검출함으로써 배지 내로의 IL-1 β 의 방출을 측정하였다. 요약하건대, 제1 단계에서, 고친화성 결합 플레이트(Corning, Costar 9018 또는 NUNC Maxisorp 카탈로그 번호 44-2404)를 키트에 포함된 특이적 포획 항체(항-인간 IL-1 β 참조번호 14-7018-68)로 4°C에서 하룻밤 동안 코팅하였다. 그 후, 플레이트를 실온(rt)에서 1시간 동안 차단 완충제로 차단하였고, 완충제(0.05% Tween-20을 함유하는 PBS)로 세척한 후 단백질 표준물 및 배양 배지와 함께 인큐베이션하였다. 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, 플레이트를 세척하고, 키트에 포함된 바이오티닐화 검출 항체(항-인간 IL-1 β 바이오틴 참조번호 33-7110-68)와 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척하고, HRP-스트렙타비딘과 함께 실온에서 30분 동안 인큐베이션하고 다시 세척하였다. 색상이 나타날 때까지 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘-퍼옥시다제(TMB)를 첨가한 후에 신호가 발생되었고, 2 M H₂SO₄으로 반응을 중단시켰다. 마이크로플레이트 분광광도계(BioTek)를 이용하여 450 nm로 신호를 검출하였다. IL-1 β ELISA의 검출 범위는 2 내지 150 ng/ml이었다.

[1573] **프로토콜 B.** 히스토파크-1077(Sigma, 카탈로그 번호 10771) 상에서의 밀도 구배 원심분리로 버피 코트로부터 PBMC를 분리하였다. 분리된 세포를 96웰 플레이트의 웰에 시딩하고(280,000개 세포/웰) 지질다당류(LPS, 1 mg/ml 스톡 용액으로부터 1000배 희석된 1 μ g/ml)와 함께 3시간 동안 인큐베이션하였다. 본 개시내용의 화합물을 첨가하였고(웰당 단일 화합물), 상기 세포를 30분 동안 인큐베이션하였다. 그 다음, 상기 세포를 1시간 동안 ATP(100 mM 스톡 용액으로부터 20배 희석된 5 mM 최종 농도)로 자극하였고, 추가 분석을 위해 웰로부터 세포 배양 배지를 채취하였다.

[1574] HTRF®(CisBio 카탈로그 번호 62HIL1BPEH)를 사용하여 배지에서 IL-1 β 를 정량적으로 검출함으로써 배지 내로의 IL-1 β 의 방출을 측정하였다. 요약하건대, 세포 배양 상청액을, HTRF® 공여자 및 수용자로 표지된 항체를 함유하는 어세이 플레이트 내로 직접 분배하였다. 마이크로플레이트 분광광도계(BMG)를 이용하여 655 nm 및 620 nm에서 신호를 검출하였다. IL-1 β HTRF®의 검출 범위는 39 내지 6500 pg/ml이었다.

[1575] 그래프 패드 프리즘(Graph Pad Prism) 소프트웨어를 사용하여 IC₅₀ 값의 측정을 수행하였고, 본 개시내용의 화합물의 측정된 IC₅₀ 값은 하기 표 A에 표시되어 있다("++++"는 0.1 μ M 미만을 의미하고; "+++"는 0.1 μ M 이상 내지 1 μ M 미만을 의미하고; "++"는 1 μ M 이상 내지 3 μ M 미만을 의미하고; "+"는 3 μ M 이상 내지 10 μ M 미만을 의미하고; "-"는 10 μ M 이상 내지 50 μ M 미만을 의미한다). 이 결과는 본 개시내용의 화합물이 인플라마좀 활성화 시 IL-1 β 방출을 억제할 수 있음을 보여준다.

[1576] [표 A]

화합물 번호	PBMC IC ₅₀ , μM
1	++
2	+++
3	++
4	++
5	+++
6	+
7	+++
8	++++
9	+
10	+++
11	+++
12	++++
13	+
14	+
15	++++
16	++++
17	++++
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	++++
24	+++++
25	+++
26	++++
27	++++
28	++++
29	++++
30	++
31	+++
32	++++
33	++++
34	+++
35	++++
36	+++++
40	+++
42	++++
43	++++
46	+++
47	++++
50	+++
51	++++

화합물 번호	PBMC IC ₅₀ , μM
54	++++
55	++++
59	++++
60	++++
61	+++
62	++++
63	++++
64	++++
65	++++
66	++
67	++++
68	+++
69	++++
70	+
71	+++
72	++++
73	++++
74	+++
75	++++
76	++++
77	+++++
78	+++++
79	++++
80	++++
81	++++
82	++++
83	++++
84	++++
85	+++
86	++++
87	+++
88	++++
89	++++
90	++++
91	++++
92	++++
93	++++
94	+++++
95	++++
96	+
97	++
98	+++
99	++++

[1577]

화합물 번호	PBMC IC ₅₀ , μM
100	+++
101	+++
102	++++
103	+++
104	++++
105	++++
106	++++
107	+++
108	++
109	+++++
110	++

화합물 번호	PBMC IC ₅₀ , μM
111	++++
112	++++
113	+
114	++++
115	++++
116	+++
117	+++
118	+++
119	+++
120	+

[1578]

[1579] **균등물**

[1580] 본 개시내용의 하나 이상의 실시양태의 세부사항은 상기 설명에 기재되어 있다. 본원에 기재된 방법 및 물질과 유사하거나 균등한 임의의 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있을지라도, 바람직한 방법 및 물질이 기재되어 있다. 본 개시내용의 다른 특징, 목적 및 장점은 설명 및 청구범위로부터 자명해질 것이다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 문맥이 달리 명시하지 않은 한, 단수 형태는 복수 지시대상을 포함한다. 달리 정의되어 있지 않은 한, 본원에서 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술을 가진 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 같은 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에서 인용된 모든 특허 및 간행물은 참고로 포함된다.

[1581] 전술한 설명은, 단지 예시 목적으로만 제시되어 있으며, 본 개시내용을 개시된 정확한 형태로 제한하는 것으로 의도된 것이 아니고, 본 개시내용을 본 명세서에 첨부된 청구범위에 의해서만 제한하는 것으로 의도된다.